

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Sumario

Editorial

Edulcorantes artificiales: nuevamente en la controversia.
pág. 43

Artículos Originales

Tiroiditis de Riedel, una entidad fácilmente confundible con carcinoma anaplásico tiroideo.
pág. 45

Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome coronario agudo.
pág. 49

Evaluación de parámetros clínicos y de laboratorio relacionados con el diagnóstico de insulino resistencia.
pág. 53

Revisión sobre el uso de microRNA en la detección temprana de diabetes mellitus en caninos.
pág. 59

Summary

Editorial

Artificial sweeteners: once again in controversy
pp. 43

Original Article

Riedel's thyroiditis, an entity easily confused with anaplastic thyroid carcinoma.
pp. 45

Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with acute coronary syndrome.
pp. 49

Evaluation of clinical and laboratory parameters related to the diagnosis of insulin resistance.
pp. 53

Review on the use of microRNA in the early detection of diabetes mellitus in canines.
pp. 59

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

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

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

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

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

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

Los trabajos deben enviarse a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, a la dirección: Bernarda Morín 488, 3^{er} piso, Providencia, Santiago.

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

Suscripciones:

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

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

Dirección Postal Revista SOCHED

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

Tel: (56) - 02 - 2223 0386

(56) - 02 - 2753 5555

Fax: (56) - 02 - 2753 5556

E-mail: revendodiab@soched.cl

Producción

Editorial IKU Ltda.

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

Tel/Fax (2) 2212 63 84

E-mail: mcristina@editorialiku.cl

Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Traducción al inglés

Dr. Daniel Bunout Barnet

Secretaria

Srta. Jennifer Dixon Gatica

Comité Editorial Asesor

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

Comité Editorial Asesor Regional

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

Comité Editorial Asesor Internacional

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



Fundada el 4 de junio de 1958.

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

Directorio 2016 - 2018

Presidente

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Past Presidente

Dr. Jorge Sapunar Z.

Vicepresidente

Dr. Pedro Pineda B.

Secretaria General

Dra. Erika Díaz V.

Tesorero

Dr. José Miguel Domínguez R-T.

Directores

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

Invitada

Dra. Jocelyn Cortés R. (Representante Becados)

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

Comité Científico

Comité de Investigación

Comité de Ética

Comité de Socios

Comité de Docencia

Comité de Página Web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaria de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

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

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

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

Contenido

Editorial

Edulcorantes artificiales: nuevamente en la controversia.
Francisco Pérez B.

43

Artículos Originales

Tiroiditis de Riedel, una entidad fácilmente confundible con carcinoma anaplásico tiroideo.

Ana Alberca P., Aurora Gil R., Fernando Martínez P., Paloma Núñez G., Juan Sánchez F., Rafael Picón R., Isabel María De Lara S., Pedro Montero P. y Jesús Martín F.

45

Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome coronario agudo.

Carolina San Martín G., Victoria Novik A., Alejandra Cereceda C., Daniela Bustos R., Tania Hadwa F., Javiera Opazo B. y Daniela Rojas C.

49

Evaluación de parámetros clínicos y de laboratorio relacionados con el diagnóstico de insulino resistencia.

A. Verónica Araya, Maritza Garrido, Egardo Caamaño, Carmen Romero y Jaime Poniachik

53

Revisión sobre el uso de microRNA en la detección temprana de diabetes mellitus en caninos.

Franco González V., Camilo Gálvez, Javiera Marín C., Matías Maturana M., Macarena Matus De La Parra C., Sofía Matus R., Gabriela Winkler M. y Sergio Bucarey V.

59

Ética, Humanismo y Sociedad

Un libro sin éxito editorial.
José Carlos Bermejo

63

Historia de la Endocrinología

Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910).
Francisco Pérez B.

65

Comentarios de Literatura Destacada

Gilberto González V. y Gabriel Cavada Ch.

66

Obituario

Dr. Pablo Atria Ramírez.

68

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

69

Instrucciones a los Autores

70

Content

Editorial

Artificial sweeteners: once again in controversy
Francisco Pérez B.

43

Original Articles

Riedel's thyroiditis, an entity easily confused with anaplastic thyroid carcinoma.

Ana Alberca P., Aurora Gil R., Fernando Martínez P., Paloma Núñez G., Juan Sánchez F., Rafael Picón R., Isabel María De Lara S., Pedro Montero P. and Jesús Martín F.

45

Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with acute coronary syndrome.

Carolina San Martín G., Victoria Novik A., Alejandra Cereceda C., Daniela Bustos R., Tania Hadwa F., Javiera Opazo B. and Daniela Rojas C.

49

Evaluation of clinical and laboratory parameters related to the diagnosis of insulin resistance.

A. Verónica Araya, Maritza Garrido, Egardo Caamaño, Carmen Romero and Jaime Poniachik

53

Review on the use of microRNA in the early detection of diabetes mellitus in canines.

Franco González V., Camilo Gálvez, Javiera Marín C., Matías Maturana M., Macarena Matus De La Parra C., Sofía Matus R., Gabriela Winkler M. and Sergio Bucarey V.

59

Ethics, Humanism and Society

A book without success editorial.
José Carlos Bermejo

63

History of Endocrinology

Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910).
Francisco Pérez B.

65

Comments Outstanding Literature

Gilberto González V. y Gabriel Cavada Ch.

66

Obituary

Dr. Pablo Atria Ramírez.

68

Calendar of courses, Symposia and Meetings

69

Instructions to Authors

70

Edulcorantes artificiales: nuevamente en la controversia

Artificial sweeteners: once again in controversy

Los edulcorantes artificiales han mostrado ser seguros desde el punto de vista toxicológico y han copado una parte importante de los productos denominados *light* o bajos en calorías.

Su consumo es cada día mayor y su utilización se ha expandido en diferentes formatos de alimentos, más allá de las clásicas bebidas de fantasía, ingresando fuertemente a la industria de panificación, por ejemplo.

Durante este mes de abril, en una de las sesiones de la Endocrine Society (Orlando, USA), una de las ponencias ha vuelto a colocar este tema en el tapete.

El grupo de la Universidad George Washington, liderados por Sen Sabyasachi, mostró resultados de experimentos realizados en linaje de stem cells las cuales en un período de 12 días se diferenciaron a adipocitos cuando fueron estimuladas con concentraciones de 0,2 milimolar de sucralosa, uno de los edulcorantes más utilizados por la población mundial. El estudio también mostró que a altas dosis esta diferenciación hacia adipocitos era mayor. Este enfoque ha sido bastante novedoso, tanto por el modelo utilizado, como por las dosis iniciales de sucralosa que se aproximan muchísimo a lo normalmente utilizado y detectado en plasma humano.

Sin embargo, la segunda aproximación que los autores realizan con biopsias de grasa abdominal obtenida de ocho individuos (cuatro de peso normal y cuatro obesos) declarados como consumidores de edulcorantes (principalmente de sucralosa) mostraron según los autores un incremento en el transporte de glucosa en las células y una sobreexpresión de genes ligados a adipogénesis comparado con las biopsias provenientes de individuos no consumidores habituales de edulcorantes artificiales. Además, de una mayor expresión de los receptores del sabor dulce (STR: sweet taste receptors) en tejido adiposo.

El trabajo presentado ha llamado mucho la atención, dada las repercusiones que este podría tener en diabetes y obesidad.

No obstante, a pesar de que los experimentos realizados muestran un efecto claro y están apoyados por una sólida base experimental, la aproximación que realizan los autores desde el ensayo *in vitro*, hasta el estudio *in vivo* (biopsias) podría tener algunos factores confundentes que no aparecen bien descritos tales como duración de la obesidad y una serie de otros factores que podrían condicionar la constitución del tejido adiposo (ejercicio físico, tabaquismo, etc.).

A pesar de ello, este trabajo ha impactado tanto en la comunidad científica, como el presentado en el año 2014 del grupo de Suez et al. que mostró cambios en la microbiota intestinal con el uso de edulcorantes artificiales (sacarina en ese caso) lo que hace pensar que siendo su uso seguro desde la perspectiva toxicológica, queda mucho por investigar respecto a su impacto en el metabolismo.

Dr. Francisco Pérez
Editor

Referencia bibliográfica

1. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. 2014. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature 514 (7521): 181-6.

Tiroiditis de Riedel, una entidad fácilmente confundible con carcinoma anaplásico tiroideo

Ana Alberca P.¹, Aurora Gil R.², Fernando Martínez P.², Paloma Núñez G.³, Juan Sánchez F.⁴, Rafael Picón R.⁵, Isabel María De Lara S.⁶, Pedro Montero P.⁷ y Jesús Martín F.⁸

Riedel's thyroiditis, an entity easily confused with anaplastic thyroid carcinoma

Introduction: Riedel's thyroiditis is a thyroid inflammation with invasive fibrosis. **Case report:** Female 84 years old, studied by dysphagia to liquids and dysphonia, with cervical mass poorly demarcated and immobile. Computed Tomography (CT) showed tumor that diverted the trachea and esophagus compressed. Fine Needle Aspiration (FNA) obtained cells with atypia. Thyroidectomy was performed, appreciating a stony tumor which included the right recurrent laryngeal nerve. Given the high suspicion of thyroid malignancy tracheostomy it was performed. The pathology report as fibrosing Riedel thyroiditis. **Discussion:** This is the less common type of chronic thyroiditis. Etiology is unknown. The normal thyroid parenchyma is replaced by fibrous connective tissue. Clinically usually a hard mass, fast growing, why is confused with thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. It's more common in women and is usually bilateral. The CT or MRI (Magnetic Resonance Imaging) help assess the extent. Puncturing the mass could give us the diagnosis but is often difficult. Treatment to relieve symptoms or rule out malignancy is surgery. The prognosis is usually good. **Conclusions:** Riedel's thyroiditis is an entity with histopathologic diagnosis essential.

Key words: Thyroiditis, Riedel, Anaplastic carcinoma.

¹MIR 4º año Cirugía General y Ap. Digestivo. Hospital General de Ciudad Real.
²Adjunto del Servicio Cirugía General y Ap. Digestivo. Hospital General de Ciudad Real.
³Residente 3º año; Cirugía General y Ap. Digestivo. Hospital General de Ciudad Real.
⁴Residente 2º año; Cirugía General y Ap. Digestivo. Hospital General de Ciudad Real.
⁵Residente 1º año; Cirugía General y Ap. Digestivo. Hospital General de Ciudad Real.
⁶Residente 3º año; Anatomía Patológica. Hospital General de Ciudad Real.
⁷Residentes 1º año; Anatomía Patológica. Hospital General de Ciudad Real.
⁸Jefe de Servicio Cirugía General y Ap. Digestivo. Hospital General de Ciudad Real. Profesor de la Universidad de Ciudad Real.

Correspondencia:

Ana Alberca Páramo
 C/Santa Cruz de Mudela Nº 1 Bloque 7, 3º B 13005
 Ciudad Real. Teléfono: 926-278000 (extensión 79183)
 alpaa2500@gmail.com

Recibido: 02-10-2016

Aceptado: 22-12-2016

Introducción

La tiroiditis de Riedel es una inflamación tiroidea caracterizada por una fibrosis invasiva que destruye la glándula tiroidea extendiéndose hacia estructuras adyacentes del cuello¹.

El diagnóstico se realiza con ecografía que muestra masa hipodensa e hipoecoica que reemplaza el tejido tiroideo normal. La tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) muestran hallazgos de fibrosis y en la gammagrafía con yodo 131 aparece como una glándula irregular con baja o nula captación².

Caso clínico

Paciente mujer, de 84 años de edad, estudiada por el Servicio de Otorrinolaringología por disfagia para líqui-

dos y disfonía de meses de evolución. Ingresó en dicho servicio por disnea. A la exploración física se evidenciaba una tumoración cervical mal delimitada, inmóvil con maniobras deglutorias y sin apreciarse adenopatías cervicales.

En la tomografía computarizada se apreciaba una tumoración heterogénea sobre el lóbulo tiroideo derecho que producía una desestructuración del mismo, provocando desviación de la tráquea hacia la izquierda, y comprimiendo el esófago. Se realizó punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada ecográficamente (Figura 1) del nódulo, obteniendo células con atipia de significado indeterminado, aunque insuficientes para indicar que la lesión fuese maligna.

La paciente presentaba función tiroidea, inmunoglobulinas G, A y M, alfa y beta globulinas en rangos de normalidad.

Artículo Original

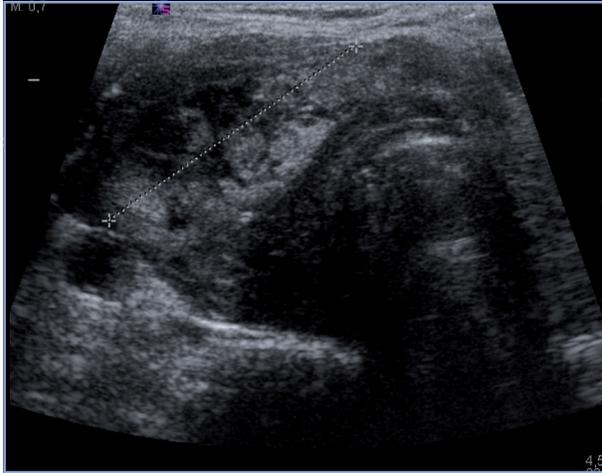


Figura 1. TC cervical con masa infiltrante subglótica de que se extiende a tejidos extralaringeos afectando a músculos infratiroides derechos proximales, lóbulo tiroideo derecho y espacio prevertebral con pérdida de plano graso de separación con esófago proximal. No se visualizan adenopatías cervicales.

Ante dichos hallazgos y la clínica de la paciente se decidió la realización de una intervención quirúrgica programada.

Durante la intervención quirúrgica se apreció una tumoración pétreo de tiroides, que ocupaba el lóbulo tiroideo derecho y que se encontraba adherida al paquete yugulo carotideo, esófago y tráquea. Dicha lesión englobaba al nervio recurrente derecho. Se realizó una tiroidectomía total con preservación del nervio laríngeo recurrente izquierdo y glándula paratiroidea superior derecha. Ante estos hallazgos encontrados y la sospecha de

una probable neoplasia tiroidea indiferenciada se realizó una traqueostomía durante el mismo acto quirúrgico.

Las secciones microscópicas estudiadas en el lóbulo derecho exclusivamente muestran un parénquima tiroideo infiltrado por un tejido fibrocolágeno acompañado de un infiltrado inflamatorio constituido principalmente por linfocitos y algunas células plasmáticas, sin evidencia de formación de folículos linfoides. El parénquima tiroideo conservado presenta focos de atrofia folicular tiroidea. Además, dicha fibrosis e inflamación se extiende a tejido adiposo y muscular estriado adyacente. El lóbulo izquierdo no presenta alteraciones histopatológicas significativas (Figura 2); siendo todo ello compatible con el diagnóstico de tiroiditis fibrosante de Riedel con afectación unilateral (lóbulo tiroideo derecho).

La paciente fue dada de alta posteriormente con una clínica de hipocalcemia transitoria.

Discusión

Bernard Riedel describió por primera vez la tiroiditis que lleva su nombre en 1883 como un proceso fibroinflamatorio asociado a infiltración tiroidea³⁻⁵. En un principio esta patología fue confundida con un carcinoma indiferenciado que tras la cirugía se recuperó⁶.

Inicialmente se pensaba que se trataba de una etapa terminal de la tiroiditis de Hashimoto o de la tiroiditis granulomatosa crónica⁶.

La tiroiditis de Riedel se cataloga dentro de un grupo de trastornos idiopáticos conocidos como fibroesclerosis inflamatoria⁷; siendo el tipo de tiroiditis crónica menos frecuente⁶.

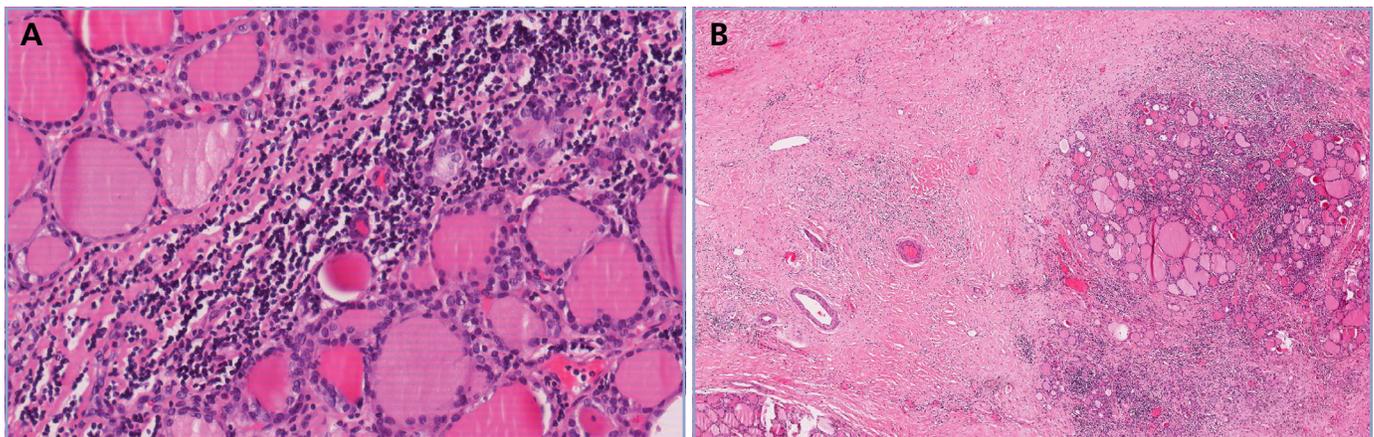


Figura 2. A: Se observan folículos tiroideos del parenquima normal con un área adyacente de inflamación crónica linfoplasmocitaria infiltrante. 20x H-E. **B:** Se observan un área de fibrosis colágena e inflamación crónica linfoplasmocitaria sin folículos linfoides, infiltrando el parenquima tiroideo y atrofiando focalmente. 0.9x H-E.

Se desconoce su etiología⁸, aunque se cree que es la manifestación local de una enfermedad sistémica⁹. No existe evidencia de que su origen se deba a un proceso autoinmune, aunque presente células mononucleares, vasculitis dentro del tejido fibroso y anticuerpos antitiroideos elevados¹⁰. Estudios recientes han demostrado que es probable que la inmunoglobulina G4 participe en la etiología de dicha enfermedad^{11,12}.

Este tipo de tiroiditis infrecuente está caracterizado por la inflamación severa y el reemplazo del parénquima tiroideo normal por un infiltrado de tejido conectivo fibroso que destruye parcialmente la glándula tiroidea¹ y se disemina más allá de la cápsula tiroidea a estructuras adyacentes del cuello⁸. Puede incluso afectar a las glándulas paratiroides¹³. Esta enfermedad presenta una incidencia del 0,06% de todas las cirugías tiroideas^{8,14}.

No afecta nunca a piel ni ganglios linfáticos¹⁵. Clínicamente se presenta como una masa de rápido crecimiento, consistencia dura, que comprime estructuras cercanas: nervios, tráquea, esófago y produce dolor, disnea y disfagia¹⁶.

La mayoría de los pacientes (64%) con tiroiditis de Riedel son eutiroideos^{7,8}, el 32% de los casos presentan hipotiroidismo y sólo el 4% presentaban hipertiroidismo¹⁷.

Es más frecuente en el género femenino (siendo 4 veces más frecuente que en el sexo masculino)¹⁸, entre los 23 y 77 años de edad. En la mayoría de los casos la enfermedad es bilateral^{7,18}.

El diagnóstico clínico es difícil porque se asemeja a una neoplasia o una variante fibrosa de la tiroiditis de Hashimoto⁴, no presentando una clínica característica. Suelen manifestarse como una patología tiroidea maligna con bocio de crecimiento rápido, indoloro y duro (consistencia pétrea). Se manifestará como dolor, presión en la región anterior tiroidea, disfagia y disfonía^{6,19}. Puede producir hipoparatiroidismo al afectar a las glándulas paratiroides¹³. Se han descrito neumonía obstructiva y síndrome de vena cava en los casos en los que se extiende más allá del tiroides²⁰.

El diagnóstico diferencial de esta patología es extremadamente difícil, porque tanto su forma de presentación como las imágenes que muestran sugieren malignidad y, por tanto, deberán diferenciarse del cáncer tiroideo como el folicular, el papilar, el de células de Hurthle y el anaplásico^{3,18}, así como de la tiroiditis de Hashimoto que también muestra fibrosis difusa¹.

La mayoría de estos pacientes suelen presentar valores de TSH normales, aunque entre 25-32% presentarán hipotiroidismo subclínico secundario a la fibrosis del parénquima que provocará una destrucción del mismo²⁰. Hasta el 66% de los pacientes pueden presentar autoanticuerpos elevados, aunque en menor número que si se tratase de una tiroiditis de Hashimoto²⁰.

Se suelen solicitar niveles de calcio y fósforo para la evaluación de un posible hipoparatiroidismo²¹.

La TC nos facilita información acerca de la extensión de la fibrosis, la compresión de la tráquea y/o esófago, mostrando además un tiroides hipodenso que invade tejidos cercanos²².

La RM muestra imágenes tiroideas normales o hiperintensidad homogénea o heterogénea. La intensidad de la señal puede modificarse con respecto al grado de inflamación de la tiroiditis¹², así pues, una tiroiditis con tejido fibroso maduro se verá hipointensa en T1 y T2 pues se asocia a la hipocelularidad y al estroma rico en colágeno. Y la fibrosis inmadura con pocas fibras de colágeno, numerosos fibroblastos y células endoteliales, puede presentar hiperintensidad heterogénea en T2 que varía según el grado de vascularización⁵.

En el PET se verá un aumento del metabolismo glucídico en la glándula tiroidea, resultado de la inflamación producida por los linfocitos, células plasmáticas y la proliferación de los fibroblastos²³. Se considera el PET útil para la evaluación de la actividad de la enfermedad y de la respuesta de los pacientes al tratamiento con corticoides¹.

En EE. UU. se considera que la herramienta fundamental para el diagnóstico de esta entidad es la citología previa tiroidea, aunque por regla general no se obtienen datos concluyentes, como ocurre en nuestro caso¹.

Microscópicamente en un estado inicial se encuentra intensa infiltración de linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos; conforme evoluciona dicha patología se aprecia infiltración del tiroides con tejido fibroso denso hialinizado con pocos linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos y casi desaparecen los folículos tiroideos. La fibrosis se extiende más allá del tiroides englobando tejido adiposo, muscular, vasos y nervios, pudiendo, además, infiltrar las glándulas paratiroides, la tráquea y el esófago⁹.

El tratamiento de la tiroiditis dependerá de los síntomas presentados por el paciente y deberemos descartar una entidad tumoral, aunque a veces es imposible⁶.

No existen ensayos clínicos sobre la eficacia de la terapia médica, debido a la rareza de esta patología. Ante infiltración, fibrosis y destrucción de zonas adyacentes se puede administrar glucocorticoides que inducen el reblanqueamiento de la masa y la disminución de su tamaño²⁴.

También se ha usado el tamoxifeno para la reducción de hasta el 50% del tamaño del bocio, quizás el mecanismo se deba a la reducción de la proliferación de fibroblastos mediada por las citoquinas¹⁸.

En casos en los que los tratamientos médicos previos no tengan efecto se usará el rituximab intravenoso que mejora los síntomas de compresión y disminuye la masa tiroidea²⁵.

El tratamiento para aliviar la compresión traqueal o

Artículo Original

esofágica, o para descartar malignidad, es la cirugía des-compresiva^{4,6,26}.

Si la enfermedad afecta únicamente a un lóbulo, es decir es unilateral, el tratamiento sería la lobectomía o incluso la resección del istmo en cuña. Ante procesos bilaterales se recomienda la tiroidectomía total, aunque la disección de la zona es peligrosa, pudiéndose dañar estructuras importantes como la tráquea, la vaina carotídea y los nervios laríngeos recurrentes^{6,27}.

El pronóstico suele ser bueno, pues es una patología autolimitada, aunque se describen tanto la remisión espontánea como la progresión crónica²⁶.

La mortalidad de esta enfermedad se atribuye a complicaciones secundarias como trombosis del seno venoso cerebral, la neumonía recurrente secundaria por compresión bronquial, el laringoespasma y la compresión traqueal que puedan requerir tratamiento quirúrgico urgente²⁸.

Conclusiones

La tiroiditis de Riedel es una entidad poco frecuente e indiferenciable de una patología tiroidea maligna hasta el diagnóstico anatomopatológico.

Referencias bibliográficas

- Pi GY, Lee YS, Hong SW, Chang HS, Park CS. 2012. A case of Riedel's thyroiditis. *J Korean Surg Soc* 82 (5): 317-20.
- Emch TM, Miller MA. 2004. Riedel's thyroiditis. *Appl Radiol* 33: 33-6.
- Rose E, Royster HP. 1961. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel struma). *JAMA* 176: 224-6.
- Zakeri H, Kashi Z. 2011. Variable Clinical Presentations of Riedel's Thyroiditis: Report of Two Cases. Hindawi Publishing Corporation. *Case Reports in Medicine* 709264: 3.
- Riedel BM. 1896. Diechrnische, zur Bildung eiseharter Tumoren fuhrende Entzündung de Schilddruse. *Verh Dtsch Ges Chir* 24: 101-5.
- Hendrick JW. 1956. Diagnosis and treatment of thyroiditis. *Ann Surg* 144 (2): 176-87.
- Bhutia CT, Das D. 2014. Riedel's Thyroiditis in an Elderly Male Patient: A Rare Entity. *J Clin Diagn Res* 8 (10): FD24-5.
- González López S, Suárez Núñez E. 2005. Tiroiditis de Riedel. Presentación de un caso. *Acta Médica Grupo Ángeles* 3 (2): 99-101.
- LiVolsi VA. 1990. Fibrosis in the thyroid. *Surgical pathology of the thyroid*. 5: 98.
- Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. 1994. Riedel's thyroiditis: an autoimmune or primary fibrotic disease? *J Intern Med* 235: 271-4.
- Comings DE, Skubi KB, Van Eyes J, Motulsky AG. 1967. Familial multifocal fibrosclerosis. *Ann Intern Med* 66: 884-92.
- Papi G, LiVolsi VA. 2004. Current concepts on Riedel thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 121 (Suppl): S50-63.
- Lo JC, Loh KC, Rubin AL, Cha I, Greenspan FS. 1998. Riedel's thyroiditis presenting with hypothyroidism and hypoparathyroidism: dramatic response to glucocorticoid and thyroxine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48: 815-8.
- Wan SK, Chan JK, Tang SK. 1995. Paucicellular variant of anaplastic thyroid carcinoma: a mimic of Riedel's thyroiditis. *American Journal of Clinical Pathology* (105); 4: 388-93.
- De Boer, van Coevorden F, Wiersinga WM. 1992. A rare case of Riedel's thyroiditis, 6 years after retroperitoneal fibrosis: two diseases with one pathogenesis? *Neth J Med* 40: 190-6.
- Rodríguez I, Ayala E, Caballero C, De Miguel C, Matias-Guiu X, Cubilla A, et al. 2004. Solitary fibrous tumor of the thyroid gland: report of seven cases. *Am J Surg Pathol* 128: 87-9.
- Schwaegerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB. 1988. Riedel's thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 90: 715-22.
- Few J, Thompson NW, Angelos P, Simeone D, Giordano T, Reeve T. 1996. Riedel's thyroiditis: treatment with tamoxifen. *Surgery* 120: 993-8.
- Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. 2010. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62: 1312-8.
- Schwaegerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB. 1988. Riedel's thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 90: 715-22.
- Chopra D, Wool MS, Crosson A, Sawin CT. 1978. Riedel's struma associated with subacute thyroiditis, hypothyroidism, and hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 46: 869-71.
- Ozbayrak M, Kantarci F, Olgun DC, Akman C, Mihmanli I, Kadioglu P. 2009. Riedel thyroiditis associated with massive neck fibrosis. *J Ultrasound Med* 28: 267-71.
- Drieskens O, Blockmans D, Van den Bruel A, Mortelmans L. 2002. Riedel's thyroiditis and retroperitoneal fibrosis in multifocal fibrosclerosis: positron emission tomographic findings. *Clin Nucl Med* 27: 413-5.
- Vaidya B, Harris PE, Barrett P, Kendall-Taylor P. 1997. Corticosteroid therapy in Riedel's thyroiditis. *Postgrad Med J* 73: 817-9.
- Levy JM, Hasney CP, Friedlander PL, Kandil E, Occhipinti EA, Kahn MJ. 2010. Combined mycophenolate mofetil and prednisone therapy in tamoxifen- and prednisone-resistant Riedel's thyroiditis. *Thyroid* 20: 105-7.
- Viel Martínez JM, Agut Fuster MA, Grau Alario E, del Campo Biosca JF, Agulles Fornés MJ, Ferrer Rodríguez A, et al. 2003. Tiroiditis de Riedel: a propósito de un caso de evolución letal. *Acta Otorrinolaringol Esp* 54: 465-9.
- Lahey FH. 1934. Thyroiditis. *Surg Gynec & Obst* 60: 969.
- Hennessey JV. 2011. Clinical review: Riedel's thyroiditis: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 3031-41.

Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome coronario agudo

Carolina San Martín G.¹, Victoria Novik A.^{1,2}, Alejandra Cereceda C.³, Daniela Bustos R.³, Tania Hadwa F.³, Javiera Opazo B.³ y Daniela Rojas C.³

Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with acute coronary syndrome

Introduction: Subclinical hypothyroidism (SH) is characterized by elevation of thyroid stimulating hormone (TSH) with normal free thyroxine (FT4). SH has been associated with cardiovascular risk factors (CVRF) such as increased blood pressure, lipid level and atherosclerosis; however, its association with coronary heart disease is controversial. **Objectives:** The primary objective was to know the prevalence of SH in patients with acute coronary syndrome (ACS) in 3 hospitals of the Viña del Mar-Quillota Health Service. The secondary objective was to know the prevalence of CVRF in patients with SH and euthyroidism. **Material and Method:** A cross-sectional study that included patients admitted for ACS. CVRF and thyroid hormone levels were recorded. **Results:** Of the 81 patients recruited, 11 (13.6%) had SH. AHT was present in 68.3% of euthyroid and 90.9% of SH ($p = 0.16$). 55% of euthyroid and 63.6% of SH had dyslipidemia ($p = 0.74$). Overweight or obesity was found in 76.6% of euthyroid and 54.5% of SH ($p = 0.15$). The median CVRF was 3 (IQR 2-4) in euthyroid and 3 (IQR 3-4) in SH ($p = 0.78$). **Conclusions:** The prevalence of SH in patients with ACS was not higher than that reported in the general population and there were no differences in CVRF between SH and euthyroid. We require prospective cohort studies with a larger sample size to establish incidence and risk of adverse cardiovascular outcomes in SH.

Key words: Thyroid Hormones, Subclinical hypothyroidism, Cardiovascular Diseases, Acute Coronary Syndrome.

¹Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.
²Endocrinología, Escuela de Medicina, Universidad Andrés Bello, sede Viña del Mar, Chile.
³Escuela de Medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile.

Financiamiento: Sin financiamiento externo.
 Conflicto de intereses: Sin conflictos de interés.

Correspondencia:

Dra. Carolina San Martín G.
 Agua Santa 807, Viña del Mar, Chile.
 Teléfono: +56-996289590
 carolina.sanmartin.garcia@gmail.com

Recibido: 23-01-2017
 Aceptado: 14-03-2017

Introducción

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es un desorden caracterizado por la elevación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) sobre el límite superior de referencia con tiroxina libre (T4L) normal¹.

La prevalencia del HSC es relativamente alta y varía entre un 4-20%², siendo su causa más frecuente la tiroiditis de Hashimoto (60-80%)^{2,3}.

Diversos estudios han planteado la relación existente entre el HSC y la enfermedad cardiovascular⁴⁻⁸. El HSC se ha asociado a factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como aumento de las cifras de presión arterial^{9,10}, colesterol total (CT), colesterol LDL (C-LDL), apolipoproteína B (ApoB) y triglicéridos (TG)^{11,12} y tendría impacto en todos los componentes del síndrome metabólico^{13,14}. A nivel

cardíaco se ha asociado con alteraciones en la estructura miocárdica y disfunción del ventrículo izquierdo (VI)¹⁵⁻¹⁷, enfermedad coronaria e infarto agudo al miocardio¹⁸⁻²².

El objetivo primario de este estudio fue conocer la prevalencia de HSC en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) en 3 hospitales del Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota (SSVQ). El objetivo secundario fue conocer la prevalencia de FRCV conocidos y comparar su presencia en pacientes con HSC y eutiroidismo.

Material y Método

Se realizó un estudio de corte transversal que incluyó a todos los pacientes ingresados con el diagnóstico de SCA durante el período comprendido entre el 9 de marzo

Artículo Original

y el 30 de abril del año 2015 en los hospitales Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, San Martín de Quillota y de Quilpué pertenecientes al SSVQ.

Previo firma de consentimiento informado, los datos fueron obtenidos de la ficha clínica de los pacientes y se registraron las siguientes variables: edad, sexo, tipo de SCA, índice de masa corporal (IMC), antecedentes de hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sedentarismo, tabaquismo e hipotiroidismo (Tabla 1). Se consideraron FRCV la HTA, dislipidemia, DM2, sedentarismo e $IMC > 24,9 \text{ Kg/m}^2$.

Se midieron niveles de TSH y T4 total o T4L según disponibilidad de cada hospital en caso de ausencia de dicho registro en los últimos 6 meses. En todos los hospitales la técnica de procesamiento de la muestra fue inmunoluminiscencia y se aceptó como nivel normal aquel valor dentro del rango de referencia informado por cada laboratorio.

Se definió hipotiroidismo como la presencia de un nivel de TSH aumentado con niveles de T4 total o T4L bajos e HSC como TSH aumentada con niveles de T4 total o T4L dentro de rangos normales. Los pacientes con diagnóstico conocido de hipotiroidismo se catalogaron como hipotiroideos aún con TSH y T4 total o T4L dentro de los valores de referencia. Se definió hipertiroidismo como la disminución de TSH con T4 total o T4L elevadas e hipertiroidismo subclínico como TSH baja con niveles de T4 total o T4L normales.

Se consideraron como hipertensos, dislipidémicos y diabéticos a aquellos pacientes con diagnóstico previo al ingreso o que durante la hospitalización fueran pesqui-sados. Se clasificaron a los pacientes según su IMC de

acuerdo a los criterios establecidos por la OMS²³. Se definió como sedentario a aquel paciente que no realizaba actividad física o que esta era menor a 45 min 3 veces por semana de ejercicio aeróbico o caminata y se consideró como fumador al paciente con hábito presente o suspendido al momento del ingreso.

Las variables numéricas se presentan como promedio \pm desviación estándar (DS) o mediana (RIC) y las categóricas como número de casos y porcentajes. Para realizar las comparaciones entre grupos se utilizó el test exacto de Fisher y la prueba de Mann-Whitney considerándose significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA para Mac versión 12.0.

Resultados

El total de pacientes reclutados en este estudio fue 81. De ellos, 30 (37%) ingresaron al Hospital San Martín de Quillota, 19 (23,5%) al Hospital de Quilpué y 32 (39,5%) al Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar. Del total de pacientes, 50 (61,7%) eran de sexo masculino. Las edades fluctuaron entre los 18 y 90 años con una media de $62,9 \pm 14,4$ años.

Según el tipo de SCA, 18 (22,2%) correspondieron a angina inestable, 41 (50,6%) a infarto agudo al miocardio sin supradesnivel del ST y 22 (27,2%) a infarto agudo al miocardio con supradesnivel del ST.

Del total de pacientes, 61 (75,3%) tenían HTA, 47 (58%) dislipidemia, 27 (33,3%) DM2, 47 (58%) eran fumadores y 70 (86,4%) sedentarios (Tabla 1).

En relación a patología tiroidea, 6 pacientes (7,4%) tenían el diagnóstico previo de hipotiroidismo y se encontraban en tratamiento. Según las mediciones de TSH y T4 total o T4L, 3 (3,7%) tenían hipotiroidismo no diagnosticado, 11 (13,6%) HSC y 1 (1,2%) hipertiroidismo subclínico. Ningún paciente presentó hipertiroidismo (Figura 1).

En relación al IMC de la muestra, el promedio fue de $27,5 \pm 3,8 \text{ Kg/m}^2$ con 45 (55,6%) pacientes con sobrepeso, 20 (24,7%) con normopeso, 13 (16%) con obesidad grado I y 3 (3,7%) con obesidad grado II. Ningún paciente presentó bajo peso ni obesidad grado III.

La HTA se encontró en el 68,3% de los pacientes eutiroideos y en el 90,9% de los HSC ($p = 0,16$). El 55% de los pacientes eutiroideos y el 63,6% de los pacientes con HSC tenían dislipidemia ($p = 0,74$). La presencia de sobrepeso u obesidad se encontró en el 76,6% de los eutiroideos y en el 54,5% de los HSC ($p = 0,15$). La DM2 estaba presente en el 35% de los eutiroideos y en el 18,1% de los HSC ($p = 0,48$).

La mediana de FRCV fue 3 (RIC 2-4) en pacientes eutiroideos y 3 (RIC 3-4) en pacientes con HSC ($p = 0,78$).

Tabla 1. Características de los pacientes con SCA

n total	81
Edad (años) promedio \pm DS	62,9 \pm 14,4
Sexo (masculino/femenino)	50/31
IMC (Kg/m ²) promedio \pm DS	27,5 \pm 3,8
Tipo de SCA	
Angina inestable	18 (22,2%)
IAM sin SDST	41 (50,6%)
IAM con SDST	22 (27,2%)
Hipertensión arterial	61 (75,3%)
Dislipidemia	47 (58%)
Diabetes Mellitus tipo 2	27 (33,3%)
Tabaquismo	47 (58%)
Sedentarismo	70 (86,4%)
Hipotiroidismo	6 (7,4%)

SCA: Síndrome coronario agudo. IMC: Índice de masa corporal. IAM: Infarto agudo al miocardio. SDST: Supradesnivel del segmento ST.

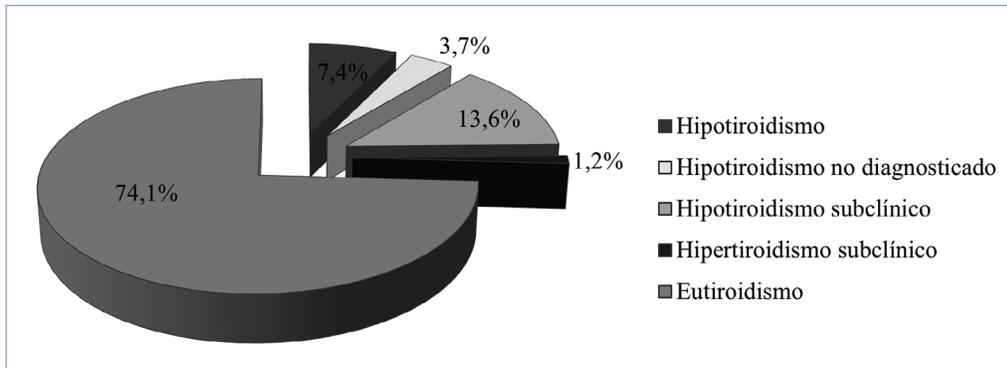


Figura 1. Distribución de la disfunción tiroidea en los pacientes con SCA. SCA: Síndrome coronario agudo.

Discusión

El HSC se caracteriza por la elevación de la TSH con T4L normal¹. Su prevalencia es relativamente alta y varía entre un 4-20% en la población adulta con predominio en mujeres, adultos mayores y áreas suficientes de yodo². La causa más frecuente, al igual que en el hipotiroidismo, es la tiroiditis de Hashimoto (60-80%)^{2,3}.

Las hormonas tiroideas tienen un efecto conocido a nivel cardíaco y en la vasculatura por lo que, el impacto del HSC en el sistema cardiovascular, se ha convertido en un tema importante de investigación. Existen estudios que han planteado la relación existente entre el HSC y la enfermedad cardiovascular⁴⁻⁸ señalando al primero como un potencial factor de riesgo modificable. Sin embargo, no existe aún evidencia suficiente para recomendar el tratamiento del HSC en términos de prevención de enfermedad cardiovascular^{4,5,24}.

Los mecanismos propuestos por los que el HSC aumentaría el riesgo cardiovascular son variados e incluyen alteraciones en el metabolismo lipídico, disfunción del VI, aumento de la resistencia vascular sistémica y rigidez arterial, disfunción endotelial, alteraciones en la hemostasia y aterosclerosis²⁵.

El HSC se ha asociado a un aumento de las cifras de presión arterial^{9,10}, alteraciones en el perfil lipídico^{11,12} y síndrome metabólico^{13,14}. A nivel cardíaco se ha asociado a alteraciones en la estructura miocárdica y función del VI¹⁵⁻¹⁷, enfermedad coronaria e infarto agudo al miocardio¹⁸⁻²². Algunos estudios han demostrado que el HSC aumenta el riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas^{6,19,26}, mientras otros no han encontrado asociación^{27,28}. Por otra parte, un estudio concluyó que la presencia de HSC tras la admisión por enfermedad cardíaca aguda aumenta 3,6 veces el riesgo de mortalidad cardiovascular y 2,3 veces el riesgo de mortalidad por todas las causas²⁹.

En nuestro estudio, reportamos una prevalencia de HSC en los pacientes con SCA de un 13,6%, cifra no superior a la reportada por la literatura en la población general. Si bien se ha descrito la asociación del HSC con FRCV establecidos, en nuestro estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa de HTA, dislipidemia, sobrepeso u obesidad y DM2 entre los pacientes con SCA eutiroides y los HSC. Concordante con ello, la mediana de FRCV fue similar en ambos grupos. A partir de los datos obtenidos, el HSC no pareció ser un factor asociado a SCA. Se requieren estudios de cohorte prospectivos con un mayor tamaño muestral para determinar en los pacientes con HSC la incidencia y riesgo de resultados cardiovasculares adversos.

Referencias bibliográficas

- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. 2012. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 18 (6): 988-1028.
- Kim YA, Park YJ. 2014. Prevalence and risk factors of subclinical thyroid disease. *Endocrinol Metab* 29: 20-9.
- Biondi B, Cooper DS. 2008. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 29: 76-131.
- Suh S, Kim DK. Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Endocrinology and Metabolism* 2015; 30 (3): 246-51.
- Lioudaki E, Mavroei N, Mikhailidis D, Ganotakis E. 2013. Subclinical hypothyroidism and vascular risk: an update. *Hormones* 12 (4): 495-506.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. 2010. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 304: 1365-74.
- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. 2002. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 137: 904-14.

Artículo Original

8. Webar J, Novik V. 2014. Cuando el tiroides habla, el corazón escucha. *Rev Chil endocrinol diabetes* 7 (1): 10-3.
9. Liu D, Jiang F, Shan Z, Wang B, Wang J, Lai Y, et al. 2010. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *J Hum Hypertens* 24: 134-8.
10. Cai Y, Ren Y, Shi J. 2011. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res* 34: 1098-105.
11. Liu XL, He S, Zhang SF, Wang J, Sun XF, Gong CM, et al. 2014. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 20: 1432-41.
12. Pearce EN. 2012. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 326-33.
13. Iwen KA, Schroder E, Brabant G. 2013. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *Eur Thyroid J* 2: 83-92.
14. Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, Ishii S, Masamura Y, Satoh T, et al. 2013. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 3280-7.
15. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. 2002. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 12: 505-10.
16. Yazici M1, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilien E, Albayrak S, Yildiz O, et al. 2004. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 95 (2-3): 135-43.
17. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. 2001. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1110-5.
18. Park YJ, Lee YJ, Choi SI, Chun EJ, Jang HC, Chang HJ. 2011. Impact of subclinical hypothyroidism on the coronary artery disease in apparently healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 165: 115-21.
19. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. 2008. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 148: 832-45.
20. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. 2005. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 165: 2467-72.
21. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. 2000. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 132: 270-8.
22. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. 2006. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 119: 541-51.
23. World Health Organization. 2000. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation*. Geneva: World Health Organization.
24. Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN. 2007. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3: CD003419.
25. Jabbar A, Razvi S. 2014. Thyroid disease and vascular risk. *Clin Med* 14 (Suppl. 6): S29-S32.
26. Tseng FY, Lin WY, Lin CC, Lee LT, Li TC, Sung PK, et al. 2012. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardiol* 60: 730-7.
27. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris T, et al. 2005. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death. *Arch Intern Med* 165 (21): 2460-6.
28. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL. 2006. Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *JAMA* 295 (9): 1033-41.
29. Molinaro S, Iervasi G, Lorenzoni V, Cocceani M, Landi P, Srebot V, et al. 2012. Persistence of mortality risk in patients with acute cardiac diseases and mild thyroid dysfunction. *Am J Med Sci* 343: 65-70.

Evaluación de parámetros clínicos y de laboratorio relacionados con el diagnóstico de insulino resistencia

A. Verónica Araya^{1,4}, Maritza Garrido^{2,a}, Egardo Caamaño^{2,b}, Carmen Romero^{2,a,c} y Jaime Poniachik³

Evaluation of clinical and laboratory parameters related to the diagnosis of insulin resistance

The evaluation of insulin resistance (IR) in clinical practice is based on the determination of fasting insulin (I0) and insulin level after 2 hours in an oral glucose tolerance test (OGT). However, there are not adequate cutoff points to discriminate IR patients. **Objectives:** to evaluate the reliability of insulin levels in the diagnosis of IR using the intravenous insulin tolerance test (IVITT) as the gold standard. **Patients and Method:** The OGT and IVITT of patients who participated as cases or controls in research protocols were analyzed. We excluded those cases with fasting glycemia over 126 mg/dl. **Results:** 128 cases, 111 F, 17 M; Age: 40.3 ± 14.8 years; BMI: 33 ± 8 kg/m²; Waist circumference, M: 100.3 ± 9.4 cm, F: 96 ± 15 cm. According to IVITT (KITT), 103 (80.5%) were IR (KITT < 4.5%) and 25 (19.5%) were non IR (KITT > 4.5%). Fasting (G0) and 120 minutes after glucose challenge glycemia (G120), I0 and I120, HOMA and area under the glycemia and insulin curve, were significantly higher in the IR, as the same as, hypertension and acanthosis nigricans features ($p < 0.05$). According to G120, 45 cases (35.2%) had glucose intolerance, 9 (7%) diabetes and 74 (57.8%) were normals. In addition to G0, only IVITT was significantly different among the 3 groups ($p = 0.025$), identifying most insulin resistant subjects. The sensitivity and specificity for a cutoff point of I120 at 60 μ U/mL, were 30% and 88%, respectively. **Conclusion:** Baseline and 120 minutes post glucose charge insulin levels and HOMA, do not discriminate insulin resistant subjects, especially when there is fasting or post-stimulus hyperglycemia. Therefore, they are not recommended for individual diagnosis or therapeutic decisions.

Key words: insulin resistance, intravenous insulin tolerance test, insulin levels, glucose tolerance test.

¹Sección Endocrinología y Diabetes.

²Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción.

³Centro de Gastroenterología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

⁴Clínica Las Condes.

^aBioquímico.

^bTecnólogo Médico.

^cPhD.

Correspondencia a:

A. Verónica Araya
Santos Dumont 999
Teléfono: 56-229788430
varaya@hcuch.cl

Recibido: 20-01-2017

Aceptado: 14-04-2017

Introducción

La insulino resistencia (IR) es una condición fisiopatológica asociada a patologías crónicas como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome de ovario poliquístico (SOP), enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) entre otras y se la considera el mecanismo principal en el Síndrome Metabólico.

Varios órganos y tejidos manifiestan la IR, principalmente el músculo, tejido adiposo e hígado, pero, la severidad de ésta, puede variar de un tejido a otro, lo que determina la dificultad de su evaluación en forma directa.

En la práctica clínica la evaluación de la IR se basa

en métodos indirectos o no dinámicos como la determinación de insulínemia basal y cálculo de HOMA, por la dificultad en la aplicación de los métodos directos o dinámicos como el clamp euglicémico hiperinsulinémico, modelo mínimo o test de tolerancia a la insulina intravenosa (TTIIV)¹.

La insulínemia y la glicemia en una muestra de ayuno, están determinadas por un balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina, que se mantiene por un mecanismo de *feed-back* de asa entre el hígado y la célula beta. A diferencia de los métodos dinámicos, que evalúan insulino sensibilidad, estos son indicadores de IR hepática. Un estudio reciente, demos-

Artículo Original

tró que, en sujetos con IR, la hiperinsulinemia depende también de una disminución en el clearance de insulina, probablemente a nivel hepático². Sin embargo, hay que señalar que, la insulinemia de ayuno presenta una débil correlación con el clamp³.

En nuestro medio, se ha utilizado por más de dos décadas, la medición de la insulinemia postcarga de glucosa como método para el diagnóstico de IR y seguimiento de la terapia. En los métodos derivados de la prueba de tolerancia a la glucosa oral, el aumento de la glicemia durante la prueba estimula la captación de glucosa principalmente por el músculo esquelético; a mayor IR muscular se requiere mayor insulinemia para disminuir la glucosa plasmática, por lo tanto, evalúan la IR periférica.

Sin embargo, el punto de corte aplicado para esta prueba, deriva de los resultados de un estudio diseñado en población europea, para evaluar factores de riesgo coronario, entre ellos la hiperinsulinemia, que se definió como un valor de insulina postcarga sobre 2 DS del promedio del grupo estudiado, y que resultó 63 $\mu\text{UI/mL}$ ⁴. Además, la insulina postcarga no se correlaciona con el clamp y tiene una alta variabilidad (falsos positivos frecuentes). Un estudio realizado por Arancibia et al, en el que se analizó un número importante de pruebas de tolerancia a glucosa, demostró que, en nuestra población, este valor está por debajo del percentil 75⁵. Por lo tanto, en el último consenso de la Soched, no se recomienda esta medición como método diagnóstico, recomendando el uso de parámetros clínicos⁶.

El TTIIV fue uno de los primeros métodos utilizados para estudiar la acción periférica de la insulina. Bonora lo propuso como un método simple, económico, con buena correlación con el clamp y que puede ser aplicado en pacientes diabéticos. Refleja la combinación de la supresión de la producción hepática de glucosa y la estimulación de la captación periférica de glucosa por insulina. Para obviar el efecto de las hormonas de contrarregulación, se utilizan los primeros 15 min de la curva⁷.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si la insulinemia postcarga es una determinación adecuada para el diagnóstico de IR, en pacientes con distintas patologías que se asocian a esta condición, aplicando el TTIIV como patrón de comparación.

Pacientes y Método

Estudio descriptivo de corte transversal, de los resultados de parámetros clínicos, prueba de tolerancia a glucosa y TTIIV realizados a pacientes que participaron como casos o controles, en diferentes protocolos de investigación, desarrollados en el Hospital Clínico de la Universidad

de Chile, entre los años 2004-2010, en los que se evaluó IR (SOP, obesidad, EHGNA) y fueron aprobados por el Comité de ética local y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

Se excluyó los casos en los que la glicemia basal fue mayor a 126 mg/dL y a los que utilizaban alguna terapia insulino sensibilizadora por más de un mes.

A cada voluntario se le realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG) con 75 g de glucosa. Se utilizó glucosa anhidra disuelta el 100 ml de agua destilada. Se determinó glicemia e insulinemia basal y a los 30, 60, 90 y 120 min postestímulo. Se realizó el cálculo del área bajo la curva (AUC), para glicemia e insulinemia utilizando el método trapezoidal. Una semana después de la PTG, a cada participante se le realizó el test de tolerancia a la insulina intravenosa, que consiste en la recolección de 2 muestras de sangre (basal y -5 min) seguidas de la inyección de insulina de acción rápida (Actrapid®) endovenosa (0,1 U/kg de peso), y toma de muestras a los 3, 6, 9, 12 y 15 min post-inyección. Del cálculo de la pendiente de la línea de la glicemia se obtiene el $K_{ITT}\%$ min. Se aplicó el punto de corte de 4,5 o menor para considerar IR⁷:

Las muestras de sangre fueron tomadas en tubo estándar (sin anticoagulante), mantenidas en hielo, centrifugadas a 4°C y almacenadas a -20°C hasta su procesamiento. Todas las muestras de cada grupo de pacientes se procesaron en un mismo ensayo.

La medición de insulina se realizó mediante un ensayo inmunométrico de quimioluminiscencia en el equipo automatizado Immulite (Siemens Healthcare Global, Pennsylvania) cuya sensibilidad es de 2 $\mu\text{UI/mL}$ y coeficiente de variación intraensayo e interensayo de 5,7% y 6,7% respectivamente. Las determinaciones de glucosa fueron realizadas mediante técnica colorimétrica de la glucosa oxidasa-PAP (*Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica, Wiesbaden*) con una sensibilidad de 3,3 mg/dL, coeficiente de variación intraensayo de 2,99% e interensayo de 3,03%.

Análisis estadístico: los resultados se presentan como promedio \pm desviación estándar (DS). Para evaluar las diferencias entre medias se utilizó el test de t-students para variables con distribución normal, Mann Whitney para las que no distribuyen normal y χ^2 para las variables no paramétricas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Para el cálculo de sensibilidad (S) y especificidad (E) se construyó una curva ROC.

Resultados

El total de pacientes evaluados fue 128, de los cuales

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes evaluados

Parámetro	Total n = 128		Hombres n = 17		Mujeres n = 111	
	Promedio ± DS	Rango	Promedio ± DS	Promedio ± DS	Promedio ± DS	Promedio ± DS
Edad (años)	40,3 ± 14,8	16-82	43,2 ± 12,9	39,8 ± 15,1		
IMC (kg/m ²)	33,0 ± 8,0	21-68	29,3 ± 4,4	33,7 ± 8,3		
Circunferencia cintura (cm)	99,3 ± 18,6	66-176	100,3 ± 9,4	96,0 ± 15,0		
Glicemia basal (mg/dL)	96,2 ± 11,6	69-109	94,5 ± 11,9	96,0 ± 12,0		
Glicemia 120 (mg/dL)	138,4 ± 42,6	67-284	149,0 ± 50,4	137 ± 41,3		
AUC glicemia (mg/ml/min)	17.537 ± 4.013	10.290-29.895	17.877 ± 4.206	17.484 ± 4.000		
Insulina basal (μUI/mL)	19,0 ± 10,7	3,3-52	20,5 ± 11,6	18,7 ± 10,6		
Insulina 120 (μUI/mL)	150,6 ± 138,1	16,5-1.310	171,5 ± 65,2	147,0 ± 146,0		
AUC insulina (μUI/mL/min)	15.803 ± 11.358	2.733-90.400	19.135 ± 11.304	15.283 ± 11.323		
K _{ITT} (%)	3,4 ± 1,3	0,2-7,0	2,7 ± 1,3	3,4 ± 1,3		
HOMA	4,5 ± 2,7	0,66-16,5	4,9 ± 3,6	4,5 ± 2,5		

AUC: área bajo la curva, K_{ITT}: constante del test de tolerancia a la insulina intravenosa

111 fueron mujeres y 17 hombres. Las características clínicas y de laboratorio se muestran en la Tabla 1.

Al dividir los casos según K_{ITT}, 103 (80,5%) fueron insulino resistentes y 25 (19,5%) fueron no insulino resistentes. No hubo diferencia significativa para la edad y el IMC entre los 2 grupos.

Como se muestra en la Tabla 2, los niveles de glicemia e insulinemia basales (G0, I0) y 120 min postcarga de glucosa (G120, I120) y las AUC de glicemia e insulinemia fueron significativamente mayores en los IR.

La proporción de pacientes con acantosis nigricans e HTA fue significativamente mayor en los IR que en los no IR: 47,6% (49/103) vs 28% (7/25) y 26,2% (27/103) vs 8% (2/25) respectivamente.

De acuerdo a la glicemia postcarga, 45 casos (35,2%) tenían intolerancia a la glucosa y 9 (7%) tenían diabetes. La Tabla 3 muestra que la glicemia basal fue significativamente más alta en los intolerantes a la glucosa y diabéticos comparados con los casos con tolerancia a glucosa normal. De los otros parámetros, sólo el TTIIV fue significativamente diferente entre los 3 grupos, identificando a los más insulino resistentes (p = 0,025).

Se construyó la curva ROC para evaluar la sensibilidad y especificidad de la insulinemia a los 120 min postcarga. Para el punto de corte de 60 μUI/mL, la S es 32% y la E 88% (Figura 1A). La mejor S y E se obtuvo para el punto de corte de 114 μUI/mL, 72% y 59% respectivamente (Figura 1B).

Tabla 2. Parámetros de laboratorio en pacientes con y sin IR de acuerdo al TTIIV

Parámetro	K _{ITT} < 4,5	K _{ITT} > 4,5	p
Glicemia basal (mg/dL)	97,2 ± 12	92 ± 8,7	0,03
Glicemia 120 (mg/dL)	144,2 ± 40,7	114,6 ± 42,5	0,004
AUC glicemia (mg/ml/min)	18.092 ± 3.727	15.273 ± 4.411	0,007
Insulina basal (μUI/mL)	19,9 ± 11,2	14,9 ± 7,5	0,03
Insulina 120 (μUI/mL)	162,8 ± 148,8	101 ± 61,5	0,009
AUC insulina (μUI/mL/min)	16.731 ± 12.139	12.052 ± 6.329	0,04

TTIIV: test de tolerancia a la insulina intravenosa.

Tabla 3. Comparación de parámetros relacionados con IR, en grupos divididos según la glicemia postcarga

Parámetro	< 140 n = 74	> 140 y ≤ 200 n = 45	> 200 n = 9
Insulina basal (μUI/mL)	19,9 ± 11,2	16,4 ± 7,6	24,1 ± 16,8
Insulina 120 (μUI/mL)	140 ± 102,3	163,6 ± 187,9	171,9 ± 97,2
AUC Insulina (μUI/mL/min)	17.090 ± 10.614	14.221 ± 12.984	13.412 ± 7.762
Glicemia basal (mg/dL)	91,9 ± 9,5	100,5 ± 10,7	109,6 ± 14,5°
HOMA	4,5 ± 2,6	4 ± 1,8	6,7 ± 5,3
K _{ITT} (%)	3,6 ± 1,4	3,1 ± 1,1	2,6 ± 1,2*

°p = 0,0001; *p = 0,025.

Artículo Original

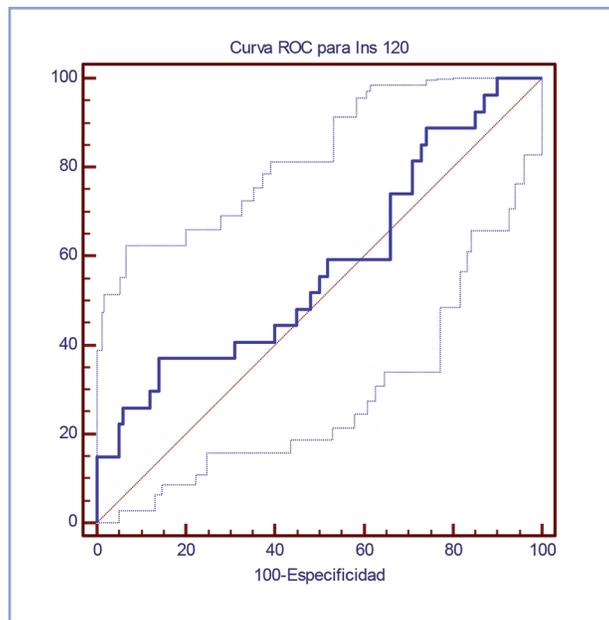


Figura 1A. Muestra la curva ROC para sensibilidad (S) y especificidad (E) de la insulinemia a los 120 min postcarga.

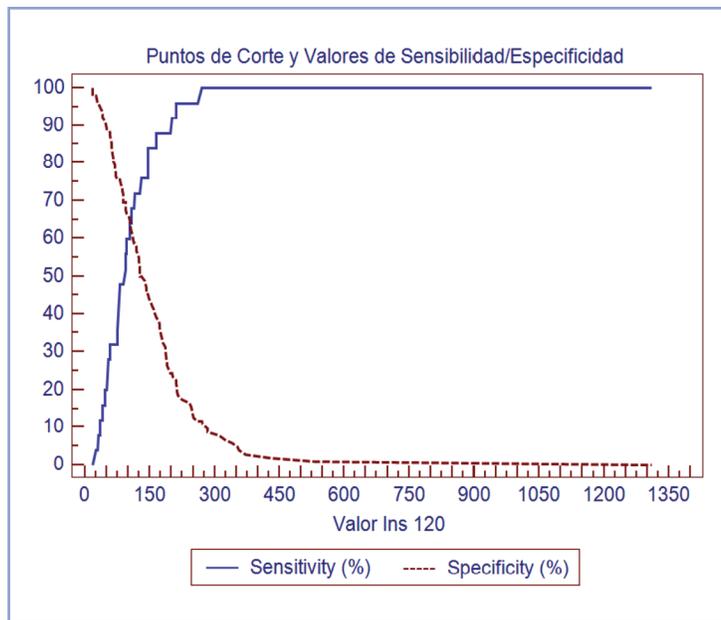


Figura 1B. Muestra que la S y E más altas se obtienen con un valor de 114 µUI/mL.

Discusión

En la práctica clínica habitual, no existe un método fidedigno para la evaluación de la IR. Por otra parte, es discutible si es necesario objetivarla, considerando que no es una patología sino que, una condición que predispone al desarrollo de síndrome metabólico, DM2 y cardiopatía coronaria y, porque existen parámetros clínicos, como la circunferencia de cintura o acantosis nigricans y de laboratorio general, como la glicemia de ayuno y triglicéridos que tienen una muy buena correlación con IR^{6,8,9}. En nuestro estudio, la proporción de casos con acantosis nigricans e HTA, fue significativamente mayor en los con IR y la glicemia basal o de ayuno también fue significativamente más alta en este grupo, lo que concuerda con lo antes señalado.

La insulinemia de ayuno o basal ha demostrado poca utilidad en el diagnóstico de IR, entre otras cosas, porque no ha sido posible establecer un punto de corte que discrimine entre normales e insulino resistentes¹⁰. A esto contribuyen las variaciones en sus niveles causadas por su secreción pulsátil y la falta de estandarización de los ensayos que la determinan¹¹. La disminución de la función de la célula beta en pacientes diabéticos la inhabilita como examen diagnóstico. El consenso Soched propuso 15 µUI/mL como punto de corte, siguiendo la recomendación de tomar 2 muestras seriadas en un lapso de 10 a 15

min, después de 10-12 h de ayuno^{6,12,13}. En nuestros casos, el promedio de la insulina basal fue 19,9 en los IR vs 14,9 µUI/mL en los no IR, pero, no fue útil en discriminar los casos más insulino resistentes, de acuerdo a la alteración de la tolerancia a la glucosa.

El HOMA (Homeostasis Model Assessment) es una aproximación matemática simple que calcula el valor de HOMA1-IR en base a la glicemia e insulinemia de ayuno (Glicemia (mg/dl) x Insulina (µUI/mL)/405). Se basa en la hipótesis que el aumento de la glicemia de ayuno refleja un mecanismo compensatorio para mantener la insulinemia basal cuando hay una capacidad secretoria de la célula beta disminuida, y que la insulinemia de ayuno aumenta en forma directamente proporcional a la disminución de la insulino sensibilidad. En varios estudios el HOMA no ha demostrado una correlación satisfactoria con el clamp. Su coeficiente de variación oscila entre 7 a 30% dependiendo de la glicemia basal, del ensayo de insulina utilizado y de la población evaluada¹⁴. Además, existe una gran superposición de los valores obtenidos entre diabéticos y no diabéticos. Por estos motivos, no sería un examen indicado para la práctica clínica y sólo se recomienda su uso en estudios poblacionales como *screening* o en investigación¹³. El punto de corte establecido para HOMA1-IR en estudios internacionales es 2,5. Sin embargo, en nuestro medio, de acuerdo a estudios locales, el punto de corte propuesto es 2,6^{6,15,16}. En

nuestro análisis, al igual que la insulinemia basal y la insulinemia postcarga, no fue significativamente diferente en los pacientes con o sin alteraciones de la tolerancia a glucosa.

En cuanto a la I120, en nuestro medio ha sido el examen de elección para el diagnóstico de IR. Sin embargo, se ha demostrado que esta determinación no es un buen parámetro ya que, existe superposición de valores entre pacientes intolerantes a la glucosa, diabéticos y controles^{17,18}. Este hecho también fue observado en nuestros casos. Como mencionamos, el punto de corte sobre 60 $\mu\text{UI/ml}$, utilizado para separar a los individuos normales de los IR, deriva de un estudio diseñado con el fin de establecer la asociación de factores de riesgo coronario e hiperinsulinemia y no con fines diagnósticos³. Por otra parte, no contamos con puntos de corte de I120 ajustados a nuestra población, que permitan discriminar entre pacientes IR y normales. Como demostró el trabajo de Arancibia et al, el nivel de corte más adecuado estaría sobre 80 $\mu\text{UI/mL}$ ⁴. En nuestro estudio, la sensibilidad y especificidad más altas se obtuvieron para un valor sobre 100 $\mu\text{UI/mL}$.

Considerando que, las patologías asociadas a IR con frecuencia pueden presentar alteraciones de la tolerancia a la glucosa¹⁹, la insulinemia postcarga parece poco recomendable como examen diagnóstico individual, independientemente que puede ser útil en investigación, para la comparación de grupos.

Un metaanálisis mostró que uno de los derivados de la PTG, ISI compositum o índice de Matsuda, tiene la correlación agrupada más fuerte con el clamp. Por otra parte, ha demostrado que puede clasificar mejor a los pacientes con IR que HOMA. Por lo tanto, en el caso de buscar un parámetro en la PTG para objetivar IR, sería el más indicado^{20,21}.

En conclusión, aunque nuestro estudio tiene un sesgo de selección, podemos decir que la insulinemia basal, insulinemia 120 min postcarga de glucosa y el HOMA, no discriminan adecuadamente a sujetos insulino resistentes, especialmente cuando existe hiperglicemia basal o postcarga, por lo tanto, no son recomendables en el diagnóstico individual ni en la conducta terapéutica. Parámetros clínicos y de laboratorio general son los indicados para establecer la presencia de esta condición en pacientes de riesgo, hasta no establecer los valores de corte más adecuados para nuestra población.

Agradecimientos

Agradecemos al Sr Ariel Castro de la Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica (OAIC), del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, por su ayuda en el análisis estadístico de los datos.

Referencias Bibliográficas

1. Araya AV, Liberman C. 2014. Insulino resistencia y Síndrome metabólico. En García de los Ríos M, Durruty P ed. Diabetes Mellitus. Santiago, Editorial Mediterráneo p. 51-65.
2. Kim M, Reaven G, Kim S. 2017. Dissecting the relationship between obesity and hyperinsulinemia: Role of insulin secretion and insulin clearance. *Obesity* 25: 378-83.
3. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. 1997. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 100: 1166-73.
4. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, et al. 1989. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 320: 702-6.
5. Arancibia C, Galgani J, Valderas J, Morales M, Santos J, Pollak F. 2014. Evaluación de la insulinemia postcarga oral de glucosa como método diagnóstico de resistencia a la insulina. *Rev Med Chile* 142: 1106-12.
6. Pollak F, Araya V, Lanas A, Sapunar J, Arrese M, Aylwin C, et al. 2015. II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. *Rev Med Chile* 143: 637-50.
7. Bonora E, Mogheti P, Zancanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, et al. 1989. Estimates of In Vivo insulin action in man: Comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 374-8.
8. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. 2003. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 139: 802-9.
9. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. 2010. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 3347-51.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). 1994. XI: Biochemical risk factors in type 2 diabetic patients at diagnosis compared with age-matched normal subjects. *Diabet Med* 11: 534-44.
11. Manley S, Stratton I, Clark P, Luzio S. 2007. Comparison of 11 human insulin assays: implications for clinical investigation and research. *Clinical Chemistry* 53: 922-32.
12. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-9.
13. Wallace T, Levy J, Matthews D. 2004. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27: 1487-95.
14. Radziuk J. 2014. Homeostatic Model Assessment and Insulin Sensitivity/Resistance. *Diabetes* 63: 1850-4.
15. Acosta A, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. 2002. Determinación del índice de resistencia insulínica mediante

Artículo Original

- HOMA en una población de la Región Metropolitana de Chile. Rev Med Chile 130: 1227-31.
16. Garmendía M, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. 2009. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. Rev Med Chile 137: 1409-16.
 17. Matsuda M, DeFronzo R. 1999. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Diab Care 22: 1462-70.
 18. George L, Bacha F, Lee S, Tfayli H, Andreatta E, Arslanian S. 2011. Surrogate estimates of insulin sensitivity in obese youth along the spectrum of glucose tolerance from normal to prediabetes to diabetes. J Clin Endocrinol Metab 96 (7): 2136-45.
 19. Araya AV, Valera JM, Csendes A, Smok G, Contreras JL, Poniachik J. 2006. Alteraciones de la tolerancia a la glucosa en pacientes con hígado graso no alcohólico. Rev Med Chile 134: 1092-8.
 20. Lorenzo C, Haffner S, Staňáková A, Kuusisto J, Laakso M. 2015. Fasting and OGTT-derived measures of insulin resistance as compared with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp in non-diabetic finnish offspring of type 2 diabetic individuals. J Clin Endocrinol Metab 100 (2): 544-50.
 21. Otten J, Ahrén B, Olsson T. 2014. Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp: a meta-analysis. Diabetologia 57: 1781-8.

Revisión sobre el uso de microRNA en la detección temprana de diabetes mellitus en caninos

Franco González V.¹, Camilo Gálvez², Javiera Marín C.², Matías Maturana M.², Macarena Matus De La Parra C.², Sofía Matus R.², Gabriela Winkler M.² y Sergio Bucarey V.³

Review on the use of microRNA in the early detection of diabetes mellitus in canines

Diabetes mellitus in canines corresponds to a pathology whose etiopathogenesis has not yet been fully understood, since it has a great similarity with human type 1 diabetes mellitus, but the same risk factors have not been found. New diagnostic methods have been investigated in recent years in diabetic murine models, among which microRNAs have been studied as early markers of type 1 and type 2 diabetes mellitus. In canines a homology has been found between microRNAs 21, microRNA 34, microRNA 29, and microRNA 146a with those studied in human and murine diabetics. This would imply that the study of these microRNAs may have a great impact on the early detection of diabetes in canines and be a model for the study of new microRNAs that may be implicated in the development of diabetes in humans.

Key words: Diabetes, canine, microRNA, immunity, cytokines.

¹Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile, sede Bilbao. Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED). Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile.

²Estudiante de pregrado de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile.

³Centro Biotecnológico Veterinario, Biovetec. Departamento de Ciencias Biológicas Animales, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile, La Pintana, Santiago, Chile.

Correspondencia a:

Dr. Franco González Villar

Servicio de Endocrinología Hospital Clínico Veterinario Universidad de Chile.

Francisco Bilbao 2854, Providencia. Teléfono: 29771840. francomedvet@gmail.com

Recibido: 01-03-2017

Aceptado: 11-04-2017

Introducción

La prevalencia de diabetes mellitus en la población alcanza en nuestro país cerca de un millón y medio de personas¹. La incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 según datos internacionales, van de 1 a 60 por cada 100.000 habitantes al año en menores de 15 años, mientras que en Chile según datos de la superintendencia de salud, la incidencia fluctúa entre un 5.44 a 8.33 por cada 100.000 habitantes al año².

La diabetes mellitus es una de las alteraciones endocrinas más frecuentes en caninos, afecta a caninos de mediana a avanzada edad, y su prevalencia ha ido en aumento en los últimos años. Hace treinta años, se diagnosticaba diabetes a 19 de cada 10.000 caninos que visitaban las clínicas veterinarias de Estados Unidos^{3,4}. En 1999, la prevalencia se había multiplicado por tres, la diabetes afectaba a 58 de cada 10.000 perros que acudían a las clínicas veterinarias³. Estudios de prevalencia han mostrado

una frecuencia de 0,32% en caninos del Reino Unido⁵, y 1,33% en hospitales italianos⁶.

En un estudio prospectivo realizado en el hospital clínico de la Universidad de Chile, se encontró que de los 4.470 pacientes nuevos atendidos, 331 fueron diagnosticados con algún tipo de endocrinopatía, correspondiendo a un 8% del total de los pacientes. De estos pacientes endocrinos un 10% fue diagnosticado con diabetes mellitus⁷.

Una característica importante de la diabetes es la gran relevancia del factor ambiental en el desarrollo de la enfermedad, pues si comparamos a dos gemelos idénticos de los cuales uno desarrolla diabetes tipo 1, la posibilidad de que esa misma enfermedad se desarrolle en el otro es sólo de un 45%, porcentaje que se encuentra muy por debajo del 100% que se esperaría al tener ambos los mismos genes⁸.

Esta diferencia puede ser explicada mediante la epigenética, ciencia que estudia los cambios en la expresión de genes que conllevan a una variación fenotípica,

Artículo Original

sin existir un cambio en la secuencia de DNA⁹. Se han descrito diferentes mecanismos que regulan la expresión génica bajo este marco (mecanismos epigenéticos), entre los cuales se encuentran la metilación del DNA, su modificación de histonas y el accionar de RNA no codificantes (ncRNAs); de estos últimos se pueden distinguir los microRNAs (miRNAs) y los RNAs interferentes pequeños (siRNAs)^{9,10}.

El descubrimiento de los microRNA (miRNA) en 1993, ha redefinido la forma en cómo se practica e investiga la regulación génica. Los microRNA son pequeñas secuencias de RNA no codificante, de 19-30 nucleótidos de longitud, descubiertos a partir del nemátodo *Caenorhabditis elegans*¹¹, cumplen un rol importante en la modulación a nivel post-transcripcional de un amplio número de genes, y no tan sólo en nemátodos, ya que su presencia se ha descrito a nivel transversal en todos los reinos, encontrándose desde plantas hasta animales mayores (secuencias altamente conservadas).

La ubicación de los genes que codifican para los miRNA puede variar ampliamente entre las especies. Estos pueden o no ubicarse a nivel de intrones, lo que va a definir la existencia de una etapa previa de maduración. Inicialmente, los miRNA se ensamblan en el núcleo como una secuencia bicatenaria a partir de la enzima RNA polimerasa II, la cual es altamente conservada entre animales. Luego éste es transportado al citoplasma, donde va a ocurrir el proceso de maduración por la enzima RNAasa III. Posteriormente, las cadenas son separadas, quedando una estable y otra inestable, siendo esta última generalmente degradada¹².

Una forma de funcionamiento de los miRNA es unirse a secuencias de RNA mensajero, interfiriendo con la traducción génica y evitando así la producción proteica. Otra forma descrita posteriormente, es que la unión de los miRNA al RNA mensajero, genera una desestabilización de este complejo, resultando en la degradación de este y evitando así la formación del producto proteico¹³.

Las células del sistema inmune, principalmente los linfocitos T CD4+, CD8+, linfocitos B y macrófagos, liberan una gran cantidad de citoquinas inflamatorias, dentro de las cuales las más importantes son la interleuquina 1 beta, el factor de necrosis tumoral alpha, y el interferón gamma, entre otros. Estas citoquinas pueden generar un aumento en los niveles del microRNA 21, microRNA 34, microRNA 29, y microRNA 146a, los cuales son algunos de los microRNA cuya sobreexpresión tiene un papel relevante en el desarrollo de diabetes mellitus a nivel epigenético¹⁴.

La etiología de diabetes mellitus en el canino es discutible hasta el día de hoy, algunos estudios han establecido la presencia de anticuerpos GAD 65 e IA-2 (Davison, 2008), al igual que anticuerpos antinsulínicos (Jong-

Hyuk, 2016) en pacientes diabéticos, los cuales han sido caracterizados en la diabetes tipo 1 del humano. Entre los factores desencadenantes, se han encontrado la predisposición genética, infecciones, medicamentos que producen resistencia a la insulina, obesidad, y la pancreatitis. Finalmente el resultado es una pérdida irreversible en la función de las células β pancreáticas, en conjunto con un estado de insulino resistencia¹⁵.

La obesidad y su rol en la insulino resistencia en el canino son controversiales, pero los últimos estudios han demostrado que la grasa visceral a diferencia del humano, no afecta la sensibilidad de la célula a la insulina¹⁶, esto lo explica Verkest en sus estudios, probando que en el canino con obesidad visceral no disminuiría la Adiponectina, la cual es una de las principales apolipoproteínas insulinosensibilizantes, y uno de los principales factores de insulinoresistencia involucrado en las personas obesas¹⁷.

Se han realizado algunos estudios tratando de establecer métodos para evaluar la resistencia a la insulina en caninos, entre estos métodos se encuentra la medición de insulinoresistencia por medio de un modelo conocido como HOMA (Homeostatic model assesment) con valores de insulinoresistencia establecidos en caninos sobre 2,4¹⁸.

Respecto a la prevalencia de edad, la mayoría de los caninos al momento de ser diagnosticados se sitúa entre los 4 y los 14 años, con un pico de prevalencia entre los 7 y 9 años de edad¹⁶, lo que sumado a la presencia de autoinmunidad, hace que la diabetes mellitus del canino sea similar a la Diabetes tipo LADA (Diabetes latente autoinmune del adulto).

Un reciente estudio de la Universidad de Pensilvania encontró que los islotes de Langerhans de humanos y perros son distintos, en humanos el 54% corresponde a células β , el 35% a células α y el 11% a otro tipo de células, en cambio en el perro el 80% corresponde a células β , el 10% a células α y el 10% a PP y somatostatina. Así mismo encontró una pérdida de estas células β en diabéticos, encontrando una similitud entre el diabético tipo 1 canino y humano¹⁹. Este hallazgo podría explicar el número de pacientes caninos insulino dependientes encontrados en nuestro país.

Entre los distintos microRNA estudiados que pudieran tener implicancia en la diabetes mellitus canina, podemos encontrar el microRNA 21, el cual actúa inhibiendo a la proteína VAMP2. Esta proteína está relacionada entre otros procesos, con la exocitosis de insulina, y con la inhibición de la proteína PDCD4 que es pro apoptótica. Cabe destacar que este microRNA tiene un rol protector en la célula con respecto a la apoptosis, mientras que su expresión aumenta en presencia de la interleuquina 1²⁰.

Los microRNA 29 actúan inhibiendo a la proteína OC2, la cual es un inhibidor de la granulina 4, que a su vez es inhibidora de la exocitosis de insulina. Por lo tan-

to, al inhibir OC2, aumenta la expresión de granulina 4, y por ende disminuye la secreción de insulina^{18,21,22}. Así también suprime el Mcl-1, llevando a la muerte de las células β pancreáticas, lo que marca un estadio inicial en la diabetes mellitus tipo 1²³.

Existen 3 tipos de microRNA 29: microRNA 29a, microRNA 29b, y microRNA 29c. Se han encontrado aumento de niveles en ratones y humanos diabéticos, tanto en pacientes diabéticos tipo 1, como tipo 2. Está sobreexpresado por citoquinas proinflamatorias e hiperglicemia²⁴. Se ha descrito en los primeros estadios de ratones diabéticos tipo 1 no obesos²⁵.

El microRNA34 también actúa inhibiendo a VAMP2, y además actúa inhibiendo directamente a bcl2 que es una proteína antiapoptótica, por lo que este microRNA es de especial relevancia en el proceso de apoptosis²⁰.

Estudios han mostrado una correlación de aproximadamente el 50% entre los microRNA caninos y humanos relacionados con diversas enfermedades. Análisis filogenéticos de los precursores de microRNA humano han mostrado una similitud aproximada de un 85% en los caninos, mostrando menos de un 5% de sustitución a nivel de nucleótidos. Este mismo estudio, mostró una homología entre el microRNA 146, 29, y 21 entre humanos, caninos y ratones²⁶, lo que permitiría su estudio en caninos diabéticos.

Discusión

Un método de detección temprana de la diabetes en caninos sería la utilización de los microRNA que han sido encontrados en humanos y ratones con esta patología, lo importante es evaluar cuál de los diversos microRNA tendría una buena correlación en los caninos, ya que la etiología de la diabetes aún no está clara.

Los microRNA 29 serían buenos marcadores para la detección de diabetes mellitus en caninos, ya que se encuentran aumentados tanto en diabetes mellitus tipo 1 como tipo 2, por lo cual a pesar de no discriminar la etiopatogenia de la diabetes, permite el diagnóstico de la patología de manera temprana.

El microRNA 146a si bien promueve la apoptosis, al ser el mecanismo desconocido, permite la identificación de la patología, aunque dificulta la sensibilidad de este análisis por su posible aumento en diversas enfermedades.

El microRNA 21 tiene un factor protector ante la apoptosis, y se ha encontrado alterado en la diabetes tipo 2, por lo tanto, podría no ser un buen candidato como marcador en caninos, ya que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en esta especie es baja.

Un marcador epigenético con proyección en caninos

sería el microRNA 34, pues actúa directamente sobre la proteína bcl2, por ende es uno de los principales causante de la apoptosis de las células beta pancreáticas, relacionándose directamente con la diabetes tipo 1 en ratones y humanos, lo que se pudiera extrapolar a caninos.

Otros métodos de detección temprana de la enfermedad, son estudiar los niveles de microRNA asociados con linfocitos T reguladores presentes en el suero de los pacientes, ya que al ser la diabetes tipo 1 una enfermedad autoinmune, como característica presenta una deficiencia y/o ineficacia de los linfocitos T reguladores.

Los microRNA son de suma importancia en el desarrollo y mantención del sistema inmune, al existir un déficit o alteración de los niveles de ciertos microRNA, se genera una alteración a nivel inmunológico. Un ejemplo de esto es el microRNA 146a que juega un importante rol en la destrucción de células beta pancreáticas, también es un factor importante en la regulación de la homeostasis de los linfocitos T reguladores, pues su deficiencia limita a FOXP3, controlador en la generación y función de las células reguladoras naturales del sistema inmune²⁷. Este microRNA es el que se ve más claramente afectado en linfocitos de pacientes que padecen diabetes tipo 1, lo que sería también un marcador adecuado de investigar en diabetes canina.

Conclusiones

La diabetes canina es una enfermedad endocrina que va en aumento en nuestro país, hasta el día de hoy la etiopatogenia no está del todo clara, pero se sospecha que los mecanismos epigenéticos son uno de los factores de riesgo involucrados en la patología.

Entre los marcadores epigenéticos, los microRNA son de una gran utilidad, ya que a medida que pasa el tiempo se han identificado nuevos microRNA involucrados en diversas enfermedades, entre las cuales se encuentra la diabetes mellitus. Estos microRNA han sido principalmente estudiados en ratones y humanos.

La similitud de la diabetes mellitus en diversos aspectos entre el canino y el humano, como es la distribución de las células β pancreáticas, así como también con la etiopatogenia del diabético tipo 1 humano, hace que el estudio de estos marcadores de microRNA puedan ser extrapolados para su análisis en caninos.

Entre los microRNA que presentan una mayor homología entre las ratones, humanos, y caninos, se encuentran el miRNA 34, microRNA 146a, y el microRNA 10, los que se podrían utilizar como marcadores epigenéticos en diabetes mellitus canina, así como también establecer un modelo para estudiar nuevos microRNA involucrados en esta patología.

Artículo Original

Referencias bibliográficas

1. De los Ríos M, Durruty P. 2016. Desarrollo de la diabetología en Chile. *Revista Médica Clínica Las Condes* 27 (2): 135-45.
2. Carrasco E, Ángel B, Codner E, García D, Ugarte F, Bruzzone ME, Pérez F. 2006. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en Santiago de Chile: análisis por comunas de la Región Metropolitana en el período 2000-2004. *Rev Med Chile* 134: 1258-64.
3. Biourge V, Elliott D, Pibot P. 2008. *Enciclopedia de la Nutrición Clínica Canina*. Royal Canin. Paris, Editorial Aniwa Pub 514 pp.
4. Guptill L, Glickman L, Glickman N. 2003. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: Analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). *Vet J* 165: 240-7.
5. Fall T, Hamlin HH, Hedhammar Å, Kämpe O, Egenvall A. 2007. Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. *J Vet Intern Med* 21: 1209-16.
6. Fracassi F, Pietra M, Boari A, Aste G, Giunti M, Famigli-Bergamini P. 2004. Breed distribution of canine diabetes mellitus in Italy. *Vet Res Commun* 28: 339-42.
7. González F, Bucarey S, Molina C, Mora C, Moraga C, Moreno N, Moreno L. 2016. Revisión del uso de insulinas sintéticas en caninos como modelo de diabetes mellitus tipo. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 9 (3): 95-9.
8. He A, Zhu L, Gupta N, Chang Y, Fang F. 2007. Overexpression of Micro Ribonucleic Acid 29, Highly Up-Regulated in Diabetic Rats, Leads to Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes. *Mol Endocrinol* 21 (11): 2785-94.
9. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. 2009. Epigenetics: Definition, Mechanisms and Clinical Perspective. *Semin Reprod Med* 27 (5): 351-7.
10. Handy DE, Castro R, Loscalzo J. 2011. Epigenetic Modifications: Basic Mechanisms and Role in Cardiovascular Disease. *Circulation* 123 (19): 2145-56.
11. Bhaskaran M, Mohan M. 2014. MicroRNAs History, Biogenesis, and Their Evolving Role in Animal Development and Disease. *Vet Pathol* 51 (4): 759-74.
12. Ha M, Kim VN. 2014. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15 (8): 509-24.
13. Samir M, Pessler F. Small non-coding RNAs associated with viral infectious diseases of veterinary importance: potential clinical applications. *Front Vet Sci* 2016; 3: 22.
14. Ventriglia G, Nigi L, Sebastiani G, Dotta F. 2015. MicroRNAs: Novel Players in the Dialogue between Pancreatic Islets and Immune System in Autoimmune Diabetes. *Biomed Res Int* 2015: 749734.
15. Couto C, Nelson R. *Medicina Interna de pequeños animales*. España, Editorial Elsevier 2010; 1467 pp.
16. Castro AV, Woolcott OO, Iyer MS, Kabir M, Ionut V, Stefanovski D, Paszkiewicz RL. 2015. Increase in visceral fat per se does not induce insulin resistance in the canine model. *Obesity* 23 (1): 105-11.
17. Verkest KR, Rand JS, Fleeman LM, Morton JM, Richards AA, Rose FJ, Whitehead JP. 2011. Distinct adiponectin profiles might contribute to differences in susceptibility to type 2 diabetes in dogs and humans. *Domest Anim Endocrinol* 41 (2): 67-73.
18. Verkest KR, Fleeman LM, Rand JS, Morton JM. 2010. Basal measures of insulin sensitivity and insulin secretion and simplified glucose tolerance tests in dogs. *Domest Anim Endocrinol* 39 (3): 194-204.
19. Cox A, Hess R, Kushner J, Lam C, Rankin M, Shields E, Van Winkle T. 2015. Extreme Beta-Cell Deficiency in Pancreata of Dog with Canine Diabetes. *PLoS ONE* 10: 1-19.
20. Chen H, Lan H, Roukos DH, Cho WC. 2014. Application of microRNAs in diabetes mellitus. *J Endocrinol* 222: 1-10.
21. Feng J, Xing W, Xie L. 2016. Regulatory Roles of MicroRNAs in Diabetes. *Int J Mol Sci* 17 (10): 1729.
22. Lima TI, Araujo HN, Menezes ES, Sponton CH, Araujo MB, Bomfim LHM, et al. 2017. Role of microRNAs on the Regulation of Mitochondrial Biogenesis and Insulin Signaling in Skeletal Muscle. *J Cell Physiol*; 232 (5): 958-66.
23. Hulsmans M, Holvoet P. 2013. MicroRNA-containing microvesicles regulating inflammation in association with atherosclerotic disease. *Cardiovasc Res* 100: 7-18.
24. Ślusarz A, Pulakat L. 2015. The two faces of miR-29. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 16 (7): 480-90.
25. Roggli E, Gattesco S, Caille D, Briet C, Boitard C, Meda P, Regazzi R. 2012. Changes in microRNA expression contribute to pancreatic beta-cell dysfunction in prediabetic NOD mice. *Diabetes* 61: 1742-51.
26. Buza T, Arick M, Wang H, Peterson DG. 2014. Computational prediction of disease microRNAs in domestic animals. *BMC Res Notes* 7 (1): 1.
27. Zheng Y, Wang Z, Tu Y, Shen H, Dai Z, Lin J, Zhou Z. 2015. miR-101a and miR-30b contribute to inflammatory cytokine-mediated β -cell dysfunction. *Lab Invest* 95 (12): 1387-97.

Un libro sin éxito editorial

José Carlos Bermejo

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

A book without success editorial

Ya han pasado dos años desde que escribí un libro sin éxito editorial, es decir, sin alcanzar un puñado de ediciones como otros. Se trata del que lleva el título: “Doble drama: humanizar los rostros de la pederastia”. Lo escribí con Marta Villacieros y quería poner sobre la mesa una dimensión raramente observada del drama de los abusos sexuales a menores: las víctimas invisibles, los familiares tanto de la persona abusada como los del abusador. Un conjunto de personas a las que mirar y ver, si uno quiere contribuir a prevenir y a cuidar a los afectados por este drama de múltiples caras.

Mientras escribía aquel libro, tuve una llamada inesperada. Lo contaba en la introducción. Una mujer, madre de dos jóvenes víctimas de abusos, me pedía ayuda para el victimario, para que no hiciera más daño a otros. Aquella secuencia de sucesos que se siguieron, me permitieron darme más cuenta de la complejidad de esta forma de mal: pude descubrir “rostros escondidos”, víctimas innombradas. Pude hacerme un poco más cargo de la envergadura de sufrimiento que hay detrás de los abusos.

Víctimas de la escasa atención

Un libro poco vendido. Eso es “Doble drama”. La atención que queremos prestar al tema de la pederastia (otra cosa es la pedofilia como tipo de parafilia, trastorno contemplado en la clasificación del DSM V), es reducida. Tendemos mayoritariamente a quedarnos con las informaciones mediáticas. La reciente película, premiada con Óscar, Spotlight, revela las dramáticas consecuencias de la complicidad institucional si se camina por la vía del encubrimiento. Hoy nos apuntamos todos a la “tolerancia cero”, con la que en realidad, ahorramos la palabra “intolerancia”, que sería la que podríamos adoptar para describir realmente nuestra actitud ante este drama.

Pero la atención es también limitada por el hecho de que son demasiadas las víctimas. Tantas, que hasta eso puede reducir el número de interesados por comprender el

fenómeno. Las víctimas en España se cuentan por más del 20% en niñas y más del 16% en niños. Siempre demasiado. Muchas víctimas no quieren remover su vida pasada ni siquiera leyendo sobre el tema. Ni hablando. El silencio protege y hace fuerte. La vergüenza sería muy grande.

La escasa atención al tema no ayuda. Genera un silencio que puede ser cómplice de dinamismos que permitan que el drama siga vivo y las víctimas no sean atendidas convenientemente. Los abordajes mediáticos y judiciales son necesarios, pero insuficientes. Hay una restauración que hacer en quien ha sufrido tanto. Son muchos los hilos de la confianza en los demás que se rompen. Son sobre todo vínculos significativos los que hacen que el drama sea tal.

Las investigaciones empezaron ya a mediados del siglo pasado, pero no se prestó la necesaria atención ni a las cifras ni a los daños sobre las víctimas. Estamos aprendiéndolo. También estamos aprendiendo que no escuchar a las víctimas puede ser una complicidad con el futuro: los victimarios fueron víctimas en el pasado en una gran medida.

Otras víctimas ignoradas

Esta fue una de mis intuiciones o hallazgos, que quise socializar con el libro “Doble drama”. En la cárcel, donde pude entrevistar a unos cuantos victimarios, descubrí que habría otro conjunto de personas sufrientes que yo no tenía en mi mente: las esposas, los hijos, los padres, los amigos... del que ha abusado. También son víctimas de un drama. Descubrir que el marido, o el padre o el hermano o el hijo... ha abusado de menores, es un drama.

El drama de los familiares del victimario es menos conocido. Más aún, obviamente, el rechazo que esta conducta produce, hace que haya menos interés por esta forma de sufrimiento presente en los familiares del victimario que, en ocasiones, ha sido identificado y está en la cárcel. En otras, no. Está en proceso, denunciado, o no. Hasta puede ser vivido como de mal gusto el hecho de invocar la aten-

Ética, Humanismo y Sociedad

ción a esta otra cara, esta otra forma de sufrimiento real. Yo lo descubrí en la cárcel y sus alrededores.

Un capítulo pendiente

La envergadura del drama de los abusos sexuales está reclamando una mirada humanizadora. Echo en falta lo que en aquella ocasión en que escribí, sí estaba presente: un capítulo sobre la esperanza para cada persona. No basta con la lamentación y la denuncia.

Hay esperanza. Para todos. Para unos y otros, para un tipo de víctimas y para otros. Hay posibilidades de rehabilitación, posibilidades resilientes, de crecimiento personal con ocasión de haber sido víctima. Pero también veo que puede haber esperanzas para la colectividad, esperanza para la sociedad.

Hemos de aprender algo de esta oleada de empeño por desvelar el drama. Porque como drama, ha existido siempre. Como empeño por desvelarlo, no. Estamos en buen momento. Es un momento de transparencia, de intolerancia del sufrimiento evitable y de intolerancia de los dinamismos encubridores que pueden favorecer la persistencia de males evitables.

¿Y cuál es el contenido de la esperanza? Pues para mí, la esperanza se llama justicia, sí. Pero también tiene nombre de perdón. También de sanación y de integración social de unos y otros. Por eso me parece que lemas como “tolerancia cero”, cumplen una función transitoria. Se quedan pequeños. Hemos de caminar más. ¡Qué bien que estemos hablando también de resiliencia! ¡Qué bien que haya programas terapéuticos para víctimas y victimarios! Son insuficientes.

Una educación emocional adecuada, una alfabetización sexual, un desarrollo ético colectivo educando en valores y socializando experiencias exitosas, se hacen cada vez más necesarios. Yo confío en el pequeño boom de la inteligencia emocional. Pero es pequeño. Es necesario también promover formación en relación de ayuda y counselling para profesionales de la salud y de la educación.

Haber superado el tabú de la sexualidad no garantiza una adecuada formación que ayude a integrarla como parte de la vida. Haber dado el paso de romper con el silencio y denunciar toda forma de mal relacionado con los abusos, es un gran paso. Pero es insuficiente. Empieza a haber acciones formativas que miran a la prevención de los abusos, pero son insuficientes. Hemos de superar la resistencia a hablar del tema más allá de esa forma mediática que impone un cierto sensacionalismo por la vía de la repugnancia de la conducta. No tolerar los abusos no se agota con decirlo.

Después del Óscar de Spotlight, yo espero una película sobre experiencias exitosas de rehabilitación de unos y otros. ¡Una buena noticia, por Dios! Necesitamos desvelar el potencial sanante que algunas personas tienen si cuentan éxitos sin remover innecesariamente el drama. El equilibrio es difícil. El desafío muy hermoso.

Escribí un libro titulado “Doble drama: humanizar los rostros de la pederastia”. Lo considero actual. Socializaba no sólo la mirada sobre las múltiples aristas y colores del fenómeno, sino que también ponía voz a los diferentes protagonistas. Desde la calle, desde la cárcel, el silencio de unos y otros es peor. Yo... aún espero vender libros.

Historia de la Endocrinología

Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910)

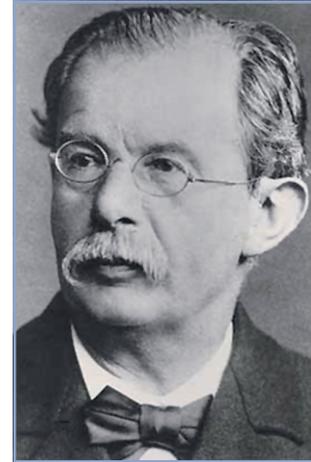
Friedrich Daniel von Recklinghausen fue un destacado anatomopatólogo Alemán. Recklinghausen nació en Alemania, el 3 de diciembre de 1833. Comenzó a estudiar la carrera de medicina en la Universidad de Bonn en 1852 e hizo su doctorado en la Universidad de Berlín en el año 1855.

En Berlín, en 1858, se convirtió en asistente de Rudolf Virchow en el Instituto de Anatomía Patológica, lugar en el que desarrolló su actividad hasta 1864. En el año 1862, publicó uno de sus trabajos más importantes donde describe la técnica de plata para demostrar las líneas de unión entre las células y la descripción de espacios intracelulares que conectaban el tejido conectivo con el linfático.

Fue el primero en reportar casos de pacientes con fracturas recurrentes de varios huesos con un trauma menor y que posteriormente mostraban flexión de los huesos largos con fibrosis extensa, quistes y tumores pardos. Este grupo de hallazgos fue posteriormente denominado “osteitis fibrosa quística de von Recklinghausen”. La mayoría de las autoridades por esa época creían que la ampliación de la glándula paratiroidea observada en pacientes con enfermedad ósea era un evento compensatorio. Sin embargo, y a pesar de la importante observación clínica, von Recklinghausen no correlacionó esta enfermedad ósea con ninguna anomalía paratiroidea.

Realizó variados aportes en distintas áreas tales como la primera relación entre los focos metastásicos inflamatorios y las masas o infiltrados de bacterias en los vasos sanguíneos (1872).

Ya en la Universidad de Estrasburgo como profesor titular de la cátedra de Patología General y Anatomía Pa-



tológica, publicó una serie de trabajos sobre la sangre, corazón y la circulación (1881).

En este aspecto, von Recklinghausen, enriqueció las doctrinas de Virchow respecto a los trastornos circulatorios locales introduciendo conceptos tales como: la embolia retrógrada y el trombo hialino. En 1882 escribe uno de sus clásicos trabajos que describió la relación entre fibromas múltiples en los nervios de la piel asociados a hueso. Esta enfermedad se da en ambos sexos y se transmite en forma autosómica dominante.

En 1889 publicó la asociación de diabetes, cirrosis e hiperpigmentación cutánea. von Recklinghausen acuñó el término hemocromatosis al identificar el hierro como pigmento que aparece en los órganos afectados y su procedencia hemática.

De personalidad retraída y enfocado siempre en la observación científica, von Recklinghausen falleció de forma repentina el 26 de agosto de 1910 en Estrasburgo.

Dr. Francisco Pérez
Editor

Comentarios de Literatura Destacada

Artículo

Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women.

Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, Cremers S, Zhang C, Bessler M, Schroppe B, Evanko J, Blanco J, Silverberg SJ, Stein EM.

J Bone Miner Res 2017; 32: 237-242.

La obesidad es una causa frecuente y bien conocida de deficiencia de vitamina D. También es conocido que expuestos a la misma dosis farmacológica oral de D3 (ej. 50.000 UI), la biodisponibilidad de la vitamina D en obesos, es menor que en controles de peso normal. Dado que la vitamina D es liposoluble, tradicionalmente se ha postulado que el mecanismo principal para explicar la ocurrencia más frecuente de deficiencia de vitamina D en obesos es el secuestro o atrapamiento de sus precursores en el tejido graso, determinando menor biodisponibilidad de la misma. Otras hipótesis postuladas son menor síntesis cutánea de precursores de vitamina D relacionado con hábito de menor actividad física en el exterior, menor ingesta de vitamina D por mal nutrición, interferencia en el metabolismo de la vitamina D por adipocinas y dilución volumétrica aumentada de vitamina D en compartimiento graso mayor. Sin embargo, pocos estudios han medido directamente el contenido de vitamina D en la grasa de obesos y controles para precisar mejor cuál es el mecanismo determinante de la mayor frecuencia de deficiencia de vitamina D en obesos. Este fue el objetivo del trabajo recientemente publicado por Carrelli *et al.* El estudio correspondió a un ensayo descriptivo controlado en el cual se reclutó a mujeres entre 18-70 años de edad, ya sea obesas (Ob) referidas para cirugía bariátrica o con peso normal para cirugía abdominal laparoscópica (C), todas ellas sin enfermedad ósea metabólica conocida, comorbilidades que afectan metabolismo de vitamina D o uso de suplemento de vitamina D en dosis > 1.200 UI/d. En todas se midió 25OHD2 y 25OHD3 en suero, grasa subcutánea y visceral, utilizando para la medición en suero la técnica mejor aceptada, como es la cromatografía líquida de ultra-rendimiento combinada con espectrometría de masa (UPLC-MS/MS) y para la medición en grasa, un ensayo similar modificado (LC-MS/MS). Además, se midió composición corporal a través de equipo DXA, para estimar en último término el contenido de vitamina D corporal total y en la grasa subcutánea y visceral. El tamaño adecuado de la muestra fue estimado en 15 sujetos por grupo (ver análisis estadístico), pero se reclutaron finalmente 6 mujeres obesas adicionales, dado datos iniciales de 25OHD en suero mayores a lo asumido en el diseño del estudio. No hay descripción en metodología al

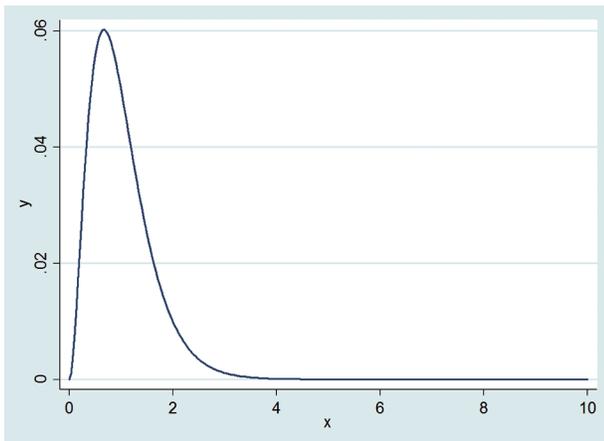
período del año en que fueron reclutadas las voluntarias, aun cuando los resultados de 25OHD fueron ajustados luego según la estación del año en que fueron medidos. Respecto resultados, no hubo diferencias en la edad y raza (mayormente blancas, en sus 40's) o talla de las voluntarias, reflejando adecuado apareamiento de casos y controles y como era esperable sí hubo diferencia significativa respecto peso corporal, IMC y composición corporal, con IMC de 44 ± 4 k/m² vs 23 ± 2 k/m² (Ob vs C) y % de masa grasa 50-50% mayor en Ob, según compartimiento. Sin embargo, e inesperadamente, no hubo diferencias en el 25OHD sérico entre ambos grupos ($26,9 \pm 1,6$ vs $25,9 \pm 2,2$; Ob vs C), lo cual los autores atribuyen a la mayor alerta del déficit de vitamina D y por ende, a mayor consumo de suplemento de vitamina D en grupo Ob. El 25OHD fue similar en ambos grupos en la grasa subcutánea, visceral, tanto en su concentración como distribución en éstos, como del mismo modo hubo una relación directa en ambos grupos entre 25OHD en suero y en grasa, ya sea subcutánea o visceral (r aprox. 0,6), con lo cual el contenido de corporal total de 25OHD fue significativamente mayor en Ob vs C ($2,3 \pm 0,6$ vs $0,4 \pm 0,8$ mg; $p < 0,01$). El estudio tiene varias limitaciones, como tamaño de la muestra pequeño, no inclusión de grupo Ob deficiente en vitamina D, no haber estimado la exposición solar en ingesta de vitamina D en ambos grupos o ausencia de medición directa de 25OHD en otros compartimientos como, músculo o hígado. Sin embargo, es un estudio importante dado que es el primero que mide 25OHD directamente en distintos compartimientos de grasa, aportando evidencia sólida para apoyar la hipótesis de dilución volumétrica del 25OHD en obesos, como causa de la prevalencia aumentada de deficiencia de vitamina D en éstos e ilustra una vez más la necesidad de considerar para este grupo un requerimiento mayor de 25OHD. No obstante lo anterior, el estudio no resuelve el hecho que a pesar de tener los obesos un mayor contenido corporal de vitamina D, con similar distribución normal de ésta en distintos compartimientos grasos, en ausencia de suplementación de vitamina D, el 25OHD habitualmente es menor comparado a sujetos de peso normal, lo que necesariamente sugiere menor biodisponibilidad de la vitamina D acumulada en la grasa. A la fecha no es claro que factores dan cuenta de este secuestro de vitamina D, lo cual requiere estudios adicionales.

Comentario estadístico

El artículo presenta un análisis estadístico correcto y clásico, en términos de los test y métodos estadísticos usados: test t-Student para comparar medias entre dos grupos independientes y ANOVA para medidas repeti-

Comentarios de Literatura Destacada

das. Ambas estrategias de análisis requieren el supuesto de normalidad de los datos y, como es sabido, la distribución de hormonas, niveles de vitamina y otros parámetros bioquímicos no presentan una distribución gaussiana, presentando un patrón distribucional con sesgo positivo como lo muestra la siguiente figura:



La transformación clásica usada para que permiten aplicar las metodologías estadísticas basadas en la curva gaussiana, es tomar el logaritmo natural de los datos, cuyo objetivo es aminorar el sesgo positivo de las variables comparadas. Sin embargo, esta estrategia implica que el descriptor estadístico ya no sea la media aritmética sino la media geométrica, que rara vez es reportada en la

literatura. Este camino data de mediados del siglo XX, cuando la única metodología que se hacía viable de utilizar, debido al incipiente desarrollo de la computación, era la basada en la distribución normal. Pero desde la década de los años noventa del siglo XX, los programas estadísticos han implementado los Modelos Lineales Generalizados (GLM models), que permiten hacer test de comparación de generalizaciones de valores medios (esperanzas matemáticas) provenientes de distribuciones de probabilidad distintas a la gaussiana, a modo de ejemplo STATA versión 14.0 ofrece las siguientes posibilidades distribucionales: Gaussiana; Gaussiana inversa, Binomial, Poisson, Binomial Negativa y Gamma. Generalmente aquellas distribuciones con sesgo positivo, como la mostrada en la figura, son representadas muy adecuadamente por la distribución Gamma. Por ello estos artículos científicos, deberían abandonar las formas clásicas de análisis estadístico y utilizar las nuevas alternativas. Generalmente la literatura biomédica adopta los métodos estadísticos novedosos con un atraso de una a tres décadas. Nuestro llamado es a reducir este tiempo de retraso, exigiendo a los analistas estadísticos la aplicación de las nuevas metodologías.

Dr. Gilberto González V.¹, Gabriel Cavada Ch.²

¹Profesor Asociado. Jefe Programa de Postgrado en Endocrinología. Departamento de Endocrinología.

Facultad de Medicina.

Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Facultad de Medicina. Universidad de los Andes y Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile.

Obituario



Con fecha 9 de marzo de 2017 falleció en Santiago, a los 93 años de edad, el Dr. Pablo Atria Ramírez. El Dr. Atria fue el menor de una familia de 12 hermanos, donde el mayor de ellos fue el Dr. Arturo Atria, cofundador en Chile de la Endocrinología como disciplina médica.

Una vez de recibido su título de médico viajó a España (Madrid) donde se formó en Endocrinología con el Profesor Gregorio Marañón; luego de esa estadía tuvo un período de entrenamiento en un centro de radioisótopos en Italia, para su regreso, incorporarse a la cátedra de Medicina Interna de la joven Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, en un horario de 11 horas semanales para hacerse cargo de la docencia del curso de Endocrinología y la atención ambulatoria de pacientes de la especialidad, que hasta ese entonces eran atendidos por médicos internistas. Se desempeñó también como médico del Cuerpo de Carabineros de Chile hasta su retiro como coronel de la institución.

Dentro de la Endocrinología sus principales intereses fueron el desarrollo puberal y el ciclo sexual femenino, temas en los que publicó numerosos artículos. En el acta de constitución de la Sociedad de Endocrinología el Dr. Pablo Atria, fue uno de los seis directores elegidos para acompañar la presidencia de su hermano Arturo.

Fue casado con la Sra. Carola Galilea G., ya fallecida, y le sobreviven sus 3 hijos a quienes hacemos llegar las condolencias de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.

Calendario Cursos y Congresos

Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

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

Instrucciones a los autores

Alcance y política editorial

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

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

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

Forma y preparación de manuscritos

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

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

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

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

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

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

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

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

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

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

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

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

3.2 Resumen

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

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

3.3 Introducción

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

3.4 Sujetos y Material y Métodos

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

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

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

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

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

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

3.5 Resultados

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

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

3.6 Discusión

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

Instrucciones a los autores

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

3.7 Agradecimientos

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

3.8 Referencias

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

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

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

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

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

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

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

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

- b) Para Capítulos de Libros.

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

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

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

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

3.9 Tablas

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

3.10 Figuras

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.11 Unidades de medida

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

4. Separatas

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

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

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

6. Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses

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

Guía de exigencias para los manuscritos

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

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

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

Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____

Declaración de la responsabilidad de autoría

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO _____

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

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

Tabla: Códigos de Participación

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

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

Envío de manuscritos:
Los trabajos deben enviarse por vía electrónica a revendodiab@soched.cl

Abreviaturas

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

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

Abreviaturas de Instituciones

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

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

