

# Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

## Contenido

### Editorial

60 años de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

### Artículos Originales

Formoline L112<sup>®</sup> asociado a terapia no farmacológica en el manejo de la obesidad en diabéticos y prediabético

*Lilian Sanhueza, Daniel Moreno, Pilar Durruty A.*

Efecto de Estradiol y Testosterona sobre la Activación de la vía JAK2/STAT5 inducida por Hormona de Crecimiento  
*Paula Ocaranza, Germán Íñiguez, María Cecilia Johnson, Fernando Cassorla.*

### Caso Clínico

Discrepancia en concentraciones de hormonas tiroideas libres medidas por distintos inmunoensayos

*Daniela Jensen F, José Miguel Domínguez Ruiz-Tagle, Lorena Mosso G, Carlos Fardella B, Carmen Campino J.*

### Artículos de Revisión

¿Cómo optimizar el diagnóstico funcional de los incidentalomas suprarrenales? Importancia de un estudio protocolizado

*Roberto Olmos B, Javiera Gutierrez Ca, Francisco Guarda V, Fidel Allende Z, Álvaro Huete G, Ignacio San Francisco R, René Baudrand B.*

### Ética, Humanismo y Sociedad

Educar para deliberar  
*José Carlos Bermejo*

### Comentario Literatura Destacada

Los niveles plasmáticos de glicentina en ayuno son mayores en pacientes con bypass gástrico en Y de Roux que presentan hipoglicemia post prandial durante una comida test

*Fernando Carrasco N, Gabriel Cavada Ch.*

## Content

### Editorial

60 years of the Chilean Society of Endocrinology and Diabetes

### Original Articles

Formoline L112<sup>®</sup> associated with non pharmacological therapy in the management of obesity in diabetic and prediabetic patients

*Lilian Sanhueza, Daniel Moreno, Pilar Durruty A.*

Estradiol and Testosterone Effect on the Activation of the JAK2 / STAT5 pathway induced by Growth Hormone  
*Paula Ocaranza, Germán Íñiguez, María Cecilia Johnson, Fernando Cassorla.*

### Clinical Case

Discrepancy in concentrations of free thyroid hormones measured by different immunoassays

*Daniela Jensen F, José Miguel Domínguez Ruiz-Tagle, Lorena Mosso G, Carlos Fardella B, Carmen Campino J.*

### Review Articles

How to optimize the functional diagnosis of supra-renal incidentalomas? Importance of a protocolized study

*Roberto Olmos B, Javiera Gutierrez Ca, Francisco Guarda V, Fidel Allende Z, Álvaro Huete G, Ignacio San Francisco R, René Baudrand B.*

### Ethics, Humanism and Society

Educate to deliberate  
*José Carlos Bermejo*

### Comments Outstanding Literature

Fasting levels of glicentin are higher in Roux-en-Y gastric bypass patients exhibiting postprandial hypoglycemia during a meal test

*Fernando Carrasco N, Gabriel Cavada Ch.*

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

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

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

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

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

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

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

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

### Suscripciones:

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

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

### Dirección Postal Revista SOCHED

Bernarda Morín · 488, 3er piso, Providencia, Santiago, Chile

**Teléfono:** (56) 2 2223 0386

(56) 2 2753 5555

**Fax:** (56) 2 2753 5556

**Email:** [revendodiab@soched.cl](mailto:revendodiab@soched.cl)

### Producción

Editora Publimpacto

Robinson Crusoe 1150 of. 904, Las Condes

Santiago de Chile

Teléfono: +56 9 7861 9516 / +56 9 5969 6286

Email: [pganag@gmail.com](mailto:pganag@gmail.com) / [paulinaganap@gmail.com](mailto:paulinaganap@gmail.com)

# Endocrinología y Diabetes

## Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

## Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

## Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

## Traducción al inglés

Dr. Daniel Bunout Barnet

## Secretaria

Srta. Jennifer Dixon Gatica

## Comité Editorial Asesor

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

IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.  
Dpto. Pediatría Pontificia Universidad Católica de Chile.  
IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.  
Dpto. Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.  
Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.  
Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Unidad Fisiopatología Universidad de los Andes.  
IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.  
Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.  
Dpto. Pediatría INTA, Universidad de Chile.  
Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Lab. Cronobiología Universidad de Chile.  
Lab. Endocrinología y Metabolismo Hospital San Juan de Dios.  
Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

## Comité Editorial Asesor Regional

Dr. Domingo Montalvo V.  
Dra. Vinka Giadrosik R.  
Dra. Verónica Mujica E.  
Dra. Sylvia Asenjo M.  
Dr. Jorge Sapunar Z.

Hospital Regional Juan Noe de Arica.  
Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.  
Facultad de Medicina. Universidad de Talca.  
Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.  
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 2017-2018**

#### **Presidente**

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

#### **Past Presidente**

Dr. Jorge Sapunar Z.

#### **Vicepresidente**

Dr. Pedro Pineda B.

#### **Secretario General**

Dra. Erika Díaz V.

#### **Tesorera**

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)

#### **Invitado**

Dr. Javier Vega V. (Representante Becados)

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

#### **Comité Científico**

#### **Comité de Investigación**

#### **Comité de Ética**

#### **Comité de Socios**

#### **Comité de Docencia**

#### **Comité Página web**

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

Secretaría de la Presidencia: Sr. Ximena Quinteros F.

Teléfono : (56) 2 2223 0386 - (56) 2 2753 5555 - Fax (56) 2 2753 5556

Bernarda Morín · 488 piso 3, Providencia, Santiago – Chile

Email: soched@soched.cl

www.soched.cl

# Endocrinología y Diabetes

## Contenido

### Editorial

60 años de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

### Artículos Originales

Formoline L112® asociado a terapia no farmacológica en el manejo de la obesidad en diabéticos y prediabético  
*Lilian Sanhueza, Daniel Moreno, Pilar Durruty A.*

Efecto de Estradiol y Testosterona sobre la Activación de la vía JAK2/STAT5 inducida por Hormona de Crecimiento  
*Paula Ocaranza, Germán Ñiguez, María Cecilia Johnson, Fernando Cassorla.*

### Caso Clínico

Discrepancia en concentraciones de hormonas tiroideas libres medidas por distintos inmunoensayos  
*Daniela Jensen F, José Miguel Domínguez Ruiz-Tagle, Lorena Mosso G, Carlos Fardella B, Carmen Campino J.*

### Artículos de Revisión

¿Como optimizar el diagnóstico funcional de los incidentalomas suprarrenales? Importancia de un estudio protocolizado  
*Roberto Olmos B, Javiera Gutierrez Ca, Francisco Guarda V, Fidel Allende Z, Álvaro Huete G, Ignacio San Francisco R, René Baudrand B.*

### Etica, Humanismo y Sociedad

Educar para deliberar  
*José Carlos Bermejo*

### Comentario Literatura Destacada

Los niveles plasmáticos de glicentina en ayuno son mayores en pacientes con bypass gástrico en Y de Roux que presentan hipoglicemia post prandial durante una comida test  
*Fernando Carrasco N, Gabriel Cavada Ch.*

### Calendario, Cursos y Congresos

### Instrucciones a los autores

## Content

### Editorial

89 60 years of the Chilean Society of Endocrinology and Diabetes

### Original Articles

91 Formoline L112® associated with non pharmacological therapy in the management of obesity in diabetic and prediabetic patients  
*Lilian Sanhueza, Daniel Moreno, Pilar Durruty A.*

97 Estradiol and Testosterone Effect on the Activation of the JAK2 / STAT5 pathway induced by Growth Hormone  
*Paula Ocaranza, Germán Ñiguez, María Cecilia Johnson, Fernando Cassorla.*

### Clinical Case

103 Discrepancy in concentrations of free thyroid hormones measured by different immunoassays  
*Daniela Jensen F, José Miguel Domínguez Ruiz-Tagle, Lorena Mosso G, Carlos Fardella B, Carmen Campino J.*

### Review Articles

108 How to optimize the functional diagnosis of suprarenal incidentalomas? Importance of a protocolized study  
*Roberto Olmos B, Javiera Gutierrez Ca, Francisco Guarda V, Fidel Allende Z, Álvaro Huete G, Ignacio San Francisco R, René Baudrand B.*

### Ethics, Humanism and Society

114 Educate to deliberate  
*José Carlos Bermejo*

### Comments Outstanding Literature

116 Fasting levels of glicentin are higher in Roux-en-Y gastric bypass patients exhibiting postprandial hypoglycemia during a meal test  
*Fernando Carrasco N, Gabriel Cavada Ch.*

### 119 Calendar of courses, Syposia and Meetings

### 120 Instructions to Authors

## 60 años de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

### *60 years of the Chilean Society of Endocrinology and Diabetes*

Han pasado 60 años desde aquel miércoles 4 de junio de 1958, donde un grupo de connotados fundadores presentaron los estatutos que permitirían la formación de la Sociedad Chilena de Endocrinología.

El año 1958 y la celebración de estos 60 años desde la creación de nuestra sociedad coincide con dos hechos muy relevantes en el curso que tomaría esta disciplina en los años posteriores. En 1958 Sanger recibe el Premio Nobel por sus trabajos en la determinación estructural de la insulina, uno de los hitos más relevantes de la endocrinología moderna. Durante ese mismo año, Raben y colaboradores, aíslan la hormona proveniente de simios y la utilizan por primera vez en un humano deficiente de hormona de crecimiento. Los primeros resultados fueron negativos, dado que recién allí interpretan que la hormona de crecimiento era una sustancia específica en cada especie. Su nuevo intento utilizando hipófisis de cadáveres humanos generó resultados excepcionales e inmediatos gatillando toda una nueva área de oportunidades para los paciente con talla baja.

60 años después de su creación, la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, nos encuentra en pleno desarrollo de la medicina traslacional y frecuentemente nuestra revista se nutre de artículos que han agrupado distintas miradas que integran disciplinas diversas con investigaciones que abordan desde las ciencias básicas hasta la aplicación clínica. La mirada no ha cambiado desde descripciones iniciales como las publicadas en “Endocrinology and de Future Man” (Adair 1939), que indicaba “desde Adan en el jardín del Edén, ha habido una preocupación perenne de la humanidad para sobrevivir y reproducirse mientras que la enfermedad y la peste han cobrado un miserable peaje a la vida humana generado sufrimiento a través de los años, pero conforme el hombre ha ido aprendiendo los métodos para vivir mejor, ha ido ganando gradualmente la batalla contra la enfermedad”.

Con el paso de los años, este concepto se mantiene, la disciplina que cultiva nuestra reconocida sociedad ha seguido fiel el legado que sus fundadores se trazaron en 1958.

**Dr. Francisco Pérez**  
Editor

# Endocrinología y Diabetes

## Formoline L112® asociado a terapia no farmacológica en el manejo de la obesidad en diabéticos y prediabéticos

Lilian Sanhueza<sup>1,2</sup>, Daniel Moreno<sup>3</sup>, Pilar Durruty<sup>1,4,a</sup>.

### Formoline L112® associated with non pharmacological therapy in the management of obesity in diabetic and prediabetic patients

**Abstract:** Obesity, a global epidemic according to the WHO, reports more than 650 million obese people who increase annually. Treating obesity is a multidisciplinary challenge. Formoline L112® presentation tablet, is a bioactive linear molecule of polysaccharide glucosamine, that prevents the absorption of lipids at the level of the intestinal lumen, reducing the absorption of fats. Objective. To evaluate the effectiveness and safety of Formoline L112® associated with non-pharmacological measures to treat obesity in type 2 and prediabetic diabetics. Patients and method. 25 obese patients, 80% female sex, type 2 diabetics or prediabetics, metformin and non-pharmacological therapy, Formolin L112® was associated for 12 weeks with a food plan and individualized and controlled physical activity. Excluded: neoplasms, cardiovascular disease, gastrointestinal, renal, allergies and psychiatric pathology such as bulimia and / or anorexia. Anthropometric and nutritional parameters controlled fortnightly, up to 12 weeks. Laboratory at the beginning and end of the treatment. Statistical analysis used the SPSS program, mean, standard deviation, median and percentiles. Statistically significant  $p < 0.05$ . Results Weight reduction from  $93 \pm 18$  to  $90 \pm 19$  kg, body mass index from  $35 \pm 6$  to  $34 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>, waist circumference from  $109 \pm 11$  to  $105 \pm 11$  cm and systolic blood pressure of  $125 \pm 12$  to  $117 \pm 11$  mmHg ( $p < 0.05$ ). Fasting glycemia decreased from  $100 \pm 40$  to  $96 \pm 33$  mg/dl, HbA1c from  $7.8 \pm 1.1$  to  $7.2 \pm 0.9\%$ , and triglycerides from  $151 \pm 68$  to  $126 \pm 39$  mg/dl ( $p < 0.05$ ). The LDL cholesterol reduction was from  $109 \pm 34$  to  $106 \pm 30$  mg/dL (NS). All completed 12 weeks with Formolin L112®, none presented adverse reactions. There was an increased of the frequency of steatoric depositions. Conclusion. The use of Formoline L112® is a safe and effective option to treat obesity in diabetics and prediabetics at 12 weeks of treatment.

Key words: Obesity; Formoline L112®; Cardiovascular risk; Diabetes.

**Resumen:** La obesidad, epidemia mundial según la OMS, reporta más de 650 millones de obesos que aumentan anualmente. Tratar la obesidad es un desafío multidisciplinario. Formoline L112® presentación comprimidos, es una molécula bioactiva de glucosamina, polisacárido lineal que impide la absorción de lípidos a nivel del lumen intestinal, reduciendo la absorción de grasas. Objetivo. Evaluar efectividad y seguridad de Formoline L112® asociado a medidas no farmacológicas para tratar la obesidad en diabéticos tipo 2 y prediabéticos. Pacientes y método. 25 pacientes obesos, 80% sexo femenino, diabéticos tipo 2 o prediabéticos, con metformina y terapia no farmacológica, se asoció Formolin L112® durante 12 semanas con un plan alimentario y actividad física individualizada y controlada. Excluidos: neoplasias, enfermedad cardiovascular, gastrointestinal, renal, alergias y patología psiquiátrica como bulimia y/o anorexia. Parámetros antropométricos y

1. Unidad de Diabetes, Hospital San Juan de Dios.
2. Profesor Asociado Universidad de Santiago de Chile, Centro de Especialidades Médicas Hospital del Trabajador Santiago.
3. Hospital de Litueche, Servicio de Salud O'Higgins.
4. Servicio de Endocrinología y Diabetes Hospital Clínico Universidad de Chile.
- a. Bioquímico.

#### Correspondencia:

Lilian Sanhueza  
Dirección: Fray Camilo Henríquez 175 Depto. 404 Santiago.  
Teléfono celular: 8595 1069  
Correo electrónico: lilianllay@yahoo.es  
Sin conflictos de interés.

Recibido: 26-03-2018

Aceptado: 28-05-2018

## Artículo Original

*nutricionales controlados quincenalmente, hasta las 12 semanas. Laboratorio al inicio y término del tratamiento. Análisis estadístico utilizó el programa SPSS, media, desviación estándar, mediana y percentiles. Estadísticamente significativo  $p < 0,05$ . Resultados. Reducción de peso de  $93 \pm 18$  a  $90 \pm 19$  kg, el índice de masa corporal de  $35 \pm 6$  a  $34 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>, la circunferencia de cintura de  $109 \pm 11$  a  $105 \pm 11$  cm y la presión arterial sistólica de  $125 \pm 12$  a  $117 \pm 11$  mmHg ( $p < 0,05$ ). La glicemia de ayunas disminuyó de  $100 \pm 40$  a  $96 \pm 33$  mg/dl, HbA1c de  $7,8 \pm 1,1$  a  $7,2 \pm 0,9\%$ , y los triglicéridos de  $151 \pm 68$  a  $126 \pm 39$  mg/dl ( $p < 0,05$ ). La reducción del colesterol LDL fue de  $109 \pm 34$  a  $106 \pm 30$  mg/dl (NS). Todos completaron 12 semanas con Formolin L112<sup>®</sup>, ninguno presentó reacciones adversas. Si aumentó la frecuencia de deposiciones esteatorreicas. Conclusión. El uso de Formoline L112<sup>®</sup> es una opción segura y efectiva para tratar la obesidad en diabéticos y prediabéticos a las 12 semanas de tratamiento.*

*Palabras clave: Obesidad; Formoline L112<sup>®</sup>; Riesgo cardiovascular; Diabetes.*

### Introducción

La obesidad es considerada una epidemia a nivel mundial; datos aportados por la Organización Mundial de la Salud del año 2016 arrojan cifras de 650 millones de obesos mayores de 18 años, y a su vez, 350 millones de niños y adolescentes entre 5 y 19 años de edad<sup>1</sup>. Existen diversos factores que determinan la obesidad en los diferentes países, entre ellos los cambios propios de la vida moderna relacionados con una alimentación poco saludable y trabajos sedentarios. En mayor medida (65% de los países evaluados) existe un aumento de las calorías disponibles en las dietas, particularmente la comida rápida, preferida por población joven dada su accesibilidad y bajo costo<sup>2,3</sup>.

El sobrepeso y la obesidad se relacionan directamente con morbimortalidad y tienen un gran impacto en la economía mundial. Se ha proyectado que su prevalencia se incrementará en un 40% en la próxima década, lo cual cobra gran importancia aludiendo a su relación como factor de riesgo para las enfermedades crónicas no transmisibles, como la nefropatía<sup>4</sup>.

La obesidad es un importante factor de riesgo cardiovascular modificable, dado a que es posible tomar acciones claras y dirigidas para su manejo<sup>5</sup>.

En Chile la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 mostró una prevalencia de un 74,2% de malnutrición por exceso (39,8% de sobrepeso, 31,2% de obesidad, 3,2% de obesidad mórbida), sedentarismo en un 86,7% y síndrome metabólico en un 40,1% en la población mayor de 15 años<sup>5,6</sup>. Diferentes programas y estudios se han realizado a nivel nacional y mundial para el manejo de estos factores de riesgo, con pobres resultados, debido a la escasa adherencia de los pacientes<sup>7,8,9,10</sup>.

Una alternativa para ayudar a potenciar la terapia no farmacológica sería implementar un plan de alimentación de acuerdo a la accesibilidad económica de cada paciente y una actividad física que se ajuste a la realidad individual, que

muchas veces se ve afectada por las largas y sedentarias jornadas laborales. La terapia farmacológica específica para el tratamiento de la obesidad que disponemos actualmente, es de alto costo o con potenciales efectos adversos dado su mecanismo de acción a nivel del sistema nervioso central favoreciendo efectos anorexígenos.

La molécula bioactiva Formoline L112<sup>®</sup> es un polisacárido lineal conformado por un polímero  $\beta$ -(1-4) de D-glucosamina y N-acetil-glucosamina de origen natural, obtenido de las conchas de crustáceos cuyo mecanismo de acción se basa en sus características como adsorbente de sustancias lipídicas utilizando la vía de la excreción fecal, sin ser absorbido a nivel del tracto gastrointestinal con acción intraluminal<sup>11,12,13</sup>.

El objetivo del presente estudio es evaluar la efectividad y seguridad de Formolin L112<sup>®</sup> en un grupo de obesos diabéticos y prediabéticos.

### Sujetos y Método

Se enrolaron 25 pacientes 84% de sexo femenino, con edad promedio de  $43 \pm 14$  años, 15 portadores de diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico y 10 prediabéticos, controlados en el Centro de Especialidades Médicas del Hospital del Trabajador Santiago, todos mayores de 18 años de edad, motivados y con índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>. En todos los pacientes la motivación fue bajar de peso para mejorar su calidad de vida al aumentar su capacidad funcional y mejorar su imagen corporal. Todos firmaron el consentimiento informado. Se certificó ausencia de embarazo realizando una subunidad  $\beta$ -HCG sérica al ingreso.

En la historia clínica se consignó la presencia de alergias alimentarias, principalmente a los crustáceos dado el origen de la molécula. Los criterios de exclusión consideraban antecedentes de neoplasias, enfermedad renal y cardiovascular, diarreas crónicas, síndrome de

intestino irritable, intolerancia a la lactosa y antecedentes psiquiátricos respecto de bulimia y anorexia.

El plan de alimentación fue individualizado de acuerdo al IMC, actividad física, gustos personales y costo, distribuyéndose en 4 comidas principales y dos colaciones. Las calorías fueron calculadas de acuerdo a las recomendaciones FAO-OMS 2004, 20-25 cal/kg/peso realizando una restricción de un 20% por la condición de obesidad. Con respecto a la actividad física se indicó un total de 150 minutos de ejercicios aeróbicos distribuidos tres veces por semana de moderada intensidad (Asociación Americana de Diabetes) realizados en su domicilio<sup>14</sup>.

Todos los pacientes tomaban dos comprimidos de 850 mg de metformina por su patología de base<sup>15,16</sup>.

Se inició el tratamiento con la molécula bioactiva de poliglucosamina Formoline L112<sup>®</sup>, dos comprimidos de presentación única previo a las comidas de mayor contenido graso, considerando los hábitos alimentarios en Chile (almuerzo y cena) y con abundante agua para facilitar su mecanismo de acción.

La evaluación clínica se realizó al inicio y quincenalmente por un período de 12 semanas que consideró peso (kg), IMC (kg/m<sup>2</sup>) y circunferencia de cintura (cc) en cm. El peso y la talla se midieron en una balanza marca Seca con cartabón. Se consideró normopeso un IMC entre 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso entre 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, Obesidad Grado I: IMC 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>, Obesidad Grado II: IMC 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> y Obesidad Grado III: IMC  $\geq$ 40 Kg/m<sup>2,17,18,19,20</sup>. Se realizó la medición de circunferencia de cintura con una cinta métrica, donde se definió el riesgo cardiovascular elevado en hombres con cc  $\geq$  102 cm, mientras que en mujeres cc  $\geq$  88 cm respectivamente<sup>17,20,21,22</sup>, se consignó la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la presencia de ictericia, hepatomegalia y edema. La presión arterial (mmHg) se midió con un esfigmomanómetro de mercurio, estando los pacientes sentados, en dos repeticiones por brazo y sin haber fumado ni recibido alimentos mínimo 30 minutos previos<sup>17</sup>. Se consideró normal una presión arterial sistólica: (PAS) de 120-139 mm Hg o PA diastólica (PAD) 80-89 mm Hg. Hipertensión Arterial (HTA): PAS  $\geq$  140 mm Hg o PAD  $\geq$  90 mm Hg<sup>17,18</sup>.

Se registró glicemia de ayunas, perfil lipídico, hemograma, pruebas hepáticas, nitrógeno ureico, creatinina, orina completa y HbA1c. Se analizaron las muestras con métodos enzimáticos colorimétricos en un equipo automatizado Architec 8.000, con coeficientes de variación menores a 5%. Para las glicemias se usó hexoquinasa/6, para el colesterol HDL y triglicéridos se utilizó un detergente acelerador selectivo. Las HbA1c se determinaron en columnas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un equipo Variant 2.000<sup>15,16,17</sup>.

Se definió prediabetes a los pacientes con glicemias de ayunas entre:100 y 125 mg/dl; diabetes mellitus tipo 2 con glicemias  $\geq$  126 mg/dl, con ayuno 8-12 horas, repetido en dos días diferentes<sup>17,20,21</sup>. Los estados dislipidémicos consideran un colesterol total (CT)  $\geq$  200 mg/dl, colesterol

HDL (col-HDL)  $\leq$  40 mg/dl en hombres,  $\leq$  50 mg/dl en mujeres, colesterol LDL (col-LDL)  $\geq$  100 mg/dl en diabéticos y prediabéticos y triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl<sup>17,20,22</sup>.

El análisis estadístico, se realizó con el programa SPSS (SPSS versión 1.0.0.488, edición de 32 bits). Las variables numéricas fueron expresadas por la media y desviación estándar, se verificó la normalidad de la distribución de las diferencias de las variables mediante la prueba de Shapiro-Wilk. En el caso de las muestras relacionadas con distribución normal, se realizó la comparación con la prueba T de Student y en los casos de descartar la hipótesis nula de distribución normal, con la prueba de Wilcoxon. Se utilizó un nivel de significancia de  $p < 0,05$ .

## Resultados

La evaluación inicial del grupo reveló que el 64% presentaba obesidad Clase I, 20% obesidad Clase II y 16% una obesidad Clase III. Del grupo de obesos clase I, 4 pacientes (15% del total) disminuyeron su IMC bajando su categoría de obesos clase I a sobrepeso.

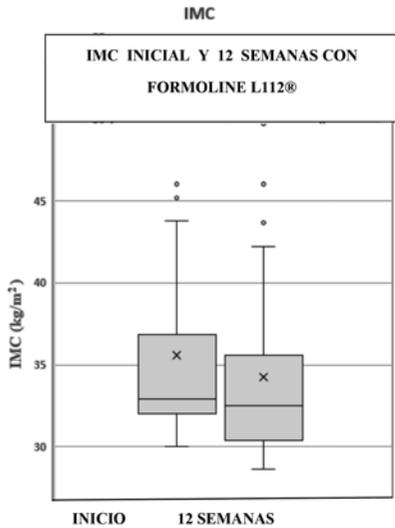
Todos los participantes tenían riesgo cardiovascular elevado, según los límites superiores de circunferencia de cintura. Al finalizar las 12 semanas de tratamiento, se redujo el IMC promedio ( $p < 0,05$ ) (Gráfico 1). Se constató una baja de peso promedio de 3 kilos ( $p < 0,05$ ) (Gráfico 2), sin embargo, solo el 20% de la muestra logró disminuciones mayores al 5% del peso corporal. La circunferencia de cintura bajó en promedio 5 cm ( $p < 0,05$ ) (Gráfico 3) y la presión arterial sistólica de 125 $\pm$ 12 a 117 $\pm$ 11 mmHg ( $p < 0,05$ ). Con respecto a los exámenes de laboratorio, la glicemia de ayunas disminuyó de 100 $\pm$ 40 a 96 $\pm$ 33 mg/dl, la HbA1c de 7,8 $\pm$ 1,1 a 7,2 $\pm$ 0,9% ( $p < 0,05$ ).

Destaca una disminución de las cifras de colesterol total tras la intervención con Formolin L112<sup>®</sup> de 194 $\pm$ 38 a 184 $\pm$ 32 mg/dl ( $p < 0,05$ ). Cabe mencionar que del 44% de los sujetos que presentaron una hipercolesterolemia total sobre 200 mg/dl (11 pacientes), 3 normalizaron los niveles de colesterol tras la intervención (12%). El 52% de los participantes (13 sujetos) presentó elevación de los triglicéridos en el registro inicial, de los cuales 4 (16%) normalizaron dichos valores tras la intervención; en promedio disminuyeron de 151 $\pm$ 68 a 126 $\pm$ 39 ( $p < 0,05$ ). El colesterol HDL varió de 48 $\pm$ 15 a 49 $\pm$ 15 mg/dl ( $p < 0,05$ ). Con respecto al colesterol LDL este se redujo de 109 $\pm$ 34 a 107 $\pm$ 30 (NS) (Tabla 1). La GPT disminuyó de 38 $\pm$ 31 a 33 $\pm$ 112 la fosfatasa alcalina de 89 $\pm$ 24 a 83 $\pm$ 16 (UI/L) ( $p < 0,05$ ). En relación a la disminución en kg de peso, se pudo apreciar que el 32 % bajó entre 1-2 kilos, el 48% entre 3-4 kilos, el 16% entre 5-6 kilos y el 4% entre 7-8 kilos.

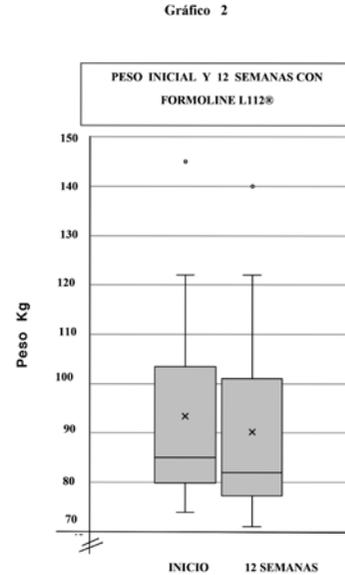
Los parámetros analizados se presentan en la Tabla 1.

Todos los pacientes completaron las 12 semanas con Formolin L112<sup>®</sup> y ninguno presentó reacciones adversas. Al ser interrogados dirigidamente, existe un aumento en la frecuencia de las deposiciones de carácter esteatorreico, sin sangre ni restos alimentarios, sin dolor abdominal, ni urgencia.

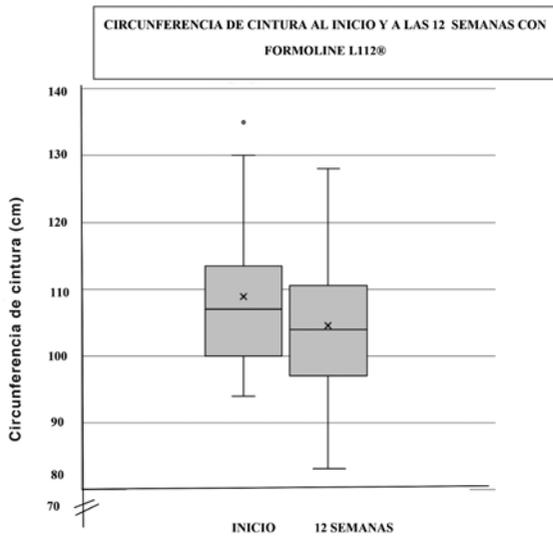
Artículo Original



X = Valores promedio  
 — = Mediana  
 □ = Percentil 50-75  
 T = Percentil 75-100  
 ° ° ° = Valores extremos



X = Valores promedio  
 — = Mediana  
 □ = Percentil 50-75  
 T = Percentil 75-100  
 ° ° ° = Valores extremos



X = Valores promedio  
 — = Mediana  
 □ = Percentil 50-75  
 T = Percentil 75-100  
 ° ° ° = Valores extremos

Gráfico 2

Discusión

En la actualidad existen diversos tratamientos que permiten una disminución de los factores de riesgo cardiovascular entre ellos la obesidad. Todos consideran la instauración de medidas no farmacológicas individualizadas, y esta es la enorme responsabilidad del equipo multidisciplinario, para lograr adherencia en cambios en el estilo de vida, y que se mantengan en el tiempo.

Hoy en día existe la posibilidad de una molécula bioactiva Formoline L112® que es una alternativa en el tratamiento de la obesidad asociado a dieta y ejercicio<sup>24</sup>. En nuestra experiencia en obesos prediabéticos y diabéticos (Tabla 1) se obtuvo resultados prometedores respecto al manejo de la obesidad y de los otros factores de riesgo.

El tratamiento con adsorbentes grasos permite reducir las calorías de la dieta por medio de la interrupción de la absorción lipídica intestinal, y con ello se estimula el catabolismo, permitiendo un mayor gasto calórico y por ende una pérdida de peso<sup>12,13</sup>. Debemos considerar por otra parte que los planes alimentarios muy bajos en grasas pueden no ser seguros ya que excluyen alimentos que son importantes fuentes de energía y vitaminas liposolubles.

Reportes internacionales revelan que Formoline L112® se asocia a una mejoría del perfil lipídico, con efectos teóricos importantes sobre el proceso de aterosclerosis<sup>20</sup>; como también fuera comprobado en nuestra experiencia<sup>21,23</sup>. Las

**Tabla 1.** Parámetros antropométricos y de laboratorio al inicio y posterior a 12 semanas de tratamiento con Formoline L112®.

	Inicio	12 semanas Formoline L112®	p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	35±6	34±6	< 0,05
Peso (kg)	93±18	90±19	< 0,05
Circunferencia de cintura (cm)	109±11	105±11	< 0,05
P.A.Sistólica (mmHg)	125±12	117±11	< 0,05
P.A. Diastólica (mmHg)	69±6	69±6	NS
Glicemia ayunas (mg/dl)	100±40	96±33	< 0,05
HbA1c (%)	7,8±1,1	7,2±0,9	< 0,05
Colesterol total (mg/dl)	194±38	184±32	< 0,05
Colesterol HDL (mg/dl)	48±15	49±15	< 0,05
Colesterol LDL (mg/dl)	109±34	107±30	NS
Triglicéridos (mg/dl)	151±68	126±39	< 0,05
GPT (U/L)	38±31	33±12	< 0,05
GOT (U/L)	29±15	27±9	NS
Fosfatasa Alcalina (UI/L)	89±25	83±16	< 0,05
BUN (mg/dl)	15±3,4	15±3	NS
Creatinina (mg/dl)	0,7±0,1	0,7±0,1	NS
VFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	100±17	101±15	< 0,05

características de las deposiciones nos permiten inferir que no existe malabsorción, a nivel del lumen intestinal, que obligarían a suplementar con proteínas, vitaminas liposolubles o electrolitos.

El importante aporte de Formoline L112® radica en su seguridad, prácticamente no existen efectos adversos al no ser absorbido hacia la circulación sanguínea gracias a su efecto intraluminal<sup>14</sup>. Es decir, no se presentan efectos adversos como crisis hipertensivas, o efectos cerebrales a nivel del centro del apetito que puedan ser atribuibles al fármaco. Formoline L112® no tiene efectos anorexígenos. Los tan temidos efectos de rebote, causados por grandes pérdidas de peso que al suspender el fármaco utilizado recuperan su peso anterior, teóricamente no debieran presentarse por la baja progresiva en promedio 3 kilos al mes, asociado a una mayor conciencia de las medidas no farmacológicas. Este estudio sólo consideró un período de 12 semanas, por lo que no es posible proyectar los efectos por un mayor tiempo, pero creemos que serían favorables.

La obesidad es una situación estresante en la vida del paciente y en su entorno, implementar un estilo de vida saludable es difícil, se requiere un buen soporte familiar, un ambiente laboral gratificante, educación permanente y por sobre todo perseverancia.

## Referencias

- World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO technical report series; 2000; 894: 16-34.
- Organización Mundial de la Salud boletín Julio 2005, disponible en: <http://www.who.int/bulletin/releases/NFM0715/es/>
- Morales G, Guillen-Grima F, Muñoz S, Belmar C, Schifferli I, Muñoz A, et al. Factores de Riesgo cardiovascular en universitarios de primer y tercer año. Rev Med Chile 2017; 145: 299-308.
- Kovesdy C, Furth S, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. Rev Med Chile 2017; 145: 281-291.
- Ministerio de Salud de Chile, Pontificia Universidad Católica, Encuesta Nacional de Salud ENS 2016-2017.
- Henríquez S, Barrera G, Hirsch S, de la Maza M, Jara N, et al. Evaluación de un programa ministerial para manejo de síndrome metabólico en adultos con sobrepeso y obesidad. Rev Med Chile 2014; 142: 817-825.
- Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, Vetter ML, Tsai AG, Berkowitz RI, et al. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. N Engl J Med 2011; 365: 1969-1979.
- Jebb SA, Ahern AL, Olson AD, Aston LM, Holzapfel C, Stoll J, et al. Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial. Lancet 2011; 378: 1485-1492.
- Admiraal WM, Vlaar EM, Nierkens V, Holleman F, Middelkoop BJ, Stronks K, et al. Intensive lifestyle intervention in general practice to prevent type 2 diabetes among 18 to 60-year-old south asians: 1-year effects on the weight status and metabolic profile of participants in a randomized controlled trial. PLOS ONE 2013; 8 (7): 1-10.
- Saaristo T, Moilanen L, Korpi-Hyövalti E, Vanhala M, Saltevo J, Niskanen L, et al. Lifestyle intervention for prevention of type 2 diabetes in primary health care: one-year follow-up of the Finnish National Diabetes Prevention Program (FIN-D2D). Diabetes Care 2010; 33: 2146-2151.
- Cnubben NH, Tel SL, Hemmes MA, Langenkamp-Brand A, Grossouw D, Jansen HT, et al. A single oral dose of polyglucosamine influences the bioavailability of [9-(14)C]-Oleic Acid in female Gottingen minipigs. BMC Obesity 2016; 3: 1-12.
- Willers J, Plötz S C, Hahn A. The combination of a high-protein formula diet and polyglucosamine decreases body weight and parameters of glucose

## Artículo Original

- and lipid metabolism in overweight and obese men and women. *European Journal of Food Research & Review* 2012; 2(1): 29-45.
13. Pokhis K, Bitterlich N, Cornelli U, Cassano G. Efficacy of polyglucosamine for weight loss – confirmed in a randomized double-blind, placebo-controlled clinical investigation. *BMC Obesity* 2015; 2: 1-8.
  14. Sanhueza L, Carrasco E. Tratamiento nutricional del Paciente Diabético. En: *Diabetes Mellitus, tercera edición*, Editorial Mediterráneo. Manuel García de los Ríos, Pilar Durruty (eds). Editorial Mediterráneo. 3ª Edición, Santiago, Chile, 2014, pag: 77-85.
  15. Sanhueza L, Concha L, Durruty P, Rubio C, Wolff C, García de los Ríos M. Diabéticos tipo 1 portadores de síndrome metabólico: cuantificación de la resistencia a la insulina. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2014; 7(3): 89-93.
  16. Sanhueza L, Durruty P, Rubio C, García de los Ríos M. Metformina asociada a insulino terapia en pacientes diabéticos tipo 1. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2015; 8(2): 57-62.
  17. MINSAL, Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Guía Clínica Hipertensión Arterial Primaria o esencial en personas de 15 años y más. 2010.
  18. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC 7, disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/jnc7full.pdf>.
  19. Moreno M. Circunferencia de cintura: una medición importante y útil del riesgo cardiometabólico. *Rev Chil Cardiol* 2010; 29: 85-87.
  20. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report (2002). *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
  21. MINSAL, Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Guía Clínica Diabetes Mellitus.
  22. <http://web.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c3e23d1e04001011f011398.pdf>.
  23. Cornelli U, Belcaro G, Cesarone M, Cornelli M. Use of polyglucosamine and physical activity to reduce body weight and dyslipidemia in moderately overweight subjects. *Minerva Cardioangiol* 2008; 10(5 Suppl): 71-78.

## Efecto de Estradiol y Testosterona sobre la activación de la vía JAK2/STAT5 inducida por hormona de crecimiento

Paula Ocaranza, Germán Íñiguez, María Cecilia Johnson, Fernando Cassorla.

### *Estradiol and Testosterone effect on the activation of the JAK2/STAT5 pathway induced by growth hormone*

**Abstract:** Sex hormones play a major role during pubertal growth. Estradiol ( $E_2$ ) and testosterone (T) levels progressively increase during puberty and in the presence of growth hormone (GH), growth velocity increases. Understanding the interactions between sex hormones and GH, may optimize the treatment of pubertal children with growth disorders. The aim of our study was to investigate possible molecular mechanisms which might potentiate longitudinal growth during puberty due to  $E_2$  or T combined with GH. We evaluated the GH/JAK2/STAT5 signaling pathway in the human hepatoma cell line HEPG2. Our results suggest that sex hormones potentiate the GH signaling pathway in a dose dependent fashion. Relatively low concentrations of  $E_2$  associated with GH induce a substantial activation of the GH pathway, whereas relatively high concentrations of T associated with GH produce a similar effect. These findings are concordant with the physiology of the pubertal growth spurt, which is an early event in girls (when  $E_2$  circulating levels are low), and a late event in boys (when T circulating levels are high).

**Key words:** Estradiol; Testosterone; Growth hormone; JAK2/STAT5 signaling pathway.

**Resumen:** Las hormonas sexuales, modulan el crecimiento durante la pubertad. Los niveles de estradiol ( $E_2$ ) y testosterona (T) aumentan progresivamente durante la pubertad y en combinación con la hormona de crecimiento (GH), producen un incremento en la velocidad de crecimiento en este período conocido como el "estirón puberal". El estudio de la interacción entre las hormonas sexuales y la GH, es de gran importancia para optimizar el tratamiento de niños(as) con alteraciones del crecimiento durante la pubertad. El objetivo de nuestro estudio fue investigar los posibles mecanismos que podrían potenciar el crecimiento longitudinal durante la pubertad, en especial las interacciones entre  $E_2$  o T en combinación con GH. Se evaluó la activación de la vía de señalización GH/JAK2/STAT5 frente al estímulo combinado con estas hormonas en cultivos celulares de hepatoma humana HEPG2. Nuestros resultados sugieren que existe un efecto potenciador de las hormonas sexuales sobre la vía de señalización de GH. Observamos que concentraciones relativamente bajas de  $E_2$  junto con GH producen una clara activación de la vía de señalización para GH, mientras que concentraciones relativamente altas de T junto con GH producen una activación similar. Estos hallazgos son concordantes con la fisiología del estirón puberal, que es más precoz en niñas (cuando los niveles circulantes de  $E_2$  son bajos), y más tardíos en varones (cuando los niveles circulantes de T son altos).

**Palabras clave:** Estradiol; Testosterona; Hormona de crecimiento; Vía de señalización JAK2/STAT5.

Instituto de Investigación Materno Infantil,  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago-Chile.

**Correspondencia:**

Paula Ocaranza PhD  
pauocaranza@gmail.com  
FAX: (56)-2-24247240  
Financiamiento: Proyecto SOCHED 2016-03

Recibido: 23-05-2018  
Aceptado: 05-06-2018

## Artículo Original

### Introducción

El crecimiento lineal en los seres humanos se caracteriza por una velocidad de crecimiento muy alta durante la etapa fetal, una desaceleración relativa del crecimiento luego del nacimiento, una fase prolongada de crecimiento estable durante la niñez y un estirón puberal durante la adolescencia. La etapa de crecimiento acelerado durante la pubertad depende de la interacción entre el eje somatotrófico y las hormonas sexuales, pero no se han establecido los mecanismos específicos que modulan esta interacción.

La GH es una proteína de 22 kDa, producida por la glándula pituitaria que activa al receptor de hormona de crecimiento (GHR)<sup>1</sup>. El GHR no presenta actividad quinásica intrínseca, pero el cambio conformacional inducido por la unión del ligando induce la activación de la familia tirosina quinasa asociada a receptores Janus quinasa (JAK)<sup>2</sup>. La proteína JAK2 se asocia constitutivamente con el GHR, autofosforilándose y fosforilando al receptor. Estas tirosinas fosforiladas forman sitios de unión para varias proteínas como la familia STATs (proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción)<sup>3,4</sup>. Luego de la unión de GH, las proteínas STATs son reclutadas por el complejo GH/GHR/JAK2, son fosforiladas, produciendo la dimerización de las STATs y su translocación hacia el núcleo, donde se unen al ADN iniciando la transcripción de distintos genes blancos, entre los cuales se encuentra IGF-1<sup>4,5,6,7</sup>. A pesar que son varios los factores que contribuyen al crecimiento lineal durante la infancia, niñez y la adolescencia, existe consenso que la IGF-I es el principal efector final.

El efecto de las hormonas sexuales como los andrógenos y los estrógenos sobre el crecimiento, es complejo. Los esteroides sexuales pueden tener un efecto directo sobre el crecimiento longitudinal de los huesos y un efecto indirecto sobre la secreción de GH por la glándula pituitaria<sup>8</sup>. El efecto de los andrógenos sobre la secreción pituitaria de GH es mediada a través de los estrógenos tanto en niñas como en niños<sup>8,9</sup>. Sin embargo, existe relativamente poca información sobre la posible potenciación de la sensibilidad a GH inducida por los esteroides sexuales durante la pubertad.

El objetivo de este estudio fue investigar el mecanismo molecular mediante el cual se potencia el crecimiento durante la etapa puberal debido a la presencia de las hormonas sexuales en combinación con la hormona de crecimiento. Para responder este objetivo, se evaluó *in vitro* la activación de JAK2 y STAT5b al estimular con distintas dosis de estradiol o testosterona en presencia de GH en un modelo celular.

### Materiales y métodos

#### Químicos

La hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) fue donada por el Dr. A.F. Parlow (National hormone and peptide program, NIH, USA). El medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM)-baja concentración de glucosa, 17 $\beta$ -estradiol (E<sub>2</sub>) y testosterona (T) se obtuvieron de Sigma (St. Louis, Mo, USA). El tampón fosfato de Dulbecco (DPBS), penicilina/estreptomycin y fungizona se adquirieron en Invitrogen (Grand Island, NY, USA). El suero fetal bovino inactivado (SFB) es de

BioWest (Biopharm). El estándar de peso molecular se obtuvo de Fermentas (Burlington, Ontario, Canadá).

#### Cultivos Celulares

Se utilizó la línea celular de hepatoma humana HEPG2 (ATCC CRL-10741) para los distintos ensayos. Los cultivos se propagaron en placas de 60 mm<sup>2</sup> en medio DMEM suplementado con SFB al 10%, penicilina 50 IU/mL, estreptomycin 50 mg/mL y fungizona 0,25 mg/mL. Los cultivos se mantuvieron a 37°C en una atmósfera de 5% CO<sub>2</sub> hasta su uso.

#### Estudios de tiempo-respuesta de las hormonas esteroidales y de hormona de crecimiento

Se realizaron estudios de tiempo-respuesta para cada hormona que consistió en una preincubación inicial con la hormona esteroideal (E<sub>2</sub> o T) durante 24h seguido de una coestimulación durante 15 min en presencia de la hormona esteroideal más rhGH (40 ng/mL). Estudios realizados en nuestro laboratorio en cultivos de fibroblastos de piel muestran que son necesarias concentraciones de rhGH de al menos 200 ng/mL para activar la vía de señalización de GH en este modelo celular, modelo poco sensible a la estimulación con fhGH<sup>10</sup>. La células HEPG2 es una buena respondedora al tratamiento con rhGH, se necesitan menores concentraciones para estimular la vía GH/JAK2/STAT5b<sup>10,11</sup>. Las concentraciones de E<sub>2</sub> estudiadas fueron 0, 20, 50, 100 y 200 pg/mL, estas concentraciones bajas son las observadas en niñas prepuberales y las altas en mujeres post menarquia. Las concentraciones de T estudiadas fueron 0, 1, 2.5, 5 y 10 ng/mL y estas concentraciones se establecieron considerando niveles observados en niños durante la transición de prepubertad a adolescencia.

#### Extracción de proteínas citoplasmáticas

Los cultivos de HEPG2 se privaron de suero y se estimularon con distintas concentraciones de hormonas esteroidales durante 24h en presencia o ausencia de la coestimulación con rhGH. Los extractos de la fracción citoplasmática se prepararon según lo descrito por Schreiber y cols. (1989)<sup>12</sup> y el contenido proteico se determinó con el ensayo de Bradford (1976)<sup>13</sup>.

#### Análisis del contenido proteico mediante inmunoblots

Los extractos proteicos se resolvieron mediante SDS-PAGE al 10% bajo condiciones reductoras y se transfirieron a membranas de nitrocelulosa (Bio-Rad, Richmond, USA). Las membranas se bloquearon con BSA 3% durante 1h para luego incubarse a 4°C por 16h con el anticuerpo correspondiente. Luego de varios lavados, se incubó 1h con el anticuerpo secundario correspondiente y las proteínas se visualizaron por quimioluminiscencia (Pierce ECL Western Blotting Substrate Kit; Pierce, Rockford, IL, USA) utilizando el equipo Discovery 10gD Ultralum con el software Ultraquant (versión 6.0.0.344). Las intensidades de las bandas se cuantificaron usando el programa Image J 1.38x (NIH). Los anticuerpos utilizados fueron: anti-fosfo-STAT5-Tyr<sup>694</sup> 1:2500, anti-fosfo-JAK2-Tyr<sup>1007/1008</sup> 1:2000 and anti-JAK2 1:2000 (Cell Signaling Technology de Danvers, MA, USA); anti-STAT5 1:2000 (Boster Biological

Technology de Pleasanton, CA, USA), y anti-β-actina 1:100.000 (Sigma Aldrich) utilizado como control interno. Los anticuerpos secundarios anti-rabbit IgG o anti-mouse IgG conjugados con peroxidasa fueron de Rockland 1:10.000 (Gilbertsville, PA, USA).

**Análisis estadístico**

Los resultados se expresaron como el promedio±EEM. Los datos se compararon con respecto a su basal mediante los análisis estadísticos de Kruskal Wallis seguido por Dunn. El n para cada estímulo fue de al menos 5. Para el análisis de los datos se utilizó el Programa SPSS v21 y los valores de P <0,05 se consideraron como significativos.

**Resultados**

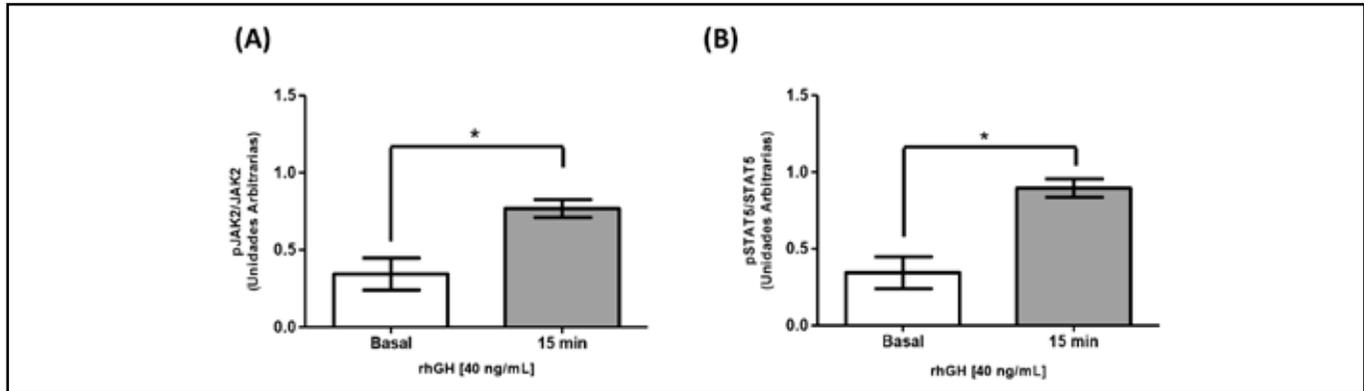
**Activación de la vía de señalización de hormona de crecimiento en células HEPG2**

Para evaluar la activación de la vía de señalización de GH, cultivos de HEPG2 se estimularon con una concentración única de rhGH correspondiente a 40 ng/mL durante 15 min. Transcurrido el tiempo de estimulación, se evaluó mediante inmunoblot los niveles de fosforilación de JAK2 y STAT5 en

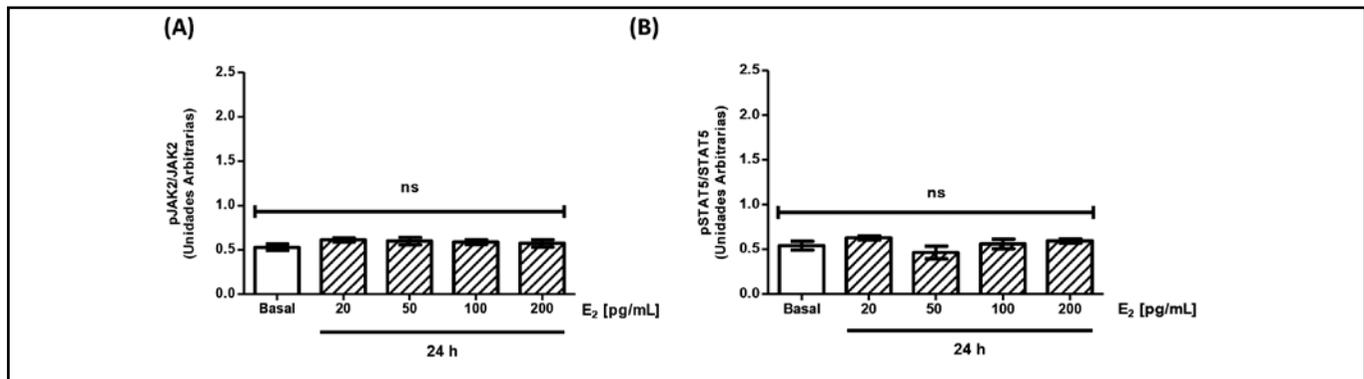
el citoplasma. En la Figura 1A se observa un aumento en los niveles de fosforilación de JAK2 en comparación a la condición sin estímulo (0,34±0,1 unidades arbitrarias (UA) vs 0,77±0,06 UA; \*p<0,05). Resultados similares se obtuvieron para STAT5 frente al estímulo con rhGH (Figura 1B) (0,34±0,1 UA vs 0,90±0,06 UA; \*p< 0,05).

**Efecto de estradiol y testosterona sobre la fosforilación de JAK2 y STAT5 en células HEPG2**

Se estimularon las células con concentraciones crecientes de E<sub>2</sub> entre 20-200 pg/mL durante 24h y los resultados obtenidos se compararon con la condición basal (ausencia de E<sub>2</sub>). Se puede observar que tanto JAK2 (Figura 2A) como STAT5 (Figura 2B) no modificaron sus niveles de fosforilación al estimular con E<sub>2</sub>. Al evaluar el posible efecto de T en concentraciones crecientes entre 1-10 ng/mL sobre la activación de JAK2 (Figura 3A) y de STAT5 (Figura 3B) se observó que tampoco se modificaron al estimular sólo con T. Estos resultados indican que tanto el E<sub>2</sub> como la T en forma aislada no producen una activación de la vía de señalización JAK2/STAT5 asociada a GH en células HEPG2.



**Figura 1.** Activación de la vía de hormona de crecimiento en células HEPG2 mediante la estimulación con rhGH. Cultivos de células HEPG2 se estimularon durante 15 minutos con rhGH [40 ng/mL]. Las proteínas se estudiaron utilizando la técnica de inmunoblot (A) Cuantificación de la fosforilación de JAK2 en células HEPG2 en respuesta a rhGH. (B) Cuantificación de la fosforilación de STAT5 en células HEPG2 en respuesta a rhGH. Los valores se expresan como prom ± EEM. \*p< 0,05 (n= 5).



**Figura 2.** Activación de la vía de hormona de crecimiento en células HEPG2 mediante la activación de estradiol. Cultivos de células HEPG2 se estimularon durante 24 h con concentraciones crecientes de E<sub>2</sub>. Transcurrido el tiempo de estimulación, las proteínas se estudiaron utilizando la técnica de inmunoblot. (A) Cuantificación de la fosforilación de JAK2 en células HEPG2 en respuesta a E<sub>2</sub>. (B) Cuantificación de la fosforilación de STAT5 en células HEPG2 en respuesta a E<sub>2</sub>. Los valores se expresan como prom ± EEM. ns= no significativo (n= 5).

Artículo Original

Efecto combinado de hormona de crecimiento más estradiol o testosterona sobre la activación de JAK2 y STAT5b en células HEPG2

Teniendo como antecedente que el E<sub>2</sub> y la T solas no son capaces de activar directamente la vía JAK/STAT, cultivos de células HEPG2 se preincubaron con distintas concentraciones de E<sub>2</sub> o T durante 24h para luego agregar una concentración de 40 ng/mL de rhGH durante 15 minutos.

La figura 4 muestra el efecto de la combinación de estímulos de E<sub>2</sub> más rhGH (E<sub>2</sub>+rhGH) sobre la activación de JAK2 y STAT5b. Al estimular con E<sub>2</sub>+rhGH se evidenció un aumento en los niveles de fosforilación de JAK2 (Figura 4A) con todas las concentraciones de E<sub>2</sub> estudiadas en comparación al estímulo único de rhGH (0,82±0,006 UA). Es importante destacar que el mayor nivel de fosforilación de JAK2 se observó la concentración

E<sub>2</sub>+GH menor de E<sub>2</sub> utilizada (20 pg/mL; 1,52±0,14 UA vs 0,82±0,006 UA; \*p< 0,05). La figura 4B muestra un aumento en los niveles de fosforilación de STAT5 citoplasmática al estimular con rhGH; sin embargo, este efecto no se incrementó al preincubar con distintas concentraciones de E<sub>2</sub>.

Por otro lado, al preincubar los cultivos con concentraciones crecientes de T más rhGH, se observó que los niveles de fosforilación de JAK2 se incrementaron a medida que aumentan las concentraciones de T (Figura 5A), alcanzando diferencia significativa con las concentraciones de T de 5 ng/mL (1,35±0,23 UA vs 0,87±0,03 UA) y 10 ng/mL (1,85±0,21 UA vs 0,87±0,03 UA). Además, la fosforilación de STAT5 citoplasmática (Figura 5B) aumentó sólo ante la presencia de rhGH y la más alta concentración de T (10 ng/mL) en comparación a rhGH sola (0,82±0,04 UA vs 1,32±0,02 UA \*p<0,05).

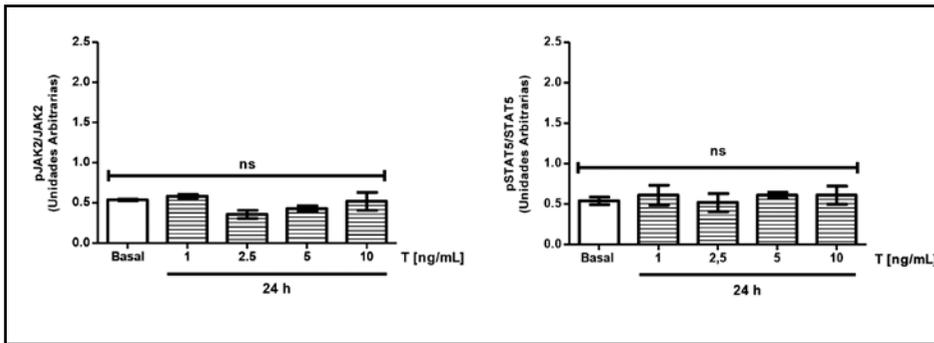


Figura 3. Activación de la vía de hormona de crecimiento en células HEPG2 mediante la activación de testosterona. Cultivos de células HEPG2 se estimularon durante 24 h con concentraciones crecientes de T. Transcurrido el tiempo de estimulación, las proteínas se estudiaron utilizando la técnica de inmunoblot. (A) Cuantificación de la fosforilación de JAK2 en células HEPG2 en respuesta a T. (B) Cuantificación de la fosforilación de STAT5 en células HEPG2 en respuesta a T. Los valores se expresan como prom ± EEM. ns = no significativo (n = 5).

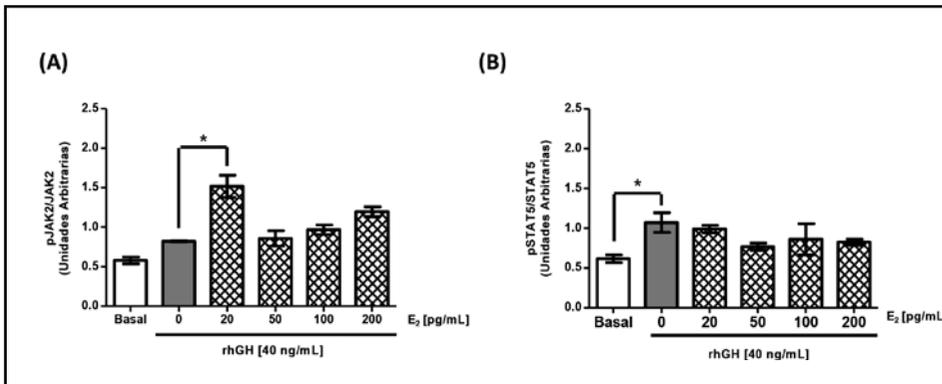


Figura 4. Efecto de la preincubación de estradiol y hormona de crecimiento sobre la vía transduccional de GH. Cultivos de células HEPG2 se estimularon durante 24 h con concentraciones crecientes de E<sub>2</sub> y luego coincubaron durante 15 min con E<sub>2</sub> más rhGH. Transcurrido el tiempo de estimulación, las proteínas se estudiaron utilizando la técnica de inmunoblot. (A) Cuantificación de la fosforilación de JAK2 en células HEPG2 en respuesta a la coincubación de E<sub>2</sub> y rhGH. (B) Cuantificación de la fosforilación de STAT5 en células HEPG2 en respuesta a la coincubación de E<sub>2</sub> y rhGH. Los valores se expresan como prom ± EEM. \*p< 0,05 (n = 5).

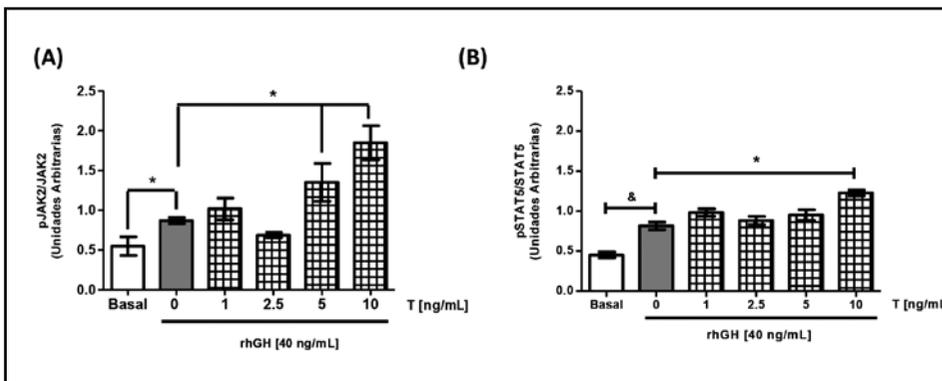


Figura 5. Efecto de la preincubación de testosterona y hormona de crecimiento sobre la vía transduccional de GH. Cultivos de células HEPG2 se estimularon durante 24 h con concentraciones crecientes de T y luego coincubaron durante 15 min con T más rhGH. Transcurrido el tiempo de estimulación, las proteínas se estudiaron utilizando la técnica de inmunoblot. (A) Cuantificación de la fosforilación de JAK2 en células HEPG2 en respuesta a la coincubación de T y rhGH. (B) Cuantificación de la fosforilación de STAT5 en células HEPG2 en respuesta a la coincubación de T y rhGH. Los valores se expresan como prom ± EEM. \*p< 0,05 (n = 5).

## Discusión

El crecimiento postnatal en humanos presenta etapas independientes (prenatal) y dependientes (postnatal) de GH<sup>14</sup>. La GH secretada desde la pituitaria de manera género dependiente se traduce en un patrón de secreción que lleva a diferencias en la expresión de genes principalmente de STAT5b<sup>15</sup>. Además, la producción de GH y su liberación se encuentra significativamente afectada por las hormonas sexuales. De hecho, los niveles de GH y estrógenos muestran una asociación positiva tanto en niñas como niños prepuberales<sup>16</sup>.

En este estudio, exploramos el posible efecto potenciador de E<sub>2</sub> o T sobre la capacidad de GH para activar la vía JAK2/STAT5 en una línea celular hepática humana. Esta línea celular presenta todos los componentes de la vía de señalización de GH, por lo que JAK2/STAT5b son rápidamente activados cuando son estimulados con rhGH.

En el presente trabajo encontramos que al estimular estas células durante 24 horas con concentraciones relativamente bajas de E<sub>2</sub> más 15 min con rhGH, la activación de JAK2 aumenta un 85% en comparación a la inducida por rhGH sola. Por otro lado, la activación de JAK2 aumenta un 112% al estimular con rhGH y concentraciones altas de T en comparación con el estímulo con rhGH sola. Nuestros resultados sugieren que existiría un efecto potenciador de las hormonas sexuales sobre la vía de señalización de GH ya que la estimulación única con E<sub>2</sub> o T, incluso a altas concentraciones de cada una de estas hormonas no modifican la fosforilación de JAK2 o de STAT5b.

La estimulación con E<sub>2</sub> o T seguido de una coincubación con rhGH activó a STAT5b citoplasmático a niveles de fosforilación similares a los observados con la estimulación de rhGH por sí sola. Esta mantención en la forma fosforilada de STAT5b, podría indicar que luego de la activación de STAT5b en el citoplasma, éste es rápidamente translocado hacia el núcleo actuando como factor de transcripción para genes específicos como *IGF-1* e *IGFBP-3s*<sup>17,18</sup>. Estos resultados plantean la necesidad de estudiar la activación de STAT5b nuclear inducida por la preincubación con E<sub>2</sub> a bajas concentraciones y el posterior estímulo con rhGH.

Al finalizar la pubertad, las altas concentraciones sistémicas de GH encontradas durante esta etapa disminuyen a concentraciones similares a las observadas durante la prepubertad independientemente de las concentraciones crecientes de las hormonas sexuales<sup>19</sup>. Estos antecedentes indican que existen concentraciones críticas de E<sub>2</sub> presentes durante la pubertad, que aumentarían la sensibilidad tisular a GH. Por otro lado, en niños con pubertad precoz tratados con análogos de GnRH, se produce una inhibición de la secreción de esteroides sexuales por las gónadas y de GH por la glándula pituitaria, lo que reduce los niveles circulantes de IGF-1<sup>20,21</sup>. Nuestros resultados sugieren que la reducción de los niveles de esteroides sexuales podría además afectar la sensibilidad tisular a GH, lo que podría afectar el crecimiento lineal de los pacientes con pubertad precoz tratados con análogos de GnRH.

Existe evidencia que concentraciones altas de E<sub>2</sub> pueden acelerar el cierre de la placa de crecimiento sin incrementar la velocidad de crecimiento<sup>22</sup> mientras que concentraciones bajas

de E<sub>2</sub> favorecen el crecimiento lineal<sup>23</sup>. Esta literatura concuerda con nuestros resultados obtenidos con una concentración relativamente baja de E<sub>2</sub> (20 pg/mL, observado en niñas durante el inicio de la pubertad), induce una mayor activación de la vía JAK2/STAT5. Por otro lado, una concentración relativamente alta de E<sub>2</sub> (200 pg/mL, observado en mujeres adultas), favorece la activación de la vía JAK2/STAT5 inducida por GH. Nuestros datos indican que se requieren concentraciones relativamente bajas de E<sub>2</sub> junto con GH para una mayor activación de la vía de señalización de GH en nuestra línea celular.

Por otro lado, el efecto de T sobre esta vía de señalización intracelular se observa preferentemente con concentraciones relativamente elevadas de este esteroide. Cabe mencionar que estas concentraciones de T pueden inducir este efecto sobre la vía JAK2/STAT5 debido a su conversión a E<sub>2</sub> por acción de la enzima aromatasa. En este sentido, sería útil estudiar el efecto de un andrógeno no aromatizable como la dihidrotestosterona sobre esta vía de señalización intracelular para GH.

Existe escasa información sobre la posible modulación de la sensibilidad tisular para GH inducida por los esteroides sexuales. Uno de ellos, utilizó la línea celular renal humana HEK293 que no expresa constitutivamente los receptores para GH y E<sub>2</sub><sup>24</sup>, por lo que debieron transfectar las células. Los autores demostraron que el E<sub>2</sub> en concentraciones suprafisiológicas (272-27200 pg/mL) induce la expresión de SOCS2 lo que inhibe la señalización de JAK2/STAT5b<sup>24</sup>. Un estudio posterior realizado en la línea celular de hepatoma humana HuH7, utilizando las mismas concentraciones suprafisiológicas de E<sub>2</sub>, indicó que tanto SOCS2 como SOCS3 son inducidos frente al estímulo con E<sub>2</sub> más GH, inhibiendo la vía de GH<sup>25</sup>. Por el contrario, nosotros encontramos un efecto potenciador a concentraciones relativamente bajas de E<sub>2</sub> sobre la vía de señalización de JAK/STAT5b inducida por GH.

Sugerimos como mediador clave entre las vías de señalización GH/E<sub>2</sub>(T) a la proteína SOCS2, proteína que tendría una función dual según la concentración de E<sub>2</sub> presente en el medio. A bajas concentraciones de E<sub>2</sub> coincubadas con rhGH, SOCS2 podría estar favoreciendo la vía de señalización de JAK2/STAT5 debido a la inhibición directa sobre SOCS3 descrito en líneas celulares HEK293-T y 3T3-F442A<sup>26,27</sup>. Por otro lado, frente a concentraciones altas de E<sub>2</sub> coincubadas con rhGH, el aumento en el contenido proteico de SOCS2 inhibiría la vía de GH evitando la fosforilación de JAK2 y permitiría la acción de SOCS3 que se ha descrito como un inhibidor más potente de la vía de señalización de GH<sup>28,29</sup>.

En resumen, nuestros resultados indican que concentraciones relativamente bajas de E<sub>2</sub> y relativamente altas de T modularían la sensibilidad tisular a GH, particularmente en la vía de señalización GH/JAK2/STAT5 en células HEPG2. Estos hallazgos son concordantes con la fisiología del estirón puberal, que es más precoz en niñas (cuando los niveles circulantes de E<sub>2</sub> son bajos), y más tardíos en varones (cuando los niveles circulantes de T son más altos).

## Referencias

1. Radetti G, Bozzola M, Pagani S, Avanzini MA, Messner H, Belloni C, Hayakawa M. Circulating GH isoforms and GH bioactivity in preterm

## Artículo Original

- neonates. *Pediatr Res* 2000; 48: 244-247.
2. Zhang Y, Jiang J, Kopchick JJ, Frank SJ. "Disulfide linkage of growth hormone (GH) receptors (GHR) reflects GH-induced GHR dimerisation. Association of JAK2 with the GHR is enhanced by receptor dimerisation." *J Biol Chem* 1999; 274: 33072-33084.
  3. Woelfle J, Billiard P, Rotwein P. Acute control of insulin-like growth factor-I gene transcription by growth hormone through STAT5b. *J Biol Chem* 2003; 278: 22696-22702.
  4. Davey HW, Xie T, McLachlan MJ, Wilkins RJ, Waxman DJ, Grattan DR. STAT5b is required for GH-induced liver IGF-I gene expression. *Endocrinol* 2001; 142: 3836-3841.
  5. Carter-Su C, Schwartz J, Smit LS. Molecular mechanism of growth hormone action. *Annu Rev Physiol* 1996; 58: 187-207.
  6. Woelfle J, Chia DJ, Rotwein P. Mechanisms of growth hormone (GH) action. Identification of conserved Stat5 binding sites that mediate GH-induced insulin-like growth factor-I gene activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 51261-51266.
  7. Davey HW, Xie T, McLachlan MJ, Wilkins RJ, Waxman DJ, Grattan DR. STAT5b is required for GH-induced liver IGF-1 gene expression. *Endocrinol* 2001; 142: 3836-3841.
  8. Perry RJ, Farquharson C, Ahmed SF. The role of sex steroids in controlling pubertal growth. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 4-15.
  9. Veldhuis JD, Metzger DL, Martha PM Jr., Mauras N, Kerrigan JR, Keenan B, Rogol AD, Pincus SM. Estrogen and Testosterone, but not a nonaromatizable androgen, direct network integration of the hypothalamo-somatotrope (growth hormone)-insulin-like growth factor I axis in the human: Evidence from pubertal pathophysiology and sex-steroid hormone replacement. *JCEM* 1997; 82: 3414-3420.
  10. Ocaranza P, Morales F, Matamala Á, Gaete X, Román R, Lammoglia JJ, et al. Growth hormone signaling in fibroblasts from newborn boys and prepubertal boys. *Growth Horm IGF Res* 2016; 27: 18-27.
  11. Silva CM, Kloth MT, Whatmore AJ, Freeth JS, Anderson N, Laughlin KK, et al. GH and epidermal growth factor signaling in normal and Laron syndrome fibroblasts. *Endocrinol* 2002; 143: 2610-2617.
  12. Schreiber E, Matthias P, Müller MM, Schaffner W. Rapid detection of octamer binding proteins with 'mini extracts', prepared from a small number of cells. *Nucleic Acids Res* 1989; 17: 6419.
  13. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976; 72: 248-254.
  14. Pagani S, Chaler EA, Radetti G, Travaglino P, Meazza C, Bozzola E, et al. Variations in biological and immunological activity of growth hormone during the neonatal period. *Horm Res* 2007; 68: 145-149.
  15. Clodfelter KH, Holloway MG, Hodor P, Park S-H, Ray WL, Waxman DJ. Sex-dependent liver gene expression is extensive and largely dependent upon signal transducer and activator of transcription 5b (STAT5b): STAT5b-dependent activation of male genes and repression of female genes revealed by microarray analysis. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 1333-1351.
  16. Veldhuis JD, Roemmich JN, Rogol AD. Gender and sexual, maturation-dependent contrasts in the neuroregulation of growth hormone secretion in prepubertal and late adolescent males and females-A general clinical research center-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2385-2394.
  17. Woelfle J, Rotwein P. In vivo regulation of growth hormone-stimulated gene transcription by STAT5b. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E393-E401
  18. Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1139-1147.
  19. Martha PM Jr, Rogol AD, Veldhuis JD, Kerrigan JR, Goodman DW, Blizzard RM. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 563-570.
  20. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB Jr., Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 569-573.
  21. Attie KM, Ramirez NR, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM. The pubertal growth spurt in eight patients with true precocious puberty and growth hormone deficiency: evidence for a direct role of sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 975-983.
  22. Drop SL, de Waal WJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocrine Rev* 1998; 19: 540-558.
  23. Ross JL, Cassorla FG, Skerda MC, Valk IM, Loriaux DL, Cutler GB. A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner's Syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 1104-1106.
  24. Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, Sjorgen K, Watts CKW, Low TH, et al. Estrogen inhibits GH signaling by suppressing GH-induced JAK2 phosphorylation, an effect mediated by SOCS-2. *Proc Nat Acad Sci* 2003; 100: 1016-1021.
  25. Leong GM, Moverare S, Brce J, Doyle N, Sjögren K, Dahlman-Wright K, et al. Estrogen up-regulates hepatic expression of suppressors of cytokine signaling-2 and -3 in vivo and in vitro. *Endocrinol* 2004; 145: 5525-5531.
  26. Piessevaux J, Lavens D, Montoye T, Wauman J, Catteeuw D, Vandekerckhove J, et al. Functional cross-modulation between SOCS proteins can stimulate cytokine signaling. *J Biol Chem* 2006; 281: 32953-32966.
  27. Piessevaux J, Lavens D, Peelman F, Tavernier J. The many faces of the SOCS box. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 371-381.
  28. Schaefer F, Chen Y, Tsao T, Nouri P, Rabkin R. Impaired JAK-STAT signal transduction contributes to growth hormone resistance in chronic uremia. *J Clin Invest* 2001; 108: 467-475.
  29. Ocaranza P, Morales F, Román R, Iñiguez G, Fernando C. Expression of SOCS1, SOCS2, and SOCS3 in growth hormone-stimulated skin fibroblasts from children with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 273-278.

## Discrepancia en concentraciones de hormonas tiroideas libres medidas por distintos inmunoensayos

Daniela Jensen<sup>1</sup>, José Miguel Domínguez<sup>1</sup>, Lorena Mosso<sup>1</sup>, Carlos Fardella<sup>1</sup>, Carmen Campino<sup>1</sup>.

### Discrepancy in concentrations of free thyroid hormones measured by different immunoassays

**Abstract:** Thyroid function is assessed by measuring thyrotropin and free and total thyroid hormone concentrations. There are interferences with the results of immunoassays that can lead to an incorrect diagnosis, of which the most frequent are the binding of thyroid hormones to heterophile antibodies, rheumatoid factor, anti-Ruthenium antibodies, the intake of biotin and anti-streptavidin antibodies. We present three cases of clinically euthyroid patients, with normal TSH, high free T4 and T3, and normal total T4 and T3 performed in a Roche Diagnostics® COBAS 8000 device. When the test was repeated on a Siemens® Immulite device, the free and total hormones were within normal ranges. In the Roche Diagnostics® assay, the presence of biotin or anti-Ruthenium or anti-streptavidin antibodies interferes with the formation of the complex responsible for the emission of light that allows inferring concentrations of thyroid hormones. The Siemens test works differently since the emission of light depends on the binding of T4 to an antibody conjugated with alkaline phosphatase not participating in the process biotin, streptavidin or ruthenium so this interference is avoided. This possible interference in immunoassays should be taken into account in case clinical manifestations differ from these laboratory determinations, to avoid a diagnosis and potential inappropriate treatment.

Key words: Thyroids hormones; Thyroid function; Immunoassays

**Resumen:** La función tiroidea se evalúa midiendo tirotrópina y concentraciones de hormonas tiroideas libres y totales. Existen interferencias con los resultados de inmunoensayos que pueden llevar a un diagnóstico incorrecto, de ellas, las más frecuentes son la unión de hormonas tiroideas a anticuerpos heterófilos, el factor reumatoide, anticuerpos anti Rutenio, la ingesta de biotina y anticuerpos anti estreptavidina. Se presentan tres casos de pacientes clínicamente eutiroides, con TSH normal, T4 y T3 libres elevadas, y T4 y T3 totales normales realizadas en un equipo COBAS 8000 de Roche Diagnostics®. Cuando se repitió el ensayo en un equipo Immulite de Siemens®, las hormonas libres y totales estaban dentro de rangos normales. En el ensayo de Roche Diagnostics®, la presencia de biotina o anticuerpos anti Rutenio o anti estreptavidina, interfiere con la formación del complejo responsable de la emisión de luz que permite inferir las concentraciones de las hormonas tiroideas. El ensayo de Siemens funciona de manera diferente ya que la emisión de luz depende de la unión de la T4 a un anticuerpo conjugado con fosfatasa alcalina no participando en el proceso biotina, estreptavidina o Rutenio por lo que se evita esta interferencia. Esta posible interferencia en inmunoensayos debe ser tenida en cuenta en caso de que las manifestaciones clínicas difieran de estas determinaciones de laboratorio, para evitar un diagnóstico y potencial tratamiento inadecuado.

Palabras clave: Hormonas tiroideas; Función tiroidea; Inmunoensayo.

1. Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Correspondencia:**

Carmen Campino Johnson  
Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina,  
Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Diagonal Paraguay 362, Santiago.  
Fono: 223543018  
Mail: ccampino@med.puc.cl

Financiamiento: Ninguno

Recibido: 22-03-2018  
Aceptado: 17-05-2018

## Caso Clínico

### Introducción

La función tiroidea se evalúa midiendo las concentraciones de tirotrópina (TSH), tiroxina total y libre (T4 y T4L) y triyodotironina total y libre (T3 y T3L). Estos pueden complementarse con la medición de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH (TRAb), anti tiroperoxidasa (antiTPO) y anti tiroglobulina (antiTg), que orientan hacia el origen de las disfunciones tiroideas. El correcto análisis de estos ensayos, en conjunto con el cuadro clínico del paciente, permitirá en la mayoría de los casos llegar a un diagnóstico de certeza. Sin embargo, existen algunos factores que pueden complejizar el proceso diagnóstico. Dentro de los factores importantes, pero menos difundidos, se han descrito diversas interferencias con los resultados de inmunoensayos que pueden dificultar la interpretación de los exámenes, pudiendo llevar a un diagnóstico incorrecto, a un manejo inadecuado o a solicitar otros exámenes innecesarios con mayores costos.

Dentro de las interferencias más frecuentemente descritas en la literatura, se describe la unión de las hormonas tiroideas a anticuerpos heterófilos<sup>1,2</sup>, el factor reumatoide<sup>3</sup>, la presencia de anticuerpos anti Rutenio<sup>4,5</sup>, la ingesta en altas dosis de biotina<sup>4</sup> y el uso de heparina<sup>7</sup>. Recientemente, se ha descrito la presencia de anticuerpos anti estreptavidina<sup>8</sup> en el suero de pacientes como una nueva causa de interferencia en algunos de los inmunoensayos tiroideos disponibles para medir hormonas tiroideas.

El objetivo de este trabajo es describir y analizar las discrepancias observadas en las concentraciones de hormonas tiroideas libres realizadas en dos equipos automatizados distintos.

Se presentan tres casos de pacientes clínicamente eutiroideos, con TSH normal, T4 y T3 libres elevadas, y T4 y T3 totales normales.

**Caso 1:** Mujer de 32 años, sin antecedentes mórbidos de importancia. Asintomática, clínicamente eutiroidea y sin historia de uso de fármacos. Por estudio de infertilidad primaria se solicitaron exámenes, destacando las hormonas tiroideas libres elevadas con TSH normal y hormonas tiroideas totales normales.

**Caso 2:** Mujer de 19 años, con enfermedad de Crohn en remisión. Clínicamente eutiroidea tomando anticonceptivos. En un chequeo clínico se encontraron hormonas tiroideas libres elevadas con TSH normal y hormonas tiroideas totales normales. El suero de la paciente fue tratado para anticuerpos heterófilos, no encontrándose cambios en las concentraciones hormonales.

**Caso 3:** Mujer de 56 años sin antecedentes mórbidos de importancia. Consulta en oftalmología por cuadro de 1 año de evolución caracterizado por estrabismo divergente, sin otros síntomas o signos asociados. En el estudio se solicitaron pruebas tiroideas, destacando TSH normal y T4 libre elevada.

En estos tres casos, las determinaciones de hormonas tiroideas se hicieron por un sistema de detección electroquimioluminiscente (ECLIA), COBAS 8000 de Roche Diagnostics® (Tokio, Japón). Debido a la discrepancia con el cuadro clínico se repitieron las determinaciones de hormonas tiroideas en otro centro, el que mide la concentración de hormonas tiroideas en un equipo Immulite de Siemens® (New Jersey, EE.UU.), encontrándose hormonas libres y totales dentro de rangos normales (Tabla 1).

### Discusión

La aparición de las determinaciones hormonales en

**Tabla 1.** Hormonas tiroideas evaluadas por inmunoensayo ECLIA, COBAS 8000, de Roche Diagnostics® y Quimioluminiscencia de Siemens® en los tres casos descritos.

Laboratorio	Intervalo de referencia	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Método ECLIA Roche®				
TSH uUI/mL	0,3-4,2	2,0	1,17	2,07
T4L (ng/dL)	0,93-1,7	3,33	7,77	1,91
T3L (pg/mL)	1,8-4,6	7,4	8,7	---
T4 total (ug/dL)	4,6-12	11,1	11,1	---
T3 total (ng/dL)	84,6-201,8	182,3	144,6	59,3
Método Quimioluminiscencia Siemens®				
TSH (uUI/mL)	0,4-4	2,57	0,81	1,72
T4L (ng/dL)	0,8-1,9	0,95	1,42	1,32
T3L (pg/mL)	1,8-4,2	3,09	3,25	2,79
T4 total (ug/dL)	4,5-12,5	9,9	12,7	5,6
T3 total (ng/dL)	50-130	113	153	61,3

## Caso Clínico

equipos automatizados ha sido un gran avance para la endocrinología. Estos equipos son rápidos y no usan isótopos radioactivos, lo que ha significado una enorme ventaja sobre los radioinmunoensayos manuales más antiguos que requerían hormonas marcadas con  $^{125}\text{I}$ ,  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , lo que requería cumplir con las regulaciones establecidas para el manejo de estos compuestos: licencia del operador y de instalación para el manejo de la radioactividad, un lugar adecuado para trabajar y eliminar desechos, trabajar dentro de los márgenes de vida media del isótopo y disponer de un contador para medir la radioactividad, lo que hacía su determinación más compleja y aumentaba sus costos asociados. Todas estas limitaciones se resolvieron con la quimioluminiscencia, ya que, la emisión de luz es muy rápida, su generación se produce en el mismo equipo donde se analizan las muestras y no tiene restricciones legales. Sin embargo, las ventajas que han significado la aparición de equipos automatizados no han estado exentas de dificultades, ya que, dependiendo de los componentes del suero de los pacientes y los reactivos utilizados en los equipos, se han detectado algunos interferentes que pueden sobreestimar o subestimar los valores hormonales totales con el potencial de inducir un diagnóstico y manejo errado en estos pacientes.

En este trabajo, describimos 3 pacientes clínicamente eutiroides en quienes las concentraciones de hormonas tiroideas libres fueron inicialmente sobreestimadas en un inmunoensayo realizado en el equipo COBAS 8000/Roche Diagnostics®.

Las determinaciones de T3 y T4 libre se basan en el mismo principio en el ensayo ECLIA de COBAS 8000/Roche Diagnostics®. Por esta razón, elegimos la determinación de T4 libre como ejemplo, para analizar la discrepancia de valores entregadas por dos equipos diferentes. En este ensayo, participan los siguientes elementos: T4 libre del suero, T4 conjugada con biotina, estreptavidina unida a partículas magnéticas y un anticuerpo específico anti-T4 marcado con Rutenio (Ru). Este es un inmunoensayo competitivo en donde la T4 del suero del paciente y la T4 conjugada con biotina compiten por los sitios de unión de un anticuerpo específico anti T4 que se encuentra en cantidad limitada y que está marcado con Ru. Cumplido el tiempo de incubación, la T4 libre de la muestra y la T4 conjugada con biotina se unen al anticuerpo marcado con Ru. Luego, se agregan las micropartículas recubiertas de estreptavidina que se unirán a la biotina-T4. Posteriormente, el complejo T4 unido al anticuerpo marcado con Ru y el complejo estreptavidina-biotina-T4 unido al anticuerpo marcado con Ru se acerca a una fase sólida que tiene un imán. En este sistema solo puede fijarse al imán el complejo anticuerpo marcado con Ru unido a T4-biotina-estreptavidina por las partículas magnéticas que tiene esta última. Los elementos no fijados se eliminan por lavado. Al aplicar una corriente eléctrica definida, el Ru genera una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide en un fotomultiplicador. Finalmente, la cantidad de T4 libre será inversamente proporcional a la cantidad de luz registrada, ya que, si el suero contiene poca T4 libre,

la cantidad de T4-biotina unida al anticuerpo será alta lo que deriva en mayor formación del complejo estreptavidina-biotina ligado al anticuerpo marcado con Rutenio y, por ende, en una mayor producción de luz y viceversa (Figura 1, panel superior A).

Como mencionamos, existen distintos interferentes que pueden modificar la medición de la concentración real de hormonas tiroideas libres. A modo de ejemplo analizamos la interferencia que puede provocar la biotina. Si el suero del paciente tiene altas cantidades de biotina, ésta se unirá a las partículas magnéticas recubiertas con estreptavidina (la biotina tiene gran afinidad por la estreptavidina), disminuyendo la formación del complejo "anticuerpo marcado con Ru-T4-biotina-estreptavidina unida a partículas magnéticas" produciéndose menor cantidad de luz y el equipo informará una concentración sobreestimada de T4 libre (Figura 1 panel inferior B). Un fenómeno similar ocurre si el suero del paciente tiene anticuerpos anti estreptavidina, debido a que estos pueden unirse a la estreptavidina del ensayo, disminuyendo la formación del complejo "anticuerpo marcado con Ru-T4-biotina-estreptavidina unida a partículas magnéticas". Esto también deriva en una menor producción de luz y el equipo informará una concentración sobreestimada de T4 libre.

Es interesante destacar que estas interferencias afectan las determinaciones de las hormonas tiroideas libres, pero no las determinaciones de las hormonas tiroideas totales. Este fenómeno puede deberse a que las hormonas tiroideas libres circulan en la sangre en niveles mil veces inferior que las hormonas totales, por lo tanto, es fácil imaginar que la cantidad de T4-biotina-estreptavidina unida a partículas magnéticas y anticuerpo monoclonal anti T4 marcado con Rutenio usada para medir las hormonas libres es muy inferior a la necesaria para las hormonas totales. Por lo tanto, si el paciente tiene alguno de estos interferentes se volverá más evidente cuando se requiera medir concentraciones bajas.

El ensayo que realiza el equipo Siemens es distinto del anterior. Los elementos que usa son los siguientes: T4 libre del suero, T4 conjugada con fosfatasa alcalina (FA) y bolitas recubiertas con un anticuerpo monoclonal específico anti T4 (fase sólida). La muestra del paciente se incuba con la T4 conjugada con fosfatasa alcalina y con la bolita recubierta con una cantidad limitada de anticuerpo anti-T4. Durante ese tiempo, la T4 libre presente en el suero compite con la T4 conjugada con FA por los sitios de unión del anticuerpo que recubre la bolita. Luego se centrifuga. El sobrenadante que contiene la T4 del paciente no unida al anticuerpo y la T4-conjugada con FA que tampoco se unió al anticuerpo se eliminan. Finalmente se añade al tubo de reacción, el sustrato para la fosfatasa alcalina. Este es un fosfato de adamantil dioxetano que es defosforilado por acción de la fosfatasa alcalina, generando un intermediario inestable que se rompe rápida y espontáneamente emitiendo luz que se mide en un luminómetro. La señal de luz es inversamente proporcional a la concentración de T4 libre presente en la muestra del paciente.

La fortaleza de este trabajo es advertir a los clínicos

Caso Clínico

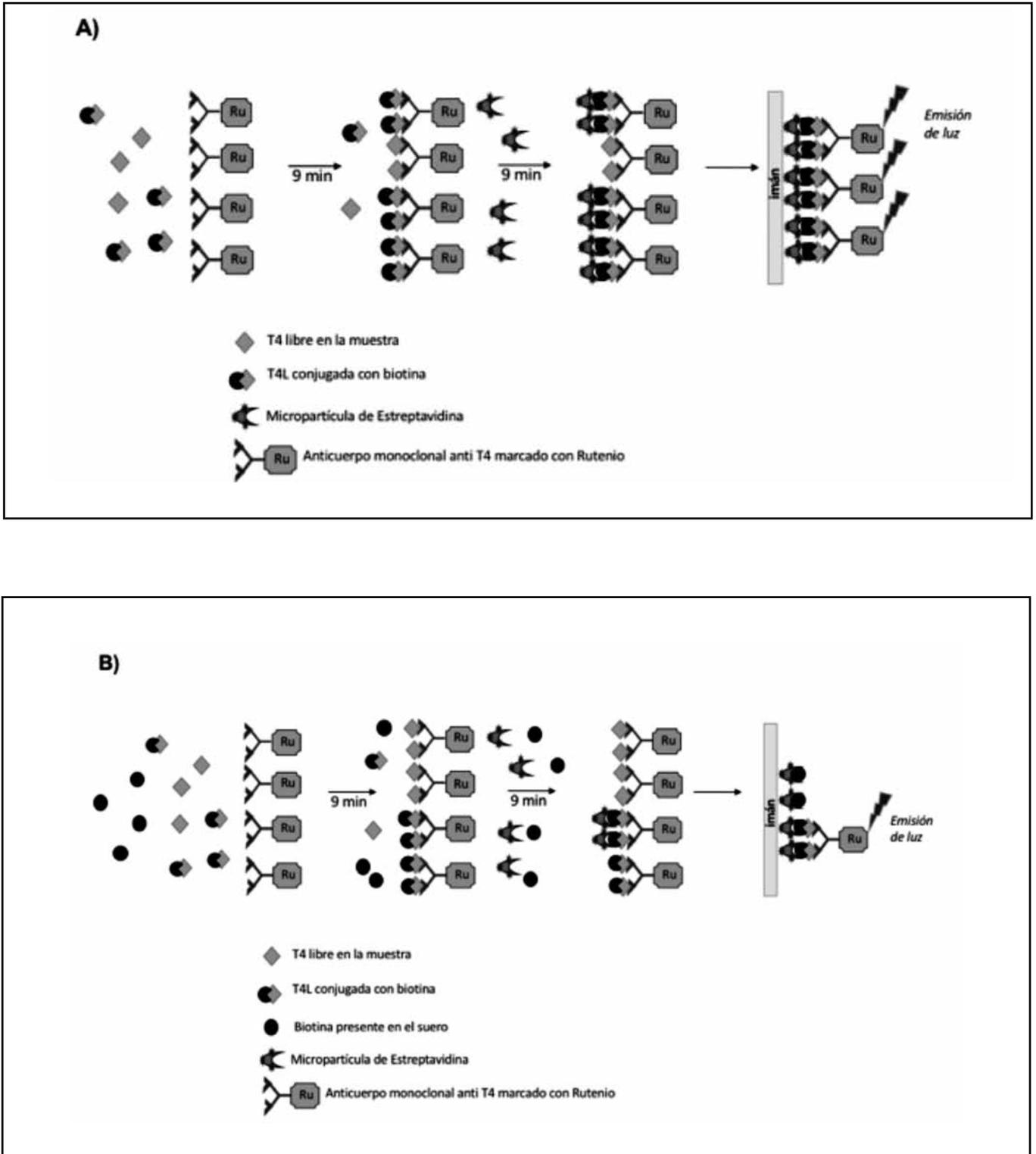


Figura 1. Esquemas que representan dos inmunoensayos para medir T4 libre en dos equipos automatizados diferentes. Comparación entre ensayo ECLIA de COBAS 8000/Roche Diagnostics<sup>®</sup> en ausencia de biotina (A) y en presencia de biotina (B).

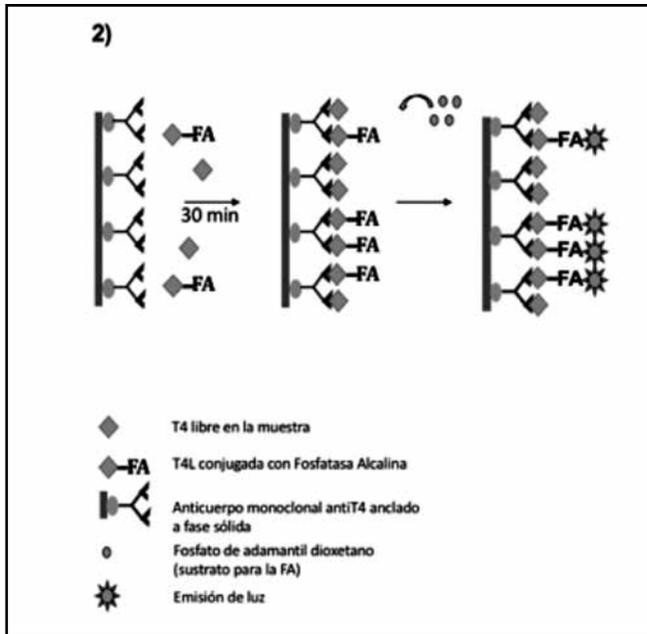


Figura 2. Inmunoensayo Quimioluminiscencia de Siemens®.

las posibles interferencias que pueden existir en los inmunoensayos para medir hormonas tiroideas libres realizadas en algunos equipos automatizados. Dentro de las limitaciones, mencionar que no pudimos identificar cuál de los interferentes mencionados está presente en los sueros de estos pacientes, y si se trata del mismo o de distintos interferentes en los 3 casos descritos. Nosotros nos inclinamos por la biotina porque se encuentra en cantidades variables en distintos complejos vitamínicos, aunque no podemos descartar la presencia de anticuerpos anti Rutenio y anti estreptavidina, ya que, no fue posible precipitar los sueros con polietilenglicol (PEG). Este procedimiento ha sido utilizado para revelar la presencia de macrocomplejos formados entre las hormonas libres y dichos anticuerpos<sup>4,8,9,10</sup> por parte del Departamento de Investigación y desarrollo de Roche en Penzberg, Alemania.

## Conclusiones

Ante hallazgos discordantes entre la clínica del paciente y el perfil de hormonas tiroideas debe considerarse la posibilidad de interferencia en los inmunoensayos. Dentro de estas, deben descartarse las causas más frecuentes, como la ingesta de medicamentos que contienen biotina, dado que existe una amplia gama de complejos vitamínicos que la contienen (Tonopron Forte®, Supradyn®, Vantux Max®, entre otros), así como, la presencia de anticuerpos heterófilos y el factor reumatoideo. Si se sospecha la presencia de anticuerpos, la precipitación con PEG para evidenciar la presencia de macrocomplejos es una alternativa factible de realizar en nuestro medio, ante la imposibilidad de medir anticuerpos anti Rutenio o anti estreptavidina. Repetir los exámenes en un centro que utilice una tecnología diferente es una opción para evidenciar niveles normales de hormonas tiroideas, buscando prevenir así un eventual diagnóstico inadecuado en la evaluación integral del paciente.

*Agradecimientos: No.*

## Referencias

1. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988; 34: 27-33.
2. Levinson SS, Miller JJ. Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays. *Clin Chim Acta* 2002; 325: 1-15.
3. Jones AM, Honour JW. Unusual results from immunoassays and the role of the clinical endocrinologist. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 234-244.
4. Buijss MM, Gorgels JP, Ender E. Interference by antiruthenium antibodies in the Roche thyroid-stimulating hormone assay. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 276-281.
5. Ando T, Yasui J, Inokuchi N, et al. Non-specific activities against ruthenium crosslinker as a new cause of assay interference in an electrochemiluminescent immunoassay. *Intern Med* 2007; 46: 1225-1229.
6. Elston MS, Sehgal S, Du Toit S, Yarnley T, Conaglen JV. Factitious Graves' disease due to biotin immunoassay interference - A case and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(9): 3251-3255.
7. Chaker, Layal et al. Hypothyroidism. *The Lancet*. doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
8. Peltier et al. Anti-streptavidin interferences in Roche thyroid immunoassays: a case report. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54(1): e11-e14.
9. Plebani M, Wu AH. Circulating macrocomplex: old wine in new bottles? *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 759-760.
10. van der Watt G, Haarburger D, Berman P. Euthyroid patient with elevated serum free thyroxine. *Clin Chem* 2008; 54: 1239-1247.

## Artículo de Revisión

# ¿Como optimizar el diagnóstico funcional de los incidentalomas suprarrenales? Importancia de un estudio protocolizado

Roberto Olmos<sup>1</sup>, Javiera Gutiérrez<sup>a</sup>, Francisco Guarda<sup>1</sup>, Fidel Allende<sup>1,2</sup>, Álvaro Huete<sup>2,3</sup>, Ignacio San Francisco<sup>2,4</sup>, René Baudrand<sup>1,2</sup>.

## How to optimize the functional diagnosis of suprarenal incidentalomas? Importance of a protocolized study

**Abstract:** Adrenal incidentalomas are an increasingly common pathology. Although historically they have been considered largely non-functioning, recent evidence suggests that the usually performed study is incomplete and/or not sensitive enough. In the last decade the clinical spectrum of adrenal hypercortisolism has expanded considerably, including milder cases which are also associated with cardiovascular morbidity and even mortality. Furthermore, primary aldosteronism has also expanded beyond the classic phenotype with advanced vascular damage, resistant hypertension and hypokalemia, currently including asymptomatic, normotensive and normokalemic patients. For this reason, a correct protocolized study is essential in all adrenal incidentalomas, including a precise radiological characterization, as well as a systematic hormonal evaluation using more sensitive cut points. The findings of this workup are relevant, because they allow a more individualized approach to the medical and surgical management of these patients.

**Key words:** Adrenal incidentaloma; Hypercortisolism; Primary aldosteronism; Adenoma.

**Resumen:** Los incidentalomas suprarrenales son una patología cada vez más frecuente. Si bien históricamente han sido considerados no funcionantes en su gran mayoría, evidencia reciente sugiere que el estudio habitual es incompleto y/o poco sensible. En la última década el espectro clínico del hiper cortisolismo de origen adrenal se ha ampliado de forma considerable, incluyendo casos leves que también se asocian a morbilidad cardiovascular e incluso mortalidad. Por otro lado, el hiper aldosteronismo primario también ha expandido su fenotipo más allá del clásicamente descrito con daño vascular avanzado, hipertensión resistente e hipokalemia, abarcando en la actualidad a pacientes asintomáticos, normotensos y normokalemicos. Por esta razón es imprescindible un correcto estudio protocolizado en todo incidentaloma suprarrenal, incluyendo una precisa caracterización radiológica, así como una evaluación hormonal sistemática utilizando puntos de corte más sensibles. Los hallazgos de este estudio son relevantes, pues permiten guiar de forma más individualizada el manejo médico y quirúrgico de estos pacientes. **Palabras clave:** Incidentaloma suprarrenal; Hiper cortisolismo; Hiper aldosteronismo primario; Adenoma.

### Introducción

Los incidentalomas suprarrenales se definen como masas adrenales descubiertas de forma incidental en contexto de estudio imagenológico solicitado por otra sospecha diagnóstica. Son frecuentes y su prevalencia

aumenta con la edad, llegando hasta un 10% en mayores de 70 años, sin diferencias por género. En su mayoría son lesiones unilaterales (85%), con tamaño promedio de 25mm. La masificación del uso de imágenes abdominales de alta resolución para estudio de diversas patologías ha

1. Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Programa de Enfermedades Suprarrenales. Red de Salud UC . Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Departamento de Radiología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
4. Departamento de Urología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
- a. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

### Correspondencia:

René Baudrand Biggs  
Av. Diagonal Paraguay 362  
baudrandrene@gmail.com

Financiamiento: Proyecto SOCHED "Nuevos Métodos para el diagnóstico de Hiper cortisolismo subclínico de origen suprarrenal"

Conflictos de interés: No

Recibido: 08-05-2018  
Aceptado: 15-06-2018

convertido a los incidentalomas suprarrenales en hallazgos cada vez más frecuentes en la práctica médica habitual<sup>1</sup>.

Al enfrentarse al hallazgo de un incidentaloma son dos las preguntas a responder. Primero, ¿se trata de una lesión benigna o maligna?, y segundo, ¿presenta hiperfunción hormonal o se trata de una lesión “no funcionante”? Respecto a la primera pregunta, la inmensa mayoría de los tumores suprarrenales son benignos y las imágenes actuales evaluadas por un radiólogo experto son altamente sensibles y específicas para detectar malignidad<sup>2</sup>. Es la pregunta respecto a la funcionalidad del tumor la que ha generado mayor controversia en la última década y la que habitualmente más dificultad conlleva para el clínico. No hay duda que un exceso patológico clínicamente evidente en la producción de catecolaminas, cortisol o aldosterona tiene efectos deletéreos, por lo que su detección a tiempo es de suma importancia. Cohortes clásicas describen hiperfunción en no más del 20-25% de los incidentalomas<sup>3</sup>. Sin embargo, evidencia reciente de buena calidad ha puesto en duda esta afirmación<sup>4</sup>. La glándula suprarrenal es por lejos la de mayor producción hormonal del organismo, tanto en número de hormonas como en cantidad de ellas (basta recordar que el cortisol circula en concentraciones 1000 veces mayor a la ACTH). Por lo mismo resulta a lo menos intrigante que la gran mayoría de los nódulos sólidos inmersos en esta maquinaria enzimática tan activa sean catalogados como “no funcionantes”. Por otro lado, estudios recientes han asociado la presencia de incidentalomas aparentemente “no funcionantes” a mayor prevalencia de síndrome metabólico, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus y morbilidad cardiovascular<sup>5,6</sup>. Esto hace pensar que los estudios funcionales utilizados en el pasado eran poco sensibles o los puntos de corte muy exigentes. Presentamos en esta revisión nuestra meditada opinión del tema sobre cómo optimizar el diagnóstico funcional de los incidentalomas suprarrenales mediante un estudio protocolizado.

### Importancia del estudio radiológico

La tomografía axial computarizada (TAC) es el estudio de primera elección y debe realizarse en todo paciente en que se diagnostique un incidentaloma suprarrenal, incluso si fue diagnosticado utilizando métodos menos sensibles como la ecografía. Requiere idealmente, y para su correcta caracterización, de un protocolo específico, con imágenes pre y post contraste yodado para evaluación de unidades de Hounsfield y porcentaje de lavado de contraste. Su interpretación por radiólogo experto tiene sensibilidad (S) 97% y especificidad (E) 100% para adenoma, mientras que para feocromocitoma alcanza S de 98% y E de 85%<sup>7</sup>. Su mayor importancia radica en que sus hallazgos permiten orientar el estudio y dirigir el algoritmo diagnóstico.

En un extremo del espectro radiológico se encuentran las lesiones mayores de 4 cm, en las que se sugiere resolución quirúrgica independiente del resultado del estudio hormonal, dado un elevado riesgo de malignidad (25%)<sup>8</sup>. En el extremo opuesto se encuentra el adenoma, por lejos la lesión más frecuente (80%), con un patrón radiológico habitual altamente específico (tamaño menor a 3 cm, homogéneo, menos de 10

unidades de Hounsfield pre contraste, lavado de contraste mayor al 50% a los 10 minutos) y cuyo riesgo de tratarse de un feocromocitoma o lesión maligna es cercano a cero<sup>9</sup>. Por esta razón, la decisión de resolución quirúrgica sólo depende del resultado del estudio funcional y es en este gran subgrupo de adenomas donde la evaluación hormonal protocolizada tiene la mayor relevancia pronóstica y terapéutica.

### Evaluación de hipersecreción autónoma

Si bien la TAC es muy útil para caracterizar el tipo histológico de la lesión adrenal, su utilidad para predicción de funcionalidad es muy limitada<sup>10</sup>, por lo que TODO incidentaloma requiere evaluación endocrina.

En los últimos 10 años han sido publicados múltiples estudios prospectivos de pacientes con incidentalomas suprarrenales, permitiéndonos una aproximación más cercana a la historia natural de estos tumores<sup>5,6</sup>. Como se describió previamente, el hecho que estos casos “no funcionantes” se asocien a mayor riesgo cardiovascular, HTA y DM2 sugiere que muchos de ellos serían en realidad falsos negativos, lo cual implica que el estudio actual recomendado es poco sensible y/o incompleto.

#### A. Tamizaje para feocromocitoma

A pesar de tratarse de una patología muy poco frecuente en población general, la prevalencia de feocromocitoma puede llegar al 5% en incidentalomas suprarrenales<sup>3</sup>, con importante morbilidad y mortalidad asociada en caso de no ser diagnosticado. Históricamente se ha recomendado su tamizaje (generalmente mediante medición de metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas) en todos los casos. Sin embargo, y como se mencionó previamente, en caso que un radiólogo experto confirme el fenotipo radiológico de la lesión como un adenoma, su probabilidad de ser realmente un feocromocitoma es lo suficientemente baja como para no realizar la medición de metanefrinas, disminuyendo significativamente los costos del estudio, así como también la incomodidad que implica para el paciente la recolección de orina de 24 horas<sup>9</sup>. Recientemente la guía europea de incidentaloma también sugiere que podría no realizarse estudio de metanefrinas en adenoma confirmado por radiólogo experto y ausencia de clínica sugerente<sup>11</sup>.

#### B. Hiperfuncionamiento

El hiperfuncionamiento es la alteración endocrina más frecuente en incidentalomas suprarrenales, descrita en 10-20%<sup>3</sup>. A diferencia del cuadro clásico de la enfermedad de Cushing, el hiperfuncionamiento de origen adrenal se caracteriza por un fenotipo habitualmente más leve y menos sintomático, fenómeno aún más notorio en el contexto de lesiones incidentales, que por definición no presentan clínica sospechosa. El test de supresión con dexametasona 1mg (TSD) es considerado de primera elección en incidentalomas, el cual debe ser realizado sin uso de fármacos confundentes (principalmente estrógenos y anticonvulsivantes)<sup>11</sup>. Si bien un TSD <1,8 descarta con certeza el hiperfuncionamiento, la discusión se ha centrado en el punto de corte superior para considerarlo patológico. Clásicamente

## Artículo de Revisión

se ha considerado francamente patológico un TSD >5 ug/dL, con especificidad cercana a 100% para hipercortisolismo. Sin embargo y de forma similar a lo que ocurre con el HAP, el espectro clínico del hipercortisolismo adrenal se ha expandido hacia fenotipos más leves, pero que conservan sus efectos deletéreos metabólicos, asociándose de forma consistente a mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular. Dentro de los estudios más reconocidos, destaca el publicado por Di Dalmazi et al. en 2014, que siguió de forma prospectiva una cohorte de 198 pacientes con incidentalomas, categorizándolos en 3 fenotipos según TSD en no secretores (TSD < 1,8), secretores intermedios (TSD 1,8-5,0) e hipercortisolismo confirmado (TSD > 5). Tras una mediana de seguimiento de 7,5 años, ambos fenotipos secretores (es decir, aquellos con TSD > 1,8) se asociaron de forma significativa a un mayor número de eventos cardiovasculares vs fenotipo no secretor (16% vs 6%), así como también a una mayor mortalidad tanto CV como global. El valor absoluto del TSD, tomado como un continuo y no como variable dicotómica, se asoció de forma lineal y directa con todas las variables evaluadas<sup>12</sup>.

Con múltiples definiciones, este "hipercortisolismo subclínico" representa un desafío diagnóstico, dado su amplio espectro de presentación, baja especificidad de comorbilidades asociada y a la ausencia de un examen único ideal, por lo que habitualmente se requieren otras evidencias bioquímicas además del TSD para avalar su diagnóstico.

- ACTH: Considerando su fisiopatología, la medición de ACTH es cada vez más utilizada dentro de la evaluación hormonal de incidentalomas adrenales. Si bien su rendimiento como examen único es bastante limitado (S 64% y E 38%), su uso en combinación con TSD +/- CLU permiten mejorar considerablemente la especificidad del diagnóstico. El punto de corte es materia de discusión, con la mayoría de estudios considerando sugerente un valor menor a 10 pg/ml (siempre en conjunto con un TSD alterado). Sin embargo, se han descrito múltiples casos de hipercortisolismo adrenal confirmado con ACTH de hasta 15 pg/ml<sup>13</sup>.
- Cortisol salival nocturno: su sensibilidad en incidentalomas es limitado salvo en casos moderados a graves, ya que en el hipercortisolismo de origen adrenal el ritmo circadiano de secreción habitualmente se encuentra conservado<sup>14</sup>.
- Cortisol libre urinario (CLU): elevaciones significativas (sobre 2 veces el límite superior normal) son altamente específicas para hipercortisolismo. Sin embargo, su muy baja sensibilidad (20-30%) para detección de hipercortisolismo adrenal lo convierten en un examen poco útil en la evaluación de incidentalomas<sup>15</sup>.
- DHEAS: es un precursor androgénico secretado únicamente por la zona reticular suprarrenal, bajo control exclusivo de ACTH y con niveles plasmáticos estables, por lo que se ha vuelto un marcador atractivo para detección de hipercortisolismo ACTH independiente. Si bien la evidencia es aún limitada, estudios recientes sugieren que una DHEAS suprimida podría mejorar sensibilidad del estudio de hipercortisolismo en incidentalomas<sup>16</sup>. Se debe tener en

cuenta además la disminución fisiológica de su secreción con la edad, por lo que podría perder valor diagnóstico en pacientes mayores.

- Cortisol sérico de media noche: Se trata de un examen técnicamente complejo, pero que según un estudio es el test único con mejor S (64%) y E (81%) para predecir insuficiencia suprarrenal postoperatoria (lo que podría considerarse patrón de oro para diagnóstico de hipercortisolismo), usando punto de corte >5,4ug/dL<sup>17</sup>.

En resumen, y según la evidencia actual, un TSD >1,8ug/dL en el contexto de un incidentaloma suprarrenal debería gatillar la búsqueda dirigida de otros elementos bioquímicos de hipercortisolismo, así como también de comorbilidades asociadas.

El uso racional y protocolizado de test diagnóstico (en especial TSD y ACTH), junto a la evaluación individualizada de comorbilidades, permiten sospechar el diagnóstico y guiar la conducta en la mayoría de los casos.

### C. Hiperaldosteronismo

El hiperaldosteronismo primario (HAP) es la causa más frecuente de hipertensión secundaria, con una prevalencia estimada de 5-10% del total de hipertensos y hasta 20% en hipertensos resistentes<sup>18</sup>. Llama la atención, entonces, que el HAP haya sido históricamente descrito en un muy bajo porcentaje de incidentalomas (2-6%)<sup>3</sup>. Esto parece obedecer a un sesgo de selección negativo, ya que las guías internacionales aún limitan el tamizaje de esta patología a pacientes hipertensos o con hipokalemia<sup>11</sup>, logrando diagnosticar únicamente al espectro más grave de la enfermedad. Esto no ocurre con el tamizaje de hipercortisolismo donde no se exige diabetes o fenotipo clínico para realizarlo. Nuestro grupo ha publicado recientemente nueva evidencia que ha cuestionado la antigua concepción del HAP como una enfermedad dicotómica, expandiendo su fenotipo hacia un continuo de secreción autónoma de aldosterona independiente de renina, desde una fase inicial subclínica prolongada con normotensión y normokalemia hasta el cuadro clásico con hipertensión resistente e hipokalemia<sup>19,20</sup>. Lamentablemente, el elevado riesgo cardiovascular asociado a la sobreactivación crónica del receptor mineralocorticoide es independiente de la presión arterial, por lo que la fase subclínica sigue siendo deletérea. Se ha demostrado que incluso en sujetos normotensos, los niveles elevados de aldosterona se asocian de forma consistente con mayor riesgo de HTA futura<sup>21</sup>.

La medición de aldosterona plasmática, renina (de forma directa o indirecta mediante la actividad de renina plasmática) y el cálculo de la relación entre ambas (ARR) sigue siendo considerado el tamizaje de primera línea, con el punto de corte de aldosterona plasmática de 15ng/dL y un ARR de >30 los más utilizados para detectar casos moderados-graves de HAP. Considerando el amplio espectro de esta patología, recientemente se han propuesto puntos de corte más sensibles (aldosterona >6-9ng/dL en conjunto con renina suprimida y ARR >20) para maximizar la detección de casos más leves<sup>18</sup>.

Si bien el punto de corte aún es materia de discusión, hay una serie de consideraciones técnicas muy importantes a la hora de solicitar el estudio:

- Debe realizarse en reposo y en posición sentada.
- En caso de mujeres en edad fértil, debe ser realizado en fase folicular y sin el uso de anticonceptivos combinados, para evitar efecto antiminerlocorticoide de la progesterona y sus derivados.
- Respecto a factores dietarios, evidencia reciente sugiere que la restricción salina disminuye sensibilidad para detección de HAP leves, por lo que debería recomendarse al menos ingesta libre de sodio 24-48 horas previo a la toma de muestra<sup>22</sup>.
- Si bien son muchos los fármacos que pueden alterar el ARR y producir falsos positivos o negativos (por lo que se sugiere en lo posible el cambio a antihipertensivos neutros como amlodipino o doxazosina), en la mayoría de los casos su uso en dosis bajas no es una contraindicación para el estudio de HAP, siempre y cuando los hallazgos se interpreten de forma adecuada. Mención aparte la tienen los antagonistas del receptor mineralocorticoide (espironolactona y eplerenona), así como los diuréticos ahorradores de potasio (amiloride, triamterene), que por su profundo efecto en el eje renina-angiotensina-aldosterona deben ser suspendidos 4 semanas previo al estudio.

En suma, considerando al HAP una patología mórbida con un amplio fenotipo y prevalencia mucho mayor a la previamente estimada, parece razonable plantear su tamizaje en todo paciente con incidentaloma suprarrenal, independiente de la presión arterial. La protocolización adecuada del estudio y el uso de puntos de corte más sensible permiten optimizar la detección de casos leves, disminuyendo al máximo posible la tasa de falsos negativos. Para evitar el aumento de test confirmatorios de alto costo y asumiendo que estos pacientes ya tienen el estudio radiológico, en casos leves o dudosos se ha planteado realizar una prueba terapéutica con un antagonista del MR como espironolactona, tomando como evidencia de hiperaldosteronismo primario la normalización de presión arterial y de renina<sup>23</sup>.

### 3. Manejo de incidentalomas funcionantes

#### Hipercortisolismo

Como suele suceder con otras patologías endocrinas, si bien se conoce el efecto deletéreo del hipercortisolismo subclínico sobre morbimortalidad cardiovascular y salud ósea, aún no se tiene certeza si el manejo agresivo con adrenalectomía beneficia a estos pacientes por sobre un manejo más conservador (con uso de antagonistas del receptor de mineralocorticoides). La evidencia al respecto es muy escasa, siendo la revisión sistemática de Bancos et al de 2016 la más completa y reciente publicada a la fecha. Su objetivo era evaluar beneficio en FRCV de adrenalectomía vs manejo conservador en pacientes con incidentalomas SR e hipercortisolismo subclínico (definido de forma variable con TSD entre 1,8 y 5,0 asociado a algún otro elemento bioquímico compatible). Su análisis sugiere

beneficio de adrenalectomía en control de HTA y DM2 vs manejo conservador en esta patología, incluso en pacientes con TSD <3ug/dL. Lamentablemente los estudios en que se basa son de calidad moderada-baja, heterogéneos y con escaso seguimiento<sup>24</sup>.

La guía más reciente de la Sociedad Europea de Endocrinología plantea sus recomendaciones en base al valor del TSD, sugiriendo optar por cirugía por sobre manejo médico sólo en casos confirmados de secreción autónoma de cortisol ACTH independiente (definido por TSD > 5ug/dL + ACTH baja) que presenten dos o más comorbilidades potencialmente asociadas a hipercortisolismo (HTA, DM2, DLP, osteoporosis), en especial si no pueden ser manejadas adecuadamente con tratamiento médico. En los casos con TSD entre 1,8 y 5,0 se sugiere evaluación periódica y manejo enérgico de comorbilidades (incluyendo osteoporosis), con evaluación de progresión bioquímica con ACTH y TSD en 3-12 meses<sup>11</sup>.

Para responder de mejor forma a la interrogante del beneficio quirúrgico en esta patología en todo su espectro bioquímico, incluyendo los casos más "leves", se encuentra en curso un estudio que compara adrenalectomía vs manejo médico en hipercortisolismo subclínico definido por TSD > 1,8<sup>25</sup>.

#### Hiperaldosteronismo

No hay duda que frente a casos confirmados de HAP con fenotipo clásico y en presencia de un adenoma suprarrenal único (previa confirmación de hipersecreción) la suprarrenalectomía es el tratamiento de elección, especialmente en sujetos menores de 40 años y de sexo femenino<sup>26</sup>.

Frente a casos de HAP clásico con adenomas autónomos bilaterales las opciones terapéuticas incluyen adrenalectomía bilateral con preservación cortical o manejo médico con antagonistas del receptor mineralocorticoide. Estos últimos han demostrado beneficio en control de presión arterial y en disminución de eventos cardiovasculares cuando se cumple el objetivo terapéutico de normalización de renina, tal como sugiere estudio con mayor seguimiento de tratamiento médico de HAP a la fecha<sup>23</sup>.

La identificación del hiperaldosteronismo subclínico o normotensivo ha abierto la interrogante respecto a cómo debe ser manejado. A la fecha no existen estudios que comparen manejo médico o quirúrgico ni tampoco evidencia prospectiva que evalúe beneficio cardiovascular de manejo médico en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, considerando que muchas de las complicaciones sistémicas del HAP son independientes de la presión arterial, parece razonable el uso de antagonistas MR en estos casos, con la normalización de renina como objetivo bioquímico.

De lo anterior se puede desprender que el objetivo de mejorar la sensibilidad del estudio funcional de incidentalomas NO es aumentar la tasa de cirugías, sino que obtener un diagnóstico certero que permita ofrecer un tratamiento y seguimiento individualizado para cada paciente. La decisión quirúrgica debe ser tomada de forma multidisciplinaria con

Artículo de Revisión

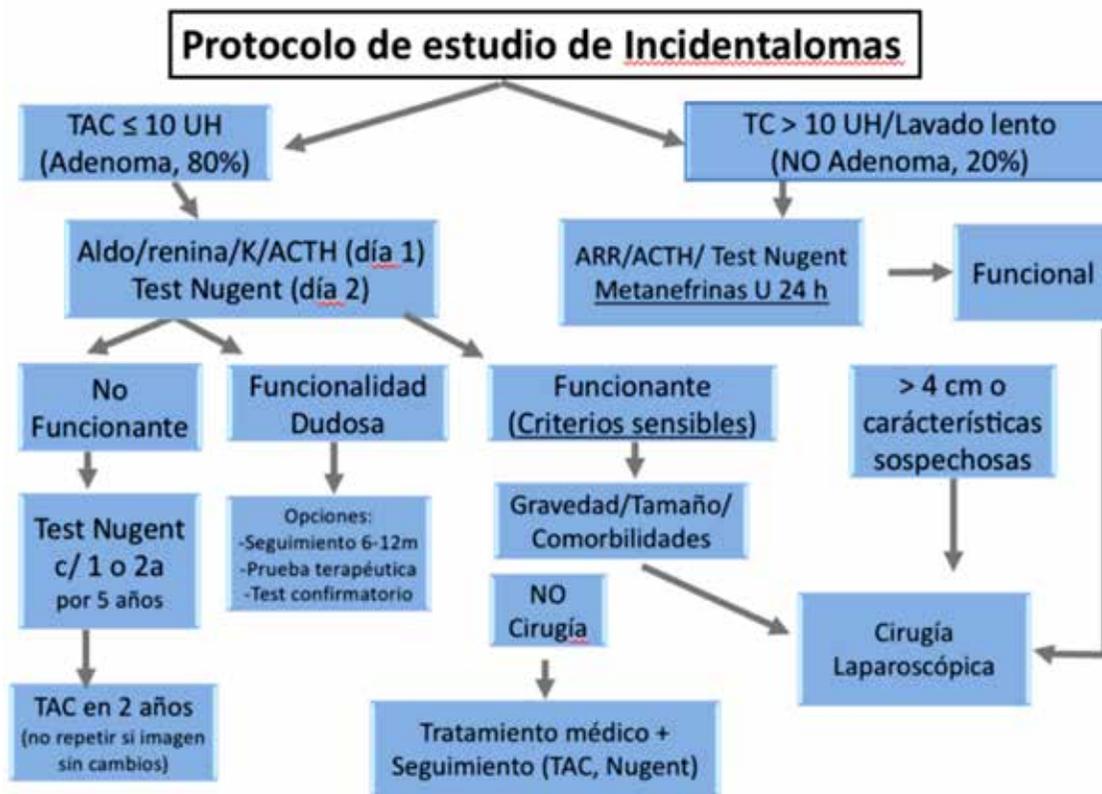


Figura 1. Propuesta de protocolo de estudio y seguimiento de incidentalomas suprarrenales. Programa de Enfermedades Suprarrenales UC. Adaptado de Ioachimescu, Endocrinol metab Clin North Am 2015; 44(2): 335-354.

endocrinólogos, urólogos y radiólogos en base a evolución clínica, bioquímica e imagenológica.

**Conclusiones**

Los incidentalomas suprarrenales son un hallazgo frecuente en la práctica médica.

Todos los casos requieren evaluación radiológica y hormonal para descartar malignidad e hiperfunción endocrina. Tanto el hipercortisolismo como el hiperaldosteronismo han expandido sus formas de presentación clínica hacia fenotipos más leves, pero manteniendo una elevada morbilidad en caso de no ser tratados. Por esta razón es de suma importancia una correcta protocolización del estudio funcional, el cual debería balancear por una parte una buena sensibilidad que evite morbilidad futura, pero evitando a la vez un sobrediagnóstico que exponga al paciente a riesgos y costos innecesarios. Un buen ejemplo del éxito de esta aproximación multidisciplinaria es la caracterización de un incidentaloma como adenoma genuinamente no funcionante, el cual no tiene riesgo de malignización, así como tampoco un riesgo de crecimiento significativo o de hiperfunción a largo plazo, lo cual permite simplificar su manejo y seguimiento.

Un correcto estudio y seguimiento permite optimizar el manejo de estos pacientes, el cual NO siempre es quirúrgico.

**Referencias**

- Hanna F, Issa B, Sim J, Keevil B, Fryer A. Management of incidental adrenal tumours. British Medical Journal 2018; 360: j5674.
- Garret R, Nepule J, El Hayek M, Albert S. Adrenal incidentalomas: clinical controversies and modified recommendations. American Journal of Roentgenology 2016; 206: 1170-1178.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G & Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000; 85: 637-644.
- Arlt W, Biehl M, Taylor A, Hahner S, Libe R, Hughes B, et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. J. Clin. Endocrinol. Metab 2011; 96: 3775-3784.
- Lopes D, Luque-Fernandez M, Steele A, Adler G, Turchin A, Vaidya A. "Nonfunctional" adrenal tumors and the risk for incident diabetes and cardiovascular outcomes: a cohort study. Ann Intern Med 2016; 165: 533-542.
- Androulakis I, Kaltsas G, Kollias G, Markou A, Gouli A, Thomas D, et al. Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be at increased cardiovascular risk due to excessive cortisol secretion. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(8): 2754-2762.
- Ioachimescu A, Remer E, Hamrahian A. Adrenal incidentalomas: a disease of modern technology offering opportunities for improved patient care. Endocrinol metab Clin North Am 2015; 44(2): 335-354.

8. Terzolo M, Ali A, Osella G, Mazza E. Prevalence of adrenal carcinoma among incidentally discovered adrenal masses. A retrospective study from 1989 to 1994. *Arch Surg* 1997; 132(8): 914-919.
9. Buitenwerf E, Korteweg T, Visser A, Haag C, Feelders R, Timmers H, et al. Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma: a multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2018 Feb 21. Epub ahead of print.
10. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology*, 2002; 149: 273-285.
11. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 1-34.
12. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15 year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2014; 2: 396-405.
13. Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management. *Clinical Endocrinology* 2012; 76(1): 12-18.
14. Nunes M, Vattaut S, Corcuff J, Rault A, Loiseau H, Gatta B, et al. Late-night salivary cortisol for diagnosis of overt and subclinical Cushing's syndrome in hospitalized and ambulatory patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 456-462.
15. Emral R, Uysal AR, Asik M, et al. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocr J* 2003; 50: 399-408.
16. Connal M, Annamalai A, Prankerd-Smith O, Freeman N, Vengopal K, Graggaber J, et al. Low DHEAS: a sensitive and specific test for the detection of subclinical hypercortisolism in adrenal incidentalomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 102(3): 786-792.
17. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, et al. Post-surgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery? *Eur J Endocrinol* 2010; 162(1): 91-99.
18. Funder J, Carey R, Mantero F, Hassan M, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis and treatment: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(5): 1889-1916.
19. Baudrand R, Guarda F, Fardella C, Hundemer G, Brown J, Williams G, Vaidya A. Continuum of renin-independent aldosteronism in normotension. *Hypertension* 2017; 69: 950-956.
20. Brown J, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez M, Allison M, Baudrand R, Vaidya A, et al. The spectrum of subclinical primary aldosteronism and incident hypertension. A cohort study. *Ann Intern Med* 2017; 167: 630-641.
21. Vasan R, Evans J, Larson M, Wilson P, Meigs J, Fafai N, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in normotensive persons. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(1): 33-41.
22. Baudrand R, Guarda F, Torrey J, Williams G, Vaidya A. Dietary sodium restriction increases the risk of misinterpreting mild cases of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3989-3996.
23. Hundemer G, Curhan G, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diab Endoc* 2017; 6: 51-59.
24. Bancos I, Alahdab F, Crowley R, Chortis V, Delivais D, Erickson D, et al. Improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* 2016; 175(6): 283-295.
25. Adrenalectomy versus follow-up in patients with subclinical Cushing syndrome. *Clinical Trials* NCT01246739.
26. Williams T, Lenders J, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(9): 689-699.

## Educación para deliberar

José Carlos Bermejo

### *Educate to deliberate*

Analfabetismo ético. Eso me parece que es lo que encuentro a veces en algunas personas dando clase en lugares tan diferentes como lo hago. No es infrecuente. A veces presento casos para provocar la reflexión sobre la necesidad de formación en relación de ayuda y counselling, y encuentro no solo falta de competencias blandas, relacionales, sino también torpeza en la deliberación ética.

Peor aún, yo diría con Norbert Bilbeny, que circula por el mundo –sin insultar- no poco “idiota moral”, es decir personas aparentemente inteligentes, pero que tienen imposibilidad de distinguir entre el bien y el mal y total torpeza a la hora de identificar problemas éticos.

#### **Una triste experiencia**

Forma parte de mi triste experiencia en el aula. Mi experiencia es muy variada. Encuentro alumnos en facultades públicas y privadas; de psicología, enfermería, medicina, en masters interdisciplinarios... en teología... y, tristemente, levanto acta de una creciente dificultad a detectar que en la vida, en la atención en salud... hay cuestiones que son –sí o sí- conflictos éticos.

Sin embargo, hay personas que se niegan a pensar que la ética pueda ser un escenario de reflexión. Más aún, que sea una cita ineludible del ser humano, más aún cuando aparece la vulnerabilidad, la enfermedad, el duelo, las relaciones de cuidado profesional.

Médicos, enfermeros, psicólogos, trabajadores sociales, asistentes espirituales... sí o sí, nos encontramos con conflictos éticos. Un conflicto es una situación en la que dos realidades se confrontan, se oponen, se dan cita sin poderse realizar simultáneamente. Un conflicto ético se produce cuando están los valores en juego, cuando el bien se ofusca por la complejidad, cuando el ser humano busca lo bueno, lo verdadero, lo justo, y no lo puede realizar sin consecuencias contradictorias, negativas, para una persona, para sí misma, para los otros.

No es posible escaparse de los conflictos éticos. En salud son el pan nuestro de cada día. Los hay relacionados

José Carlos Bermejo  
Sector Escultores 39, 28760 Tres Cantos,  
Madrid (España)

**Correspondencia:** info@josecarlosbermejo.es

con el inicio de la vida, los hay al final de la vida, los hay en la relación clínica, los hay relacionados con una mirada global al mundo entero.

Querer poner una sonda nasogástrica a un paciente en situación de fin de vida y que este no lo quiera, representa un conflicto. Este es un ejemplo que uso habitualmente. Pues bien, hay un sinfín de personas que tiene la torpeza de no ver siquiera el conflicto. No ven que entre la buena intención de quien la indica, de quien va a ponerla y la negativa a tal indicación hay, sí o sí, insisto, un conflicto ético. Digamos entre la beneficencia y la autonomía. Y es conflicto porque no es posible realizar todos los bienes que se presentan aparentemente: el deseo de hacer el bien y el respeto de la libertad de la persona y su autodeterminación.

¡Qué fácil es reaccionar compulsivamente! Los prejuicios, las experiencias previas, las creencias, la falta de precisión con los conceptos relacionados... se tornan en reacciones, con frecuencia compulsivas que ofuscan la razón, invaden emocionalmente la mirada y dificultan la detección de la complejidad ética y la necesidad de analizarla con ponderación. Muchos prejuicios, sí, en torno a las cuestiones éticas de la vida y de la salud. Mucha actitud defensiva.

#### **Abrirse a la complejidad**

Formarse en ética, en bioética, en relaciones humanas, en relación de ayuda, es un desafío muy fuerte hoy para humanizar las relaciones. No hay por qué complicar las cosas, pero en realidad, en cuidados en salud, muchas

no son sencillas. Abrirse al asombro de la complejidad es un indicador de sabiduría.

El filósofo Edgar Morin ha sido quien comenzó a definir y plantear lo que hoy conocemos como paradigma de la complejidad, que es un modo de pensar sistémico, es decir que reconoce la interdependencia de los hechos y el azar o lo impredecible como integrante distintivo de la realidad. Es un modo de mirar que intenta superar a la ciencia mecanicista que ha predominado hasta la actualidad, el paradigma positivista tan imperante en medicina.

Abrirse al reconocimiento de la complejidad es el primer requisito para disponerse a afrontar la dimensión ética y los conflictos que surgen en la asistencia en la enfermedad. El torpe moral se niega a ver las cosas como complejas. Las simplifica, las reduce a supuestos principios que tiene en su mente, que intuye, que ha oído o ha pillado al vuelo. Se niega a creer que se puede pensar, dialogar, razonar, argumentar, escudriñar lo complejo, con pasión y con actitud de búsqueda del bien.

El pez rojo no puede concebir la complejidad de los océanos desde la quietud de su acuario. Es lo que a veces les pasa a algunas personas. Mirada corta, prejuicios de ser el centro y tener el único punto de vista posibles (de ceguera, en realidad).

### **Formarse a la deliberación**

Ante la complejidad de la vida moral, la actitud más sabia es la disposición a la deliberación. Para Aristóteles es una virtud, no tanto una metodología como se propone hoy.

El adulto reconoce autoridad al diálogo, se abre a la escucha,

no solo de la dictadura de la propia conciencia –cuando esta no se ha formado–, sino del susurro prudente tanto de la propia conciencia como de la del otro.

La deliberación es una profesión de fe en el valor de la relación. Es la negación de la existencia de verdades absolutas que haya que aplicar universalmente descalificando al diferente y al prójimo cuando se muestra con criterios distintos a los propios.

Deliberar es un proceso que realiza quien se deja sorprender y se asombra saludablemente ante la complejidad de la vida moral y se somete a dinamismos humildes de escucha humanizadora. Deliberar es relacionarse en clave de acogida hospitalaria de razones y sentimientos, principios y consecuencias, intuiciones y datos.

Vivimos en una sociedad necesitada de alfabetización ética, de formación en capacidad de detectar conflictos y analizarlos racionalmente, con la prudencia inteligente de quien no se cree poseedor de toda la verdad.

En el mundo de la salud y del sufrimiento humanos, es urgente una formación en competencias relacionales, emocionales, éticas, espirituales, culturales. No son algo que se adquiere por mero desarrollo evolutivo natural si no se concede autoridad a la reflexión, al debate, al diálogo, también socrático.

Dice Paul Auster que “cada hombre contiene varios hombres en su interior, y la mayoría de nosotros saltamos de uno a otro sin saber jamás quiénes somos.” Los profesionales de la salud tenemos el desafío de buscar tímidamente el bien, a golpe de diálogo deliberativo prudente. Una tarea educativa urgente.

## Comentario Literatura Destacada

# Los niveles plasmáticos de glicentina en ayuno son mayores en pacientes con bypass gástrico en Y de Roux que presentan hipoglicemia post prandial durante una comida test

Fernando Carrasco<sup>1</sup>, Gabriel Cavada<sup>2</sup>.

*Fasting levels of glicentin are higher in Roux-en-Y gastric bypass patients exhibiting postprandial hypoglycemia during a meal test.*

**Poitou C et al. Surg Obes Relat Dis 2018 Mar 19. pii: S1550-7289(18)30140-0.**

La aplicación de cirugía bariátrica para el tratamiento de la obesidad ha experimentado un progresivo incremento a nivel mundial en los últimos 20 años. En la última encuesta internacional publicada en 2015, el bypass gástrico en Y de Roux (BPGYR) ocupaba el primer lugar con un 45% del total de cirugías y la gastrectomía vertical en manga (GVM), el segundo lugar con un 37%. En Chile la situación es distinta ya que la manga gástrica se aplica en la mayoría de los pacientes (72%), aunque el bypass gástrico, como técnica gold standard, sigue siendo desarrollado en cerca de un 23% de los pacientes<sup>1</sup>.

Entre los efectos adversos observables a largo plazo después del BPGYR está la hipoglicemia post prandial (HPP), que se manifiesta después del primer año de la cirugía, con síntomas que aparecen 1-3 horas después de una comida habitualmente rica en carbohidratos de alto índice glicémico-insulinémico y que se diagnostica con la tríada de Whipple. La frecuencia de HPP en su manifestación más severa (con síntomas de neuroglucopenia) se estima en hasta un 2% de los pacientes, siendo más frecuentes (hasta 1/3 de los pacientes) los cuadros más leves acompañados sólo de síntomas adrenérgicos<sup>2</sup>. Aunque se tiende a pensar que este cuadro es menos frecuente después de GVM, se ha observado HPP en un 33% de los pacientes al año de la cirugía<sup>3</sup>. Se ha observado que los pacientes sin diabetes tipo 2 previo al BPGYR tienen un mayor riesgo de desarrollar HPP<sup>4,5</sup>. Como factores etiológicos se postula que la llegada rápida de alimentos al yeyuno genera una respuesta insulínica postprandial exacerbada mediada, en parte, por una mayor secreción de péptido 1 glucagón-símil (GLP-1) por las células enteroendocrinas o células L. Estas células intestinales también producen otros péptidos derivados del proglucagón, como GLP-2 y glicentina, después de la acción de las proconvertasas 1 y 3; esto en contraste con la conversión a glucagón observada en las células alfa pancreáticas por acción de la proconvertasa 2. La secreción de glicentina es estimulada por la ingesta de alimentos y nutrientes específicos que acceden al duodeno (glucosa, lípidos y aminoácidos)<sup>6</sup>. Estudios en animales han mostrado que glicentina estimula la contractilidad del músculo liso del tubo digestivo, y en plasma incrementa la insulina y disminuye el glucagón. En sujetos gastrectomizados se ha observado una correlación negativa entre la secreción post prandial de glicentina y el nadir de glicemia durante el test de tolerancia oral a glucosa<sup>7</sup>.

Poitou et al, reclutaron a 20 pacientes adultos que habían sido sometidos a bypass gástrico aproximadamente entre 2 y 4 años antes del estudio (IMC preoperatorio 45,6 kg/m<sup>2</sup>, 30% con diabetes tipo 2; 16 mujeres y 4 hombres) y que reportaban síntomas sugerentes de HPP, para realizar un test de comida (dieta líquida de Fresubin Drink: 800 kcal, 20, 35 y 45% de calorías como proteínas, lípidos y carbohidratos,

1. Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
2. Facultad de Medicina. Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile.

**Correspondencia:** fcarrasc@med.uchile.cl

## Comentario Literatura Destacada

respectivamente) y medir tanto en ayuno como a los 30, 60, 90, 120 y 150 minutos las concentraciones plasmáticas de glucosa, GLP-1, glucagón, péptido C y glicentina. Al momento del estudio el IMC era de  $33,6 \pm 1,7$  kg/m<sup>2</sup> y la pérdida del peso inicial fue de  $26,5 \pm 2,0\%$ , la glicemia de ayuno de  $90,0 \pm 3,6$  mg/dL y hemoglobina glicada de  $5,6 \pm 0,2\%$ . Según los resultados del test los pacientes fueron clasificados como NONHYPO (n=13) o como HYPO (n=7) según tenían un nadir de glicemia post prandial  $> 0 \leq 54$  mg/dL, respectivamente. Los sujetos del grupo HYPO presentaron un nadir PP y un área bajo la curva (ABC) de glicemia significativamente menores que el grupo NONHYPO. No hubo diferencia significativa entre las AUC de GLP-1, Péptido C, glucagón y glicentina entre ambos grupos. Un importante hallazgo del estudio fue la correlación negativa entre las concentraciones de glicentina de ayuno y el nadir de glicemia post test ( $R = -0,46$ ;  $p = 0,041$ ). Con el análisis de curvas ROC los autores pudieron identificar como potencial punto de corte un valor de 17,2 pM/L para distinguir pacientes con hipoglicemia biológicamente demostrable con una sensibilidad de 85,7% y una especificidad de 53,8%.

### Discusión sobre la metodología y resultados del estudio

El estudio tiene las fortalezas de evaluar a largo plazo (después de al menos 2 años de la cirugía), a un grupo de pacientes sometidos a una misma técnica de cirugía bariátrica (BPGYR), con un protocolo de comida test bien descrito, y con medición post prandial de parámetros de laboratorio por un periodo de hasta 3 horas. Entre las debilidades del estudio está el escaso número de pacientes por grupo de comparación, lo que dificulta la interpretación de las diferencias no significativas, especialmente entre las ABC. Otra debilidad es la heterogeneidad de la muestra reclutada ya que un 30% de los pacientes eran diabéticos tipo 2 antes del BPGYR. Esto tiene relevancia ya que, como se mencionó, estudios previos han observado que pacientes sin diabetes previa al BPGYR tienen mayor riesgo de desarrollar HPP. Aunque no se realizó curva de insulínemia post prandial para confirmar a la hipersecreción de insulina como factor diferenciador entre pacientes con y sin hipoglicemia, se realizó curva de péptido C, sin evidenciarse diferencia en el ABC entre los grupos.

Respecto de la comida test, por su consistencia líquida y su probable bajo a moderado índice glicémico-insulinémico<sup>8</sup>, podría no emular la respuesta post prandial observable en cada paciente que refiere los síntomas de HPP en respuesta a una comida sólida habitual de la vida real. Lo anterior puede estar relacionado con la baja frecuencia de hipoglicemia PP biológicamente demostrable (glicemia  $\leq 54$  mg/dL), que se observó sólo en 7 de 20 pacientes (35%). Otro aspecto discutible se refiere a la relevancia clínica del diagnóstico riguroso de hipoglicemia PP en base a la tríada de Whipple. Si bien este diagnóstico que incluye la demostración de una glicemia  $< 50$  mg/dL ( $0 < 54$  en este estudio) puede ser importante como predictor de HPP asociada a neuroglucopenia, es difícil de confirmar especialmente cuando se intenta pesquisar HPP en sujetos que presentan sólo síntomas adrenérgicos. La

manifestación de síntomas adrenérgicos, que se observa con mayor frecuencia en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, y que puede afectar en forma permanente la calidad de vida de estos, se puede gatillar con valores de glicemia cercanos a 60 mg/dL<sup>9,10</sup>.

Finalmente varias preguntas surgen de los hallazgos de este estudio, una de ellas propuesta por los mismos autores:

1. ¿Hay asociación entre la concentración preoperatoria de glicentina en ayuno con la observada después del BPGYR? Si fuese cierto podría establecerse esta medición como un importante predictor de HPP, de tal forma de proyectar mejor el cuidado nutricional postoperatorio de los pacientes, con estrategias para controlar las porciones de alimentos con carbohidratos de bajo índice glicémico y ajustar los tiempos de comidas y colaciones<sup>11</sup>.
2. ¿Son las concentraciones de glicentina mayores también en pacientes con BPGYR que reportan HPP pero que no presentan nadir de glicemia bajo 54 mg/dL posterior a la comida test? Sería muy interesante estudiar a ese grupo de pacientes como también contar un grupo control de pacientes con similar IMC y edad pero nunca sometidos a cirugía bariátrica.
3. ¿Son estos hallazgos extrapolables a pacientes sometidos a gastrectomía en manga? Pregunta muy relevante dada la creciente aplicación de esta técnica quirúrgica, y especialmente en nuestro país donde muestra las más altas tasas de aplicación del mundo<sup>1</sup>.

### Análisis estadístico

Desde el punto de vista estadístico, el artículo presenta algunas inconsistencias graves:

En el primer párrafo del análisis estadístico, se menciona que las variables continuas serán descritas mediante promedio y error estándar de la media "All values were expressed as mean  $\pm$  standard error of the mean". En general los lectores confunden el error estándar de la media con la desviación estándar, si  $\sigma$  es la desviación estándar el error estándar de la media está dado por:

$$\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

esto se hace pues se necesitan comparar los valores de GLP-1, glicemia y otros marcadores en el tiempo, como se verifica en la figura 2 (gráficos A, B, C y D). Este reporte seguramente se mantiene en los valores reportados en la tabla 1. Sin embargo, si los reportes de las estadísticas de centralización serán hechas a través de promedio y desviación estándar, lo consistente es compararlos a través de los test estadísticos adecuados como lo son el test t-Student en caso de no descartar la normalidad de los datos o bien a través de un modelo lineal generalizado basado en la distribución de probabilidades que sugiera la evidencia recogida. Sin embargo, a reglón seguido, en el método estadístico se lee "The following non parametric tests were used: Mann-Whitney U test to compare 2 groups, Kruskal-Wallis tests followed by

## Comentario Literatura Destacada

*Dunn's adjusted multiple comparisons to compare >2 groups, and 2-way analysis of variance for repeated measures with Bonferroni correction for multiple comparisons during MMT*, es decir las comparaciones se hacen mediante los clásicos test no paramétricos, cuyas hipótesis nulas más bien se refieren a igualdad de medianas o percentil 50 y en el mejor de los casos a igualdad de distribución de probabilidades. De modo que: o las estadísticas descriptivas debieron haberse basado en percentiles y haber sido comparadas mediante los test no paramétricos o haber mantenido los reportes de media y desviación estándar y haber usado métodos paramétricos. Este hecho hace dudar de la prolijidad del análisis de los datos. Luego de la misma cita se desprende que las tendencias temporales fueron comparadas mediante ANOVA para medidas repetidas, cuyo sustento teórico se halla en la distribución normal de las respuestas, que es consistente con la descripción a través de promedios y desviaciones estándar, pero no con la elección de los test no paramétricos.

En consecuencia el análisis inferencial no es consistente con las estadísticas descriptivas, lo que hace dudar de la calidad de las conclusiones cuantitativas.

### Referencias

1. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg* 2015; 25(10): 1822-1832.
2. Hofman Z, van Drunen JDE, Kuipers H. The Glycemic Index of standard and diabetes-specific enteral formulas. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15 (3): 412-417.
3. Kittah NE, Kittah AV. Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: R37-R47.
4. Lee CJ, Clark JM, Schweitzer M, Magnuson T, Steele K, Koerner O, et al. Prevalence of and risk factors for hypoglycemic symptoms after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obesity* 2015; 23(5): 1079-1084.
5. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Moka M, Jenssen T, Kiss I, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991; 260: E67-E74.
6. Naito H, Sasaki I, Matsuno S. Surgical aspect of enteroinsular axis after gastrointestinal surgery with reference to incretin secretion. *Pancreas* 1998; 16(3): 370-378.
7. Papamargaritis D, Koukoulis G, Sioka E, Zachari E, Bargiota A, Zacharoulis D, et al. Dumping symptoms and incidence of hypoglycaemia after provocation test at 6 and 12 months after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2012; 22: 1600-1606.
8. Patti M-E, Goldfine AB. The rollercoaster of post-bariatric hypoglycaemia. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(2): 94-96.
9. Raffort J, Lareyre F, Massalou D, Fénichel P, Panaïa-Ferrari P, Chinetti G. Insights on glicentin, a promising peptide of the proglucagon family. *Biochem Medica* 2017; 27(2): 308-324.
10. Raverdy V, Baud G, Pigeyre M, Verkindt H, Torres F, Preda C, et al. Incidence and predictive factors of postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: a five year longitudinal study. *Ann Surg* 2016; 264(5): 878-885.
11. Suhl E, Anderson-Haynes S-E, Mulla C, Patti M-E. Medical nutrition therapy for post-bariatric hypoglycemia: practical insights. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13: 888-898.

## Calendario Cursos y Congresos

- **I Curso Internacional Patología Gonadal**  
“Su impacto en la salud masculina y femenina a lo largo de la vida”.  
31 de agosto y 1° de septiembre 2018.  
Hotel Plaza El Bosque Nueva Las Condes,  
Av. Manquehue 656. Santiago.

<http://soched.cl/web/2018/04/14/curso-internacional-de-patologia-gonadal-su-impacto-en-la-salud-masculina-y-femenina-a-lo-largo-del-vida/>

- **“XXIX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes 2018”**  
08 al 10 de noviembre 2018.  
Hotel de la Bahía – Coquimbo – Chile.

<http://soched.cl/web/2017/12/19/xxix-congreso-chileno-de-endocrinologia-y-diabetes-2018/>

## Instrucciones a los autores

### Alcance y política editorial

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

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

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

### Forma y preparación de manuscritos

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

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

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

Tablas y Figuras.

En este conteo los "Artículos de Investigación" no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los "Artículos de Revisión" 3.500 palabras. Los "Casos Clínicos" no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2.

Tablas y Figuras y no más de 20 referencias. Las "Cartas al Editor" no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 Tabla o Figura.

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

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

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

#### 3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

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

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

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

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

### 3.2 Resumen

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

Es recomendable que los autores proporcionen una traducción al inglés del resumen, que incluya el título del trabajo; para quienes no estén en condiciones de hacerlo, la Revista efectuará

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

### 3.3 Introducción

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

### 3.4 Sujetos y Material y Métodos

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

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

Identifique a los pacientes mediante números correlativos y no use sus iniciales ni los números

## Instrucciones a los autores

de sus fichas clínicas.

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

### 3.5 Resultados

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

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

### 3.6 Discusión

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

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

### 3.7 Agradecimientos

Expresa 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, López BQ y Vásquez LN. Miocardiopatía hipocalcémica secundaria a hipoparatiroidismo postiroidectom a. Caso clínico. Rev Med Chile 2007; 135: 359-364.

b) Para Capítulos de Libros.

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

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

Para otros tipos de publicaciones, at ngase 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. Num relas con números  rabigos en orden consecutivo y coloque un título breve para cada tabla que sea explicativo de su contenido. (Título de la Tabla). Como cabeza de cada columna ponga una descripción sintética. Separe con líneas horizontales solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales; en cambio, las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas verticales. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la tabla y no en el encabezamiento. Use notas aclaratorias al pie de la tabla para todas las abreviaturas no estandarizadas que figuran en ella. Cite cada tabla

en orden consecutivo de aparición en el texto del trabajo.

### 3.10 Figuras

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

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

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

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

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

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

Presente los títulos y leyendas de las Figuras en

## Instrucciones a los autores

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 (Descargar aquí) y Declaración de responsabilidad de autoría (Descargar aquí).

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

### 6. Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses.

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

## 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 publicamente responsable de él y acepto que mi nombre figure en la lista de autores.

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

**Tabla: Códigos de Participación**

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

Nombre y firma de cada autor

Códigos de Participación

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

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

## Abreviaturas

## Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

## Abreviaturas

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Fosfatasa alcalinas	FAI	Reacción de polimerasa en cadena	PCR
Globulina Transportadora de Corticosteroides	CBG	Revoluciones por minuto	rpm
Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales	SHBG	Recién nacido	RN
Globulina Transportadora de Hormonas Tiroideas	TBG	Resonancia Magnética	RM
Grado Celsius	°C	RNA de Ribosomas	rRNA
Gramo	g	RNA Mensajero	mRNA
Segundo	s	Virus de Inmunodeficiencia Humana	VIH
Semana	sem	Vitamina D2, Ergocalciferol	Vit D2
Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida	SIDA	Vitamina D3, Colecalciferol	Vit D3
Sistema Nervioso Central	SNC	1,25-dihidroxi-vitamina D2,	1,25 (OH)2 D2
Somatostatina	SS	1,25-dihidroxi-ergocalciferol	1,25 (OH)2 D2
Subcutáneo	sc	1,25-dihidroxi-vitamina D3,	1,25 (OH)2 D3
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	DHEA-S	1,25-dihidroxi-colecalciferol	1,25 (OH)2 D3
Testosterona	T	3,3,5'-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		
<b>Abreviaturas de Instituciones</b>			
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.