

Editorial

Nuevos tratamientos innovadores en diabetes tipo 1
Francisco Pérez B.

Artículo Original

Análisis comparativo de respuesta glicémica y de péptido C, tras la ingesta de estevia y D-tagatosa, según habitualidad de consumo de edulcorantes no nutritivos y preferencias alimentarias reportadas por mujeres con resistencia a la insulina
Catalina Lara, Verónica Sambra, Kathleen Priken, Isabella Vicuña, Claudia Vega.

Artículo de Revisión

Respuesta a metformina en el síndrome de Ovario Poliquístico (SOP): rol de las variantes genéticas
Pamela Invernizzi, Nicolás Crisosto, Amanda Ladrón de Guevara, Manuel Maliqueo, Nelson Varela, Bárbara Echiburú.

Mecanismos fisiopatológicos del hipotiroidismo en la infertilidad femenina
Josefina Sofía San Martín, Francia Loreto Martínez.

Caso Clínico

Metástasis cervical de cáncer papilar oculto de tiroides. Reporte de casos
Santiago Dardanelli, Carolina Guarneri, Patricia López, Ulises Parada, Luis Cazabán.

Ética, Humanismo y Sociedad

Dios ha resucitado en el móvil
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

Preinfección, niveles de 25 hidroxivitamina D3 y su asociación con la severidad de enfermedad por COVID-19
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instrucciones a los autores

Editorial

New innovative treatments for type 1 diabetes
Francisco Pérez B.

Original Articles

Comparative analysis of glicemic response and c peptide, after consumption of stevia and d tagatosa, According to regular consumption of not nutritive sweeteners and nourish preferences reported by woman with insuline resistance
Catalina Lara, Verónica Sambra, Kathleen Priken, Isabella Vicuña, Claudia Vega.

Review Article

Response to metformin in polycystic ovary syndrome (PCOS): Role of genetic variants
Pamela Invernizzi, Nicolás Crisosto, Amanda Ladrón de Guevara, Manuel Maliqueo, Nelson Varela, Bárbara Echiburú.

Physiopathological mechanisms of hypothyroidism on feminine infertility
Josefina Sofía San Martín, Francia Loreto Martínez.

Clinical Case

Cervical metastasis from occult papillary thyroid cancer. Case report
Santiago Dardanelli, Carolina Guarneri, Patricia López, Ulises Parada, Luis Cazabán.

Ethics, Humanism and Society

God has risen on the mobile phone
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature

Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instructions to authors

Endocrinología y Diabetes

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

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

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

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

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

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

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

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

Dirección Postal Revista SOCHED

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

Producción

Editora Publimpacto

Robinson Crusoe 1150 of. 904, Las Condes

Santiago de Chile

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

Email: pganag@gmail.com / paulinaganap@gmail.com

Endocrinología y Diabetes

Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Secretaria

Srta. Jennifer Dixon Gatica

Comité Editorial Asesor

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

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

Comité Editorial Asesor Regional

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

Fundada el 4 de junio de 1958

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

Directorio 2021-2022

Presidente

Dr. Germán Iñiguez V.

Past Presidente

Dr. Pedro Pineda B.

Vicepresidente

Dra. Francisca Ugarte P.

Secretaria General

Dr. Patricio Salman M.

Tesorera

Dra. Amanda Ladrón de Guevara H.

Directores

Dr. Antonio Zapata P. (Representante Provincia No GES)

Dr. Manuel Maliqueo Y. (Representante Ciencias Fundamentales)

Dra. Carmen Lía Solís M. (Rep. Hosp. Institucionales y Clínicas Privadas)

Dr. René Díaz T. (Representante Área Oriente)

Dra. Andrea Vecchiola C. (Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)

Dra. Paulina Silva A. (Representante Área Centro-Sur)

Dra. Carmen Castillo S. (Representante GES)

Dra. Daniela Eugenin C. (Representante Área Norte)

Dra. Margarita Rivas M. (Representante Área Occidente)

Dra. Nancy Unanue M. (Representante Pediatría)

Invitado

Dr. Gastón Hurtado S. Representante Becados

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

Comité Científico

Comité de Investigación

Comité de Ética

Comité de Socios

Comité de Docencia

Comité Página web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaria de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

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

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

Email: soched@soched.cl

www.soched.cl

Endocrinología y Diabetes

Contenido

Editorial

Nuevos tratamientos innovadores en diabetes tipo 1
Francisco Pérez B.

Artículo Original

Análisis comparativo de respuesta glicémica y de péptido C, tras la ingesta de estevia y D-tagatosa, según habitualidad de consumo de edulcorantes no nutritivos y preferencias alimentarias reportadas por mujeres con resistencia a la insulina
Catalina Lara, Verónica Samba, Kathleen Priken, Isabella Vicuña, Claudia Vega.

Artículo de Revisión

Respuesta a metformina en el síndrome de Ovario Poliquístico (SOP): rol de las variantes genéticas
Pamela Invernizzi, Nicolás Crisosto, Amanda Ladrón de Guevara, Manuel Maliqueo, Nelson Varela, Bárbara Echiburú.

Mecanismos fisiopatológicos del hipotiroidismo en la infertilidad femenina
Josefina Sofía San Martín, Francia Loreto Martínez.

Caso Clínico

Metástasis cervical de cáncer papilar oculto de tiroides. Reporte de casos
Santiago Dardanelli, Carolina Guarneri, Patricia López, Ulises Parada, Luis Cazabán.

Ética, Humanismo y Sociedad

Dios ha resucitado en el móvil
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

Preinfección, niveles de 25 hidroxivitamina D3 y su asociación con la severidad de enfermedad por COVID-19
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instrucciones a los autores

Content

53 Editorial

New innovative treatments for type 1 diabetes
Francisco Pérez B.

54 Original Articles

Comparative analysis of glicemic response and c peptide, after consumption of stevia and d tagatosa, According to regular consumption of not nutritive sweeteners and nourish preferences reported by woman with insuline resistance
Catalina Lara, Verónica Samba, Kathleen Priken, Isabella Vicuña, Claudia Vega.

63 Review Article

Response to metformin in polycystic ovary syndrome (PCOS): Role of genetic variants
Pamela Invernizzi, Nicolás Crisosto, Amanda Ladrón de Guevara, Manuel Maliqueo, Nelson Varela, Bárbara Echiburú.

71 Physiopathological mechanisms of hypothyroidism on feminine infertility
Josefina Sofía San Martín, Francia Loreto Martínez.

75 Clinical Case

Cervical metastasis from occult papillary thyroid cancer. Case report
Santiago Dardanelli, Carolina Guarneri, Patricia López, Ulises Parada, Luis Cazabán.

78 Ethics, Humanism and Society

God has risen on the mobile phone
José Carlos Bermejo

80 Comments Outstanding Literature

Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

82 Instructions to authors

Nuevos tratamientos innovadores en diabetes tipo 1

New innovative treatments for type 1 diabetes

Alrededor de 35 millones de personas (niños y adultos) en todo el mundo se encuentran afectadas de diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Esta enfermedad de origen autoinmune (en la mayoría de los casos), se acompaña de insulinopenia total y el paciente requiere de insulina exógena de por vida para mantener un correcto estatus glicémico. La DM1 es la resultante de una compleja interacción entre aspectos genéticos, que se han estudiado profundamente desde los 70s y componentes ambientales muy diversos (virus, toxinas, etc).

Hace exactamente 10 años, aparecieron en la literatura científica una serie de llamativos artículos en el ámbito de la terapia celular, como una posibilidad cierta de encontrar mejoría a esta condición, principalmente a través de la modificación de célula troncales. Al cabo de esta década y con importante información proveniente de modelos murinos (rata o ratón), recientemente parte de estos resultados se están aplicando en modelos humanos controlados.

Si bien, el trasplante de islotes ha sido satisfactorio, los pacientes que pueden acceder a esta terapia son muy pocos. En este contexto el manejo de células madre pluripotenciales (hPSC) ofrece una salida a este tipo de restricciones.

Dos líneas de investigación han sido muy llamativas en los últimos cinco años, una correspondiente a grupos de Dinamarca (Universidad de Copenhague) donde se ha logrado identificar una proteína de superficie celular única, presente en células precursoras de páncreas humano, entregando por primera vez herramientas moleculares que permitan modificar, purificar y perpetuar linajes que conduzcan a células pancreáticas. Contar con este tipo de biomarcadores que permiten separar y diferenciar poblaciones celulares aporta seguridad y consistencia en la terapia celular, lo que ha generado un nuevo impulso a este tipo de estudios.

La racionalización y el perfeccionamiento de este tipo de procesos, ha permitido que otros grupos puedan tener un mayor control en la producción de células pancreáticas derivadas de hPSC.

Uno de estos grupos corresponde al Instituto de Células Madre de Harvard, quienes se encuentran desarrollando una terapia de sustitución de células de los islotes pancreáticos totalmente diferenciadas, derivadas de células madre, para personas con DM1. En conjunto con la terapia inmunosupresora, esta terapia ha dado auspiciosos primeros resultados en un paciente cuyo diagnóstico de diabetes data de 40 años y donde se logró una inoculación efectiva con impacto en control glicémico, aumento de péptido C y disminución de las necesidades de insulina.

Esta primera aplicación práctica de células madre embrionarias, utilizando células madre diferenciadas en islotes funcionales, es uno de los avances más promisorios y abre una ruta de esperanza en la búsqueda de una solución distinta a la dependencia total de insulina vía inyecciones diarias.

Prof. Francisco Pérez B.
Editor Científico

ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis comparativo de respuesta glicémica y de péptido C, tras la ingesta de estevia y D-tagatosa, según habitualidad de consumo de edulcorantes no nutritivos y preferencias alimentarias reportadas por mujeres con resistencia a la insulina

Catalina Lara¹, Verónica Sambrá³, Kathleen Priken², Isabella Vicuña², Claudia Vega^{2*}.

Comparative analysis of glicemic response and c peptide, after consumption of stevia and d tagatosa, According to regular compsumtion of not nutritive sweeteners andnourish preferences reported by woman with insuline resistance

Resumen: *Introducción: El consumo de edulcorantes no nutritivos (ENN) ha ido en aumento. A pesar de ello, se desconoce el efecto entre el consumo habitual de ENN y las preferencias alimentarias con parámetros bioquímicos en pacientes con resistencia a la insulina. Objetivo: Comparar la respuesta glicémica y de péptido C, según habitualidad de consumo de edulcorantes y preferencias alimentarias reportados por mujeres con resistencia a la insulina tras la ingesta de estevia y D-tagatosa. Métodos: Treinta y tres mujeres con RI se sometieron a una encuesta de opción múltiple sobre preferencias alimentarias y ETCC modificada de edulcorantes. Aleatoriamente recibieron una precarga de control o experimental (estevia y D-tagatosa) donde se midió glicemia y péptido C en los tiempos -10, 30, 60, 90, 120, 180. Resultados: Se encontró un ABC de péptido C más alto después de la ingesta de D-tagatosa ($p = 0,02$) en pacientes que prefieren alimentos ricos en proteínas en comparación con aquellos que prefieren alimentos ricos en grasas o en carbohidratos simples. Se observó un mayor ABC de péptido C ($p = 0,04$) para la prueba control en quienes prefieren el sabor salado y consumen menor cantidad de ENN, sin diferencias significativas entre quienes prefirieron sabor dulce. Conclusiones: Al comparar las respuestas glicémicas e insulinémicas entre habitualidad de consumo de edulcorantes y preferencias alimentarias reportados por las pacientes tras la ingesta de agua, estevia y D-Tagatosa, no se obtuvieron diferencias significativas. Salvo en quienes preferían alimentos ricos en proteínas tras la ingesta de D- tagatosa y quienes preferían sabor salado con menor consumo habitual de ENN tras ingesta control.*

Palabras clave: *Consumo habitual; Edulcorantes no nutritivos; Hábitos alimentarios; Glicemia; Péptido-C.*

Abstract: *Introduction: The consumption of non-nutritive sweeteners (NNS) has been increasing. Despite this, the effect between the habitual consumption of ENN and food preferences with biochemical parameters in patients with insulin resistance is unknown. Objective: To compare the glyceemic and C-peptide response, according to the habitual consumption of sweeteners and food preferences reported by women with insulin resistance after ingesting stevia and D-tagatose. Methods: Thirty-three women with IR underwent a multiple choice survey on food preferences and modified ETCC for sweeteners. They randomly received a control or experimental preload (stevia and D-tagatose) where glycemía and peptide C were measured at times -10, 30, 60, 90, 120, 180. Results: A higher C-peptide AUC was found after ingestion of*

1. Carrera de Nutrición y Dietética, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso.
2. Centro del Comportamiento Alimentario, Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso.
3. Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

*Correspondencia:
claudia.vega@uv.cl
Casilla: 2360102, Avda. Gran Bretaña
N° 1093, Playa Ancha, Valparaíso, Chile.

Sub-análisis de ensayo clínico (Clinical trial): NCT04327245.

Financiamiento: El estudio fue financiado por la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED 17-10).

Recibido: 06-10-2021
Aceptado: 28-12-2021

D-tagatose ($p = 0.02$) in patients who prefer foods rich in protein compared to those who prefer foods rich in fat or simple carbohydrates. A higher AUC of peptide C ($p = 0.04$) is performed for the control test in those who prefer a salty taste and consume a lower amount of ENN, without significant differences between those who prefer a sweet taste. Conclusions: When comparing the glycerol and insulin responses between the habitual consumption of sweeteners and the food preferences reported by the patients after the ingestion of water, stevia and D-Tagatose, no significant differences were obtained. Except in those who prefer foods rich in protein after ingesting D-tagatose and those who prefer salty taste with less habitual consumption of NNS after control intake. Keywords: C-peptide; Eating habits; Glycemia; Habitual consumption; Non-nutritive sweeteners.

Introducción

Los edulcorantes no nutritivos (ENN) son utilizados como sustitutos del azúcar dado su bajo o nulo aporte calórico. La Stevia Rebaudiana Bertoni es un ENN 300 veces más dulce que la sacarosa¹. Por otro lado, D-Tagatosa es un edulcorante natural derivado de la lactosa, bajo en calorías y con un poder de dulzor de 0.9². Ambos ENN fueron generalmente reconocido como seguro para su uso en alimentos por la FDA^{3,4}.

La habitualidad de consumo de ENN en sujetos con alteraciones del metabolismo glucídico se ha determinado en diferentes estudios a través del consumo de bebidas dietéticas^{5,6}. Pepino et al. definieron consumo habitual de ENN como la ingesta de una cucharadita de ENN, la cantidad equivalente en alimentos o una lata de refresco de 12 oz (350 ml) con ENN a la semana en pacientes con obesidad⁷. Sin embargo, no hay estudios que relacionen dicha habitualidad de consumo con respuestas metabólicas agudas en pacientes con RI.

Se ha evidenciado que las personas consumidoras habituales de bebidas con edulcorantes presentan mayor preferencia y tolerancia al sabor dulce, mayor riesgo de obesidad y de RI⁸. Por otra parte, los receptores de sabor dulce en células β pancreáticas estimulan la secreción de insulina en ratas con obesidad y DM 2, condición no favorable en pacientes con RI⁹.

Sobre preferencias alimentarias, se ha estudiado que en sujetos con obesidad y sanos quienes consumían más alimentos después de las 15:00 horas tenían mayor liberación de insulina en ayunas y HOMA¹⁰, cabe destacar que se presenta escasa evidencia en pacientes con RI. Por otra parte, estudios en sujetos con diabetes han demostrado la ansiedad como punto clave en el tratamiento clínico¹¹ con consecuencias en la motivación excesiva de consumo de alimentos¹².

El propósito de este estudio fue comparar la respuesta glicémica y de péptido C, según habitualidad de consumo de edulcorantes y preferencias alimentarias reportados por mujeres con resistencia a la insulina tras la ingesta de estevia y D-tagatosa.

Material y métodos

Sujetos

Treinta y tres mujeres con RI formaron parte de este análisis. El diagnóstico de RI se hizo a través de un examen de glicemia de ayuno (glucosa oxidasa/peroxidasa, LED Technology/BA 400 BioSystems) e insulinemia de ayuno (ensayo de

quimioluminiscencia) en el Laboratorio Clínico Endoclin®, Chile. Se definió RI cuando HOMA-IR fue ≥ 2.5 . Se incluyó voluntarias de sexo femenino con edad entre 18 y 35 años, índice de masa corporal (IMC) entre 18.5 a 34.9 kg/m². Se excluyó a: i) mujeres embarazadas o en periodo de lactancia; ii) voluntarias con enfermedades, condiciones o medicamentos que provoquen hiperinsulinismo o que alteren el metabolismo glucídico, la respuesta hormonal postprandial, apetito y/o saciedad; iii) aquellas que realicen actividad física moderada a intensa tres o más veces por semana durante más de 30 minutos; iv) aquellas con uso de suplementos vitamínicos o antioxidantes; v) voluntarias con alergia o aversión a los edulcorantes usados en el estudio. Este estudio fue autorizado por el comité de bioética para la investigación de la Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito.

Diseño experimental

Este estudio corresponde a un sub-análisis de un ensayo clínico cruzado, ciego simple. Las voluntarias asistieron a un screening en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso para la medición de antropometría básica según técnicas estandarizadas. Un Nutricionista capacitado aplicó una ETCC modificada de edulcorantes y una encuesta de selección múltiple de preferencias alimentarias.

El estudio estuvo conformado por tres intervenciones explicado en la figura 1, cada una realizada en una ocasión diferente, separadas por un período de lavado mínimo de 7 días. Las voluntarias fueron su propio control, ingirieron 60 ml de agua desionizada en la primera intervención (prueba control) y posteriormente al azar ingirieron 15.3 mg de estevia (prueba estevia) o 5 g de D-tagatosa (prueba D-tagatosa), ambas en 60 ml de agua. Posteriormente las voluntarias se sometieron a una carga de glucosa oral de 75 g de glucosa en la prueba D-tagatosa y 77.1 g de glucosa en las pruebas control y estevia, con el fin de equiparar el aporte de hidratos de carbono entre ambos edulcorantes.

Se solicitó a las voluntarias mantener sus patrones habituales de estilo de vida durante todo el estudio, y que se abstuvieran de hacer ejercicio intenso, ingerir alcohol y consumir tabaco durante 24 horas antes de cada prueba. Las voluntarias asistieron con un ayuno de 8 horas. La prueba comenzó solo si las voluntarias cumplían las condiciones estandarizadas solicitadas.

ARTÍCULO ORIGINAL

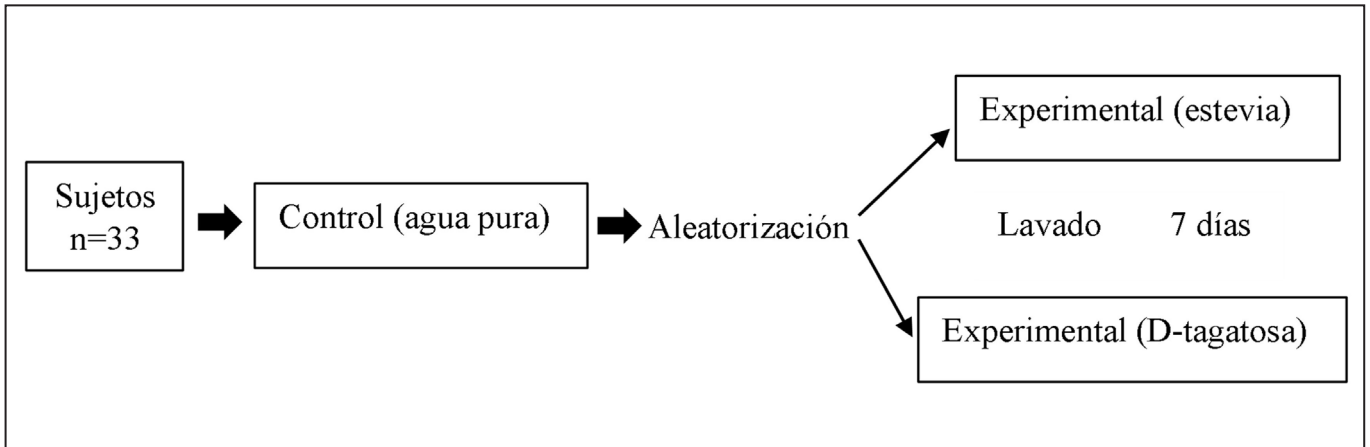


Figura 1: Intervención general de los pacientes.

Se recolectó una muestra de sangre venosa basal al “tiempo -10”. Inmediatamente, bebieron 60 ml de agua con o sin ENN. Después de 10 minutos, cada voluntaria recibió una carga de glucosa oral. Posteriormente se realizaron extracciones de sangre a los 30, 60, 90, 120 y 180 minutos.

Conducta alimentaria habitual

Durante el screening, se aplicó una encuesta de selección múltiple sobre: preferencia de sabor, alimentos de preferencia en momentos de mayor sensación de hambre, horario de mayor ingesta y se indagó respecto a la motivación al momento de comer (Figura 2).

Habitualidad de consumo

Se utilizó un catastro de 858 productos disponibles en el mercado que reportaran la inclusión de ENN (sucralosa, estevia, D-tagatosa, acesulfame K, sacarina y aspartamo), se extrajo desde el etiquetado nutricional el nombre del producto, características, tipo de ENN y cantidad de ENN por 100 g y por porción de alimento.

El punto de corte de habitualidad de consumo de ENN se definió según el estudio de Pepino et al.: equivalente a 48 mg de sucralosa a la semana⁷. Se realizó el cálculo de punto de corte de cada ENN en base a la homologación de azúcar con el poder edulcorante de cada uno. Para ello se consideró un poder edulcorante para estevia de 300, D-tagatosa de 0,92 y sucralosa de 600¹³ (Tabla 1).

Glicemia y péptido C

La glicemia plasmática se midió usando un ensayo enzimático colorimétrico, método GOD-PAP (Human®, Alemania; sensibilidad 0.84 mg/dl; rango normal 75-115 mg/dl en ayunas; CV intraensayo 1.7-3.8%; CV interensayo 2.2-3.9%; según datos del fabricante). Péptido-C se midió usando un inmunoensayo

enzimático colorimétrico “C-peptide ELISA” (ALPCO®, EE. UU; sensibilidad 2.95 pmol/ l; CV intraensayo 2.9-4.5%; CV interensayo 7.9-11%; según datos del fabricante).

Análisis estadístico

Las variables se expresaron como media ± desviación estándar o mediana más intervalo intercuartílico (Q1-Q3), además se dividió la muestra en cuartiles por habitualidad de consumo de ENN.

Para las diferencias entre habitualidad de consumo de ENN y las distintas conductas alimentarias evaluadas se utilizó ANOVA de una vía post hoc Bonferroni o test de Kruskal- Wallis seguido de Mann-Whitney. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 26 ® y se consideró significativo un p<0.05. Se calculó Área Bajo la curva (ABC) de glicemia y péptido C usando el método trapezoidal calculado por el programa GraphPad PRISM 6.0 (San Diego, CA)¹⁴.

Resultados

La tabla 2 presenta las características de la muestra (n=33), la edad de las voluntarias tuvo una media de 23,4 ± 3,8 años comprendida entre 18 y 32 años. El rango del perímetro de cintura fue entre 73 y 113 cm, el IMC presentó un valor mínimo de 22,9 y un valor máximo de 35 kg/m² y la glicemia de ayunas un valor mínimo de 78 y máximo de 115 mg/dl.

La mediana de ingesta de ENN fue de 50,9 (Q1:28,3 -Q3:157,4) mg/semana de estevia según equivalencia de poder de dulzor, con un mínimo de 0 y un máximo de 540,5 equivalente a mg de estevia/semana. Se calculó el punto de corte para habitualidad de consumo, resultando sólo siete pacientes con consumo no habitual de ENN, los resultados se presentaron en función de cuartiles de consumo habitual de ENN. El Q1 correspondió a 0-28,3; Q2 28,4-62,1; Q3 62,2 -157,4; Q4 157,5-540,5 mg/semana de estevia según equivalencia de poder de dulzor.

Encuesta sobre preferencias alimentarias

Nombre: _____

Preferencia de sabor:
 Dulce: _____ Salado: _____ Otro: _____

Horario de mayor ingesta:
 Mañana (00:00-12:00): _____ Tarde: (12:01-19:59): _____ Noche (20:00-23:59): _____

Alimentos de preferencia en momentos de mayor ingesta
 Alimentos ricos en proteínas (carne, pollo, atún, etc): _____
 Alimentos ricos en fibra (frutas y verduras): _____
 Alimentos ricos en CHO complejos (fideos, pan, masas saladas o galletas): _____
 Alimentos ricos en grasas (mayonesa, pasteles, cremas o quesos): _____
 Alimentos ricos en CHO simples (dulces): _____

Horario de mayor ingesta de alimentos
 Hora: _____

Motivación para comer
 Hambre: _____
 Ocio: _____
 Ansiedad: _____
 Horarios establecidos: _____
 Dietoterapia de RI: _____
 Más de una motivación: _____

Figura 2: Encuesta sobre preferencias alimentarias aplicadas a pacientes.

Tabla 1. Punto de corte de consumo habitual semanal y diario equivalente a diferentes edulcorantes no nutritivos.

| ENN | Cantidad de ENN semanal (mg) | Cantidad de ENN diario (mg) |
|------------|------------------------------|-----------------------------|
| Estevia | 96 | 13,7 |
| D-Tagatosa | 3130 | 440 |
| Sucralosa | 48* | 6,8 |

ENN: edulcorantes no nutritivos *Valor obtenido de Pepino et.al⁷

Tabla 2. Características de las pacientes estudiadas.

| Parámetro | Media ± DE (n=33) |
|---|-------------------------------|
| Edad (años) | 23.4 ± 3.8 |
| IMC (kg*m ⁻²) | 28.1 ± 3.4 |
| CC (cm) | 87.5 ± 9.5 |
| Glicemia ayuno (mg*dl ⁻¹) | 93.6 ± 8.8 |
| Insulinemia ayuno (μU*ml ⁻¹¹) | 18.1 (13.5-21.5) ^a |
| HOMA-IR | 4.2(3.2-4.9) ^a |
| Años de diagnóstico (n) | 2.0(0.8-6.0) |
| Consumo de ENN (mg/semana estevia) | 112,9 ± 132,1 |

IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; HOMA-IR: Modelo homeostático para evaluación de resistencia a la insulina. Valores expresados como media ± DE, ^amediana (Q₁-Q₃).

ARTÍCULO ORIGINAL

La tabla 3 muestra las respuestas glicémicas y de péptido C tras la ingesta de agua, estevia y D-tagatosa en función de la habitualidad de consumo de ENN de las pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre los cuartiles de habitualidad de consumo de ENN, respecto al ABC de glicemia y péptido C.

En la tabla 4 se muestra la descripción de preferencias alimentarias de las voluntarias estudiadas. Respecto a las preferencias de sabor, las voluntarias en su mayoría eligieron el sabor dulce (51,5%; n=17) o salado (45%; n=15). Los horarios de mayor ingesta reportados por las voluntarias correspondieron a los horarios de tarde (42,4%; n=14) y noche (33,3%; n=11). La mayoría de las voluntarias estudiadas (48,4%; n=16) reportó seleccionar alimentos ricos en CHO complejos (pastas, pan, pizzas, etc) en el momento de mayor sensación de hambre. La percepción de "ansiedad" fue la que reportaron como principal motivación al momento de comer (36,3%; n=12).

No se encontraron diferencias significativas entre las preferencias de sabor dulce y salado, y entre los horarios de mayor ingesta reportado por las pacientes para las variables respuesta glicémica y péptido C, tanto para la prueba control (agua) como para las pruebas de ENN (Tablas 5 y 6). No

se encontraron diferencias significativas para las variables respuesta glicémica y péptido C en las tres pruebas al comparar las pacientes en cuartil de consumo 1 y 2 versus aquellas en cuartil de consumo 3 y 4 de ENN, y que sólo preferían sabor dulce. Al realizar el mismo análisis en pacientes que sólo preferían sabor salado, se encontró diferencia significativa para respuesta de péptido C ($p=0,04$) luego de la ingesta de agua (prueba control).

En la tabla 7 se muestran las diferencias entre preferencias de alimentos en el momento de mayor sensación de hambre reportadas por las pacientes para respuesta glicémica y de péptido C en las tres pruebas evaluadas. Se encontró diferencia significativa para ABC de péptido C tras la ingesta de D-tagatosa ($p=0,02$) entre quienes preferían alimentos ricos en proteínas vs. quienes preferían alimentos ricos en lípidos ($p=0,03$), como también entre quienes preferían alimentos ricos en proteínas vs aquellos que preferían alimentos ricos en hidratos de carbono simples ($p=0,02$).

La tabla 8 muestra las diferencias en la respuesta glicémica y de péptido C tras las tres pruebas aplicadas en función de la motivación al momento de comer reportadas por las voluntarias, no se encontraron diferencias entre los grupos con los tratamientos control, estevia y D-tagatosa.

Tabla 3. ABC de glicemia y péptido C tras la ingesta de edulcorantes y habitualidad de consumo de ENN de las pacientes estudiadas.

| Parámetro | Cuartil 1 (0-28,3*; n=9) | Cuartil 2 (28,4-62,1*; n=11) | Cuartil 3 (62,2-157,4*; n=3) | Cuartil 4 (157,5-540,5*; n=10) | Valor p |
|--|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Glicemia control (ABC mmol/ L-1) | 4345 (4030-6005) | 6900 (5281-7200) | 3110 (0-3114) | 6643 (1641-10151) | 0,2 |
| Glicemia tagatosa (ABC mmol/ L-1) | 6116 (4414-7525) | 3971 (2286-5600) | 4961 (3316-7004) | 3258 (1013-6625) | 0,3 |
| Glicemia Estevia (ABC mmol/ L-1) | 5775 (3365-7365) | 6044 (4365-7528) | 3053 (2875-5371) | 4383 (1535-8310) | 0,6 |
| Péptido C control (ABC ng×min×L-1) | 983 (706-1111) | 967 (820-1752) | 338 (180-568) | 476 (243-1019) | 0,09 |
| Péptido C tagatosa (ABC ng×min×L-1) | 872 (606-1078) | 730 (653-1167) | 568 (396-1020) | 733 (516-1287) | 0,7 |
| Péptido C estevia (ABC ng×min×L-1) | 1106 (603-1277) | 1202 (802-1612) | 711 (547-1151) | 895 (739-1421) | 0,3 |

ABC: Área bajo la curva. *Rango de ingesta por cuartil, expresado como mg/semana de estevia. Valores expresados como mediana (rango intercuartílico) (n=33). ANOVA de medidas repetidas o Kruskal-Wallis.

Tabla 4. Descripción de conductas y preferencias alimentarias (n=33).

| Variabes | n (%) |
|--|--------------|
| Preferencia de sabor | |
| Dulce | 17 (51,5%) |
| Salado | 15 (45,4%) |
| Agridulce | 1 (3%) |
| Horario de mayor ingesta | |
| Mañana (00:00-12:00) | 8 (24,2%) |
| Tarde (12:01-19:59) | 14 (42,4%) |
| Noche (20:00-23:59) | 11 (33,3%) |
| Alimentos de preferencia en momentos de mayor sensación de hambre | |
| *Alimentos ricos en CHO complejos | 16 (48,4%) |
| Alimentos ricos en CHO simples | 4 (12,1%) |
| Alimentos ricos en fibra | 6 (18,1%) |
| Alimentos ricos en lípidos | 3 (9%) |
| Alimentos ricos en proteínas | 4 (12,1%) |
| Motivación al momento de comer | |
| Hambre | 8 (24,2%) |
| Ansiedad | 12 (36,3%) |
| Ocio | 2 (6%) |
| Horarios establecidos | 2 (6%) |
| Dietoterapia para RI | 1 (3%) |
| Refiere más de un tipo de motivación | 8 (24,2%) |

CHO: carbohidratos, RI: Resistencia a la Insulina. *El n de este grupo incluyen algunas pacientes (n=9) que reportaron preferencias por más de un grupo de alimentos (incluidos alimentos ricos en CHO complejos).

Tabla 5. ABC glicemia y péptido C tras la ingesta de edulcorantes y preferencia de sabor de las pacientes estudiadas.

| Parámetro | Dulce (n=17) | Salado (n=15) | Valor p |
|-------------------------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| Glicemia control (ABC mmol/ L-1) | 6260 (4030-7908) | 5994 (3114-6988) | 0,6 |
| Glicemia tagatosa (ABC mmol/ L-1) | 4414 (2286-6116) | 4961 (1278-7430) | 0,6 |
| Glicemia Estevia (ABC mmol/ L-1) | 4365 (1806-6213) | 5371 (3053-7685) | 0,4 |
| Péptido C control (ABC ng×min×L-1) | 794 (585-1134) | 765 (338-1111) | 0,6 |
| Péptido C tagatosa (ABC ng×min×L-1) | 730 (606-1151) | 702 (169-1064) | 0,1 |
| Péptido C estevia (ABC ng×min×L-1) | 802 (603-1293) | 1106 (711-1202) | 0,8 |

ABC: Área bajo la curva. Valores expresados como mediana (rango intercuartílico) (n=32). ANOVA de medidas repetidas o Mann Whitney.

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 6. ABC glicemia y péptido C tras la ingesta de edulcorantes y horario de mayor ingesta de las pacientes estudiadas.

| Parámetro | Mañana (n=8) | Tarde (n=14) | Noche (n=11) | Valor p |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------|
| Glicemia control (ABC mmol/ L-1) | 5433 (4210-7554) | 5982 (1251-6900) | 6260 (4030-8664) | 0,5 |
| Glicemia tagatosa (ABC mmol/ L-1) | 4468 (1718-6845) | 3249 (1013-6116) | 4961 (3971-7430) | 0,2 |
| Glicemia Estevia (ABC mmol/ L-1) | 4911 (3312-7447) | 4443 (950-8310) | 5775 (2875-6980) | 0,9 |
| Péptido C control (ABC ng×min×L-1) | 975 (593-1072) | 767 (329-1177) | 706 (338-1111) | 0,7 |
| Péptido C tagatosa (ABC ng×min×L-1) | 866 (678-1084) | 742 (424-1165) | 690 (219-1078) | 0,7 |
| Péptido C estevia (ABC ng×min×L-1) | 902 (758-1155) | 1070 (547-1302) | 1151 (711-1421) | 0,7 |

ABC: Área bajo la curva. Valores expresados como mediana (rango intercuartílico) (n=33). ANOVA de medidas repetidas o Kruskal-Wallis.

Tabla 7. ABC glicemia y péptido C tras la ingesta de edulcorantes y alimentos preferidos en momentos de mayor hambre en las pacientes estudiadas.

| Parámetro | Alimentos ricos en CHO complejos (n=16) | Alimentos ricos en CHO simples (n=4) | Alimentos ricos en lípidos (n=3) | Alimentos ricos en proteínas (n=4) | Alimentos ricos en fibra (n=6) | Valor p |
|-------------------------------------|---|--|---|---|---|---------|
| Glicemia control (ABC mmol/ L-1) | 6005 (3331-6988) | 5275 (4012-6710) | 1641 (465-21651) | 7996 (2229-14285) | 6730 (4345-8664) | 0,9 |
| Glicemia tagatosa (ABC mmol/ L-1) | 4466 (2287-6815) | 4822 (2714-5673) | 971 (22-4855) | 5353 (2327-10093) | 7053 (3743-8242) | 0,3 |
| Glicemia Estevia (ABC mmol/ L-1) | 4946 (2964-7333) | 3865 (2042-5289) | 950 (371-17679) | 7838 (6705-10795) | 5070 (1806-7528) | 0,3 |
| Péptido C control (ABC ng×min×L-1) | 793 (352-1156) | 699 (404-1060) | 329 (243-585) | 1614 (1069-2378) | 881 (706-1010) | 0,09 |
| Péptido C tagatosa (ABC ng×min×L-1) | 716 ^{ab} (194-1123) | 664 ^b (501-797) | 516 ^b (114-527) | 1256 ^a (1084-1895) | 867 ^{ab} (690-1017) | 0,02 |
| Péptido C estevia (ABC ng×min×L-1) | 955 (567-1312) | 992 (675-1238) | 986 (465-1561) | 1672 (1168-2399) | 878 (603-1195) | 0,7 |

ABC: Área bajo la curva. CHO: Carbohidratos. Valores expresados como mediana (rango intercuartílico) (n=33). Diferencias significativas entre las medianas de las variables se expresan con letras distintas.

Tabla 8. ABC glicemia y péptido C tras la ingesta de edulcorantes y motivación al momento de comer de las pacientes estudiadas.

| Parámetro | Hambre (n=8) | Ansiedad (n=12) | Más de una motivación (n=8) | Valor p |
|-------------------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------------|---------|
| Glicemia control (ABC mmol/ L-1) | 5037 (2291-6603) | 6900 (6260-11053) | 5682 (2376-6754) | 0,05 |
| Glicemia tagatosa (ABC mmol/ L-1) | 5999 (1214-7478) | 4822 (3249-7434) | 3130 (1243-5281) | 0,4 |
| Glicemia Estevia (ABC mmol/ L-1) | 6570 (3514-8024) | 3865 (2032-6949) | 5708 (3625-7762) | 0,6 |
| Péptido C control (ABC ng×min×L-1) | 975 (545-1065) | 807 (667-1264) | 772 (494-1447) | 0,9 |
| Péptido C tagatosa (ABC ng×min×L-1) | 594 (139-1010) | 921 (706-1115) | 678 (548-1277) | 0,2 |
| Péptido C estevia (ABC ng×min×L-1) | 1017 (510-1151) | 1153 (766-1298) | 1003 (588-1707) | 0,5 |

ABC: Área bajo la curva. Valores expresados como mediana (rango intercuartílico) (n=28). ANOVA de medidas repetidas o Kruskal-Wallis.

Discusión

Según el punto de corte de habitualidad de consumo de ENN utilizado en este estudio, solo siete pacientes no reportaron un consumo habitual de ENN. En los últimos años ha aumentado el consumo de ENN, especialmente en Chile¹⁵, situación reflejada en los resultados de este estudio.

No hubo diferencias significativas para la respuesta glicémica y de péptido C en ninguna de las pruebas aplicadas entre los distintos cuartiles de habitualidad de consumo de ENN. La evidencia en cuanto a este hallazgo es controversial. Una investigación con suplementación de 28 mg/kg/semana (1,6 g/semana para un individuo de 60 kg de peso) de estevia durante 24 semanas demostró una disminución de HOMA IR, glicemia postprandial y basal¹⁶. Por otra parte, el consumo de 45 g de D-tagatosa/día durante 10 meses disminuyó la glicemia de ayuno a partir del sexto mes de intervención¹⁷. Estos hallazgos no coinciden con lo reportado por este estudio, lo que se puede explicar por las dosis elevadas, respecto al consumo habitual, de estevia y D-tagatosa utilizadas en los ensayos clínicos longitudinales.

Se ha evidenciado que las elecciones de alimentos se realizan principalmente en función de su sabor^{18,19}, las personas quienes prefieren sabor dulce pueden aumentar el consumo de alimentos azucarados y bebidas²⁰ y quienes tienen un consumo

habitual de edulcorantes presentan un alto deseo de consumir alimentos con carbohidratos en vez de grasas²¹. A partir de esto, se esperaba un aumento de glicemia y péptido C en las pacientes que prefirieron alimentos dulces, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas. Esto puede explicarse, en parte, por la presencia de fructosa en algunos alimentos dulces, nutriente que no afecta la respuesta glicémica y que no utiliza insulina para ser metabolizada²². En contraste, se observó una mayor respuesta de péptido C en la prueba control para aquellas pacientes que preferían el sabor salado y que reportaron bajo consumo habitual de ENN. Se ha reportado asociación entre una alta ingesta de sal y síntesis de fructosa en hígado, lo que contribuye a la resistencia a la leptina que conduciría finalmente a un hiperinsulinismo²³.

No se encontraron diferencias significativas entre los horarios de mayor ingesta para las respuestas glicémicas y de péptido C en las tres pruebas evaluadas, la evidencia ha demostrado que en pacientes con intolerancia a la glucosa oral (IGO) que consumen comidas ricas en grasas en la mañana y altas en carbohidratos en la tarde no así en pacientes que consumieron el tratamiento inverso, tienen como efecto respuestas glicémicas desfavorables a diferencia de las personas sin IGO, por otro lado, la medición de péptido C demuestra que la secreción no dependía de la hora del día²⁴.

ARTÍCULO ORIGINAL

Las pacientes que prefieren alimentos ricos en proteínas, específicamente carnes, presentaron mayor respuesta de péptido C tras la prueba D-tagatosa. No hay evidencia que permita explicar este hallazgo. Algunos estudios indican la relación entre la ingesta de carnes rojas y la inflamación, siendo un factor de riesgo de hiperinsulinismo, explicado por el aporte de grasas de estos alimentos^{25,26}. Sin embargo, en este estudio el grupo que prefería grasas de origen distinto a carnes no presentó diferencias en respuestas glicémicas e insulínicas.

La motivación al momento de comer más prevalente fue ansiedad, el cual se asocia positivamente con RI²⁷, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas para respuesta glicémica y de péptido C.

Las fortalezas de este estudio son el uso de variables preferencias alimentarias y habitualidad de consumo en pacientes con RI, aspectos poco estudiados actualmente. Respecto a las debilidades del estudio, importante aclarar que se aplicó un cuestionario no validado para conocer preferencias alimentarias, con escaso detalle respecto al tipo de alimentos que preferían las pacientes en cada categoría estudiada.

Respecto a las proyecciones, se requieren estudios poblacionales que investiguen un punto de corte de consumo habitual de ENN y los posibles mecanismos que contribuyeron a cambios significativos entre pruebas.

Conclusión

No se encontraron diferencias significativas para la respuesta glicémica y de péptido C en las tres pruebas evaluadas (control, estevia y D-tagatosa) entre pacientes con diferente habitualidad de consumo de ENN, diferentes preferencias de sabor, diferente horario de consumo en el momento de mayor ingesta de alimentos y diferente motivación para comer. Tras la ingesta de la precarga de D-tagatosa hubo un aumento significativo de la respuesta de péptido C entre quienes reportaron preferir alimentos ricos en proteínas en el momento de mayor ingesta del día. Sólo en aquellas pacientes que preferían sabor salado, se encontró mayor respuesta de péptido C en la prueba control entre quienes reportaban menor consumo de ENN.

Agradecimientos. A las profesoras Leticia Luna y Victoria Novik, a las alumnas de pregrado que participaron en análisis experimental y al Laboratorio clínico Endocrin.

Declaración de interés. Los autores no tienen conflicto de interés alguno respecto a este estudio.

Referencias

- Jarma O CE, Cleves J, et al. Aspectos nutricionales y metabolismo de Stevia rebaudiana (Bertonii). *Agron colomb*. 2010; 28(2): 199-208.
- Espinosa I, Fogelfeld L. Tagatose: from a sweetener to a new diabetic medication? *Expert Opin Investig Drugs*. 2010; 19(2): 285-294.
- Almeida J FC, Gracia M.ª, García J. Una visión global y actual de los edulcorantes: aspectos de regulación. *Nutr Hosp Madrid*. 2013; 28(4): 17-31.
- Joint, FAO/WHO. D-Tagatose: Chemical and Technical Assessment (CTA). In: JECFA, editor. 2008.
- Klein DA, Boudreau GS, Devlin MJ, Walsh BT. Artificial sweetener use among individuals with eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2006; 39(4): 341-345.
- Fowler SP, Williams K, Hazuda HP. Diet soda intake is associated with long-term increases in waist circumference in a biethnic cohort of older adults: The San Antonio Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63(4): 708-715.
- Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care*. 2013; 36(9): 2530-2535.
- HM G. La paradoja de los endulzantes sin calorías. *Med IntMex*. 2017; 33(2): 204-208.
- Kyriazis GA, Smith KR, Tyrberg B, Hussain T, Pratley RE. Sweet taste receptors regulate basal insulin secretion and contribute to compensatory insulin hypersecretion during the development of diabetes in male mice. *Endocrinology*. 2014; 155(6): 2112-2121.
- Dashti HS, Gómez-Abellán P, Qian J, Esteban A, Morales E, Scheer FAJL, et al. Late eating is associated with cardiometabolic risk traits, obesogenic behaviors, and impaired weight loss. *Am J Clin Nutr*. 2020; 113(1): 154-161.
- Shaban C BJ, Kerr D, et al. The prevalence of depression and anxiety in adults with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2006; 23(12): 1381-1384.
- Salazar D CT, Pastor MP, et al. Ansiedad, depresión y actividad física asociadas a sobrepeso /obesidad en estudiantes de dos universidades mexicanas. *Hacia Promoc Salud*. 2016; 21(2): 99-113.
- EPSA. Edulcorantes. In: EPSA, editor. 2005. p. 6.
- Cheng KC LY, Cheng JT. The Areas Under Curves (AUC) used in Diabetes research. Update view. *Integr ObesityDiabetes*. 2018; 4(3): 1-2.
- Rodríguez L PT. Edulcorantes no nutritivos (No calóricos). *Rev Chil Pediatr*. 2018; 89(6): 683-684.
- Abdelsamad M AA, Sitohy M, et al. The impact of stevioside supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a controlled clinical trial. *Egyptian journal of internal medicine*. 2019; 31(1): 22-30.
- Ensor M, Banfield AB, Smith RR, Williams J, Lodder RA. Safety and Efficacy of D-Tagatose in Glycemic Control in Subjects with Type 2 Diabetes. *J Endocrinol Diabetes Obes*. 2015; 3(1): 1065.
- Tan SY, Tucker RM. Sweet Taste as a Predictor of Dietary Intake: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019; 11(1): 94.
- Jayasinghe SN, Kruger R, Walsh DCI, Cao G, Rivers S, Richter M, et al. Is Sweet Taste Perception Associated with Sweet Food Liking and Intake? *Nutrients*. 2017; 9(7): 750.
- Shin Y, Lee S, Kim Y. Sweet Preference Associated with the Risk of Hypercholesterolemia Among Middle-Aged Women in Korea. *J Atheroscler Thromb*. 2018; 25(12): 1215-1221.
- Yu JH SM, Kim DJ, et al. Enhanced carbohydrate craving in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2013; 30(9): 1080-1086.
- Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2(1): 5.
- Tanaka M, Itoh H. Hypertension as a Metabolic Disorder and the Novel Role of the Gut. *Curr Hypertens Rep*. 2019; 21(8): 63.
- Kessler K, Hornemann S, Petzke KJ, Kemper M, Kramer A, Pfeiffer AF, et al. The effect of diurnal distribution of carbohydrates and fat on glycaemic control in humans: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2017; 7: 44170.
- Tucker LA, LeCheminant JD, Bailey BW. Meat Intake and Insulin Resistance in Women without Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2015; 2015: 174742.
- Kitada M, Ogura Y, Monno I, Koya D. The impact of dietary protein intake on longevity and metabolic health. *EBioMedicine*. 2019; 43: 632-640.
- Bruggink SM, Shomaker LB, Kelly NR, Drinkard BE, Chen KY, Brychta RJ, et al. Insulin Sensitivity, Depression/Anxiety, and Physical Fitness in At-Risk Adolescents. *Sports Med Int Open*. 2019; 3(2): E40-E47.

Respuesta a metformina en el síndrome de Ovario Poliquístico (SOP): Rol de las variantes genéticas

Pamela Invernizzi¹, Nicolás Crisosto², Amanda Ladrón de Guevara³, Manuel Maliqueo⁴, Nelson Varela⁵, Bárbara Echiburú⁶.

Response to metformin in polycystic ovary syndrome (PCOS): Role of genetic variants

Resumen: La metformina es un hipoglicemiante ampliamente utilizado en el tratamiento de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) por su acción como sensibilizante a la insulina, demostrando tener múltiples efectos favorables en parámetros clínicos y bioquímicos. Especial interés ha causado la variabilidad interindividual en el tratamiento con metformina, que se manifiesta con una respuesta subóptima en diversos grados o con la presencia de efectos adversos, principalmente gastrointestinales. Hasta ahora, pocos estudios han caracterizado este fenómeno en el SOP, así como los mecanismos que le subyacen. Se ha propuesto que variantes de genes envueltos en el transporte y acción de metformina podrían contribuir a la heterogeneidad de su respuesta. En este sentido, se han identificado polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs) en los transportadores de cationes orgánicos, en las proteínas de extrusión de múltiples fármacos y toxinas, y en proteínas quinasas; cuyas principales acciones son a nivel intestinal, hepático y renal, afectando la absorción, distribución y excreción de metformina, probablemente por modificaciones en su farmacocinética. Hasta ahora los escasos estudios disponibles en el SOP han identificado SNPs que estarían afectando la eficacia del tratamiento, sin embargo, no se ha profundizado en los efectos adversos asociados a las variantes genéticas. Es evidente que dichas variantes tienen relevancia clínica y que debieran ser consideradas al diseñar un tratamiento farmacológico, para optimizar su efectividad y minimizar reacciones adversas. El objetivo de este artículo es revisar la información sobre las variantes genéticas asociadas a la variabilidad en la respuesta del tratamiento con metformina en el SOP.

Palabras clave: Efectos adversos; Metformina; Síndrome de ovario poliquístico; Variantes genéticas.

Abstract: Metformin is a hypoglycemic agent widely used in the treatment of women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) due to its action as an insulin sensitizer and its multiple favorable effects on clinical and biochemical parameters. There is great concern regarding the inter-individual variability in the response to metformin treatment, which may manifest as a suboptimal effect to varying degrees or by the presence of adverse effects, mainly gastrointestinal. Until now, scarce studies have characterized this phenomenon in PCOS, as well as the mechanisms that underlie it. It has been proposed that genetic variants involved in metformin transport and action could contribute to the heterogeneity of its response. In this sense, single nucleotide polymorphisms (SNPs) have been identified in organic cation transporters, in multi-drug and toxin extrusion proteins, and in protein kinases; whose main actions are at the intestinal, hepatic and renal levels, affecting the absorption, distribution and

1. Médico, Endocrinólogo, Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

2. Médico, Endocrinólogo, PhD en Ciencias Biomédicas, Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios; Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile; Unidad de Endocrinología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

3. Médico, Endocrinólogo, Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

4. Tecnólogo Médico, PhD en Ciencias Biomédicas, Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

5. Tecnólogo Médico, PhD en Ciencias Biomédicas, Laboratorio de Carcinogénesis y Farmacogenética, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

6. Ingeniero en Biotecnología Molecular, Magister en Ciencias Biológicas, Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia:

Bárbara Echiburú. Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile.
barbaraechiburu@med.uchile.cl

Financiado por Proyecto SOCHED N° 2018-08.

Recibido: 16-09-2021
Aceptado: 28-12-2021

ARTÍCULO DE REVISIÓN

excretion of metformin, probably due to modifications in the pharmacokinetics of the drug. Until now, the few studies available on PCOS have identified SNPs that may be affecting the efficacy of the treatment. However, the adverse effects associated with genetic variants have not been studied in depth. These variants may have clinical relevance and should be considered when designing a pharmacological treatment, to optimize its effectiveness and minimize adverse reactions. The objective of this article is to review the information on genetic variants associated with variability in the response to metformin treatment in PCOS.

Keywords: Adverse effects; Genetic variants; Metformin; Polycystic ovary syndrome.

Síndrome de ovario poliquístico y uso de metformina

El síndrome de ovario poliquístico es una de las patologías endocrino-metabólicas de mayor prevalencia en mujeres en edad reproductiva, pudiendo variar entre 7-15%, según el origen de la población y el criterio empleado para su diagnóstico¹. El hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, la oligo-anovulación crónica y la morfología de ovarios poliquísticos son las principales características que definen este síndrome². A pesar de que aún no se conocen completamente los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al desarrollo de SOP, la resistencia a la insulina (RI) con hiperinsulinemia compensatoria constituye uno de los factores centrales de su patogénesis y se reconoce como una característica intrínseca de la patología³.

Dado que el SOP constituye una entidad muy heterogénea, la elección de una estrategia de tratamiento depende de factores como la edad, etapa reproductiva y severidad de los componentes metabólicos y reproductivos. No obstante, existe consenso en que el enfoque terapéutico debe estar orientado a corregir el hiperandrogenismo, la anovulación crónica y las alteraciones metabólicas asociadas a la RI y al hiperinsulinismo. Además, se ha reconocido que la corrección de las alteraciones metabólicas debe preceder o acompañar a cualquier medida⁴. En este sentido, la recomendación inicial es el cambio de estilo de vida, lo que incluye dieta y ejercicio; medida que debiera mantenerse prolongadamente y que generalmente va acompañada de tratamiento con metformina⁵.

La metformina es una biguanida que ha estado en uso por más de 50 años, constituyendo el hipoglicemiente de primera línea para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 (DM2). La racionalidad del uso de metformina en el SOP se basa en su acción como insulino sensibilizante. El hecho de que aproximadamente el 75% de las mujeres normopeso y el 95% de las mujeres con sobrepeso y obesidad con SOP presentan RI, llevó a emplear y masificar el uso de metformina^{3,6}. Se sugiere el uso de metformina en el SOP en caso de alteraciones en la sensibilidad a la insulina, como terapia de primera línea en mujeres con DM2 o intolerancia a la glucosa que no modifican el estilo de vida y como terapia de segunda línea para aquellas con irregularidades menstruales que no pueden tomar anticonceptivos hormonales^{6,7}. El interés del uso terapéutico de metformina en el SOP se ha despertado por el reconocimiento de sus acciones pleiotrópicas en varios tejidos sensibles a la insulina y en la práctica clínica se utiliza en mujeres de todas las edades⁶.

El primer estudio que informó efectos beneficiosos de la

metformina en el SOP encontró que 2 meses de tratamiento con dosis de 1.500 mg/diarios en mujeres obesas producía atenuación de la hiperinsulinemia, reducción de la concentración de andrógenos y recuperación de la función ovárica con regularización de la ciclicidad menstrual⁸. Posteriormente, otro estudio confirmó estos hallazgos y demostró una asociación entre la reducción de los andrógenos y una disminución de la actividad ovárica de la 17,20 liasa⁹. Dentro de los efectos clínicos y antropométricos se ha observado que facilita la pérdida de peso con reducción del índice cintura cadera, regulariza la ciclicidad menstrual y disminuye progresivamente la severidad del acné y del hirsutismo^{10,11}. Respecto a parámetros endocrinos, se ha reportado disminución de la concentración de andrógenos circulantes, principalmente testosterona, DHEA y del índice de andrógenos libres, reducción de LH y aumento de SHBG plasmática^{10,11}. Metabólicamente, se ha observado reducción de la insulina y glucosa en ayuno y del tejido adiposo subcutáneo y visceral, retraso en el debut de la diabetes y corrección de la dislipidemia¹¹. Un metaanálisis concluyó que los beneficios descritos para la metformina en el SOP se observaban especialmente en las mujeres con índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m²(¹²). Aunque el efecto preventivo de la metformina sobre la diabetes gestacional aún es controvertido, previamente demostramos que fue efectiva en reducir esta patología a la mitad en mujeres chilenas embarazadas con SOP que fueron tratadas durante toda la gestación¹³. Otros estudios concuerdan con nuestros resultados y concluyen además, que favorece un óptimo desarrollo fetal y disminuye el riesgo de desarrollar síndrome hipertensivo del embarazo¹⁴.

A pesar de la demostrada eficacia de metformina, se ha observado que existe gran variabilidad en su respuesta clínica¹⁵, la que se expresa como una respuesta subóptima o nula, o con la presencia de reacciones adversas, principalmente malestares gastrointestinales. Ambas manifestaciones comprenden lo que se ha denominado variabilidad interindividual en la respuesta frente al tratamiento con metformina y, probablemente, se explican por su farmacocinética y farmacodinámica. Mientras que la acción farmacológica de metformina está determinada principalmente por su absorción a nivel de los hepatocitos, su farmacocinética es modulada por transportadores de transmembrana, de cationes orgánicos (OCTs) y proteínas transportadoras multidrogas y de extrusión de toxinas (MATEs)^{16,17}.

Mecanismos de acción de la metformina

La metformina actúa mejorando la sensibilidad a la insulina de tejidos periféricos, favoreciendo la disminución de la

concentración circulante de insulina y glucosa en ayuno y postprandial, mediante la reducción de la producción hepática de glucosa y por aumento de la utilización de glucosa periférica^{18,19}. Además, tiene un efecto positivo en el endotelio y tejido adiposo, independiente de su acción en la concentración de glucosa e insulina²⁰. La biodisponibilidad oral de metformina es baja (50%-60%) y su efecto antihiper glucémico es mayor por vía oral que por vía intravenosa, reforzando al tracto gastrointestinal como un sitio importante de utilización de glucosa estimulada por metformina²¹.

Aunque el hígado es el órgano objetivo primario, la metformina actúa sobre otros tejidos, como músculo esquelético, tejido adiposo, endotelio y ovario, lo que explicaría parcialmente, sus múltiples efectos en el SOP. Reduce la absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal y la gluconeogénesis hepática al inhibir el complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que promueve la activación de la proteína adenosina quinasa 5 monofosfato (AMPK) y aumenta la absorción de glucosa en las células musculares y hepáticas^{22,23}. A nivel molecular, se ha demostrado un modo de acción común dependiente de AMPK en prácticamente todos los tejidos y un modo de acción independiente que podría ser tejido específico^{24,25}.

A pH fisiológico, la metformina se comporta como molécula hidrófila, por lo tanto, se transporta activamente a través de transportadores de cationes orgánicos en enterocitos, hepatocitos y células epiteliales renales¹⁷. Después de su administración oral, el paso limitante en la disposición de metformina es la absorción intestinal. Luego, es captada a nivel hepático y finalmente excretada por acción renal, principalmente a través de la orina (>90%) sin someterse a una biotransformación significativa^{17,26,27}. Los transportadores que median su absorción, distribución tisular y eliminación incluyen OCTs, MATEs, transportadores de monoamina plasmática (PMAT) y transportadores de serina y colina^{27,28}. El fármaco es transportado desde el intestino al torrente sanguíneo por PMAT y OCT1²⁸, internalizado al hígado por OCT1 y OCT3, a los riñones por OCT2 y pasa de las células del túbulo proximal a la orina a través de MATE1 y MATE2^{26,28}.

Dado que estos transportadores tienen un papel preponderante en la acción y distribución de la metformina, es lícito plantear que las diferencias interindividuales en la respuesta de metformina podrían ser producto de la presencia de variantes o polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs) en estos genes o en vías involucradas en su metabolismo.

Variabilidad frente al tratamiento con metformina: Respuesta subóptima y reacciones adversas

Se ha descrito que aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con metformina muestran una respuesta deficiente en diversos grados, ya que no responden al tratamiento o lo hacen sólo parcialmente^{15,17}, cifra que podría alcanzar un 50% en el SOP²⁹. Además, se ha observado que existe un porcentaje de sujetos que sufren efectos secundarios, principalmente molestias gastrointestinales, las que habitualmente se atenúan los primeros meses²³.

Es probable que en el SOP, la heterogeneidad clínica y

fisiopatológica, expliquen parcialmente la variabilidad de los resultados del tratamiento con metformina³⁰, además se ha hecho complejo comparar la efectividad del tratamiento ya que se evalúan diferentes parámetros clínicos y bioquímicos dependiendo del foco del estudio, a diferencia de lo que ocurre en la diabetes, en que la eficacia se evalúa por cambios en la concentración de glicemia y/o de hemoglobina glicosilada. Si bien, se ha intentado utilizar índices derivados de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) en el SOP, estos parámetros resultan poco adecuados, ya que todo indica que el intestino sería el principal sitio de acción de metformina³¹.

La efectividad del tratamiento con metformina en el SOP depende de múltiples factores. Estudios señalan que el IMC sería el principal predictor de su respuesta y ratifican que los mayores beneficios se observan en presencia de sobrepeso y obesidad^{12,29,32,33}. Respecto a la eficacia reproductiva, la edad avanzada, el tiempo de infertilidad y la severidad del hiperandrogenismo tendrían un impacto desfavorable en la respuesta al embarazo^{33,34}. En cuanto a la dosis de metformina, un estudio prospectivo demostró que se asociaba directa y significativamente con el porcentaje de pérdida de peso en mujeres obesas con SOP, pero no con cambios en parámetros hormonales ni del perfil lipídico³². Los efectos terapéuticos de este fármaco en las pacientes con una respuesta deficiente deben controlarse cuidadosamente, ya que puede ser necesario un aumento de la dosis para lograr una mejora, no obstante, esto podría causar efectos adversos²⁰.

Se reconoce la existencia de efectos secundarios asociados al tratamiento con metformina, sin embargo, pocos estudios han evaluado este aspecto en el SOP. Estudios en mujeres adultas con SOP han reportado que lo más común son las alteraciones gastrointestinales en el 10 a 50% de las pacientes, molestias que habitualmente son pasajeras y no debieran prolongarse más allá de unos días o semanas^{10,35}, pero que sin embargo, tienen un efecto nocivo sobre la calidad de vida y la adherencia al tratamiento. Otras molestias reportadas incluyen diarrea, náuseas, flatulencia, indigestión, vómitos y dolores abdominales y en menor porcentaje dispepsia y sabor metálico en la boca^{10,20}. Un metaanálisis, que incluyó 358 mujeres con dosis de metformina habituales en la práctica clínica (1.500-1.700 mg/día), concluyó que las molestias gastrointestinales ocurrían en 10-62% de las pacientes y eran de intensidad leve a moderada, sólo 1 estudio informó abandono de tratamiento debido a molestias inaceptables³⁶. En general, <5% de las mujeres con SOP no logran tolerar la metformina como resultado de efectos adversos prolongados³⁰.

Según antecedentes en población diabética, el efecto secundario más común por tratamiento con metformina es la diarrea con una frecuencia de 23%, seguido de 15% de molestias abdominales diversas, 12% de náuseas y 6% de vómitos³⁷. Otros efectos secundarios más graves son poco frecuentes y afectan principalmente a personas con comorbilidades, que utilizan ciertos medicamentos concomitantemente o que han sido sometidas a cirugía gástrica^{18,38}. Si bien, aún no se conocen completamente los mecanismos fisiológicos responsables de la intolerancia digestiva de la metformina, se hipotetiza que

ARTÍCULO DE REVISIÓN

sería producto de una acumulación del fármaco en el tejido intestinal³⁹. Además, es probable que este medicamento pueda alterar la flora intestinal e induzca malabsorción de macro y micronutrientes⁴⁰.

Se reconoce que la metformina es un fármaco eficaz, seguro y de bajo costo, pero que presenta variabilidad interindividual respecto a la eficacia clínica y bioquímica. Por lo tanto, se ha postulado que componentes ambientales y genéticos contribuyen a la variación en la respuesta de metformina, lo cual refleja diferencias fenotípicas en la acción y distribución de la droga¹⁷.

Variantes genéticas como posibles moduladoras de la respuesta de metformina en el SOP

Se ha planteado que factores genéticos tienen un papel preponderante en regular la farmacocinética y farmacodinámica de metformina y los subsecuentes efectos clínicos que subyacen a la variación de la respuesta de metformina^{15,30,41}. Particularmente, se ha sugerido que SNPs en genes relacionados con el transporte y acción de metformina, y en proteínas quinasas que participan en vías de fosforilación de AMP y del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial estarían involucrados^{41,42,43}.

Los OCT han sido uno de los principales focos de estudio en la respuesta de metformina⁴⁴, debido a que los genes SLC22A1, SLC22A2 y SLC22A3 que codifican OCT 1, OCT2 y OCT3 respectivamente, son altamente polimórficos⁴³. Dado que estos transportadores se expresan principalmente en el hígado, intestino y riñón; variantes genéticas podrían afectar la absorción, distribución y eliminación del fármaco⁴⁴. Se ha observado, tanto *in vitro* como *in vivo*, que existe una relación entre la concentración de glucosa y expresión y actividad de las proteínas OCT⁴⁵. En este sentido, variantes de función reducida de OCT1, el principal transportador hepático de metformina, se han asociado con molestias gastrointestinales⁴⁶. La disminución del transporte de metformina a través de OCT1 aumenta la concentración de metformina circulante y en el intestino, lo que aumentaría el riesgo de intolerancia gastrointestinal, aunque el mecanismo preciso sigue siendo incierto.

Uno de los estudios con mayor número de sujetos que ha evaluado variantes genéticas asociadas a la respuesta de metformina en el SOP es el de Schweighofer y cols., el cual incluyó 10 polimorfismos en los genes OCT1, OCT2 y ATM en 676 mujeres austriacas²⁹. Además, en este estudio se estimó la eficacia del tratamiento en función de malas respondedoras y no respondedoras frente a parámetros derivados de la PTGO. Los resultados indican que 7 de los polimorfismos fueron altamente prevalentes, y aunque no presentaron una asociación directa entre las variantes y la respuesta a metformina, se observó una asociación de SNPs de OCT1 y OCT2 con altas concentraciones de péptido C, antes de comenzar el tratamiento²⁹. Además, se demostró que una respuesta deficiente se daba en pacientes heterocigotas en al menos uno de los SNP investigados; mientras que las no respondedoras correspondían a mujeres homocigotas (ambos alelos no funcionales) para al menos uno de los SNPs. Finalmente, el estudio señaló que 50% de las

pacientes podrían ser "malas respondedoras" a la terapia con metformina y 30% no responderían *a priori*, lo que se asoció a la presencia de las variantes. Interesantemente, los autores plantearon que a pesar de la alta prevalencia de algunas mutaciones en estos transportadores en mujeres con SOP, el tratamiento es eficaz, probablemente debido a que la cantidad reabsorbida de metformina en pacientes heterocigotas es suficiente para lograr su efecto o porque otros mecanismos o variantes actuarían compensatoriamente. En este estudio se observó que las respuestas asociadas a la presencia de los SNPs se observaban mejor en mujeres de peso normal, sugiriendo que en mujeres obesas probablemente el tejido adiposo pueda enmascarar el efecto del genotipo, debido a que expresa una serie de factores que influyen en el metabolismo de la glucosa²⁹.

Un estudio reciente de Pedersen et al. reportó resultados muy similares a los encontrados por Schweighofer, concluyendo que de las 8 variantes estudiadas en los genes OCT1, HNF1A, MATE1, MATE2-K y ATM ninguna fue determinante en modular la sensibilidad a la insulina, el peso corporal o el perfil lipídico tras 12 meses de tratamiento con 2.000 mg diarios de metformina en mujeres danesas con SOP⁴⁷. Estudios recientes parecían indicar que el SNP rs11212617 del gen ATM era una variante prometedora en la regulación de la glucosa en respuesta de metformina⁴⁸, sin embargo, no se pudo corroborar esa asociación en pacientes con SOP^{29,47}. Por otro lado, antecedentes señalan que variantes de MATE1 y MATE2 podrían generar alteraciones en la excreción de metformina hacia la orina, en cooperación con OCT²⁹. En población diabética, polimorfismos de MATE1 estarían asociados con la respuesta de glucosa frente al tratamiento con metformina, específicamente rs2289669 afecta la exposición del fármaco y mejora el efecto hipoglucemiante⁵⁰. Por su parte, las variantes rs12943590 de MATE2 y rs2252281 de MATE1 participan en la disposición y respuesta de metformina en sujetos controles y diabéticos⁵¹. Dichas variantes fueron investigadas en el estudio de Pedersen, sin embargo, no se encontraron estas asociaciones⁴⁷. A su vez, variantes genéticas de OCT2 se han asociado con aumento de la concentración plasmática de metformina y con disminución de su excreción renal en diabetes y población china sana^{50,52}, pero no en mujeres con SOP⁴².

A diferencia de los resultados reportados por Schweighofer y Pedersen, Gambineri et al. mostraron en mujeres italianas con SOP que 2 SNPs de OCT1 (rs12208357 y rs34059508) eran determinantes en la respuesta de la insulina y lípidos frente al tratamiento con metformina, proporcionando evidencia de que el genotipo de OCT1 estaría afectando la respuesta hepática en esta población⁵³. Estudios señalan que rs72552763, la variante funcional más común de OCT1, estaría asociada con efectos secundarios gastrointestinales en población general y diabética asiática y caucásica^{54,55}, y con menor distribución hepática de metformina, al igual que rs12208357¹⁶. Lamentablemente estos hallazgos no han sido corroborados en el SOP, ya que los efectos gastrointestinales no han sido evaluados en función de las variantes genéticas.

Un estudio realizado en mujeres taiwanesas con SOP

ARTÍCULO DE REVISIÓN

confirmó que la presencia de los SNPs rs683369 y rs628031 de OCT1 se asociaban con un aumento en la sensibilidad a la insulina luego de 6 meses de tratamiento con metformina, y que la variante rs316019 de OCT2 no parecía tener efecto⁵⁶. Se ha postulado que la heterocigocidad en OCT1 y OCT2 conduce a una captación hepática reducida o un aclaramiento renal más alto de metformina^{42,52}, dando como resultado una menor activación de AMPK⁵⁷.

Finalmente, el estudio de Legro et al. reportó resultados bastante concluyentes respecto a la evaluación de polimorfismos del gen STK11 (LKB1), un gen quinasa expresado en el hígado, demostrando que la variante rs8111699 se asociaba con la respuesta ovulatoria frente al tratamiento con metformina en mujeres infértiles con SOP, particularmente la presencia del alelo C se relacionó con una respuesta ovulatoria deficiente, siendo la condición homocigota más severa³⁴. Los autores no tienen una explicación precisa para esta asociación que, hasta ahora, sólo ha sido reportada en ese estudio.

Debido a la dificultad en la interpretación de los estudios

genéticos de polimorfismos únicos, se ha intentado desarrollar modelos que integren distintas covariables. Un estudio que desarrolló un modelo semi-mecanístico en individuos sanos, demostró que la variabilidad en la absorción explicaba mejor la farmacocinética general de la metformina, en comparación a variables como peso corporal y función renal⁵⁸. Otro estudio demostró que el efecto combinado de 2 polimorfismos (OCT2 y MATE2) serían responsables de la disminución de glucosa en sujetos con T2DM⁵⁹. Finalmente, es probable que otros mecanismos también estén involucrados, como indica un estudio que describió por primera vez que la administración de metformina tiene efecto sobre la regulación epigenética, sugiriendo que la metilación del ADN modularía la acción y respuesta del fármaco⁶⁰.

Lamentablemente, los estudios en mujeres con SOP no han considerado la presencia de efectos adversos en el tratamiento con metformina asociados a las variantes genéticas, motivo por el cual sólo discutimos la presencia de polimorfismos en función de la variabilidad de la respuesta clínica y bioquímica (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de artículos que involucran variantes genéticas asociadas a la respuesta del tratamiento con metformina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

| Caracterización pacientes | Tratamiento metformina | Gen/variante | Efecto | Autor/publicación |
|---|---|---|---|---|
| 40 mujeres danesas con SOP (Rotterdam), 18-39 años. | 2.000 mg diarios metformina (\pm ACO), por 12 meses. | OCT1: rs12208357 y rs72552763; HNF1A: rs1169288 y rs2464196; MATE1: rs2289669 y rs2252281; MATE2-K: rs12943590 y ATM: rs11212617. | Sin cambios significativos de peso corporal, perfil lipídico y sensibilidad evaluada por PTGO asociados a las variantes genéticas post-tratamiento. | Pedersen AJT et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018; 122(2): 239-44. |
| 87 mujeres taiwanesas con SOP (Rotterdam), 18-45 años. | 1.500 mg diarios, por 6 meses. | OCT1: rs683369 y rs628031 y OCT2: rs316019. | Mujeres portadoras de las variantes de OCT1 tuvieron mayor aumento de la sensibilidad a la insulina post-tratamiento con metformina. | Chang HH et al. Int J Mol Sci. 2019; 20(7). |
| 98 mujeres infértiles con SOP (HA y anovulatorias crónicas), 28 \pm 4 años. | 2.000 mg diarios, por 30 semanas. | STK11: rs8111699 y rs741765. | Alelo C de rs8111699 asociado con menor posibilidad de ovulación post tratamiento con metformina. | Legro RS et al. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008; 93(3): 792-800. |

ARTÍCULO DE REVISIÓN

...continuación Tabla 1.

| | | | | |
|--|--------------------------------------|--|--|--|
| 676 mujeres austriacas con SOP (Rotterdam), 27±7 años. | Sin detalles. | OCT1: rs12208357 (R61C), rs34059508 (R61C), xrs34447885 (S14F), rs34104736 (S189L), rs36103319 (G220V), rs683369 (P160L), y rs628031 (M408V); OCT2: rs316019 (A270S) y ATM: rs11212617 . | No se observaron asociaciones de las variantes genéticas con los parámetros de la PTGO, perfil lipídico y esteroides sexuales post-tratamiento. | Schweighofer N et al. Pharmacogenomics. 2014; 15(3): 305-17. |
| 150 mujeres italianas con SOP (Rotterdam), 18-45 años. | 1.000-2.700 mg diarios, por 6 meses. | OCT1: rs12208357 (R61C), rs34130495 (G401S), rs34059508 (G465R) y rs72552763 (420del). | Variaciones genéticas en OCT1 estarían asociadas con la heterogeneidad en la respuesta del perfil lipídico y secreción de glucosa e insulina derivada de la PTGO, sin cambios en el peso corporal o esteroides sexuales. Efecto acentuado a medida que aumentaba el número de variantes. | Gambineri A et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(10): E204-E208. |

Abreviaciones: OCT: transportador de cationes orgánicos; HNF1A: factor nuclear 1 alfa de hepatocito; MATE: extrusión de múltiples fármacos y toxinas; ATM: ataxia telangiectasia mutado, HA: hiperandrogenismo, PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa oral.

Conclusiones

El tratamiento con metformina es uno de los más utilizados en mujeres con SOP, no sólo para corregir la resistencia a la insulina, sino que también otros aspectos metabólicos, reproductivos y clínicos. Dado que el motivo de prescripción varía dependiendo del motivo de consulta y de la severidad de las alteraciones, ha sido difícil evaluar sistemáticamente la variabilidad interindividual que se presenta con este tratamiento. Esta variabilidad podría afectar hasta un 50% de las mujeres con SOP y se expresa como una respuesta deficiente o nula y con la presencia de efectos adversos, principalmente gastrointestinales. La naturaleza de esta variabilidad no está completamente clara, pero se ha sugerido que compromete factores individuales, étnicos y genéticos. Antecedentes indican que en el SOP variantes en los genes que codifican para el transportador OCT1 involucrado en la absorción intestinal y distribución hepática del fármaco y en STK11 involucrado en la cascada de señalización hepática, podrían modular la respuesta bioquímica y clínica del tratamiento con metformina. Aunque es evidente la relevancia que podrían tener los SNPs en estos y otros genes relacionados con la farmacocinética de metformina, se dispone de escasos estudios en el SOP. Más aún, la presencia de efectos adversos asociados a variantes genéticas en el SOP es un aspecto que no ha sido explorado. En este escenario, es necesario ampliar los estudios que permitan explicar la variabilidad en la respuesta de metformina en el SOP e identifiquen pacientes que serían buenos candidatos para

recibir este tratamiento, optimizando su eficacia y minimizando potenciales efectos secundarios.

Referencias

1. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012; 97(1): 28-38 e25.
2. Rotterdam EA-SPcwg. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19(1): 41-47.
3. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod.* 2013; 28(3): 777-784.
4. Sir-Petermann T. Síndrome de Ovario Poliquístico: Nuevas perspectivas. *Rev. chil. endocrinol. diabetes* 2008; 1(4).
5. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *The Medical Journal of Australia.* 2011; 195(6): S65-112.
6. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F, Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev.* 2009; 30(1): 1-50.
7. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12): 4565-4592.
8. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism.* 1994; 43(5): 647-654.
9. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion

- in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1996; 335(9): 617-623.
10. Sharma S, Mathur DK, Paliwal V, Bhargava P. Efficacy of Metformin in the Treatment of Acne in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Newer Approach to Acne Therapy. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019; 12(5): 34-38.
 11. Loverro G, Lorusso F, De Pergola G, Nicolardi V, Mei L, Selvaggi L. Clinical and endocrinological effects of 6 months of metformin treatment in young hyperinsulinemic patients affected by polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2002; 16(3): 217-224.
 12. Teede H, Tassone EC, Piltonen T, Malhotra J, Mol BW, Pena A, et al. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 91(4): 479-489.
 13. Crisosto N, Echiburu B, Maliqueo M, Perez V, Ladron de Guevara A, Preisler J, et al. Improvement of hyperandrogenism and hyperinsulinemia during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: Possible effect in the ovarian follicular mass of their daughters. *Fertil Steril.* 2012; 97(1): 218-224.
 14. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2015; 21(5): 575-592.
 15. Todd JN, Florez JC. An update on the pharmacogenomics of metformin: progress, problems and potential. *Pharmacogenomics.* 2014; 15(4): 529-539.
 16. Sundelin E, Gormsen LC, Jensen JB, Vendelbo MH, Jakobsen S, Munk OL, et al. Genetic Polymorphisms in Organic Cation Transporter 1 Attenuates Hepatic Metformin Exposure in Humans. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2017; 102(5): 841-848.
 17. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011; 50(2): 81-98.
 18. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: An overview. *Clin Sci (Lond).* 2012; 122(6): 253-270.
 19. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diabetes & vascular disease research.* 2008; 5(3): 157-167.
 20. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: An old medication of new fashion: Evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(2): 193-212.
 21. Bailey CJ, Mynett KJ, Page T. Importance of the intestine as a site of metformin-stimulated glucose utilization. *Br J Pharmacol.* 1994; 112(2): 671-675.
 22. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *The Biochemical journal.* 2000; 348 Pt 3: 607-614.
 23. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: An update. *Annals of internal medicine.* 2002; 137(1): 25-33.
 24. Fujii N, Jessen N, Goodyear LJ. AMP-activated protein kinase and the regulation of glucose transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 291(5): E867-77.
 25. Daval M, Fougelle F, Ferre P. Functions of AMP-activated protein kinase in adipose tissue. *J Physiol.* 2006; 574(Pt 1): 55-62.
 26. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2012; 22(11): 820-827.
 27. Staud F, Cervený L, Ahmadimoghaddam D, Ceckova M. Multidrug and toxin extrusion proteins (MATE/SLC47); role in pharmacokinetics. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45(9): 2007-2011.
 28. Muller J, Lips KS, Metzner L, Neubert RH, Koepsell H, Brandsch M. Drug specificity and intestinal membrane localization of human organic cation transporters (OCT). *Biochem Pharmacol.* 2005; 70(12): 1851-1860.
 29. Schweighofer N, Lerchbaum E, Trummer O, Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B. Metformin resistance alleles in polycystic ovary syndrome: pattern and association with glucose metabolism. *Pharmacogenomics.* 2014; 15(3): 305-317.
 30. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2008; 358(1): 47-54.
 31. Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, Kim T, Burns C, Skare S, et al. The Primary Glucose-Lowering Effect of Metformin Resides in the Gut, Not the Circulation: Results From Short-term Pharmacokinetic and 12-Week Dose-Ranging Studies. *Diabetes Care.* 2016; 39(2): 198-205.
 32. Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(8): 4593-4598.
 33. Palomba S, Falbo A, Orio F, Jr., Tolino A, Zullo F. Efficacy predictors for metformin and clomiphene citrate treatment in anovulatory infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009; 91(6): 2557-2567.
 34. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Ovulatory response to treatment of polycystic ovary syndrome is associated with a polymorphism in the STK11 gene. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008; 93(3): 792-800.
 35. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Annals of internal medicine.* 1999; 131(4): 281-303.
 36. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. (https://www.monash.edu/_data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf).
 37. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(4): 473-481.
 38. Padwal RS, Gabr RQ, Sharma AM, Langkaas LA, Birch DW, Karmali S, et al. Effect of gastric bypass surgery on the absorption and bioavailability of metformin. *Diabetes Care.* 2011; 34(6): 1295-300.
 39. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016; 59(3): 426-35.
 40. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, Baker D, Van Horn S, Thomas E, et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2014; 9(7): e100778.
 41. Jablonski KA, McAteer JB, de Bakker PI, Franks PW, Pollin TI, Hanson RL, et al. Common variants in 40 genes assessed for diabetes incidence and response to metformin and lifestyle intervention in the diabetes prevention program. *Diabetes.* 2010; 59(10): 2672-2681.
 42. Tzvetkov MV, Vormfelde SV, Balen D, Meineke I, Schmidt T, Sehr D, et al. The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3 on the renal clearance of metformin. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 86(3): 299-306.
 43. Florez JC. The pharmacogenetics of metformin. *Diabetologia.* 2017; 60(9): 1648-1655.
 44. Liang X, Giacomini KM. Transporters Involved in Metformin Pharmacokinetics and Treatment Response. *J Pharm Sci.* 2017; 106(9): 2245-2250.
 45. Grover B, Buckley D, Buckley AR, Cacini W. Reduced expression of organic cation transporters rOCT1 and rOCT2 in experimental diabetes. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 2004; 308(3): 949-956.
 46. Dujic T, Causevic A, Bego T, Malenica M, Velija-Asimi Z, Pearson ER, et al. Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2016; 33(4): 511-514.
 47. Pedersen AJT, Stage TB, Glinborg D, Andersen M, Christensen MMH. The Pharmacogenetics of Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018; 122(2): 239-244.
 48. Out M, Becker ML, van Schaik RH, Lehert P, Stehouwer CD, Kooy A. A gene variant near ATM affects the response to metformin and metformin plasma levels: A post hoc analysis of an RCT. *Pharmacogenomics.* 2018; 19(8): 715-726.
 49. Yonezawa A, Inui K. Importance of the multidrug and toxin extrusion MATE/SLC47A family to pharmacokinetics, pharmacodynamics/toxicodynamics and pharmacogenomics. *Br J Pharmacol.* 2011; 164(7): 1817-1825.
 50. Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH. Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: a preliminary study. *Diabetes.* 2009; 58(3): 745-749.
 51. Stocker SL, Morrissey KM, Yee SW, Castro RA, Xu L, Dahlin A, et al. The effect of novel promoter variants in MATE1 and MATE2 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2013; 93(2): 186-194.
 52. Song IS, Shin HJ, Shim EJ, Jung IS, Kim WY, Shon JH, et al. Genetic variants of the organic cation transporter 2 influence the disposition of metformin. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 84(5): 559-562.
 53. Gambineri A, Tomassoni F, Gasparini DI, Di Rocco A, Mantovani V, Pagotto U, et al. Organic cation transporter 1 polymorphisms predict the metabolic response to metformin in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(10): E204-E208.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

54. Tarasova L, Kalnina I, Geldnere K, Bumbure A, Ritenberga R, Nikitina-Zake L, et al. Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients. *Pharmacogenetics and genomics*. 2012; 22(9): 659-666.
55. Christensen MMH, Hojlund K, Hother-Nielsen O, Stage TB, Damkier P, Beck-Nielsen H, et al. Steady-state pharmacokinetics of metformin is independent of the OCT1 genotype in healthy volunteers. *European journal of clinical pharmacology*. 2015; 71(6): 691-697.
56. Chang HH, Hsueh YS, Cheng YW, Ou HT, Wu MH. Association between Polymorphisms of OCT1 and Metabolic Response to Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(7).
57. Zhang Y, Wang Y, Bao C, Xu Y, Shen H, Chen J, et al. Metformin interacts with AMPK through binding to gamma subunit. *Mol Cell Biochem*. 2012; 368(1-2): 69-76.
58. Stage TB, Wellhagen G, Christensen MMH, Guiastronac B, Brosen K, Kjellsson MC. Using a semi-mechanistic model to identify the main sources of variability of metformin pharmacokinetics. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2019; 124(1): 105-114.
59. Phani NM, Vohra M, Kakar A, Adhikari P, Nagri SK, D'Souza SC, et al. Implication of critical pharmacokinetic gene variants on therapeutic response to metformin in Type 2 diabetes. *Pharmacogenomics*. 2018; 19(11): 905-911.
60. Elbere I, Silamikelis I, Ustinova M, Kalnina I, Zaharenko L, Peculis R, et al. Significantly altered peripheral blood cell DNA methylation profile as a result of immediate effect of metformin use in healthy individuals. *Clin Epigenetics*. 2018; 10(1): 156.

Mecanismos fisiopatológicos del hipotiroidismo en la infertilidad femenina

Josefina Sofía San Martín¹, Francia Loreto Martínez¹.

Physiopathological mechanisms of hypothyroidism on feminine infertility

Resumen: *Introducción y objetivo:* El hipotiroidismo es una condición frecuente en mujeres en Chile. Existe evidencia contundente de una fuerte asociación entre esta patología e infertilidad femenina. El objetivo de esta revisión es resumir los principales mecanismos fisiopatológicos descritos en la literatura que explicarían la infertilidad femenina en mujeres hipotiroideas. *Métodos:* Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica por medio PubMed con los términos: hipotiroidismo, infertilidad y fisiopatología. De todos los artículos se seleccionaron únicamente los correspondientes a población femenina. Incluimos tanto hipotiroidismo clínico como subclínico, y mujeres eutiroideas con anti-TPO (+). *Resultados:* Clasificamos la literatura disponible en tres grupos de mecanismo fisiopatológicos. En primer lugar, la deficiencia de hormonas tiroideas T3 y T4 producirían alteraciones en la foliculogénesis, ovulación, implantación y placentación. En segundo lugar, la hiperprolactinemia secundaria al hipotiroidismo llevaría a un hipogonadismo hipogonadotrópico e insuficiencia en la fase lútea. En tercer lugar, los anticuerpos anti-TPO, independientemente de los niveles de hormonas tiroideas, podrían tener una reacción cruzada con proteínas presentes en el útero, afectando el proceso de implantación. *Conclusiones:* El hipotiroidismo produce infertilidad femenina por variados mecanismos fisiopatológicos. Dada la variabilidad de estos, existe un mayor espectro de aproximaciones terapéuticas para tratar mujeres hipotiroideas con problemas de fertilidad.

Palabras clave: Fisiopatología; Hipotiroidismo; Infertilidad femenina.

Abstract: *Introduction and objective:* Hypothyroidism is a frequent condition in Chile in women in Chile. There is strong evidence of an association between this pathology and feminine infertility. The objective of this review is to summarize the main physiopathological mechanisms described in the literature that explain infertility in women with hypothyroidism. *Methods:* We performed a bibliographic search on PubMed with the terms: hypothyroidism, infertility, physiopathology. Among all the articles we selected only the ones regarding to feminine population. We included both clinical and subclinical hypothyroidism, and euthyroid women with Anti-TPO (+). *Results:* We classified the available literature into three groups of physiological mechanisms. In the first place, decreased thyroid hormones T3 and T4 may lead to alterations on folliculogenesis, ovulation, implantation and placentation. Secondly, hyperprolactinemia secondary to hypothyroidism would produce hypogonadotropic hypogonadism and luteal phase insufficiency. Thirdly, anti-TPO antibodies, independently on thyroid hormones levels, may have a cross reactivity towards proteins in the womb, negatively affecting the process of implantation. *Conclusions:* Hypothyroidism produces infertility through varied physiopathological mechanisms. Due to their variability, there is a wider scope for therapeutical approaches to treat women with hypothyroidism and fertility problems.

Keywords: Feminine infertility; Hypothyroidism; Physiopathology.

1. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Josefina Sofía San Martín Covacevich
jssanmartin@uc.cl

Conflictos de intereses. Lo autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Financiamiento. Los autores declaran no tener ninguna fuente de financiamiento.

Recibido: 1402-2022
Aceptado: 09-03-2022

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Introducción

El hipotiroidismo corresponde al síndrome clínico derivado del déficit de las hormonas tiroideas T3 y T4, que produce un enlentecimiento generalizado del metabolismo¹. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017, un 18,6% de la población chilena tiene sospecha de hipotiroidismo, siendo más frecuente en mujeres². El 18,9% de las mujeres chilenas tiene hipotiroidismo subclínico y un 2,6%, hipotiroidismo clínico². La OMS define infertilidad como "enfermedad del sistema reproductivo, definido por el fracaso en lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de actividad sexual sin protección de manera regular"³. En Chile, se estima que la infertilidad afecta aproximadamente un 15% de la población en edad fértil⁴.

Por su parte, el hipotiroidismo se ha asociado a función ovárica alterada, irregularidades menstruales, subfertilidad y mayores tasas de pérdidas prematuras⁴. El objetivo de este resumen basado en la literatura es identificar los mecanismos fisiopatológicos que explican la infertilidad femenina en mujeres hipotiroideas.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica por medio de la base de datos PubMed, utilizando el sistema de búsqueda MESH con los siguientes términos: "(("Hypothyroidism"[Mesh]) AND "Infertility"[Mesh]) AND "physiopathology" [Subheading]).

Seleccionamos artículos que hablaran exclusivamente de infertilidad femenina, e incluimos mujeres con hipotiroidismo clínico, hipotiroidismo subclínico o que fueran eutiroideas con presencia de anticuerpos anti-TPO (+).

Resultados

A partir de toda la literatura disponible, clasificamos los mecanismos fisiopatológicos que explicaría la relación entre hipotiroidismo e infertilidad femenina en tres grandes grupos: 1) deficiencia de hormonas tiroideas T3 y T4; 2) hiperprolactinemia secundaria al hipotiroidismo; 3) presencia de anticuerpos anti-TPO.

Discusión

1. Deficiencia hormonas tiroideas T3 y T4

1.1 Foliculogénesis y ovulación

Se ha demostrado la presencia de receptores de hormonas tiroideas, transportadores para éstas y de yodinasas en los ovarios, sugiriendo una función reguladora de estas hormonas a nivel reproductor⁵. T3 cumple un rol fundamental durante la foliculogénesis, actuando como un amplificador biológico de la acción de FSH sobre las células de la granulosa durante la fase folicular⁵. La FSH se encarga del crecimiento y preservación de estas células, y en conjunto con T3, activan la vía PI3K/Akt, anti-apoptótica y pro-proliferativa, y por otro lado, aumentan la expresión de CYP51, enzima encargada de la esteroidogénesis necesaria para la foliculogénesis⁶. Esto indica que bajos niveles de hormonas tiroideas, como ocurre en el caso de hipotiroidismo clínico, pueden alterar el proceso

madurativo de los folículos ováricos, dificultando la ovulación y produciéndose oligomenorrea la que se explica tanto por la disfunción de la foliculogénesis como por la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. En la foliculogénesis las células de la granulosa secretan estrógenos que ejercen un feedback positivo sobre el hipotálamo e hipófisis justo antes de la ovulación, incrementando la liberación de FSH y LH desde la adenohipófisis, y siendo la LH primordial para la liberación del ovocito desde el folículo⁷. Al no producirse este peak de LH por falta de feedback positivo ocurre anovulación y consecuente oligomenorrea en la mujer hipotiroidea, con menores chances de quedar embarazada.

En la fase post-ovulatoria, se ha visto en modelos experimentales con ratas que la presencia de hipotiroidismo aumenta los niveles de estrógeno post-ovulación llevando a irregularidades cíclicas⁵. En condiciones normales, T3 regula de forma inhibitoria los niveles de mRNA de CYP19 en las células de la granulosa, limitando la conversión de andrógenos en estrógeno según corresponda⁸. Bajos niveles de T3 aumentan la expresión de CYP19 y se producen altos niveles de estrógenos, incluso en la fase lútea, lo cual favorece la sobrevivencia del cuerpo lúteo⁸. Este efecto sólo es perjudicial si no hay fecundación, ya que, en caso de haberla, el cuerpo lúteo mantiene el embarazo hasta que la placenta madure⁹. Sin embargo, al no haber fecundación, el cuerpo lúteo seguirá secretando progesterona y aumentará el feedback negativo sobre el hipotálamo y la hipófisis prolongando la fase lútea por más tiempo, extendiendo la duración del ciclo menstrual de la mujer y distanciando las ovulaciones⁷.

1.2 Implantación

La implantación es el contacto directo entre el embrión y una interfase materna receptiva, adecuadamente revestida e inhibida inmunológicamente para no rechazar al embrión. En ambos procesos son claves niveles adecuados de progesterona⁵. El endometrio expresa de yodinasas y receptores de hormonas tiroideas⁵. Un estudio in vitro mostró que T4 combinada con insulina y gonadotropinas eleva la producción de progesterona en las células de granulosa humana⁵ por lo que bajos niveles de T4 producirían menores concentraciones de progesterona, afectando negativamente la implantación.

1.3 Placentación

La placentación es la migración de vellosidades trofoblásticas a las arterias espiraladas maternas⁵. La placenta expresa los tres tipos de de yodinasas¹⁰ y también receptores tiroideos, por lo que respondería a T3^{11,12}. Las moléculas de adhesión celular, metaloproteinasas (MMP-2 y MMP-3), inhibidores tisulares de metaloproteinasas, fibronectina e integrina $\alpha 5\beta 1$ son fundamentales en la placentación⁵. T3 aumenta la expresión de MMP-2, MMP-3, fibronectina fetal e integrina $\alpha 5\beta 1$ en las vellosidades trofoblásticas placentarias, por lo que regularía la invasión de las vellosidades trofoblásticas⁵. Se ha demostrado que T3 estimula la expresión y liberación de lactógeno placentario en trofoblastos humanos en cultivo⁵ el que aumenta el suministro de glucosa al feto. Por su parte, T4

aumenta el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en los trofoblastos y la altura del epitelio trofoblástico⁴. En síntesis, T3 y T4 aumentan los factores pro-placentacionales por lo que su deficiencia podría significar una mayor tasa de pérdidas asintomáticas (fecundación sin implantación) y/o abortos.

2. Hiperprolactinemia secundaria a hipotiroidismo

El 25% de los pacientes con hipotiroidismo presenta hiperprolactinemia¹ la que altera la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) lo que se asocia a alteraciones de la fase lútea, anovulación y amenorrea¹³ ya sea por 1) aumento de la secreción hipotalámica de TRH, que estimula la secreción de PRL 2) clearance disminuido de PRL 3) menor sensibilidad de los lactotrofos a la dopamina 4) mayor producción de PRL al faltar inhibición de las mismas hormonas tiroideas¹⁴.

2.1 Hipogonadismo hipogonadotropo

La hiperprolactinemia induce hipogonadismo hipogonadotrópico al inhibir la secreción de kisspentina lo que, a su vez, inhibiría la pulsatilidad de GnRH determinando que la adenohipófisis libere menos FSH y LH, alterando así la secreción ovárica de estrógenos y progesterona¹.

2.2 Insuficiencia de la fase lútea

La insuficiencia lútea es la maduración inadecuada del endometrio glandular y/o estromal por bajos niveles de progesterona¹⁵ siendo una de las causas de falla de implantación y pérdidas prematuras¹⁶. La pulsatilidad de GnRH es esencial para la función ovárica normal y la apropiada función del cuerpo lúteo. Cerca de la mitad de las deficiencias lúteas se deben a pulsatilidad alterada de GnRH¹⁶.

3. Presencia de anticuerpos anti-tpo

La causa más prevalente de disfunción tiroidea en mujeres en edad reproductiva es la autoinmunidad. La mayoría de las mujeres con anticuerpos anti-TPO es eutiroidea, a pesar de lo cual, pueden presentar problemas de fertilidad. Algunos estudios han asociado a los anti TPO a subfertilidad independientemente de los niveles de hormonas tiroideas⁵.

Los anti-TPO pueden encontrarse en el fluido folicular y traspasar la placenta. Sin embargo, la expresión de RNAm de TPO es ausente o baja en el endometrio, útero y placenta. Por esto, un efecto directo de anti-TPO sobre estos tejidos es poco probable⁴. Dado que la TPO no se expone al sistema inmune por su ubicación apical en el tirocito y comparte similitudes estructurales con otras proteínas en contacto con el sistema inmune, como la mieloperoxidasa (MPO) los anti-TPO podrían realmente dirigirse contra MPO⁵. Además, en algunas pacientes se ha encontrado reacción sérica cruzada entre MPO y TPO¹⁷. Por otra parte, el útero expresa genes con dominio MPO como PTGS2 que codifica para la enzima prostaglandina endoperoxidasa sintasa que cataliza la síntesis de prostaglandina¹⁸. Niveles endometriales bajos de prostaglandinas conducirían a una menor receptividad endometrial al retrasar la ventana de implantación¹⁹. Los anti-TPO atacarían a PTGS2 por la similitud estructural entre TPO y PTGS2, con mayor probabilidad de falla de implantación

por bajos niveles de prostaglandinas⁴. En síntesis, se puede especular que los anti-TPO están realmente dirigidos contra otras moléculas estructuralmente similares a la TPO como MPO o PTGS que sí se expresan en el útero, aunque no hay evidencia contundente que confirme esta hipótesis.

Aspectos controversiales

En primer lugar, la mayoría de estos hallazgos se basan en estudios *in vitro*, en cultivos celulares o en ratones, lo que impide extrapolarlos con certeza a humanos. En segundo lugar, hacen falta estudios de intervención clínica que permitan determinar si la suplementación de hormona tiroidea mejora la fertilidad en mujeres con hipotiroidismo. En tercer lugar, está en duda el real beneficio de tratar con Levotiroxina a mujeres eutiroideas TPO (+). En este sentido, administrar hormonas tiroideas a estas mujeres puede inducir un hipertiroidismo farmacológico por sobretratamiento que también es perjudicial. Sumado a lo anterior, se debe considerar que tampoco se tiene certeza que los "valores normales" de hormonas tiroideas en embarazadas sean realmente "normales".

Conclusiones

En síntesis, los mecanismos fisiopatológicos que explicarían la infertilidad en mujeres hipotiroideas con déficit de hormonas tiroideas (T3 y T4) involucrarían alteraciones en la foliculogénesis, ovulación, implantación y placentación y son los siguientes: 1) Foliculogénesis y ovulación: en la fase preovulatoria, bajos niveles de T3 producen menor amplificación biológica de FSH por lo que disminuye tanto la proliferación folicular como la síntesis de estrógenos, por lo que no se produce el feedback positivo necesario que genera el peak de LH gatillante de la ovulación. En la fase post-ovulatoria, los bajos niveles de T3 desinhiben a CYP19 por lo que aumenta la concentración de estrógenos, prolongándose la fase lútea, lo que genera ciclos menstruales irregulares. Por su parte, la hiperprolactinemia produciría hipogonadismo hipogonadotropo al alterar la pulsatilidad de GnRH, alterando el funcionamiento ovárico. Los bajos niveles de progesterona generarían un endometrio poco desarrollado, ocurriendo insuficiencia lútea 2) Implantación: bajos niveles de T4 producirían bajos niveles de progesterona lo que afectaría negativamente la implantación al haber menor revestimiento endometrial y menor inhibición de la respuesta inmune materna 3) Placentación: bajos niveles de T3 disminuirían la expresión de moléculas de invasión en las vellosidades trofoblásticas con un menor éxito de placentación. También disminuirían los niveles de lactógeno placentario con menor aporte de glucosa al feto lo que se asociaría a mayor tasa de pérdidas prematuras. Es importante recalcar que estos hallazgos surgen de estudios con modelos animales o *in vitro* por lo que su extrapolación a seres humanos es directa, por esto, hacen falta estudios clínicos en humanos.

Los anticuerpos anti-TPO podrían estar dirigidos realmente contra MPO y SGTP2 lo que explicaría la infertilidad en mujeres eutiroideas TPO (+). Sin embargo, esto no está demostrado. Se hace necesario contar con estudios de intervención terapéutica para analizar la eficacia de administrar hormonas tiroideas a

ARTÍCULO DE REVISIÓN

mujeres eutiroideas TPO (+) pues podrían sufrir hipertiroidismo farmacológico. También es necesario estudiar cuáles son los niveles de hormonas tiroideas normales en embarazadas para saber cuándo y cómo tratar a mujeres embarazadas con hipotiroidismo. Todo lo anterior permitirá al clínico entregar un tratamiento adecuado a esta condición que afecta a muchas mujeres que desean concebir hijos y cuya dificultad produce stress emocional tanto a ella como a su pareja al no poder formar una familia con hijos.

Agradecimientos. Este artículo de revisión fue elaborado con el apoyo de la Dra. Flavia Nilo, Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Referencias

1. Arteaga, E. *Endocrinología clínica*. 2ª ed. Santiago: Editorial Mediterráneo, 2018.
2. Ministerio de Salud de Chile, 2018. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Segunda entrega de resultados. Hallado en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/01/2-Resultados-ENS_MINSAL_31_01_2018.pdf. Acceso el 16 de junio de 2019.
3. World Health Organization. (2016). *Infertility definitions and terminology*. Hallado en: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en>. Acceso el 16 de junio de 2019.
4. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile, Lampert MP (2018). Acceso a Tratamientos para la Infertilidad en Chile, España, Estados Unidos. Hallado en: https://www.bcn.cl/obtienearchivo?id=repositorio/10221/26682/1/BCN_reproduccion_asistida_Chile_Espana_EE.UU_Final.pdf. Acceso el 16 de junio de 2019.
5. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Human Reproduction Update*. 2015; 21(3): 378-387.
6. Liu J, Tian Y, Ding Y, Heng D, Xu K, Liu W, et al. Role of CYP51 in the Regulation of T 3 and FSH-Induced Steroidogenesis in Female Mice. *Endocrinology*. 2017; 158(11): 3974-3987.
7. Messinis IE. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. *Human Reproduction Update*. 2006; 12(5): 557-571.
8. Hatsuta M. Effect of Thyroid Hormone on CYP19 Expression in Ovarian Granulosa Cells From Gonadotropin-Treated Immature Rats. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2004; 94(4): 420-425.
9. Rowan K, Meagher S, Teoh M, Vollenhoven, B, Choong S, & Tong S. Corpus luteum across the first trimester: size and laterality as observed by ultrasound. *Fertility and Sterility*. 2008; 90(5): 1844-1847.
10. Koopdonk-Kool JM, de Vijlder JJ, Veenboer GJ, Ris-Stalpers C, Kok JH, Vulmsa T, et al. Type II and type III deiodinase activity in human placenta as a function of gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jun; 81(6): 2154-2158.
11. Mukku VR, Kirkland JL, Hardy M, Stancel GM. Evidence for thyroid hormone receptors in uterine nuclei. *Metabolism*, 1983; 32(2): 142-145.
12. Maruo T, Hiramatsu S, Otani T, Hayashi M, Mochizuki M. Increase in the expression of thyroid hormone receptors in porcine granulosa cells early in follicular maturation. *Acta Endocrinol*. 1992; 127(2): 152-160.
13. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definición y causas de la infertilidad. *Revista colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 2003; 54(4): 227-248.
14. Carranza S. Frecuencia de tirotopina elevada en mujeres. *Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguro Social*. 2017; 55(1): 53-57.
15. Jefferson L. Insuficiencia de la fase lútea en infertilidad. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 1993; 39(14): 12-15. Hallado en: <http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/1346/1298>.
16. Shah D, Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013; 17(1): 44.
17. McLachlan SM, Rapoport B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid*. 2007 Oct; 17(10): 939-948.
18. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med*. 2012 Dec; 18(12): 1754-1767.
19. Achache H, Tsafirir A, Prus D, Reich R, Revel A. Defective endometrial prostaglandin synthesis identified in patients with repeated implantation failure undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2010; 94(4): 1271-1278.

Metástasis cervical de cáncer papilar oculto de tiroides. Reporte de casos

Santiago Dardanelliⁱ ORCID: 0000-0002-0885-3724

Carolina Guarneriⁱⁱ ORCID: 0000-0001-7680-6164

Patricia Lópezⁱ ORCID: 0000-0003-0951-6831

Ulises Paradaⁱ ORCID: 0000-0002-5451-1426

Luis Cazabánⁱ ORCID: 0000-0001-7251-8077

Cervical metastasis from occult papillary thyroid cancer. Case report

Resumen: El microcarcinoma papilar de tiroides es definido como un tumor de un cm o menos de diámetro mayor. La mayoría permanecen ocultos clínicamente, siendo un hallazgo en autopsias hasta en 36%. La presentación oculta ocurre hasta en un 10 a 26% de todas las neoplasias malignas de tiroides y se define como la presencia de ganglios metastásicos de carcinoma papilar de tiroides en ausencia de lesión primitiva tiroidea evidente durante la exploración clínica y ecográfica. El objetivo de este trabajo es el reporte de dos casos donde el diagnóstico de cáncer de tiroides se realizó a través de su presentación metastásica cervical, siendo el estudio anatomopatológico de la pieza de resección quirúrgica el que devela la presencia de un microcarcinoma papilar. Si bien el tratamiento de estas lesiones es controversial, existen elementos que sellan la necesidad de resolución quirúrgica. En el debut metastásico ganglionar cervical, está indicada la tiroidectomía total con el vaciamiento ganglionar cervical radical modificado ipsilateral y central. El radioyodo postquirúrgico será empleado en forma complementaria ante la persistencia, recurrencia o elementos de alto riesgo.

Palabras clave: Adenopatía cervical; Cáncer de tiroides; Carcinoma micropapilar de tiroides; Metástasis ganglionar.

1. Clínica Quirúrgica "A". Hospital de Clínicas. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

*Correspondencia:
Carolina Guarneri
Calle 1 entre 3 y 4. M385 S10 Villa
Argentina, Canelones. Uruguay.
carolaguarneri@gmail.com

Abstract: Papillary thyroid microcarcinoma is defined as a tumor one cm or less in diameter. Most remain clinically hidden, being an autopsy finding in up to 36%. Occult presentation occurs in up to 10% to 26% of all thyroid malignancies and is defined as the presence of metastatic nodes from papillary thyroid carcinoma in the absence of a primitive thyroid lesion evident on clinical and ultrasound examination. The objective of this work is the report of two cases where the diagnosis of thyroid cancer was made through its cervical metastatic presentation, being the pathological study of the surgical resection specimen that reveals the presence of a papillary microcarcinoma. Although the treatment of these lesions is controversial, there are elements that seal the need for surgical resolution. In cervical lymph node metastatic debut, total thyroidectomy with modified ipsilateral and central radical cervical lymph node dissection is indicated. Post-surgical radiation iodine will be used in a complementary way in the event of persistence, recurrence or high-risk elements.
Keywords: Cervical adenopathy; Lymph node metastasis; Micropapillary thyroid carcinoma; Thyroid cancer.

Recibido: 03-10-2021
Aceptado: 29-12-2021

CASO CLÍNICO

Introducción

El carcinoma papilar (CP) de tiroides es el tumor tiroideo más frecuente. En los últimos años se ha reportado un incremento marcado de su incidencia a expensas de los microcarcinomas, hecho que responde al desarrollo y avance en la ultrasonografía de cuello¹.

El microcarcinoma papilar de tiroides (MCPT) es definido como un tumor de un cm o menos de diámetro mayor. La mayoría de los MCPT permanecen ocultos clínicamente, siendo un hallazgo en autopsias hasta en 36%. La presentación oculta ocurre hasta en un 10 a 26% de todas las neoplasias malignas de tiroides² y se define como la presencia de ganglios metastásicos de carcinoma papilar de tiroides en ausencia de lesión primitiva tiroidea evidente durante la exploración clínica y ecográfica.

Presentan multifocalidad hasta en un 30-40%, comprometiendo ambos lóbulos tiroideos hasta en un 20%.

La multifocalidad y la presencia de adenopatías secundarias regionales aumentan significativamente el riesgo de recurrencia y de metástasis a distancia. La invasión vascular y las metástasis a distancia son infrecuentes³.

El objetivo de este trabajo es el reporte de dos casos donde el diagnóstico de cáncer de tiroides se realizó a través de su presentación metastásica cervical, siendo el estudio anatomopatológico de la pieza de resección quirúrgica el que devela la presencia de un MCPT.

Casos clínicos

CASO 1: varón, 35 años. Con antecedentes de acromegalia, hipopituitarismo, tabaquista. Sin antecedentes de radiación en cara o cuello ni antecedentes familiares de cáncer de tiroides. Tiroides multinodular diagnosticado hace 7 años. Consulta por tumoración cervical de meses de evolución. Del examen se destaca glándula tiroides palpable sin nódulos dominantes, adenopatía yugulo carotídea baja izquierda, de consistencia aumentada, no adherida a planos, indolora, de unos 30 a 40mm aproximadamente. La ecografía informa tiroides con múltiples nódulos pequeños a derecha e izquierda sin elementos de sospecha. Se destaca nódulo sólido hipoecogénico con vascularización central y periférica, mal delimitado, de 15 x 11 x 9 mm en lóbulo inferior derecho y otro de similares características con microcalcificaciones, de 10 x 10 x 7 mm en lóbulo superior izquierdo. Adenopatía yugulo carotídea baja a izquierda de 35 x 28 x 35 mm con pérdida del hilio graso, de bordes irregulares. Se realiza punción aspiración con aguja fina (PAAF) con lavado de tiroglobulina de la adenopatía sospechosa, la cual informa células tiroideas con tiroglobulina por lavado >500 ng/ml. PAAF de nódulos sólidos sin malignidad. En suma: adenopatía metastásica de carcinoma tiroideo bien diferenciado.

Se realiza tiroidectomía total con vaciamiento cervical central y lateral modificado izquierdo sin incidentes. Informe anatomopatológico: microcarcinoma papilar de 7 mm, con patrón convencional y ganglio linfático con macrometástasis quística del papilar, de 41 mm de eje mayor (en el grupo III) y dos micrometástasis del vaciamiento recurrencial. Se realizó

radioyodo adyuvante con control posterior. Actualmente sin evidencia clínica o bioquímica de enfermedad activa.

CASO 2: mujer, 41 años. Ex tabaquista. Sin antecedentes de radiación en cara o cuello ni antecedentes familiares de cáncer de tiroides. Valorada por tumoración de cuello de tres meses de evolución sin otra sintomatología. Al examen se destaca adenopatía yugulo carotídea derecha de 3 cm de diámetro, firme, sin adherencia a planos e indolora. Se realiza ecografía que no evidencia imágenes nodulares ni aumento de tamaño de la tiroides. Adenopatía cervical a derecha de cortical engrosada, con microcalcificaciones, de 32 x 30 x 27 mm. Se realiza PAAF de la misma informándose células tiroideas. Con planteo de cáncer papilar de tiroides se realiza tiroidectomía total más vaciamiento cervical central y lateral radical modificado. La anatomía patológica definitiva informa microcarcinoma papilar convencional de 4 mm de diámetro mayor. Macro y micro metástasis en ganglios yugulo carotídeos (grupo II b, III y IV). Se realizó radioyodo adyuvante con control posterior. Actualmente sin evidencia clínica o bioquímica de enfermedad activa.

Discusión

En 1948, Wozencraft et al introdujeron el término "carcinoma oculto de tiroides", haciendo referencia a la aparición de metástasis cervical de cáncer de tiroides en pacientes sin patología palpable. Con el paso del tiempo esas lesiones no palpables se definieron como aquellas cuya extensión máxima no supera los 10 mm, quedando bajo el nombre de MCPT. Representan alrededor del 35% - 70% de todos los casos de carcinoma papilar de tiroides, aumentando su incidencia en las últimas décadas. Este tipo de lesión se caracteriza por ser de crecimiento lento, de buen pronóstico y por presentar recurrencia locoregional en un 30%-60% de los casos.

Del punto de vista molecular en los MCPT se destaca la activación patológica de la ruta MAPcinasa, que obedece a dos mecanismos: la mutación del gen BRAF y los reordenamientos del gen RET. La mutación B-RAF es la alteración más común detectada en el 90% de los pacientes con esta neoplasia, guardando estrecha relación con la agresividad.

Se describen como factores pronósticos independientes para la recurrencia en el MCPT el sexo femenino, el tamaño tumoral >5 mm, la presencia de metástasis ganglionar y la multifocalidad. En el 75% de los pacientes con enfermedad recurrente hay compromiso ganglionar cervical al momento diagnóstico.

Por tanto se considera de bajo riesgo cuando no se evidencian en su histología multifocalidad, invasión extratiroidea y ni metástasis cervical central⁴.

La adenopatía cervical como única presentación del carcinoma de tiroides metastásico ha sido reportada hasta en un 13,4% por algunas series⁵. Hasta un 25% de los pacientes con metástasis cervicales en el contexto de cáncer de tiroides pueden tener imágenes tiroideas normales.

Los elementos ecográficos que orientan a malignidad en una adenopatía incluyen: aumento de tamaño, forma

ovalada, contornos mal definidos, ausencia de hilio ecogénico, cortical engrosada, microcalcificaciones, áreas quísticas e hipervascularidad. Los cambios quísticos en los ganglios linfáticos cervicales de etiología maligna son muy raros y suelen tener su origen en tumores metastáticos provenientes principalmente de carcinomas de la región oro-naso-faríngea, del tiroides y glándulas salivares.

La sensibilidad para evaluar las adenopatías por ultrasonografía es del 97%, con una especificidad menor. El uso de PAAF en la práctica clínica actual ha resultado en una elevada tasa de diagnóstico, que puede alcanzar un valor predictivo positivo del 97%-99%. La presencia de tiroglobulina en el fluido de la punción sella el diagnóstico.

Según el sistema de estratificación de riesgo de la ATA (modificado el 2015), la presencia de metástasis ganglionar puede conferir riesgo bajo si no hay linfonodos (N) comprometidos, N0 clínico o N1 con menos de 5 ganglios con micrometástasis (<0,2 en la dimensión más larga); riesgo intermedio si estamos ante la presencia de N1 clínico, o N1 con más de 5 ganglios con metástasis <3 cm en la dimensión más larga; o alto riesgo si tienen N1 clínico con cualquier ganglio linfático metastático >3 cm.

Existe controversia sobre el manejo adecuado. La guía de la American Thyroid Association (ATA) desaconseja en su última revisión realizar PAAF en nódulos menores de 1 cm. También proponen que pacientes con bajo riesgo, con nódulos intra-tiroideos pequeños, unifocales, sin antecedentes de radiación en cabeza y cuello, ni antecedentes familiares de neoplasias tiroideas y sin metástasis ganglionar cervical, realizar lobectomía. Si el paciente no cumple los requisitos ya mencionados se sugiere la tiroidectomía total. En pacientes con metástasis ganglionar cervical clínicamente positivos se sugiere la tiroidectomía con vaciamiento cervical. Se ha demostrado que la terapia adyuvante con yodo radiactivo mejora la supervivencia a largo plazo y la recidiva locorregional en pacientes clasificados dentro del grupo de alto riesgo y en pacientes con remanente de enfermedad estructural y bioquímica.

Los casos presentados en este reporte reflejan una forma infrecuente de presentación del MCPT. Se trata de pacientes jóvenes, ambos con adenopatías palpables cervicales, de corta evolución sin otras lesiones clínicamente evidentes. Si bien en uno de los casos se destaca la presencia de un tiroides multinodular, la punción de los nódulos que conferirían sospecha

descartó malignidad, de hecho, la lesión no fue informada por ecografía siendo su diagnóstico de resorte histológico en la pieza en diferido.

El tratamiento quirúrgico instaurado fue la tiroidectomía total con vaciamiento cervical central y lateral modificado. Ambos casos fueron catalogados como de riesgo alto, por presentar uno de ellos macrometástasis, teniendo los dos pacientes ganglios comprometidos mayores a un cm de diámetro mayor, hecho que marcó la necesidad de complementar el tratamiento con radioyodo.

Conclusión

La presentación de un MCPT con metástasis ganglionares cervicales es una entidad rara. Los reportes en la bibliografía son limitados.

La punción citológica de una adenopatía sospechosa debe ser realizada, así como la determinación de tiroglobulina si está disponible.

Si bien el tratamiento del MCPT es controversial, existen elementos que sellan la necesidad de resolución quirúrgica. En el debut metastático ganglionar cervical, está indicada la tiroidectomía total con el vaciamiento ganglionar cervical radical modificado ipsilateral y central. El radioyodo postquirúrgico será empleado en forma complementaria ante la persistencia, recurrencia o elementos de alto riesgo.

En general el pronóstico y la sobrevida de estos pacientes es favorable, siendo su seguimiento pautado según el riesgo de recurrencia establecido por las guías.

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Referencias

1. Tastekin E, Can N, Ayturk S, Celik M, Ustun F, Guldiken S, et al. Clinically undetectable occult thyroid papillary carcinoma presenting with cervical lymph node metastasis. *Acta Endocrinol* 2016; 12(1): 72-76.
2. Coleman S, Smith J, Burke B, Day T, Page R, Netterville J. Long-Standing Lateral Neck Mass as the initial manifestation of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Laryngoscope* 2000; 110(2): 204-204.
3. Monteros Alvi M, Gonorazky S, Virgili E, Soler G, Fernández M, Van Cauwlaert L. Microcarcinomas papilares de tiroides no incidentales. *Medicina (B. Aires)* 2008; 68: 139-14.
4. Yuan J, Li J, Chen X, Lin X, Du J, Zhao G, et al. Identification of risk factors of central lymph node metastasis and evaluation of the effect of prophylactic central neck dissection on migration of staging and risk stratification in patients with clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma. *Bull Cancer*. 2017; 104: 516-523.
5. Singh A, Butuc R, Lopez R. Metastatic papillary thyroid carcinoma with absence of tumor focus in thyroid gland. *Am J Case Rep*. 2013; 14: 73-75.

Dios ha resucitado en el móvil

José Carlos Bermejo^{1*}

God has risen on the mobile phone

Si Dios había muerto, como habrían confirmado Nietzsche y demás maestros de la sospecha, ahora ha vuelto a resucitar. Se llama "Inteligencia artificial" y tiene el poder de dar vida a los muertos. Durante toda la historia de la humanidad hemos cultivado ilusiones de retorno, de vida post-mortem. Las religiones han promovido la dimensión espiritual, el consuelo psicológico derivado, la dimensión social y ritual, las motivaciones al bien a partir de la culpa generada por la hipótesis de no llegar a conseguir esta nueva forma de vida inmortal. Hoy es el mundo digital el que nos ofrece una reconstrucción de los seres queridos para apaciguar la angustia existencial generada por el gran misterio de la condición humana: la muerte.

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

*Correspondencia:
info@josecarlosbermejo.es

"Ahora mismo vuelvo" es el primer episodio de la segunda temporada de la serie de ciencia ficción distópica Black Mirror. Fue escrito por el creador de la serie Charlie Brooker. Dirigido por Owen Harris se estrenó el 11 de febrero de 2013.

"Ahora mismo vuelvo"

Esta es la trama del episodio: Ash vive enganchado a las redes sociales. Constantemente interactúa, graba, comenta lo que ocurre. Cuando fallece en un accidente de coche, su pareja, Martha, queda devastada. Cuando descubre que está embarazada, eso no aliviará el dolor por la pérdida. Sin embargo, desarrollos tecnológicos le abrirán una puerta inesperada. Un software de última generación permite que hable con Ash (o con una simulación de él) que se nutre de la cantidad de vestigios que ha ido dejando en internet. La simulación es tan real que poco a poco Martha se va enganchando a estar constantemente conversando con ese Ash virtual. Y cuando se le plantea la posibilidad de dar un paso más, y crear un androide con los rasgos y memoria del fallecido, no dudará en aceptarlo. Así, Martha tendrá una copia androide de su pareja Ash, gracias a esta "resucitación virtual".

La inteligencia artificial y los simuladores humanos son algo que lentamente va introduciéndose en nuestro contexto. La forma de conjugar la tecnología, los desarrollos futuristas y los escenarios plausibles junto con las grandes cuestiones de la existencia -el duelo y la muerte- hacen de este episodio una provocación de rabiosa actualidad, vital para reflexionar sobre el duelo y la esperanza.

Se plantean algunas cuestiones desasosegantes del panorama actual, en concreto la cantidad de datos que vamos dejando desperdigados por las redes, capaces de reconstruir "un ser" a imagen y semejanza de nosotros mismos por la elaboración de toda esta información hecha de huellas en forma de conversaciones, imágenes, reacciones... Internet no olvida. Todo queda ahí. No habiendo olvido digital, puede "darse vida" a un pasado integrado en un presente con forma similar a quienes somos.

El episodio “Ahora mismo vuelvo” muestra cómo hay un momento en que Martha parece preferir esa presencia virtual de Ash a las relaciones reales con personas de su entorno. La “persona construida virtualmente”, digamos “resucitada”, no contiene los límites de la fragilidad, vulnerabilidad y libertad, de modo que se convierte en un esclavo. En una sociedad que está volcada al mundo digital, nos planteamos también cuánto efectivamente esto esté favorecido porque en él podemos controlar al otro minimizando su dimensión negativa y limitada, y en parte, su libertad.

Duelo y mundo digital

Si ya nos habíamos percatado de las posibilidades que están a nuestro alcance con los códigos QR en las lápidas que permiten ser escaneados y pronunciar la mágica frase “Lázaro, sal fuera”, consiguiendo en nuestro móvil una colección de fotos, audios, sonidos, etc., que dan vida al ser perdido, si ya éramos conscientes de los millones de perfiles de facebook vivos en la red, pertenecientes a personas fallecidas, o “resucitados” por los sistemas o los supervivientes... ahora nos damos cuenta del poder de “dar vida a los muertos” para evitar atravesar el duelo.

Uno de los temas que trata el capítulo “Ahora mismo vuelvo” es precisamente el del dolor del duelo. En un intento exasperado por evadirse del sufrimiento de la pérdida, Martha, gracias a su amiga que se lo cuenta, hace que la tecnología digital “resucite” a Ash y en una primera fase lo tenga accesible a través del móvil y el ordenador, y en una segunda fase, en forma de un androide que pareciera inspirado en el “cuerpo espiritual” con que San Pablo describía la resurrección cristiana.

Pero no hay evasión posible, parece ser la conclusión de esta historia. No hay sucedáneos para las personas que puedan llenar el hueco de su ausencia. Y ante determinadas experiencias, no queda otra que aceptarlas, integrar el dolor y seguir adelante. Lo contrario es quedar atascados sin poder pasar página alguna.

El mundo digital nos presenta múltiples novedades en relación al duelo. Algunos estudios dicen que todos estos aspectos constituyen una dificultad (“una pulga”, hemos escrito nosotros), un factor que aumenta la vulnerabilidad al duelo complicado. Las ilusiones de resucitación abren paso a

la negación de la radicalidad y del drama de la irreversibilidad de la muerte.

La muerte de la esperanza

La humanidad ha intentado, durante toda la historia, afrontar el fatal destino de la muerte a través del dinamismo de la esperanza. Ahora bien, la esperanza es como la sangre, imprescindible para vivir estando en circulación. La esperanza nos permite apoyarnos –como ancla– en la pena, agarrarnos en el vacío, lanzar el deseo de lo más hondo del corazón a un futuro que realice lo anhelado transformando el presente en algo soportable.

Unamuno decía: “¿No será la absoluta y perfecta felicidad eterna una eterna esperanza que de realizarse moriría? ¿Se puede ser feliz sin esperanza? Esperanza, esperanza siempre”.

Cuando en la serie de Black Mirror, en el episodio “Ahora mismo vuelvo” encontramos la esperanza de Martha de volver a tener a Ash cumplida (aunque en forma de androide), se convierte en más insoportable que la misma ausencia. El duelo tiene que ser duelo y la resucitación no mata el dolor. Martha deseará el suicidio del resucitado Ash para liberarse de un ser que no sufre, no tiene libertad ni límites, que no muere. La resucitación del muerto se convierte en algo más cruel que el mismo dolor de la muerte. La resucitación del ser querido, mata la esperanza y sin esperanza, la vida es insoportable.

“¿Qué hace que seas tú?” le pregunta Martha al androide Ash. Y la respuesta de ser la combinación del rastro digital, es frustrante. Es un ser construido a partir de patrones del pasado, sin libertad en el presente, sin incertidumbre hacia el futuro. Nos hace ser quienes somos también ser finitos, nuestra condición mortal. Vale la pena vivir y el amor tiene sentido también porque se lo da el mismo límite de la muerte.

Para que el amor a los seres queridos que perdemos sea inmortal, la esperanza tiene que ser mortal o, al menos, no verse satisfecha para ser tal.

La esperanza tiene permiso para seguir soñando, proyectando, anhelando, comprometiendo, pero no para ver realizados sus deseos en el duelo porque así, también ella moriría.

La antropología tiene tarea pendiente en los tiempos que corren ante los desafíos de las tecnologías digitales.

Comentario de Literatura destacada

Preinfección, niveles de 25 hidroxivitamina D3 y su asociación con la severidad de enfermedad por COVID-19

Francisco Pérez B¹, Gabriel Cavada Ch².

Dror AA, Morozov N, Daoud A, et al. Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness. PLOS ONE 2022, Feb3; 17 (2): e0263069

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

Probablemente, la temática de vitamina D y respuesta inmunológica durante la pandemia ha sido una de las más resaltadas y comentadas en los dos últimos años.

Recientemente, durante febrero de 2022 se publicó en la revista PLOS ONE este estudio israelí que recopiló datos provenientes de 253 personas ingresadas a diferentes hospitales (previo a la disponibilidad de la vacuna) y realizaron un seguimiento relacionado a la gravedad de los desenlaces. El estudio mostró que aquellos pacientes con déficit de vitamina D desarrollaban un mayor número de episodios considerados graves o críticos de COVID-19.

El análisis de los datos sugirió que aquellos pacientes que presentaban déficit de esta vitamina, tenían 14 veces más probabilidades de sufrir complicaciones graves por COVID-19. Justamente aquellos pacientes que finalmente requieren de un ventilador mecánico, los que desarrollan un shock séptico e insuficiencia respiratoria.

Los pacientes con déficit de vitamina D tenían una probabilidad significativamente mayor de fallecimiento debido a causas de infecciones severas, un 25,6% de mortalidad, comparado con el grupo de pacientes con suficiencia de vitamina D en cuyo caso este valor sólo alcanzó un 2,3%.

Sin embargo, hay que resaltar que la utilidad de la vitamina D como tratamiento en el contexto COVID-19 muestra también resultados contradictorios en la literatura. En 2021 una publicación similar en Nutr J. no encontró estas asociaciones. No existe consenso en este sentido y en la literatura se han publicado artículos que incluso sugieren que los suplementos de vitamina D administrados a los pacientes hospitalizados no aportaron ningún beneficio para su recuperación.

Estas asociaciones (que no indica causalidad) serían corroborables a través de estudios controlados, alateorizados y doble ciego con suplementos antes y después de la infección.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico del artículo es adecuado y los resultados son muy interesantes. Tal vez el gráfico 2, podría haberse complementado con los Odds Ratios (OR) expresando riesgo de protección de hacer una enfermedad COVID-19 leve comparando con una enfermedad moderada, severa y crítica, esta estructura de información habría servido para evaluar la gradiente epidemiológica de un "mejor

Comentario de Literatura destacada

nivel de vitamina D” para la gravedad de la presentación de la enfermedad. Sin embargo, el artículo entrega información que pone en valor el rol de la vitamina D en el curso de la enfermedad y como estos niveles podrían jugar un rol preventivo de curso de la misma.

Referencias

1. *Chen J, Mei K, Xie L, et al. Low vitamin D levels do not aggravate COVID-19 risk or death, and vitamin D supplementation does not improve outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and GRADE assessment of cohort studies and RCTs. Nutr J. 2021; 20(1): 89.*

Instrucciones a los autores

Alcance y política editorial

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

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

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

Forma y preparación de manuscritos

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

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

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

Referencias, Tablas y Figuras

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

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

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

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

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

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

índices, especialmente si se trata 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

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

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

3.2 Resumen

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

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

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

3.3 Introducción

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

3.4 Sujetos y Material y Métodos

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

Instrucciones a los autores

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

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

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

3.5 Resultados

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

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

3.6 Discusión

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

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

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

3.7 Agradecimientos

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

3.8 Referencias

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

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

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

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

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

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

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

Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue «*et al.*». Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Luego de los nombres sigue el título completo del artículo, en su idioma original, el nombre de la revista en que apareció, abreviado según el estilo usado por el Index Medicus: año de publicación con el volumen de la revista y luego los números de la página inicial y final del artículo. Ejemplo: 11. Lam JE, Maragaño PL, López BQ, 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 [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  r bigos en orden consecutivo y coloque un título breve para cada tabla que sea explicativo de su contenido. (Título de la Tabla). Como cabeza de cada columna ponga una descripción sintética. Separe con líneas horizontales solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales; en cambio, las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas verticales. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la tabla y no en el encabezamiento. Use notas aclaratorias al pie de la tabla para todas las abreviaturas no estandarizadas que figuran

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

3.10 Figuras

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

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

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

Los gráficos creados en arte lineal son clásicamente los de barra, los de torta y los de línea. Evite el uso de gris, "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 una

Instrucciones a los autores

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

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

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

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

3.11 Unidades de medida

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

3.12 Separatas

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

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

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

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

Nueva sección

3.14 Comentario de literatura destacada

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

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

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

Abreviaciones a los autores

| 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 | 3,5,3'-triyodotironina | T3 |
| Tiroglobulina | Tg | 3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa | rT3 |
| Tirotropina | TSH | 3',5'-adenosina monofosfato cíclico | cAMP |
| Tiroxina | T4 | 17-hidroxi progesterona | 17OHP |
| Tiroxina Libre | T4L | 25-hidroxi-vitamina D2 | 25OHD2 |
| Tomografía Axial Computarizada | TAC | 25-hidroxi-ergocalciferol | 25OHD2 |
| Tuberculosis | TBC | 25-hidroxi-vitamina D3 | 25OHD3 |
| Ultravioleta | UV | 25-hidroxi-colecalciferol | 25OHD3 |
| Unidad Internacional | IU | 24,25-dihidroxi-vitamina D3 | 24,25 (OH)2 D3 |
| Valor Normal o de referencia | VN | 24,25-dihidroxi-colecalciferol | 24,25 (OH)2 D3 |
| Velocidad de Sedimentación Eritrocítica | VHS | | |
| Versus | vs | | |
| Abreviaturas de Instituciones | | | |
| American Diabetes Association | ADA | | |
| Food and Drug Administration (EEUU) | FDA | | |
| Instituto de Salud Pública (Chile) | ISP | | |
| Ministerio de Salud (Chile) | MINSAL | | |
| Nacional Institute of Health (EEUU) | NIH | | |
| Organización Mundial de la Salud | OMS | | |
| Organización Panamericana de la Salud | OPS | | |
| Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes | SOCHED | | |

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

