

Editorial

Learning Machine en Biomedicina
Francisco Pérez

Artículo Original

El Estimador de Sensibilidad Insulínica de Punto Único (SPISE) supera a marcadores antropométricos de uso rutinario en la pesquisa de riesgo cardiometabólico asociado a obesidad: Un estudio en adolescentes de la Región Metropolitana
SPISE es un buen predictor de riesgo cardiometabólico en adolescentes
Paulina Correa, Valeria de Toro, Diego Zepeda, Marta Arriaza, Raquel Burrows.

Efecto de la dieta CAF sobre la capacidad de EX4 de modular la expresión de marcadores proteicos de oxidación de ácidos grasos y termogénesis en músculo de ratones.
Cristian Jaque, Yanireth Jiménez, Francisca Muñoz, Claudio Pérez-Leighton.

Distribución demográfica de especialistas en endocrinología y diabetes, Chile 2022
Iván Solís Opazo.

Ética, Humanismo y Sociedad

Competencia narrativa
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

Aplicación de cinco métodos de aprendizaje automático para predecir el nivel de glucosa en sangre a las 52 semanas en pacientes con diabetes tipo 2
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instrucciones a los autores

Editorial

Learning Machine in Biomedicine
Francisco Pérez

Original Articles

The Single Point Insulin Sensitivity Estimator (SPISE) outperforms routine anthropometric markers in the screening of obesity-related cardiometabolic risk: A study in adolescents from the Metropolitan Region
Paulina Correa, Valeria de Toro, Diego Zepeda, Marta Arriaza, Raquel Burrows.

Effect of the CAF diet on the ability of EX4 to modulate the expression of protein markers of fatty acid oxidation and thermogenesis in mouse muscle
Cristian Jaque, Yanireth Jiménez, Francisca Muñoz, Claudio Pérez-Leighton.

Demographic Distribution of Specialists in Endocrinology and Diabetes in Chile, 2022
Iván Solís Opazo.

Ethics, Humanism and Society

Narrative Competence
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature

Implementation of five machine learning methods to predict the 52-week blood glucose level in patients with type 2 diabetes
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 2022-2024

Presidente

Dra. Francisca Ugarte P.

Past Presidente

Dr. Germán Iñiguez V.

Vicepresidente

Dra. Claudia Campusano M.

Secretaria General

Dr. René Díaz T.

Tesorera

Dra. M. Gabriela Sanzana G.

Directores

Dra. Maite Candia S. (Representante GES)

Dra. María Pía Cid R. (Representante Área Norte)

Dra. Claudia Godoy C. (Representante Pediatría)

Dr. Francisco Guarda V. (Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)

Dra. Carolina Guzmán N. (Representante Área Occidente)

Dra. Claudia Munizaga M. (Representante Área Centro-Sur)

Dra. Paulina Ormazábal L. (Representante Ciencias Fundamentales)

Dra. Carolina Sepúlveda R. (Rep. Hospitales Institucionales y Clínicas Privadas)

Dr. Jesús Véliz L. (Representante Área Oriente)

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

Invitada

Dra. Danisa Ivanovic-Zuvic S. Representante Becados

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

Comité Científico

Comité de Investigación

Comité de Ética

Comité de Socios

Comité de Docencia

Comité Página web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaria de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

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

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

Email: soched@soched.cl

www.soched.cl

Endocrinología y Diabetes

Contenido

Editorial

Learning Machine en Biomedicina
Francisco Pérez

Artículo Original

El Estimador de Sensibilidad Insulínica de Punto Único (SPISE) supera a marcadores antropométricos de uso rutinario en la pesquisa de riesgo cardiometabólico asociado a obesidad: Un estudio en adolescentes de la Región Metropolitana SPISE es un buen predictor de riesgo cardiometabólico en adolescentes
Paulina Correa, Valeria de Toro, Diego Zepeda, Marta Arriaza, Raquel Burrows.

Efecto de la dieta CAF sobre la capacidad de EX4 de modular la expresión de marcadores proteicos de oxidación de ácidos grasos y termogénesis en músculo de ratones.
Cristian Jaque, Yanireth Jiménez, Francisca Muñoz, Claudio Pérez-Leighton.

Distribución demográfica de especialistas en endocrinología y diabetes, Chile 2022
Iván Solís Opazo.

Ética, Humanismo y Sociedad

Competencia narrativa
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

Aplicación de cinco métodos de aprendizaje automático para predecir el nivel de glucosa en sangre a las 52 semanas en pacientes con diabetes tipo 2
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instrucciones a los autores

Content

37 Editorial

Learning Machine in Biomedicine
Francisco Pérez

38 Original Articles

The Single Point Insulin Sensitivity Estimator (SPISE) outperforms routine anthropometric markers in the screening of obesity-related cardiometabolic risk: A study in adolescents from the Metropolitan Region
Paulina Correa, Valeria de Toro, Diego Zepeda, Marta Arriaza, Raquel Burrows.

46 Effect of the CAF diet on the ability of EX4 to modulate the expression of protein markers of fatty acid oxidation and thermogenesis in mouse muscle
Cristian Jaque, Yanireth Jiménez, Francisca Muñoz, Claudio Pérez-Leighton.

53 Demographic Distribution of Specialists in Endocrinology and Diabetes in Chile, 2022
Iván Solís Opazo.

60 Ethics, Humanism and Society

Narrative Competence
José Carlos Bermejo

62 Comments Outstanding Literature

Implementation of five machine learning methods to predict the 52-week blood glucose level in patients with type 2 diabetes
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

64 Instructions to authors

Learning Machine en Biomedicina

Learning Machine in Biomedicine

“Machine Learning”, también descrito como inteligencia de aprendizaje automático ha sido clasificada como un subtipo de inteligencia artificial. Su característica principal es que responde a una serie de algoritmos que le permiten identificar patrones recurrentes para el análisis de muchos datos.

Este tipo de análisis asociado a patrones repetitivos, en el caso de las ciencias biomédicas, le permite predecir autónomamente ciertos modelos que pueden ser aplicados en el ámbito preventivo para algunas enfermedades.

La revolución de los últimos años en el ámbito del Big Data ha traspasado ejes que estaban radicados principalmente en las matemáticas y probabilidades, para asentarse en su posible utilización y aplicación en algunas enfermedades cuya colección de datos, generan patrones recurrentes aplicables a una población de riesgo.

Un modelo muy utilizado en graficar esta aplicación ha sido el análisis de millones de imágenes recogidas de colecciones de patologías de retina^{1,2}, llegando incluso a interpretarse a través de esta metodología la gravedad de la enfermedad y generando una recomendación con enfoque de tratamiento. Esta herramienta de inteligencia remota ha logrado una eficiencia del 95% para el diagnóstico de degeneración macular y edema macular diabético, ambas patologías causantes de ceguera irreversible.

En estos estudios se analizaron más de 200.000 imágenes de tomografías de retina que permitieron a través de inteligencia artificial optimizar el reconocimiento de patrones, identificando por separado retina, nervio óptico o córnea, para establecer a partir de aprendizaje de transferencia un patrón asociado a la frecuencia de una determinada patología. La validación de esta herramienta se comparó con el enfoque diagnóstico realizado por oftalmólogos expertos que hicieron la misma revisión. El diagnóstico realizado por inteligencia artificial frente al ojo experto tuvo una eficacia del 95%, la gran diferencia estuvo en el tiempo utilizado para realizar dicho proceso, el cual tomó 3 segundos en el caso del manejo artificial de datos.

Hay recientes avances en otras áreas como por ejemplo detección temprana de cáncer de mama, neumonías y recientemente análisis de distintos parámetros del metabolismo de glucosa, como herramienta predictiva de intolerancia a la glucosa, glucosa alterada en ayunas y diabetes.

Sin duda, el manejo de datos a gran escala en el análisis de diversos parámetros biológicos se observa con muchas expectativas y constituirá una herramienta muy potente que ayude a acortar los tiempos para realizar un diagnóstico.

Prof. Francisco Pérez
Editor Científico

Referencias

1. Jeong Y, Hong YJ, Han JH. Review of machine learning applications using retinal fundus images. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12 (1): 134.
2. Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, Lewis MA, Xia H, Zhang K. Identifying medical diagnoses and treatable disease by image-based deep learning. *Cell* 2018, 172: 1122-1131.

ARTÍCULO ORIGINAL

El Estimador de Sensibilidad Insulínica de Punto Único (SPISE) supera a marcadores antropométricos de uso rutinario en la pesquisa de riesgo cardiometabólico asociado a obesidad: Un estudio en adolescentes de la Región Metropolitana

Paulina Correa PhD¹, Valeria de Toro³, Diego Zepeda⁴, Marta Arriaza⁵, Raquel Burrows^{1,2*}.

The Single Point Insulin Sensitivity Estimator (SPISE) outperforms routine anthropometric markers in the screening of obesity-related cardiometabolic risk: A study in adolescents from the Metropolitan Region

Resumen: El Estimador de Sensibilidad a la Insulina de Punto Único (SPISE) es un biomarcador de sensibilidad a la insulina comparable al Índice de Matsuda. Se estima utilizando el IMC y los niveles de triglicéridos y HDL. El objetivo de este estudio fue comparar el rendimiento diagnóstico de SPISE con el de otros marcadores antropométricos de uso rutinario, como el IMC y la relación cintura / talla, en la pesquisa de insulinoresistencia (IR) y Síndrome Metabólico (MetS) en una muestra de 901 adolescentes de 11 a 16 años. En todos ellos se midió peso, talla, cintura, presión arterial, perfil lipídico, insulina y glicemia. La IR se diagnosticó con el HOMA-IR y el MetS con el criterio de Cook. Un $zIMC \geq 2.0$ DE, un índice cintura/talla ≥ 0.54 y un SPISE ≤ 5.4 fueron los puntos de corte utilizados para evaluar el rendimiento de estos marcadores en el diagnóstico de IR y MetS. No hubo diferencias por sexo en la prevalencia de obesidad, IR y MetS. Tanto en hombre como en mujeres, SPISE mostró una mejor capacidad para predecir el MetS (AUC: 0.95 y 0.89, respectivamente) e IR (AUC: 0.83 y 0.79, respectivamente) comparado con el rendimiento diagnóstico de la relación cintura / talla y el IMC-z. De igual manera, el SPISE mostró una mayor sensibilidad para identificar a los portadores de MetS e IR (96% y 75% en varones y 81% y 67% en mujeres, respectivamente). SPISE mostró una mejor capacidad para identificar el riesgo cardiometabólico asociado a la malnutrición por exceso al compararlo con otros indicadores de uso frecuente en clínica. Un índice de SPISE ≤ 5.4 fue un mejor predictor de MetS e IR que un IMC ≥ 2.0 DE y una relación cintura / talla ≥ 0.54 .

Palabras clave: Índice de SPISE; Resistencia insulínica; Síndrome metabólico.

Abstract: The Single Point Insulin Sensitivity Estimator (SPISE) is a biomarker of insulin sensitivity comparable to the Matsuda Index. It is estimated using data on BMI, TG, and HDL. We aim to compare the diagnostic performance of SPISE with other routinely used anthropometric markers, such as BMI and waist-to-height ratio, in diagnosing insulin resistance (IR) and Metabolic Syndrome (MetS) in adolescents from 11 to 16 years. Weight, height, waist, blood pressure, lipid profile, insulin, and glycemia were measured. IR was diagnosed with the HOMA-IR and the MetS with the Cook criteria. A $BMIz \geq 2.0$ SD, a waist-to-height ratio ≥ 0.54 , and a SPISE ≤ 5.4 were the cut-off points used for diagnosing IR and MetS. There were no sex differences in the prevalence of obesity, IR, and MetS. In both males and females, SPISE showed a better ability to predict MetS (AUC: 0.95 and 0.89, respectively)

1. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Santiago, Chile.
2. Programa Clínico de Obesidad Infantil, INTA, Universidad de Chile. CIUDAD, Chile.
3. Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
4. Instituto de Investigación Materno-Infantil, Universidad de Chile.
5. Hospital Gustavo Frické. Viña del Mar, Chile.

*Correspondencia: Raquel Burrows A. / rburrows@inta.uchile.cl
El Libano 5540. Santiago, Chile.

Financiamiento: Esta investigación recibió el apoyo financiero de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED), bajo la subvención SOCHED-2020-06 (RB), del Programa de Salud Infantil DID-SAL-2010 (RB) de la Universidad de Chile, y del National Institutes of Health, Heart, Lung, and Blood Institute (HL088530, PI: Gahagan). Estas organizaciones no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio; recopilación, análisis e interpretación de datos; escritura del manuscrito ni en la decisión de enviarlo para su publicación.

Recibido: 10-01-2023.
Aceptado: 02-03-2023.

and IR (AUC: 0.83 and 0.79, respectively) compared to the waist-to-height ratio and BMI-z. Similarly, SPISE showed greater sensitivity to identify adolescents with MetS and IR (96% and 75% in men and 81% and 67% in women, respectively) than the waist-to-height ratio and BMI-z. SPISE performed better in identifying obesity-related cardiometabolic risk than other frequently used clinical indicators. A SPISE index ≤ 5.4 was a better predictor of MetS and IR than a BMI ≥ 2.0 SD and a waist-to-height ratio ≥ 0.54 .

Keywords: Índice de SPISE; Insulinorresistencia; Obesidad; Síndrome Metabólico.

Introducción

La insulinorresistencia (IR) se caracteriza por una capacidad de respuesta reducida de órganos metabólicamente activos como el hígado, músculo y tejido adiposo a la insulina, por lo que esta no puede ejecutar con normalidad sus funciones fisiológicas, afectando también otros órganos y sistemas¹. La IR se asocia a inflamación subclínica, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial e hiperglicemia entre otros. Sería, pues, el preludio de trastornos cardiometabólicos como enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, síndrome metabólico (MetS), hígado graso no alcohólico y DM2^{1,2}. Entre los factores que más predisponen al desarrollo de IR destaca la acumulación excesiva de tejido adiposo, especialmente visceral, que se asocia a disfunción de las células β pancreáticas³. En niños y adolescentes, esto puede ocurrir incluso antes de que la tolerancia a la glucosa o los niveles de glucosa en ayunas se vean alterados, lo que constituye una ventana de oportunidad para prevenir complicaciones cardiometabólicas por un daño irreversible de la funcionalidad β celular³.

La IR aumentó notablemente en población infanto-juvenil, estrechamente asociada a la epidemia de obesidad, a la dieta occidental y al sedentarismo crónico, que favorecen la atrofia del tejido muscular y la acumulación de tejido adiposo no fisiológico^{1,2,4}. Encuestas poblacionales estiman que más del 50% de los escolares chilenos tienen malnutrición por exceso y uno de cada cuatro jóvenes de 15-19 años tiene obesidad^{5,6}. Por otro lado, estudios nacionales muestran que más del 50% de niños y adolescentes con obesidad tiene IR, la que se asocia directa y significativamente a la presencia de MetS^{7,8,9}. Estudios de cohorte, dos de ellos nacionales, coinciden en esta asociación y muestran cómo la obesidad temprana y persistente se relaciona con un mayor riesgo de MetS, disfunción β -celular, DM2 y enfermedad cardiovascular en la adultez temprana^{10,11,12}. Las cifras referidas sugieren que un número creciente de adolescentes chilenos estaría expuesto a un inicio temprano de enfermedades crónicas asociadas a IR, que impactan fuertemente la calidad de vida y son económicamente gravosas.

Identificar tempranamente a los adolescentes que presentan IR sería beneficioso tanto para la práctica clínica como para la prevención de enfermedades crónicas asociadas a la nutrición (ECNT). Sin embargo, los métodos clínicos para diagnosticarla basados en la determinación de niveles plasmáticos de insulina y glicemia, no resultan adecuados debido a su dificultad metodológica, costo o sensibilidad

diagnóstica, desaconsejándose para la pesquisa de IR en estudios poblacionales o clínicos^{1,4,13,14,15}.

El Estimador de Sensibilidad a la Insulina de Punto Único (Single-Point Insulin Sensitivity Estimator, SPISE) es un método que permite medir la sensibilidad a la insulina basado en mediciones del IMC y determinación de triglicéridos (TG) y lipoproteínas de alta densidad (HDL-C)¹⁶. Propuesto en 2016 por Paulmichl y cols., SPISE tuvo un rendimiento diagnóstico en la predicción de IR que sólo fue superado por el Índice de Matsuda en adolescentes y adultos caucásicos obesos, y se desempeñó mejor que HOMA-IR y QUICKI al compararlo con el clamp euglicémico-hiperinsulinémico (CEH). Por otro lado, en pacientes puberales que consultaron al Programa Clínico de Obesidad del INTA (POI), un SPISE ≤ 5.4 mostró la mejor sensibilidad y especificidad para identificar a aquellos con IR y MetS¹⁷.

El objetivo de este estudio fue comparar el rendimiento diagnóstico de SPISE con el de marcadores antropométricos de uso rutinario, como el IMC y la relación cintura | talla, en la pesquisa de riesgo cardiometabólico (RCM) asociado a obesidad, y donde la IR es un componente subyacente. Nuestra hipótesis es que en población adolescente SPISE tiene un mejor rendimiento diagnóstico que el IMC y la relación cintura/talla en la detección del RCM.

Sujetos y métodos

Se seleccionó una muestra de n=901 adolescentes (48% mujeres) de 11 a 17 años en etapas III a V de Tanner, residentes en la Región Metropolitana de Santiago. Los participantes proceden de dos estudios sobre obesidad y sus consecuencias, que contaban con las respectivas certificaciones éticas. Dos tercios de la muestra (n=666) proceden del Estudio Longitudinal de Santiago (ELS) y 235 de un estudio sobre la influencia de los estilos de vida en la salud cardiometabólica de población escolar^{18,19}. En ambos estudios, se siguieron los mismos protocolos de evaluación antropométrica y cardiometabólica, los cuales fueron llevados a cabo por el mismo grupo de investigadores; las determinaciones bioquímicas se hicieron en el Laboratorio de Micronutrientes, del INTA. En ambos estudios, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los tutores legales de los menores y el asentimiento informado de estos últimos, según las normas éticas que rigen la investigación en seres humanos.

Un endocrinólogo evaluó a los adolescentes utilizando procedimientos estandarizados para medir el peso con una

ARTÍCULO ORIGINAL

precisión de 0.1 kg, usando una báscula (703, Seca GmbH & co. Hamburgo, Alemania), y la altura con una precisión de 0.1 cm, usando un estadiómetro Holtain. La circunferencia de cintura (CC) se midió a nivel del ombligo, utilizando cintas métricas (Seca 201, Seca GmbH & co. Hamburgo, Alemania). Se calcularon el IMC-z según edad y sexo y la relación cintura | talla. El estado nutricional se calificó utilizando los referentes OMS 2007 y se consideró obesidad cuando el IMC-z fue ≥ 2.0 DE²⁰. Una relación cintura | talla ≥ 0.54 se consideró indicativa de RCM de acuerdo a un estudio nacional²¹. El grado de desarrollo puberal alcanzado se evaluó utilizando los criterios de Marshall y Tanner^{22,23}.

La presión arterial diastólica (PAD) y sistólica (PAS) se midieron con un esfigmomanómetro de mercurio con manguito ad hoc de acuerdo al Second Task Force on Blood Pressure Control in Children²⁴. Las muestras de sangre venosa se obtuvieron después de 8-12 h de ayuno nocturno. La concentración de glucosa sérica se determinó mediante el método enzimático colorimétrico (Química Clínica Aplicada, S.A, Amposta, España), la insulina mediante radioinmunoensayo (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA), y el perfil de colesterol mediante metodología analítica in seco (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Se utilizó el modelo homeostático (HOMA) para medir la sensibilidad a la insulina. La insulinoresistencia (HOMA-IR) se estimó como el producto de la glucosa (mmol/l) y la insulina ($\mu\text{U/ml}$) dividido por la constante 22.5. Se diagnosticó IR si el HOMA-IR era ≥ 3.3 (<16 años) y ≥ 2.6 (≥ 16 años) según estudios nacionales^{18,25}. SPISE se calculó según el algoritmo de Paulmichl et al.: $\text{SPISE} = (600 * \text{HDL}^{\wedge} 0.185) / (\text{TG}^{\wedge} 0.2 * \text{IMC}^{\wedge} 1.338)$ y se consideró como indicativo de RCM un valor ≤ 5.4 de acuerdo a un estudio nacional en adolescentes obesos^{16,17}. El MetS fue diagnosticado según el criterio de Cook et al. y se estimó, además, el puntaje continuo del MetS según la ecuación de Gurka et al.^{26,27}.

Los datos se analizaron utilizando Stata para Windows V.15.0 (Lakeway Drive College Station, Texas, EEUU). Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar el supuesto de normalidad. El análisis estadístico incluyó la prueba t de Student y la suma de rangos de Wilcoxon para la comparación de valores medios o medianos, respectivamente, de variables continuas y la prueba de χ^2 para comparar variables categóricas. Para comparar el desempeño diagnóstico de los puntos de corte óptimo de SPISE, de la relación cintura | talla y de la obesidad (IMCz ≥ 2 DE) en el diagnóstico de IR, MetS y sus componentes, se estimó sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC) mediante análisis ROC (Receiver Operating Characteristic).

Resultados

Las características generales de la muestra según sexo están en la tabla 1 y en la figura 1. No hubo diferencias en la edad, así como en los valores de IMC-z, CC, TG, HOMA-IR y SPISE. Tampoco hubo diferencias por sexo, en la prevalencia de obesidad, IR y MetS. Los hombres mostraron valores significativamente más elevados de PAS, PAD, glicemia y puntaje de RCM, aunque dentro de rangos de normalidad. Asimismo, en los hombres encontramos menores niveles de

colesterol HDL y una mayor prevalencia de relación cintura/talla ≥ 0.54 . En ambos sexos, los valores promedios de HDL fueron muy bajos (38.2 mg/dl en varones y 42.7 mg/dl en mujeres).

La tabla 2 muestra la capacidad de predecir el RCM (AUC) del índice de SPISE (≤ 5.4) de la relación cintura/talla (≥ 0.54) y del z-IMC (≥ 2.0 DE) en varones y mujeres. En ambos sexos, el índice de SPISE mostró una mejor capacidad para predecir el MetS (0.95 y 0.89, respectivamente) y la IR (0.83 y 0.79, respectivamente) comparado con la relación cintura/talla y el IMC-z. Asimismo, SPISE tuvo mayor capacidad para predecir los componentes del MetS, excepto para la predicción de la presión arterial elevada donde el z-IMC ≥ 2.0 DE tuvo valores de AUC discretamente mayores. Destacamos que todas las AUC de SPISE estuvieron en un rango de rendimiento diagnóstico bueno o muy bueno, excepto al diagnosticar HDL bajo, lo que también se observó con los otros dos indicadores.

La tabla 3 muestra la sensibilidad y especificidad de los tres indicadores para estimar MetS, IR y la presencia de al menos uno o dos componentes del MetS, en ambos sexos. Para los tres indicadores, la especificidad fue mejor que la sensibilidad al diagnosticar MetS, IR y número de componentes del MetS, lo que indica que se discrimina mejor a los sujetos que no presentan la condición a diagnosticar. A pesar de eso, SPISE mostró una mejor sensibilidad para identificar a los portadores de MetS e IR (96% y 75% en varones y 81% y 67% en mujeres, respectivamente) que un IMC ≥ 2.0 DE y una relación cintura | talla ≥ 0.54 (Figura 2).

Discusión

En esta muestra de adolescentes de la Región Metropolitana de Santiago, se observó una alta prevalencia de obesidad, IR y MetS. Esto confirma el alto RCM asociado a obesidad en población joven y la necesidad de identificar a los sujetos con mayor riesgo biológico para entregarles un tratamiento integral y oportuno, como una instancia de prevención terciaria de las ECNT²⁸.

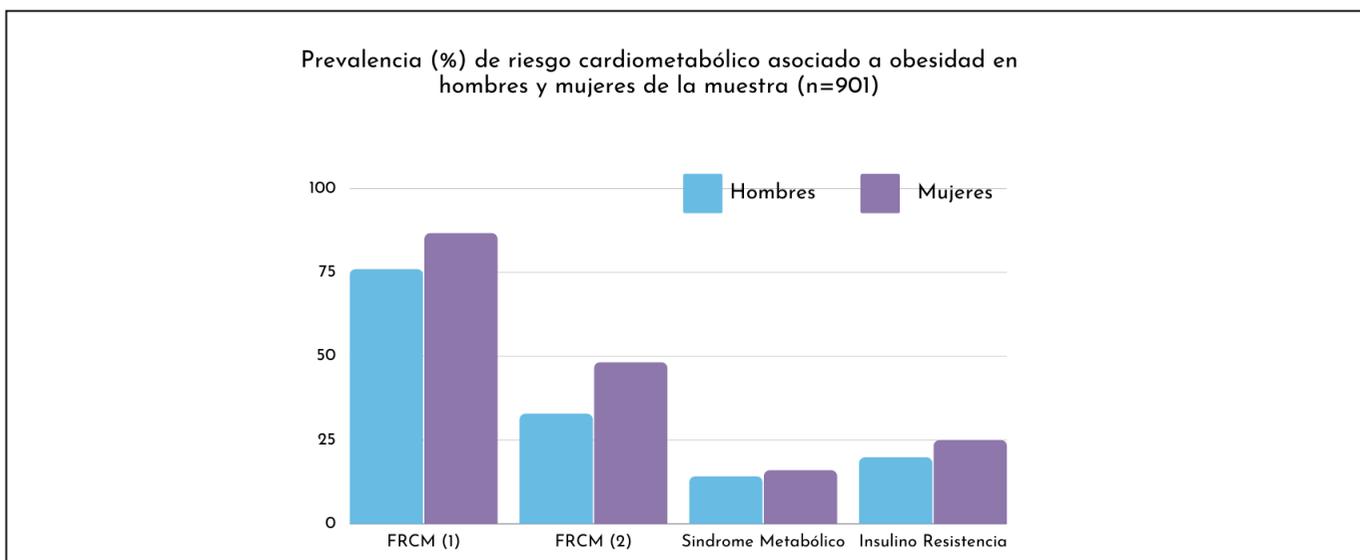
Considerando los valores de AUC, en ambos sexos, SPISE mostró un muy buen rendimiento en el diagnóstico de la IR y el MetS, superando a los indicadores zIMC y Cintura/talla. En adolescentes del estudio ELS, el punto de corte óptimo del IMC para diagnosticar el MetS a los 16 años, estuvo por debajo de +2DE (26.3 y 26.9 en mujeres y varones respectivamente) por lo que no debe sorprender la menor sensibilidad y especificidad de un z-IMC ≥ 2 al compararlo con el SPISE, ya que ese punto de cohorte estaría subestimando el RCM²¹.

En adolescentes hispanos y caucásicos SPISE también mostró una buena capacidad para diagnosticar la IR ubicándose después del Índice de Matsuda¹⁶. En adolescentes del Estudio ELS, SPISE superó al HOMA-IR en la predicción de IR y MetS²⁹. Un estudio de seguimiento en adultos suecos muestra como SPISE predijo también riesgo de coronariopatías y DM2 a largo plazo, con un rendimiento diagnóstico similar al de indicadores como QUICKI y HOMA-IR³⁰. Por otro lado, en adolescentes del estudio Beta-JUDO, SPISE superó a HOMA-IR y al índice de resistencia hepática a la insulina (HIRI) en el diagnóstico de hígado graso no alcohólico³¹.

Tabla 1. Descripción de la muestra por sexo (n=901).

	Hombres (n=461)	Mujeres P (n=440)	valor para diferencia por sexo*
Edad cronológica (años)	16.2 (1.1)	16.0 (1.6)	NS
IMC z score (de)	1.07 (1.4)	1.18 (1.2)	NS
Circunferencia de cintura	84.4 (11.9)	84.1 (11.9)	NS
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	115 (10)	108 (10)	<.0001
Presión Arterial Diastólica (mm Hg)	70 (7)	67 (6)	<.0001
Glicemia (mg/dl)	88.7 (8.9)	85.4 (8.3)	<.0001
Triglicéridos (mg/dl)	83.6 [53.7]	83.8 [52.3]	NS [†]
Colesterol HDL (mg/dl)	38.2 [12.9]	42.7 [15.1]	<.0001 [†]
Insulina (uUI/l)	7.0 [6.5]	7.5 [6.4]	0.017 [†]
HOMA-IR	1.51 [1.4]	1.58 [1.4]	NS [†]
SPISE	7.02 [3.2]	6.67 [2.7]	NS [†]
MetS score (Gurka)	0.55 [1.1]	0.34 [1.1]	<.0001 [†]
Obesidad	25.9%	30.6%	NS [‡]
Síndrome Metabólico	15.3%	15.9%	NS [‡]
Insulino Resistencia	21.0%	24.9%	NS [‡]
Ratio Cintura-Talla ≥ 0.54	27.8%	46.3%	<.0001 [‡]
Desarrollo Puberal			
Tanner III	6.1%	3.2%	<.0001 [‡]
Tanner IV	15.0%	5.4%	
Tanner V	78.9%	91.4%	

Valores continuos expresados como promedio (de) y mediana (RIQ), según normalidad en la distribución de las variables. Variables categóricas expresadas como frecuencia relativa (%). * Prueba t de Student, salvo que se indique lo contrario. † Prueba de suma de rangos de Wilcoxon. ‡ Prueba Chi2. NS: no significativo a los valores habituales ($P \leq .05$).

**Figura 1:** Prevalencia (%) de riesgo cardiometabólico, asociado a obesidad en hombres y mujeres de la muestra (n=901).

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 2. Curvas de ROC para evaluar el rendimiento diagnóstico de SPISE, ratio cintura-talla e IMC para sexo y edad en la predicción de riesgo cardiometabólico asociado a obesidad en adolescentes hombres y mujeres de la muestra.

	Hombres (n=460)			Mujeres (n=441)		
	SPISE AUC (95% CI)	Cintura-talla AUC (95% CI)	IMC z score AUC (95% CI)	SPISE AUC (95% CI)	Cintura-talla AUC (95% CI)	IMC z score AUC (95% CI)
Síndrome metabólico	0.945 (.922-.968)	0.918 (.891-.944)	0.899 (.863-.935)	0.889 (.854-.924)	0.818 (.773-.862)	0.837 (.792-.881)
Insulino resistencia	0.826 (.777-.875)	0.785 (.743-.836)	0.802 (.753-.851)	0.791 (.739-.842)	0.748 (.693-.802)	0.777 (.736-.828)
Obesidad abdominal	0.887 (.845-.923)	0.863 (.852-.894)	0.877 (.833-.922)	0.869 (.808-.908)	0.819 (.765-.873)	0.839 (.811-.897)
Presión arterial elevada	0.791 (.749-.841)	0.776 (.738-.825)	0.804 (.755-.851)	0.839 (.783-.895)	0.806 (.745-.867)	0.841 (.785-.896)
Hiperglicemia	0.856 (.802-.902)	0.807 (.749-.865)	0.806 (.749-.863)	0.831 (.745-.918)	0.805 (.719-.890)	0.821 (.748-.894)
Hipertrigliceridemia	0.901 (.868-.934)	0.853 (.811-.896)	0.849 (.804-.894)	0.868 (.830-.905)	0.778 (.727-.829)	0.805 (.757-.853)
HDL disminuido	0.623 (.571-.675)	0.518 (.463-.571)	0.524 (.469-.579)	0.528 (.471-.585)	0.461 (.402-.518)	0.435 (.376-.493)
Insulina elevada	0.887 (.846-.929)	0.873 (.842-.914)	0.867 (.832-.912)	0.859 (.808-.908)	0.816 (.765-.873)	0.851 (.810-.905)
Presencial de al menos 1 FRCM	0.810 (.769-.851)	0.724 (.677-.0772)	0.741 (.693-.788)	0.771 (.712-.829)	0.745 (.684-.806)	0.697 (.627-.765)
Presencial de al menos 2 FRCM	0.956 (.924-.966)	0.919 (.892-.945)	0.909 (.880-.936)	0.875 (.843-.945)	0.847 (.835-.890)	0.829 (.792-.867)

Tabla 3. Análisis comparado de sensibilidad y especificidad para predecir riesgo cardiometabólico en adolescentes hombres y mujeres usando puntos de corte óptimos de SPISE, IMCz e índice Cintura-Talla.

Prevalencia	SPISE ≤ 5.6		Obesidad (IMCz ≥ 2 DE)		Cintura-Talla ≥ 0.54		
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad	
Hombres (n=460)							
Presencial de al menos 1 FRCM	75.9%	37.5%	100%	28.2%	91.1%	30.7%	91.1%
Presencial de al menos 2 FRCM	32.8%	76.3%	98.7%	55.0%	88.7%	68.5%	92.6%
Síndrome Metabólico	14.1%	95.7%	89.4%	72.2%	79.6%	77.5%	77.9%
Insulino resistencia	19.8%	74.8%	88.8%	54.6%	79.6%	54.6%	77.0%
Mujeres (n=441)							
Presencial de al menos 1 FRCM	86.6%	32.7%	100%	29.5%	81.6%	45.8%	71.5%
Presencial de al menos 2 FRCM	48.1%	52.9%	97.9%	43.8%	82.8%	68.3%	74.2%
Síndrome Metabólico	15.9%	80.5%	87.7%	63.0%	73.1%	75.7%	56.1%
Insulino resistencia	24.9%	67.0%	90.2%	53.4%	75.4%	64.7%	57.5%

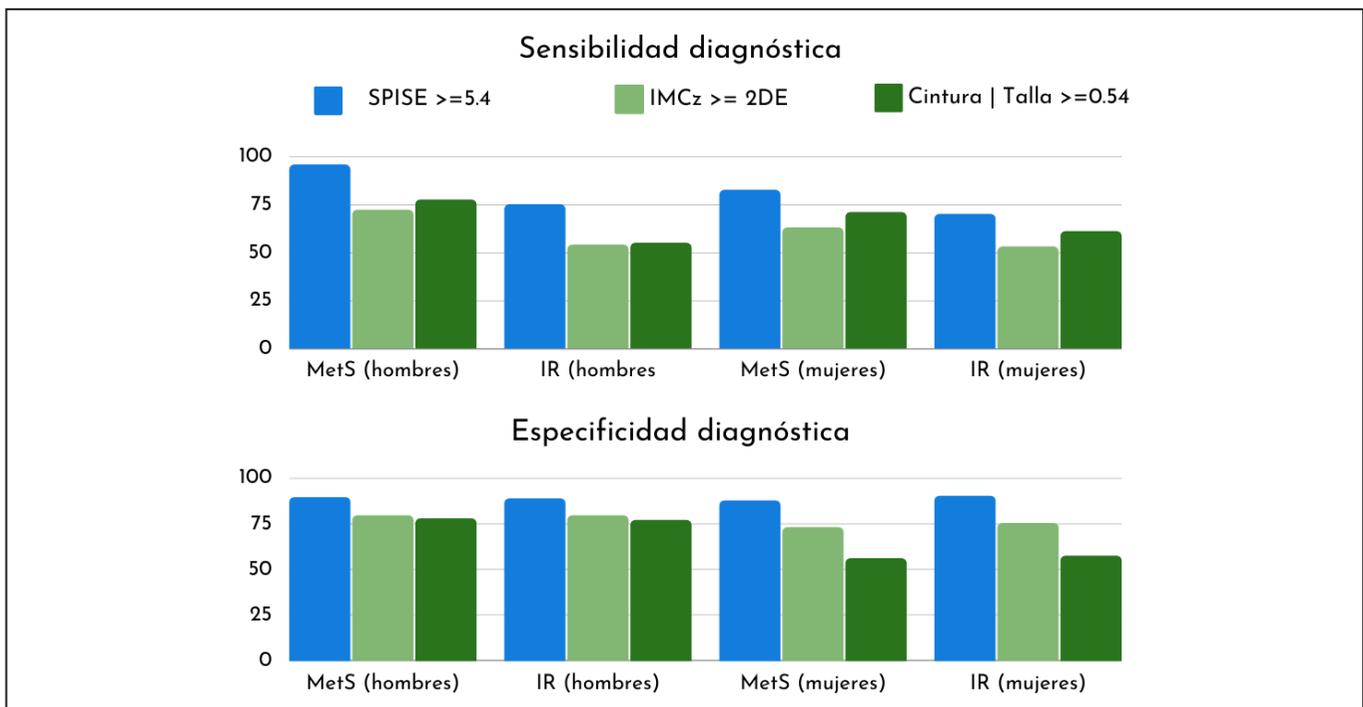


Figura 2: Sensibilidad y especificidad diagnóstica de distintos indicadores clínicos en la pesquisa de riesgo cardiometabólico asociado a obesidad.

ARTÍCULO ORIGINAL

En este estudio utilizamos un valor de SPISE ≤ 54 , pues ese fue el punto de corte óptimo para identificar a pacientes obesos puberales con mayor riesgo tanto de IR como de MetS¹⁷. Poder utilizar el mismo valor de SPISE en ambos sexos, es sin duda una ventaja y facilita su aplicación en entornos clínicos y poblacionales. Al incluir mediciones rutinarias como IMC, TG y HDL, lo convierte en una alternativa más asequible que los indicadores basados en determinación de insulina. Además, el algoritmo se puede implementar fácilmente en una planilla de datos.

La identificación de adolescentes de mayor RCM que consultan por sobrepeso y obesidad es muy necesaria para focalizar las políticas y programas que requieren de intervenciones multiprofesionales que habitualmente tienen elevados costo. Disponer de un indicador como SPISE, incluso en el nivel de atención primaria, resulta fundamental ya que la malnutrición por exceso ha alcanzado proporciones pandémicas, afectando especialmente a los grupos socialmente más vulnerables desde etapas tempranas de la vida. En Chile, la obesidad se cuadruplicó en población infanto-juvenil entre los años 1985 y 2000^{32,33}. La proporción de adolescentes con obesidad creció de un 8.7% a un 13% entre los años 2010 y 2020 y se estima que un 48% presenta algún grado de malnutrición por exceso⁵. Esto refleja el escaso éxito de las políticas y programas preventivos, lo que obliga a desarrollar programas de intervención integral para la población ya afectada por el sobrepeso y la obesidad. Estos programas requieren de protocolos que permitan identificar a los individuos de mayor riesgo biológico para optimizar los recursos disponibles.

Este estudio tiene limitaciones que deben considerarse. Nuestra muestra está compuesta por adolescentes de la Región Metropolitana donde una gran mayoría pertenece a los niveles socioeconómicos medio bajo y bajo, por lo que los resultados no pueden generalizarse a todos los adolescentes del país. Sin embargo, la prevalencia de obesidad y de sus comorbilidades, es especialmente elevada en estos niveles, sin grandes diferencias por regiones, por lo que se justifica contar con un indicador para ser aplicado en el ámbito de la atención pública de salud. Otra debilidad es que, utilizamos el criterio de Cook para el diagnóstico de MetS, a pesar de que se han propuesto otras definiciones para la población adolescente^{34,35}. Sin embargo, el criterio de Cook se recomienda en la práctica clínica, pues permite un rango de diagnóstico intermedio en comparación con otros criterios, lo que reduce el riesgo de supra o subdiagnóstico. Asimismo, la IR fue diagnosticada utilizando el HOMA-IR, que se deriva de las concentraciones de insulina y glucosa en ayunas, en lugar de utilizar el clamp euglicémico hiperinsulinémico (CEH) que tiene una mayor sensibilidad. Sin embargo, el CEH es un procedimiento invasivo y complejo difícil de usar en el ámbito clínico. Una tercera debilidad es que se trata de un estudio transversal, lo que no permite concluir sobre la temporalidad de estas asociaciones. Estudios futuros deberían explorar longitudinalmente el desempeño de SPISE en la predicción del RCM más adelante en la vida.

A pesar de las limitaciones señaladas, nuestro estudio tiene

algunas fortalezas que quisiéramos resaltar. La prevalencia de obesidad y MetS es elevada en adolescentes chilenos, especialmente en los niveles socioeconómicos representados en esta muestra. Otra fortaleza es que estos resultados aportan nueva evidencia sobre un biomarcador que permite identificar adolescentes con RCM relacionado con la IR, utilizando un indicador de bajo costo y fácil aplicación por lo que podría utilizarse tanto en el ámbito clínico como en estudios poblacionales. Una tercera fortaleza es que nuestro estudio confirma la utilidad del SPISE para identificar a los adolescentes con mayor RCM tanto en atención primaria como en estudios epidemiológicos en población general.

Conclusiones

SPISE mostró una mejor capacidad para identificar el RCM asociado a la malnutrición por exceso en adolescentes, al compararlo con otros indicadores antropométricos de uso frecuente en estudios clínicos y poblacionales. Un índice de SPISE ≤ 54 fue un mejor predictor de MetS e IR que un IMC ≥ 2.0 DE y una relación cintura | talla ≥ 0.54 .

Agradecimientos. Nuestro especial agradecimiento a los participantes de ambos estudios, a las Dra. Sheila Gahagan y Estela Blanco por su contribución al estudio Longitudinal de Santiago y a la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED) quien nos entregó su apoyo financiero bajo la subvención de fondos de proyecto SOCHED-2020-06 (RB).

Referencias

1. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE; Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. Insulin resistance in children: Consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec; 95(12): 5189-5198. doi: 10.1210/jc.2010-1047.
2. McLaughlin T, Allison G, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, overweight, and obese individuals. *Metabolism.* 2004 Apr; 53(4): 495-499. doi: 10.1016/j.metabol.2003.10.032.
3. Giannini C, Caprio S. Islet function in obese adolescents. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Oct; 14 Suppl 3: 40-45. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01643.x.
4. Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin Resistance in Children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jun 4; 10: 342. doi: 10.3389/fendo.2019.00342.
5. Informe Mapa Nutricional 2020. Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas, Ministerio de Educación, Santiago, Chile. https://www.junaeb.cl/wp-content/uploads/2021/03/MapaNutricional2020_.pdf
6. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Ministerio de Salud, Santiago, Chile. http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/06/Informe_estado_nutricional_ENS2016_2017.pdf
7. Burrows R, Burqueño M, Leiva L, Ceballos X, Guillier I, Gattas V, et al. Perfil metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos con menor sensibilidad insulínica. *Rev Med Chil.* 2005 Jul; 133(7): 795-804.
8. Burrows AR, Leiva BL, Weistaub G, Ceballos SX, Gattas ZV, Lera ML, et al. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: Asociación con sensibilidad insulínica y con magnitud y distribución de la obesidad. *Rev Med Chil.* 2007 Feb; 135(2): 174-181. doi: 10.4067/s0034-988720070002000005.
9. Mardones M, Arnaiz P, Barja S, Giadach C, Villarreal L, Domínguez A, et al. Estado nutricional, síndrome metabólico y resistencia a la insulina en niños de Santiago, Chile. *Nutr. Hosp.* 2013, 28(6): 1999-2005. doi: 10.3305/nh.2013.28.6.6770
10. Sun SS, Liang R, Huang TT, Daniels SR, Arslanian S, Liu K, et al. Childhood obesity predicts adult metabolic syndrome: The Fels Longitudinal Study. *J Pediatr.* 2008 Feb; 152(2): 191-200. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.07.055
11. Burrows R, Correa-Burrows P, Bunout D, Barrera G, Rogan J, Kim E, et al. Obesity and impairment of pancreatic β -cell function in early adulthood,

- independent of obesity age of onset: The Santiago Longitudinal Study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2021 Feb; 37(2): e3371. doi: 10.1002/dmrr.3371.
12. East P, Delker E, Blanco E, Lozoff B, Correa P, Burrows R, et al. BMI Trajectories from Birth to 23 Years by Cardiometabolic Risks in Young Adulthood. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Apr; 28(4): 813-821. doi: 10.1002/oby.22754
 13. Cabezas-Cerrato J, Araujo D. Resistencia a la acción de la insulina. Evolución histórica del concepto. Técnicas para el estudio in vivo en humanos. *Endocrinol Nutr* 2003; 50(12): 396-406.
 14. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: Advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294(1): E15-26. doi: 10.1152/ajpendo.00645.2007.
 15. Lee S, Muniyappa R, Yan X, Chen H, Yue LQ, Hong EG et al. Comparison between surrogate indexes of insulin sensitivity and resistance and hyperinsulinemic euglycemic clamp estimates in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294(2): E261-E270. doi: 10.1152/ajpendo.00676.2007.
 16. Paulmichi K, Hatunic M, Højlund K, Jotic A, Krebs M, Mitrakou A, et al. Beta-JUDO Investigators; RISC Investigators. Modification and Validation of the Triglyceride-to-HDL Cholesterol Ratio as a Surrogate of Insulin Sensitivity in White Juveniles and Adults without Diabetes Mellitus: The Single Point Insulin Sensitivity Estimator (SPISE). *Clin Chem.* 2016; 62(9): 1211-1219. doi: 10.1373/clinchem.2016.257436
 17. Correa P, Matamoros M, de Toro V, Zepeda D, Arriaza M, Burrows R. A single-point insulin sensitivity estimator (SPISE) of 5.4 is a good predictor of both metabolic syndrome and insulin resistance in adolescents with obesity. *Frontiers in Endocrinology* 2023 (aceptado).
 18. Burrows R, Correa-Burrows P, Reyes M, Blanco E, Albala C, Gahagan S. Healthy Chilean Adolescents with HOMA-IR \geq 2.6 Have Increased Cardiometabolic Risk: Association with Genetic, Biological, and Environmental Factors. *J Diabetes Res.* 2015; 2015: 783296. doi: 10.1155/2015/783296.
 19. Correa P, Burrows R, Uauy R, Albala C. Health production and risk of obesity among Chilean adolescents: Understanding health related behaviors in youth. *Health* 2012; 4(2): 1413-1419.
 20. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007 Sep; 85(9): 660-667. doi: 10.2471/blt.07.043497.
 21. Vasquez F, Correa-Burrows P, Blanco E, Gahagan S, Burrows R. A waist-to-height ratio of 0.54 is a good predictor of metabolic syndrome in 16-year-old male and female adolescents. *Pediatr Res.* 2019 Feb; 85(3): 269-274. doi: 10.1038/s41390-018-0257-8.
 22. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Child.* 1969; 44: 291-303. doi: 10.1136/adc.44.235.291
 23. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch. Dis. Child.* 1970; 45: 13-23. doi: 10.1136/adc.45.239.13
 24. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 1996 Oct; 98 (4 Pt 1): 649-658. PMID: 8885941.
 25. Burrows R, Burgueño M, Gattas V, Leiva L, Maggi A, Jiadrosic V, et al. Sensibilidad insulínica determinada a través de HOMA y QUICKI en niños de 6 a 15 años. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 1417-1426.
 26. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003 Aug; 157(8): 821-827. doi: 10.1001/archpedi.157.8.821.
 27. Gurka MJ, Ice CL, Sun SS, Deboer MD. A confirmatory factor analysis of the metabolic syndrome in adolescents: An examination of sex and racial/ethnic differences. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Oct 13; 11: 128. doi: 10.1186/1475-2840-11-128.
 28. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Mar 1; 102(3): 709-757. doi: 10.1210/jc.2016-2573.
 29. Correa-Burrows P, Blanco E, Gahagan S, Burrows R. Validity assessment of the single-point insulin sensitivity estimator (SPISE) for diagnosis of cardiometabolic risk in post-pubertal Hispanic adolescents. *Sci Rep.* 2020 Sep 1; 10(1): 14399. doi: 10.1038/s41598-020-71074-y.
 30. Cederholm J, Zethelius B. SPISE and other fasting indexes of insulin resistance: risks of coronary heart disease or type 2 diabetes. Comparative cross-sectional and longitudinal aspects. *Ups J Med Sci.* 2019 Nov; 124(4): 265-272. doi: 10.1080/03009734.2019.1680583.
 31. Furthner D, Anderwald CH, Bergsten P, Forslund A, Kullberg J, Ahlström H, et al. Single Point Insulin Sensitivity Estimator in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 2; 13: 830012. doi: 10.3389/fendo.2022.830012.
 32. Muzzo S, Burrows R, Cordero J, Ramírez I. Trends in nutritional status and stature among school-age children in Chile. *Nutrition.* 2004 Oct; 20(10): 867-872. doi: 10.1016/j.nut.2004.06.007.
 33. Kain J, Uauy R, Vio F, Albala C. Trends in overweight and obesity prevalence in Chilean children: Comparison of three definitions. *Eur J Clin Nutr.* 2002 Mar; 56(3): 200-204. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601301.
 34. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004 Oct 19; 110(16): 2494-2497. doi: 10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7.
 35. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JL, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120(16): 1640-1645. doi:10.1161/circulation.aha.109.19264

ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto de la dieta CAF sobre la capacidad de EX4 de modular la expresión de marcadores proteicos de oxidación de ácidos grasos y termogénesis en músculo de ratones

Cristian Jaque¹, Yanireth Jiménez¹, Francisca Muñoz¹, Claudio Pérez-Leighton^{*}.

Effect of the CAF diet on the ability of EX4 to modulate the expression of protein markers of fatty acid oxidation and thermogenesis in mouse muscle

Resumen: El ambiente obesogénico promueve la obesidad al facilitar el acceso y consumo de una amplia variedad de alimentos palatables altos en calorías. La activación del receptor de GLP1 (GLP1R) reduce la ingesta de alimentos, enlentece el vaciamiento gástrico y promueve un balance energético negativo a través de su acción en distintos órganos como el músculo esquelético, disminuyendo así el peso corporal. La obesidad inducida por dieta alta en grasa disminuye el efecto anorexigénico de la administración sistémica vía intra-peritoneal de EX4 (agonista de GLP1R). Sin embargo, se desconoce si la exposición a un ambiente obesogénico previo a la manifestación de obesidad disminuye los efectos anorexigénicos de EX4 o un posible efecto de EX4 sobre marcadores de oxidación de ácidos grasos y termogénesis en músculo esquelético. El objetivo de esta investigación fue determinar el efecto a corto plazo de la dieta CAF, un modelo del ambiente obesogénico humano, sobre la capacidad de EX4 de reducir la ingesta y modular la expresión de marcadores proteicos de oxidación de ácidos grasos y termogénesis (CPT1 y UCP2) en músculo de ratones. Nuestros datos muestran que una inyección intra-peritoneal de EX4 a ratones C57BL/6J alimentados con dieta CAF o dieta control durante 10 días no altera la ingesta calórica total, peso corporal, o la expresión de proteínas marcadoras de los procesos de beta-oxidación y de termogénesis (CPT1 y UCP2). Estos datos sugieren que protocolos alternativos de administración de EX4 son necesarios para observar los efectos fisiológicos de la activación de GLP1R. Palabras clave: CPT1; Dieta CAF; EX4; GLP1; UCP2.

Abstract: The obesogenic environment promotes obesity by facilitating access to and consumption of a wide variety of palatable, high-calorie foods. Activation of the GLP1 receptor (GLP1R) reduces food intake, slows gastric emptying, and promotes a negative energy balance by acting on organs such as skeletal muscle, thus decreasing body weight. Obesity induced by a high-fat diet decreased the anorexigenic effect of intraperitoneal systemic administration of EX4 (GLP1R agonist). However, it is unknown whether exposure to an obesogenic environment before the manifestation of obesity diminishes the anorexigenic effects of EX4 or a possible effect of EX4 on markers of fatty acid oxidation and thermogenesis in skeletal muscle. This investigation aimed to determine the short-term effect of the CAF diet, a model of the human obesogenic environment, on the ability of EX4 to reduce intake and modulate the expression of protein markers of fatty acid oxidation and thermogenesis (CPT1 and UCP2) in mouse muscle. Our data show that intraperitoneal injection of EX4 to C57BL/6J mice fed CAF diet or control diet for ten days does not alter total caloric intake, body weight, or expression of proteins markers of beta-oxidation and

1. Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Claudio Perez-Leighton /
cperezl@bio.puc.cl
Av. Libertador Bernardo O'Higgins 340,
Santiago, Chile.

Financiamiento: SOCHED 2019/2,
ANID Anillo de Ciencia y Tecnología
ACT210039.

No existe conflicto de intereses.

Recibido: 15-12-2022.
Aceptado: 31-01-2023.

thermogenesis processes (CPT1 and UCP2). These data suggest that alternative EX4 administration protocols are necessary to observe the physiological effects of GLP1R activation.

Keywords: CPT1; Diet CAF; EX4; GLP1; UCP2.

Introducción

La obesidad es una condición definida por una acumulación excesiva de tejido adiposo (TA) blanco que puede causar alteraciones metabólicas como la reducción en la sensibilidad a la insulina y en la capacidad de oxidación de ácidos grasos en músculo esquelético^{1,2,3}, lo que aumenta el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes mellitus tipo 2, cáncer y enfermedad cardiovascular⁴. La obesidad tiene un origen multifactorial, donde se entrelazan factores biológicos, conductuales y ambientales^{5,6}. El conjunto de factores ambientales que promueven el desarrollo de obesidad se conoce como ambiente obesogénico⁷. El ambiente obesogénico facilita el acceso a una amplia variedad de alimentos palatables que son ricos en grasa, azúcar y/o sal; favoreciendo un consumo excesivo de comida y promoviendo un balance energético positivo^{8,9}. Comprender los mecanismos por los cuales el ambiente obesogénico altera los mecanismos biológicos que regulan el balance energético es necesario para mejorar las opciones terapéuticas contra obesidad.

El péptido similar al glucagón 1 (GLP1) es un péptido neuroendocrino anorexigénico que se expresa en respuesta a la ingesta de alimentos. En el cerebro, GLP1 se expresa en las neuronas preproglucagón (PPG) del núcleo del tracto solitario; y a nivel periférico, en las células L enteroendocrinas del intestino delgado^{10,11}. GLP1 actúa a través del receptor de GLP1 (GLP1R), el cual es un receptor acoplado a proteína G que se expresa a nivel central y periférico. La activación del receptor de GLP1 (GLP1R) reduce la ingesta de alimentos, enlentece el vaciamiento gástrico, promueve un balance energético negativo y disminuye el peso corporal¹². Exendina-4 (EX4) es un agonista de GLP1R, que cruza la barrera hematoencefálica¹³ y tiene una vida media mayor que GLP1 endógena por su mayor resistencia a la degradación por la enzima dipeptil-peptidasa-4 (DPP-4)¹⁴. En roedores, la administración de EX4 reduce el consumo de alimentos en ratones^{15,16}. Además, EX4 *in-vitro* incrementa la expresión de genes relacionados a la oxidación de ácidos grasos y termogénesis en células musculares, sugiriendo un aumento del gasto energético¹⁷.

En roedores, la obesidad inducida por dieta alta en grasa disminuye el efecto anorexigénico causado por la administración sistémica vía intra-peritoneal de EX4¹⁸. Sin embargo, la dieta alta en grasa no modela la complejidad del ambiente alimentario humano. En nuestro laboratorio, modelamos el ambiente obesogénico humano usando la dieta CAF, la cual ofrece una variedad rotativa de alimentos palatables de consumo humano (por ejemplo, papas fritas) además del acceso constante a comida estándar (chow)¹⁹. Si bien la obesidad inducida por exposición crónica a dieta CAF (i.e. más de 8 semanas) reduce los efectos anorexigénicos de EX4²⁰, no está claro si exposición

a dieta CAF antes del desarrollo de obesidad tiene efectos anorexigénicos o si modula un posible efecto de EX4 sobre marcadores de oxidación de ácidos grasos y termogénesis en músculo esquelético. El objetivo de esta investigación fue determinar el efecto de la dieta CAF por un corto periodo sobre la capacidad de EX4 de modular la expresión de marcadores proteicos de oxidación de ácidos grasos y termogénesis en músculo de ratones.

Material y métodos

Animales. Ratones macho C57BL/6J (n= 32, Bioterio Pontificia Universidad Católica de Chile, 8-11 semanas de edad, 21-26 g de peso) fueron alojados individualmente en jaulas con viruta de papel, material de enriquecimiento, acceso a comida chow Prolab RMH-3000 (LabDiet, USA) y agua ad libitum, en una habitación con ciclo de luz-oscuridad de 12/12 horas y temperatura controlada (20 – 26 °C). Los ratones fueron aclimatados entre 5-9 días previo al inicio del experimento. Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité Institucional de Uso y Cuidado de Animales de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Diseño experimental. Los ratones fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos de dieta por una duración de 15 días: dieta control (CTRL, n= 16) o dieta de cafetería (CAF, n= 16). Luego, estos dos grupos fueron divididos en ratones que recibirían una inyección IP diaria de solución salina o EX4 por 10 días mientras continuaban con su dieta, formando los siguientes 4 grupos experimentales (n= 8 por grupo): 1) dieta control más inyección IP de salino (CTRL-Veh), 2) dieta control más inyección IP de EX4 (CTRL-EX4), 3) dieta CAF más inyección IP de salino (CAF-Veh) o 4) dieta CAF más inyección IP de EX4 (CAF-EX4). En el último día, y dos horas posteriores a la última inyección IP, los ratones fueron eutanasiados por exceso de isoflurano más decapitación. Los músculos gastrocnemio y sóleo fueron recolectados bilateralmente, y guardados a -80 °C hasta su uso.

Diets. La dieta CTRL consistió en comida chow ad libitum. La dieta CAF consistió en chow ad libitum más acceso a alimentos palatables al mismo tiempo. Los alimentos palatables fueron cortados en trozos pequeños (1-2 cm) y puestos en un pocillo de cerámica ubicados en las esquinas dentro de la jaula (mismo lugar para todos los ratones). Dentro del pocillo se colocaban 4 alimentos palatables distintos (2 dulces y 2 salados), los que eran cambiados cada 2 ó 3 días para mantener la variedad y novedad del alimento. La información nutricional de los alimentos utilizados se muestra en la tabla 1. El protocolo de dieta CAF usado fue modificado en los tipos de alimentos del usado por 20.

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 1. Información nutricional de los alimentados administrados.

Clase	Alimento (Nombre comercial)	Descripción de los alimentos	Energía (kcal/g)	Proteínas/g	Lípidos/g	Carbohidratos/g	Azúcares/g	Sodio/mg
Chow	Prolab RMH-3000	Comida regular para ratones	3,46	0,15	0,05	0,53	0,07	2
Dulce	Criollitas	Galletas sabor a vainilla con cristales de azúcar	4,08	0,084	0,058	0,806	0,529	1,1
	Galletas Toddy	Galletas con chispas de chocolate	4,74	0,056	0,206	0,676	0,342	2,91
	Trencito	Barra de chocolate con leche	5,48	0,083	0,305	0,6	0,523	1,08
	Galleta Bonobon	Galletas rellenas con pasta de maní y cubierta de chocolate	5,23	0,078	0,29	0,57	0,41	1,03
	Galleta de chocolate Costa	Galletas sabor chocolate	4,96	0,049	0,22	0,697	0,265	3,39
	Galleta de mantequilla Costa	Galletas con mantequilla	4,68	0,052	0,183	0,707	0,274	3,22
	Cereal Quaker	Cuadritos de avena	4,03	0,11	0,049	0,78	0,16	3,42
	Mantecol	Pasta de maní con cacao	5,03	0,14	0,31	0,42	0,4	0,11
Chocolate	Chocolate blanco	5,3	0,043	0,28	0,64	0,64	1,5	
	Bonobon	Bonbon con chocolate de leche y oblea relleno con crema de maní	5,56	0,091	0,36	0,48	0,43	0,95

...continuación tabla 1.

Clase	Alimento (Nombre comercial)	Descripción de los alimentos	Energía (kcal/g)	Proteínas/g	Lípidos/g	Carbohidratos/g	Azúcares/g	Sodio/mg
Salado	Colacao cereal	Cereal de trigo y arroz reellenos de crema sabor a chocolate	4,14	0,09	0,139	0,631	0,422	2,48
	Cheetos	Palitos de maíz con sabor a queso	4,69	0,066	0,179	0,679	0,027	6
	Papas fritas Lays	Papas fritas	5,52	0,044	0,34	0,57	0,02	3,76
	Twistos	Tostadas de harina de trigo	4,78	0,12	0,18	0,66	0,04	4,97
	Doritos	Tortillas de maíz	5,08	0,054	0,27	0,6	0,032	6,57
	Ramitas	Palitos de harina de trigo con sabor a queso	5,33	0,084	0,26	0,6	0,012	4,52
	Suflé de maní	Cereales horneados de maíz con pasta de maní	4,6	0,109	0,202	0,586	0,033	4,79
	Galletas cracker	Galletas de harina de trigo	4,33	0,11	0,15	0,66	0,008	6,89
	Almendras	Almendras tostadas	5,7	0,211	0,499	0,091	0,07	0,1
	Suflé de papa	Cereales horneados de maíz y harina de papa	5,07	0,051	0,287	0,571	0,019	7,08
	Maní	Maní seco	5,88	0,256	0,492	0,107	0,046	0,39

ARTÍCULO ORIGINAL

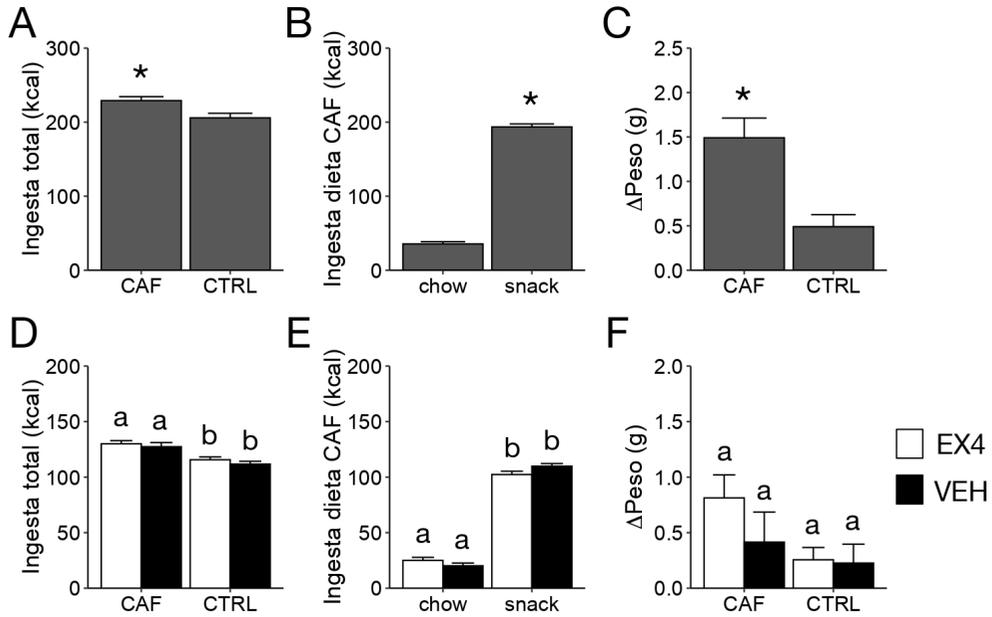


Figura 1: EX4 IP no afecta la ingesta o el peso corporal en ratones alimentados con dieta CAF o control. A. Ingesta calórica total durante la etapa de dieta sin inyecciones (n = 15-16 por grupo). B. Ingesta calórica total de chow y snacks para animales alimentados con dieta CAF durante la etapa de dieta sin inyecciones (n = 15-16 por grupo). C. Cambio en peso durante la etapa de dieta sin inyecciones (n = 15-16 por grupo). D. Ingesta calórica total durante la etapa de dieta con inyecciones de EX45 o VEH (n = 7-8 por grupo). E. Ingesta calórica total de chow y snacks para animales alimentados con dieta CAF durante la etapa de dieta con inyecciones de EX45 o VEH (n = 7-8 por grupo). F. Cambio en peso durante la etapa de dieta con inyecciones de EX45 o VEH (n = 7-8 por grupo). CTRL: dieta control; CAF: dieta de cafetería; Veh: inyección IP de salino; EX4: inyección IP de Exendina-4 (10 ug/kg). Los datos se presentan con media ± SEM. El * denota un p < 0,05 entre CAF y CTRL. En paneles C-D, letras distintas representan diferencias significativas después de comparaciones múltiples entre los cuatro grupos.

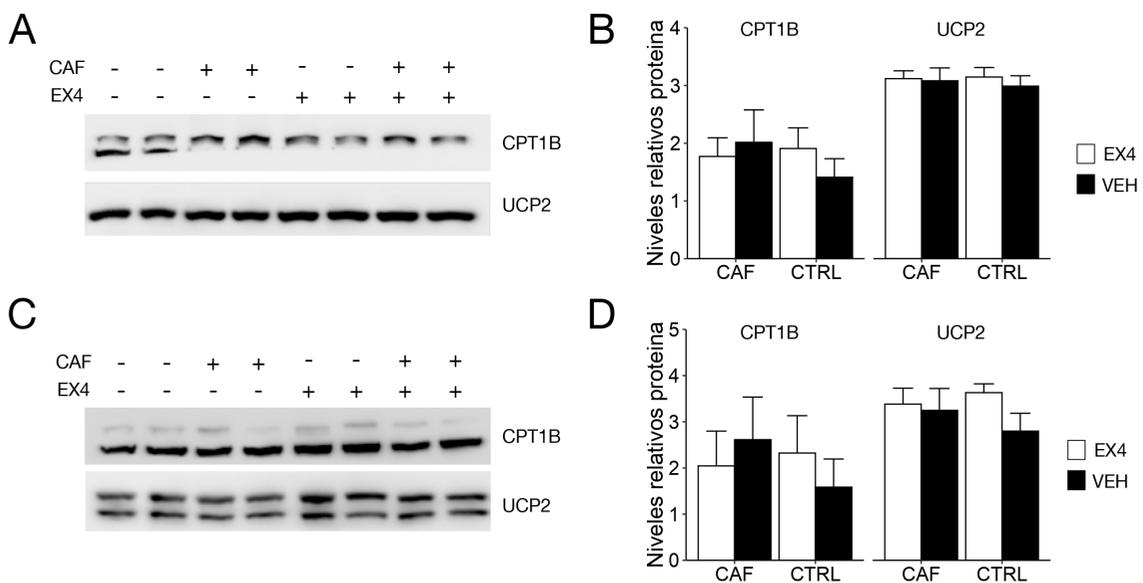


Figura 2: Detección de CPT1y UCP2 en músculo sóleo y gastrocnemio utilizando la técnica de Western Blot. N = Veh: inyección IP de salino; EX4: inyección IP de Exendina-4 (10 ug/kg). Los datos se presentan con media ± SEM. A. Resultados de Western Blot para las proteínas CPT1B y UCP2 en tejido sóleo. B. Niveles relativos de proteínas UCP2 y CPT1 en tejido sóleo, datos agrupados según dietas y tratamientos. C. Resultados de Western Blot para la proteína CPT1B y UCP2 en tejido gastrocnemio. D. Niveles relativos de proteínas UCP2 y CPT1 en tejido gastrocnemio, datos agrupados según dietas y tratamientos.

Droga e inyecciones intraperitoneales. EX4 (Tocris Bioscience, USA) fue disuelta en suero fisiológico y guardada en alícuotas de uso único a -20°C . Las inyecciones intraperitoneales (IP) fueron administradas dentro de los últimos 90 minutos del ciclo de luz, y alternando cada día el lado de la inyección. EX4 fue administrada a una dosis de $10\ \mu\text{g}/\text{kg}$. El volumen de solución inyectada fue $10\ \mu\text{l}/\text{g}$.

Western blot. El músculo fue lisado en buffer RIPA (Thermo Scientific, USA) suplementado con un cóctel de inhibidores de fosfatasa y proteasas (Thermo Scientific, USA) y con un homogeneizador de tejidos (Omni International, USA). Posteriormente, el homogeneizado fue centrifugado dos veces a $13.000\ \text{rpm}$ a 4°C durante 10 minutos y se obtuvo el sobrenadante que fue guardado a -20°C . La cuantificación de proteínas fue realizada con un kit de BCA (Thermo Scientific, USA). Las proteínas se separaron en un gel de poliacrilamida al 10% en condiciones desnaturantes (SDS-PAGE) a $90\ \text{V}$ por 30 minutos y luego cambiado a $70\ \text{V}$ hasta el final. Luego, el gel fue transferido a una membrana de nitrocelulosa a $350\ \text{mA}$ por 90 minutos. Luego, las membranas fueron teñidas con Rojo Ponceau por 5 minutos. Posteriormente las membranas se bloquearon en 3% leche descremada durante una hora. Las membranas se incubaron con el anticuerpo primario anti-CPT1b (Invitrogen, USA) en dilución de 1: 1.000 y con el anticuerpo primario anti-UCP2 en dilución 1:1000 (Sigma-Aldrich, USA) durante toda la noche a 4°C . Luego de los lavados, las membranas se incubaron con el anticuerpo secundario anti-rabbit IgG (Bio-rad, USA) en dilución de 1: 3.000 durante una hora a temperatura ambiente. El revelado de las membranas se realizó mediante un kit de quimioluminiscencia (Biological Industries, Israel). La normalización de las bandas se realizó mediante tinción de proteína total de la membrana con Rojo Ponceau.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el programa R versión 4.03. Los datos se presentan con media \pm error estándar de la media (SEM). Se utilizó el análisis Welch t-test de muestras independientes para comparar a los grupos CTRL y CAF (etapa dieta). Se utilizó un análisis de la varianza (ANOVA) de 2 vías (dieta x inyección) para analizar el efecto de la dieta CAF y el tratamiento con EX4 IP, seguido del análisis de comparación múltiple de Tukey cuando correspondiera (etapa dieta más IP). Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

La muestra final estuvo compuesta por 30 ratones (grupo CTRL $n = 15$; grupo CAF $n = 15$). No hubo diferencias entre el peso corporal de ambos grupos al inicio del experimento (CTRL = $24,44 \pm 0,34\ \text{g}$; CAF = $23,65 \pm 0,37\ \text{g}$; $P = 0,13$).

Durante la etapa de alimentación sin inyecciones, los ratones alimentados con dieta CAF acumularon una ingesta de calorías totales significativamente mayor que los ratones del grupo CTRL ($p < 0,05$; Figura 1A), lo que estuvo asociado a un mayor consumo de snacks comparado con chow en

ratones alimentados con dieta CAF (Figura 1B). Los efectos observados en ingesta reflejan los cambios en peso corporal. Durante la etapa de alimentación sin inyecciones, los ratones alimentados con dieta CAF aumentaron significativamente su peso corporal en comparación a los ratones alimentados con dieta CTRL ($p < 0,05$; Figura 1C). Comparado con la administración de vehículo, la administración de EX4 no tuvo un efecto significativo sobre la ingesta total de calorías (Figura 1D), no afectó el consumo de snacks o chow (Figura 1E) o el peso corporal (Figura 1F) independiente si los ratones fueron alimentados con dieta CAF o control.

No hubo efectos de dieta o tratamiento con EX4 en la expresión de las proteínas CPT1 y UCP2 (Figuras 2A y 2B) del músculo soleo. Tampoco se observaron efectos de la alimentación con dieta CAF o la administración de EX4 en estas proteínas en el músculo gastronemio (Figuras 2C y 2D).

Discusión

Se utilizó la dieta CAF para modelar el acceso a comidas palatables presentes en un ambiente obesogénico humano. En los ratones alimentados con dieta CAF por 15 días se acumuló una mayor ingesta calórica comparado al grupo de dieta CTRL. Esto concuerda con diversos estudios previos que han reportado un aumento de la ingesta en roedores, machos y hembras, cuando son alimentados con dieta CAF^{20,21,22,23,24}.

En nuestro estudio, quince días de exposición a dieta CAF causaron un aumento de peso corporal de aproximadamente un gramo. Si bien la gran mayoría de los estudios reportan un aumento de peso corporal con dieta CAF, un gramo de diferencia es bajo en comparación a otros estudios de dieta CAF por periodos más largos de tiempo 19, lo que sugiere que este aumento de peso corresponde a estadios tempranos del desarrollo de obesidad. A pesar de que EX4 administrado vía IP a una dosis similar a la usada acá puede reducir el peso corporal y la ingesta, en nuestro experimento no se observó un efecto en la ingesta calórica total ni en el cambio de peso corporal, lo que fue independientemente de la dieta administrada. Por otro lado, no observamos un efecto de la exposición a dieta CAF o de la administración repetida de EX4 en la expresión de las proteínas CPT1 y UCP2 en músculo soleo o gastronemio. Si bien es posible que aumentar la duración de la alimentación con dieta CAF, la dosis de EX4, o la duración del tratamiento con EX4 pudiera haber mostrado efectos de los tratamientos en peso corporal o expresión de CPT1 y UCP2, nuestros datos indican que la exposición temprana a dieta CAF y la administración de EX4 no alteran la expresión de proteínas relevantes para beta-oxidación y termogénesis.

Conclusión

La presencia de un ambiente obesogénico, como la dieta CAF, por un corto periodo induce un aumento en la ingesta calórica mediado por la preferencia por alimentos altos en calorías. La inyección IP de EX4, el cual es un agonista de GLP1R, a una dosis de $10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ durante 10 días no induce cambios en la ingesta calórica total ni en el cambio de peso corporal en ratones C57BL/6J, ni en la expresión de proteínas

ARTÍCULO ORIGINAL

marcadoras de los procesos de beta-oxidación y de termogénesis (CPT1 y UCP2) independiente de la presencia de dieta CAF.

Agradecimientos: A la SOCHED y a ANID Anillo de Ciencia y Tecnología ACT210039.

Referencias

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 288-298.
2. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366:1197-209.
3. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* 2013; 2013: 291546.
4. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011; 378: 815-825.
5. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* 2015; 33: 673-689.
6. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev* 2006; 27: 750-761.
7. Kirk SF, Penney TL, McHugh TL. Characterizing the obesogenic environment: the state of the evidence with directions for future research. *Obes Rev* 2010; 11: 109-117.
8. Uribe-Cerda S, Morselli E, Perez-Leighton C. Updates on the neurobiology of food reward and their relation to the obesogenic environment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018; 25: 292-297.
9. Johnson F, Wardle J. Variety, palatability, and obesity. *Adv Nutr* 2014; 5: 851-859.
10. Trapp S, Brierley DI. Brain GLP-1 and the regulation of food intake: GLP-1 action in the brain and its implications for GLP-1 receptor agonists in obesity treatment. *Br J Pharmacol* 2022; 179: 557-570.
11. McLean BA, Wong CK, Campbell JE, Hodson DJ, Trapp S, Drucker DJ. Revisiting the Complexity of GLP-1 Action from Sites of Synthesis to Receptor Activation. *Endocr Rev* 2021; 42: 101-132.
12. Muller TD, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 2019; 30: 72-130.
13. Kastin AJ, Akerstrom V. Entry of exendin-4 into brain is rapid but may be limited at high doses. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 313-318.
14. Yap MKK, Misuan N. Exendin-4 from *Heloderma suspectum* venom: From discovery to its latest application as type II diabetes combatant. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 124: 513-527.
15. Talsania T, Anini Y, Siu S, Drucker DJ, Brubaker PL. Peripheral exendin-4 and peptide YY (3-36) synergistically reduce food intake through different mechanisms in mice. *Endocrinology* 2005; 146: 3748-3756.
16. Mack CM, et al. Antiobesity action of peripheral exenatide (exendin-4) in rodents: effects on food intake, body weight, metabolic status and side-effect measures. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 1332-1340.
17. Choung JS, Lee YS, Jun HS. Exendin-4 increases oxygen consumption and thermogenic gene expression in muscle cells. *J Mol Endocrinol* 2017; 58: 79-90.
18. Williams DL, et al. Maintenance on a high-fat diet impairs the anorexic response to glucagon-like-peptide-1 receptor activation. *Physiol Behav* 2011; 103: 557-564.
19. Lanza JF, Snoeren EMS. The cafeteria diet: A standardized protocol and its effects on behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 122: 92-119.
20. Mella R, Schmidt CB, Romagnoli PP, Teske JA, Perez-Leighton C. The Food Environment, Preference, and Experience Modulate the Effects of Exendin-4 on Food Intake and Reward. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25: 1844-1851.
21. Lazzarino GP, Acutain MF, Canesini G, Andreoli MF, Ramos JG. Cafeteria diet induces progressive changes in hypothalamic mechanisms involved in food intake control at different feeding periods in female rats. *Mol Cell Endocrinol* 2019; 498: 110542.
22. Lazzarino GP, et al. Cafeteria diet differentially alters the expression of feeding-related genes through DNA methylation mechanisms in individual hypothalamic nuclei. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 450: 113-125.
23. Sampey BP, et al. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 1109-1117.
24. Giudetti AM, et al. Brief daily access to cafeteria-style diet impairs hepatic metabolism even in the absence of excessive body weight gain in rats. *FASEB J* 2020; 34: 9358-9371.

Distribución demográfica de especialistas en endocrinología y diabetes, Chile 2022

Iván Solís Opazo^{1,2*}.

Demographic Distribution of Specialists in Endocrinology and Diabetes in Chile, 2022

Resumen: En abril de 2021 el ministerio de salud de Chile da a conocer un estudio que explicita un importante déficit de médicos con especialidades derivadas de la Medicina Interna. En endocrinólogos de adultos se estima un déficit de 14 profesionales en el sistema público de Salud al año 2024, así como un endocrinólogo infantil y 10 diabetólogos; y una lista de espera estimada en 23.000 consultas de la especialidad para 2020. **Objetivos:** cuantificar el número de especialistas en endocrinología de adultos, infantil y diabetología de nuestro país, y su distribución en nuestro territorio. **Métodos:** Se realiza la búsqueda de todos los médicos registrados bajo la especialidad endocrinología y diabetología en la Superintendencia de Salud, su distribución por regiones del país, en relación del número de habitantes regional y nacional. **Resultados:** Existen 340 especialistas en endocrinología y 188 diabetólogos a nivel nacional; 1.93 y 1.33 por cada 100.000 habitantes, respectivamente. El 75% de ellos se registra en las regiones Metropolitana, Valparaíso y Bio Bío. En 5 regiones del país se registra un profesional para toda la región; en una región no se registran profesionales de endocrinología ni diabetología. **Conclusiones:** Este trabajo da cuenta de una desigual distribución regional de especialistas en endocrinología y diabetes en Chile. Se deben plantear estrategias de corto y mediano plazo para incentivar a especialistas que migren hacia regiones de alta necesidad. **Palabras clave:** Atención de salud; Chile; Demografía; Endocrinólogos.

Abstract: In April 2021, the Ministry of Health of Chile unveiled a report showing a significant deficit of medical doctors with specialties derived from Internal Medicine. In adult endocrinologists, a deficit of 14 professionals in the public health system is estimated as of 2024, as well as one pediatric endocrinologist and 10 diabetologists; and a waiting list estimated of 23,000 consultations for the specialty by 2020. **Objectives:** to quantify the number of specialists in adult and pediatric endocrinology and diabetology, and their geographic distribution. **Methods:** A search for all physicians registered under the endocrinology and diabetology specialties was carried out in the Superintendence of Health website; their geographic distribution according to regional and national inhabitants was studied. **Results:** There are 340 endocrinology and 188 diabetes' specialists at the national level, 1.93 and 1.33 per 100.000 inhabitants, respectively. A 75% of them are registered in the Metropolitan, Valparaíso and Bio Bío areas. In five regions, just one professional is registered; there are no endocrinology or diabetology professionals registered in one region. **Conclusions:** our work accounts for an unequal regional distribution of specialists in endocrinology and diabetes in Chile. Short- and medium-term strategies should be proposed to encourage specialists to migrate to regions of high demand. **Keyword:** Chile; Demographic; Endocrinologists; Healthcare delivery.

1. Facultad de Medicina y Hospital Clínico, Universidad de Chile. Santiago, Chile.
2. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

*Correspondiente: Iván Solís Opazo /
isolis@uchile.cl
Departamento de Medicina Norte
Facultad de Medicina y Hospital Clínico
Universidad de Chile
Dr. Carlos Lorca Tobar 999
Independencia. Santiago, Chile.

Este trabajo no contó con financiamiento externo.

Recibido: 28-12-2022.
Aceptado: 31-01-2023.

ARTÍCULO ORIGINAL

Introducción

En abril de 2021, el Ministerio de Salud de Chile a través del Subsecretario de la cartera, Dr. Alberto Dougnac, advertía de un importante déficit de especialistas para los siguientes 5 años en la Comisión de Salud del Senado de la República¹. En tal exposición, daba cuenta que la lista de espera estimada para la especialidad de Endocrinología en pacientes adultos a diciembre 2020 llegaba a las 23.000 consultas. Además, estimaba que existe un déficit en la formación de especialistas endocrinólogos de adultos proyectado para el 2024 de 14 profesionales, un endocrinólogo infantil y 4 especialistas en diabetes, considerando las plazas tomadas por aquellos médicos internistas que postulan a la formación de subespecialidad y deben pagar su periodo asistencial obligatorio en hospitales y centros de salud de la red pública².

Una de las soluciones propuestas entonces fue acortar el periodo de formación en la especialidad derivada de 5 años -tres de Medicina Interna y dos en Endocrinología- a 4 años, dos de formación en Medicina Interna y dos de subespecialidad, tomando en cuenta la experiencia formativa de otras subespecialidades como Geriátrica y Medicina Intensiva. Bajo tales circunstancias, se solicitó por parte de las autoridades de Salud la opinión de Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.

La pregunta que nos hicimos entonces es, ¿con cuántos endocrinólogos y diabetólogos actualmente contamos en nuestro país? ¿Cuál es la distribución nacional de ellos?

El objetivo del presente trabajo es cuantificar el número de especialistas en endocrinología de adultos, infantil y diabetología de nuestro país, su distribución en nuestro territorio.

Metodología

Como fuente de información se utilizó el registro de prestadores individuales de la Superintendencia de Salud (SIS), disponible en su página web³. Se realizó la búsqueda de todos los médicos cirujanos registrados en SIS, habilitados para ejercer en el territorio nacional, bajo los términos endocrinología y diabetología. En tal plataforma, es posible acceder a la información disponible: nombre completo, RUT, universidad de titulación como médico cirujano, registro de especialidad primaria (medicina interna, pediatría, otra), registro de especialidad derivada, universidad o institución que otorga la calidad de especialista (universidad, Comisión Nacional Autónoma de Certificación de Especialidades Médicas CONACEM, servicio de salud, otro), y región del país de desempeño profesional.

Para las cifras de población se utilizan las cifras demográficas nacionales y regionales de población total y de personas 0-14 años obtenidas en censo nacional 2017, del Instituto Nacional de Estadísticas de Chile⁴. La población de 15 años y más se estimó mediante la sustracción de la población de 0 a 14 años de la población total.

Para efectos del presente trabajo, se considera endocrinólogo a aquel profesional médico que se encuentra inscrito en el Registro de prestadores individuales de la SIS como tal, bajo los términos endocrinología y endocrinología infantil. Se considera diabetólogo al médico que encuentra inscrito en SIS bajo el término diabetología. Se debe precisar que

los endocrinólogos infantiles además se hacen cargo de la atención de pacientes diabéticos menores de 15 años.

El presente trabajo no considera estudio o información de pacientes, por lo cual no se consideró su presentación a un Comité de Ética de Investigación Científico - Clínico. Los datos recolectados se manejaron bajo estricta confidencialidad.

Resultados

En Chile, se registran 340 médicos inscritos en el Registro de prestadores individuales de la Superintendencia de Salud como endocrinólogos. De ellos, 246 son médicos de adultos y 94 pediatras, correspondientes a 1.93 profesionales por 100.000 habitantes, o 1 cada 51.000 habitantes.

Respecto a endocrinólogos de adultos, se cuentan 246 profesionales registrados en SIS, con una tasa de 1.40/100.000 personas de 15 años y más, es decir, aproximadamente 1 por cada 57.000 habitantes.

Se registran en SIS a 94 Endocrinólogos Pediatras, equivalente a 2.55/100.000 personas entre 0 y 14 años, es decir aproximadamente uno por cada 39.000 habitantes.

En cuanto a diabetólogos, existen 188 médicos inscritos en el registro de prestadores individuales de la Superintendencia de Salud como tales, equivalentes a 1.33/100.000 habitantes a nivel nacional, es decir, aproximadamente 1 por cada 75.000 habitantes.

Distribución geográfica

Como es posible ver en tabla 1, la mayoría de los especialistas se concentra en las regiones Metropolitana, de Valparaíso y de Bio Bío, dando cuenta del 75% del total, regiones en donde además se encuentra la mayor parte de la población (Figuras 1 y 2). La tasa nacional es de 1.93 profesionales por 100.000 habitantes, 1.40 y 2.55 profesionales por 100.000 adultos e infantiles, respectivamente. El mayor número de endocrinólogos se encuentra en la Región Metropolitana, 136 de adultos y 55 infantiles, con tasas ajustadas de 1.91/100.000 y 4.11/100.000, respectivamente.

En cuanto a endocrinólogos de adultos, solo las regiones Metropolitana y del Bio Bío están por sobre la tasa media nacional. Las regiones de Atacama, Ñuble, Los Ríos, Los Lagos y Magallanes presentan muy pocos profesionales, y tasas muy bajas respecto a su población. La región de Aysén no se registran endocrinólogos de adultos ni infantiles (Figura 3).

Las tasas regionales en endocrinólogos infantiles ajustado por población infantil de 0 a 14.99 años, las regiones Metropolitana, de Bio Bío, Los Lagos y Magallanes se encuentran sobre la media nacional (Figuras 4 y 5). Las regiones de Arica, Coquimbo, Maule, Ñuble, Los Ríos y Magallanes solo registran un profesional. Cuatro regiones del país – Tarapacá, Atacama, O'Higgins y Aysén - no registran endocrinólogos infantiles (Figura 6).

Del total de endocrinólogos del país, 21 de 340 no tienen registro de la región donde ejercen -17 internistas, 4 pediatras-, que fueron excluidos del análisis poblacional.

Respecto a la distribución geográfica de diabetólogos

en Chile, la situación no es distinta que en el caso de los endocrinólogos (Tabla 2); el 75% de los profesionales se concentra en las regiones Metropolitana, de Valparaíso y de Bio Bío (107, 17 y 17, respectivamente) (Figuras 7 y 8). Ajustada por población de 15 años y más, la media nacional es de 1.33 profesionales por 100.000 habitantes,

y las regiones Metropolitana, de Arica y Parinacota y de Bio Bío se encuentran sobre la media nacional (Figura 9). Las regiones de Antofagasta, Atacama, Coquimbo y Magallanes registran solo un profesional para la región. Aysén no registra diabetólogos inscritos en la SIS. 15/188 diabetólogos no tienen registro de la región donde ejercen.

Tabla 1. Número y distribución regional de endocrinólogos de adultos e infantiles, Chile 2022.

Región	Endocrinólogos Adultos	Endocrinólogos infantiles	Total	Población infantil	Población total	Tasa total /100.000	Tasa infantil /100.000	Tasa adultos /100.000
Arica	2	1	3	49.210	226.068	1,33	2,03	0,88
Tarapacá	3	0	3	77.203	330.558	0,91	0,00	0,91
Antofagasta	3	2	5	127.862	607.558	0,82	1,56	0,49
Atacama	1	0	1	65.622	286.168	0,35	0,00	0,35
Coquimbo	4	1	5	164.331	757.586	0,66	0,61	0,53
Valparaíso	24	8	32	346.131	1.815.902	1,76	2,31	1,32
RM	136	55	191	1.337.726	7.112.808	2,69	4,11	1,91
O'Higgins	6	0	6	189.770	914.555	0,66	0,00	0,66
Maule	10	1	11	213.285	1.044.950	1,05	0,47	0,96
Ñuble	2	1	3	93.886	480.609	0,62	1,07	0,42
Biobío	23	8	31	315.477	1.556.805	1,99	2,54	1,48
Araucanía	7	4	11	199.872	957.224	1,15	2,00	0,73
Los Ríos	3	1	4	77.068	384.837	1,04	1,30	0,78
Los Lagos	3	6	9	172.177	828.708	1,09	3,48	0,36
Aysén	0	0	0	23.203	103.158	0,00	0,00	0,00
Magallanes	2	1	3	30.927	166.533	1,80	3,23	1,20
Extranjero	0	1	1					
Sin información	17	4	21					
Total	246	94	340	3.483.750	17.574.003	1,93	2,55	1,40

Distribución regional de profesionales según registro Superintendencia de Salud a octubre 2022. Datos regionales ajustados por 100.000 habitantes.

Población estimada según datos del Censo Nacional 2017, Instituto Nacional de Estadísticas de Chile. RM, Región Metropolitana.

ARTÍCULO ORIGINAL

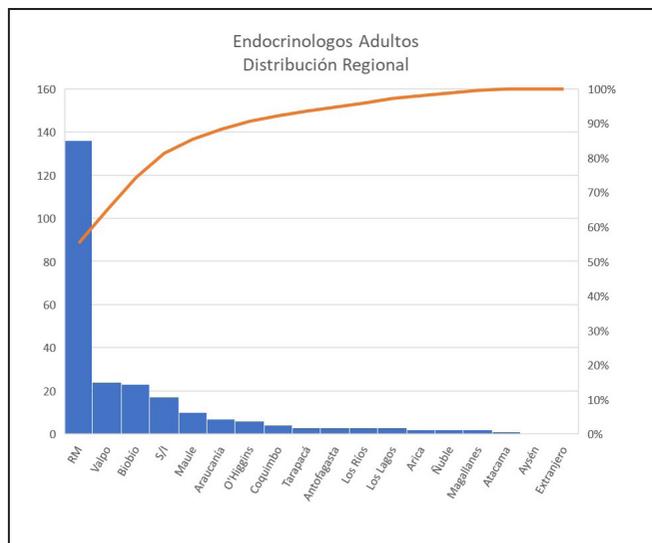


Figura 1: Número de endocrinólogos de adultos de acuerdo a su distribución por regiones del país. Chile 2022.

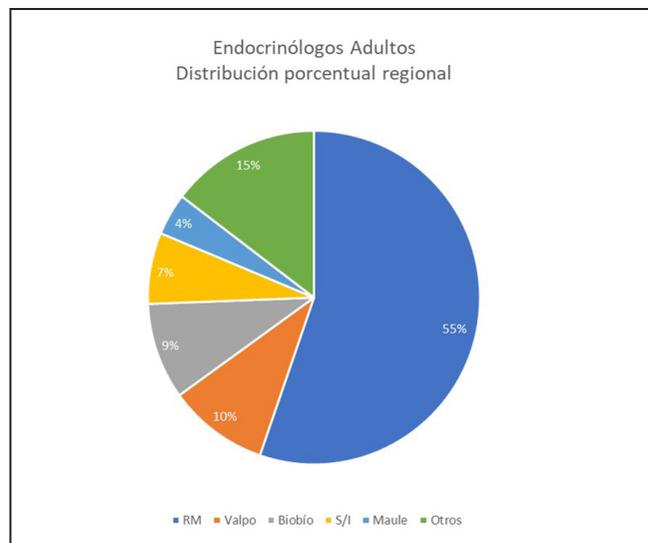


Figura 2: Distribución porcentual del total de endocrinólogos adultos en las regiones del país. Chile 2022.

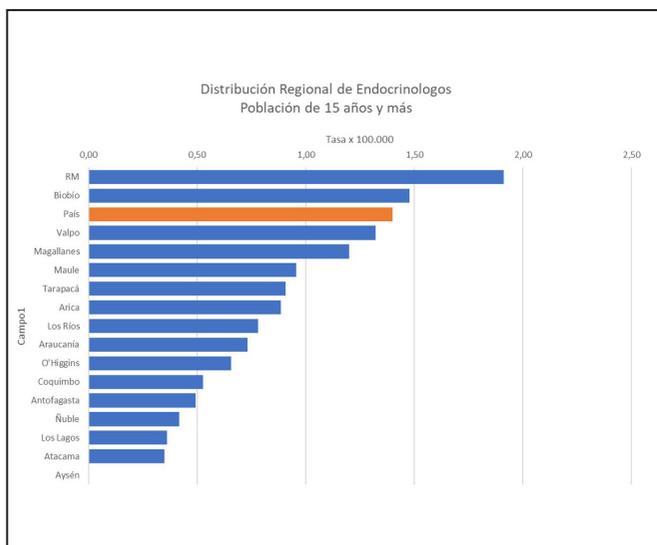


Figura 3: Distribución regional de endocrinólogos, ajustado por población de 15 años y más. Chile 2022.

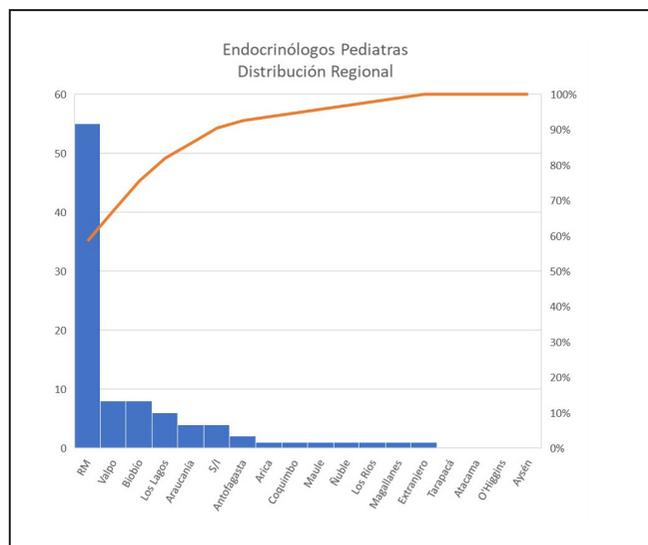


Figura 4: Distribución regional de endocrinólogos pediátricos Chile 2022.

Tabla 2. Número y distribución regional de diabetólogos, Chile 2022.

Región	Diabetólogos (n)	Pob adulta 15 años y más	Tasa x 100.000
Arica	3	176.858	1,70
Tarapacá	2	253.355	0,79
Antofagasta	1	479.696	0,21
Atacama	1	220.546	0,45
Coquimbo	1	593.255	0,17
Valparaíso	17	1.469.771	1,16
RM	107	5.775.082	1,85
O'Higgins	5	724.785	0,69
Maule	2	831.665	0,24
Ñuble	2	386.723	0,52
Biobío	17	1.241.328	1,37
Araucanía	5	757.352	0,66
Los Ríos	3	307.769	0,97
Los Lagos	5	656.531	0,76
Aysén	0	79.955	0,00
Magallanes	1	135.606	0,74
Extranjero	1		
S/I	15		
Total	188	14.090.253	1,33

Distribución regional de profesionales según registro Superintendencia de Salud a octubre 2022. Datos regionales ajustados por 100.000 habitantes. Población estimada según datos del Censo Nacional 2017, Instituto Nacional de Estadísticas de Chile. RM, Región Metropolitana.

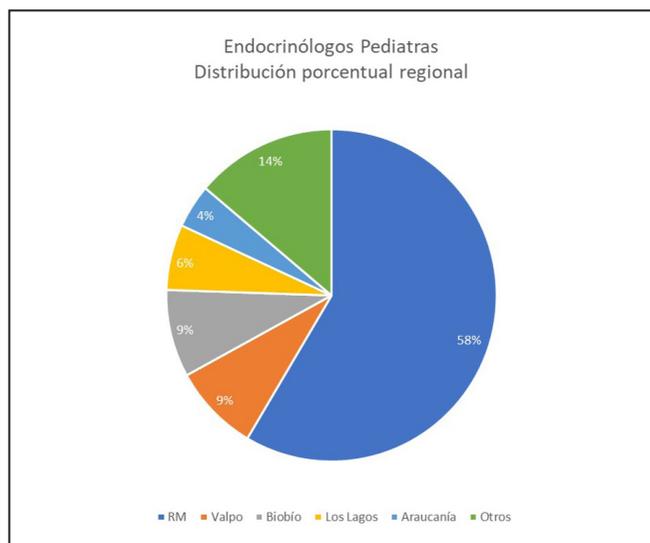


Figura 5: Distribución regional porcentual de endocrinólogos pediátricos Chile 2022.

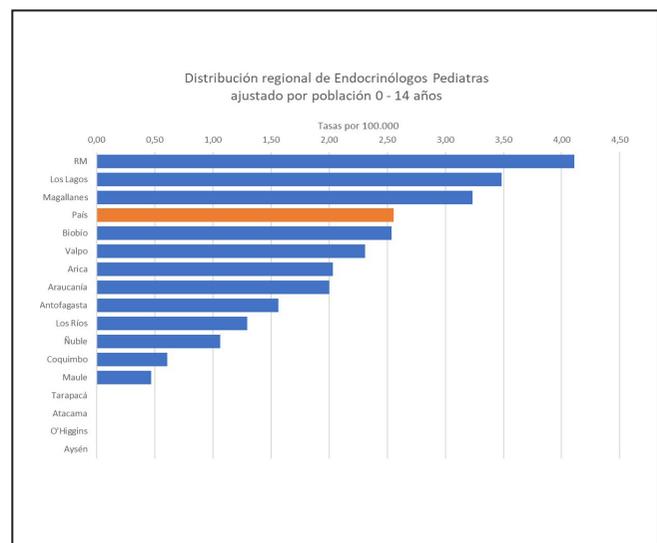


Figura 6: Distribución de endocrinólogos pediátricos. Tasas en población 0 – 14 años.

ARTÍCULO ORIGINAL

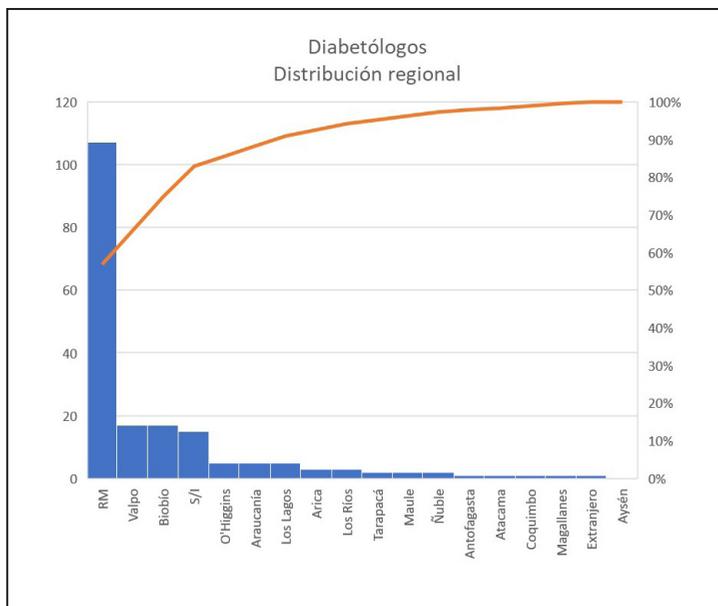


Figura 7: Distribución regional de diabetólogos Chile 2022.

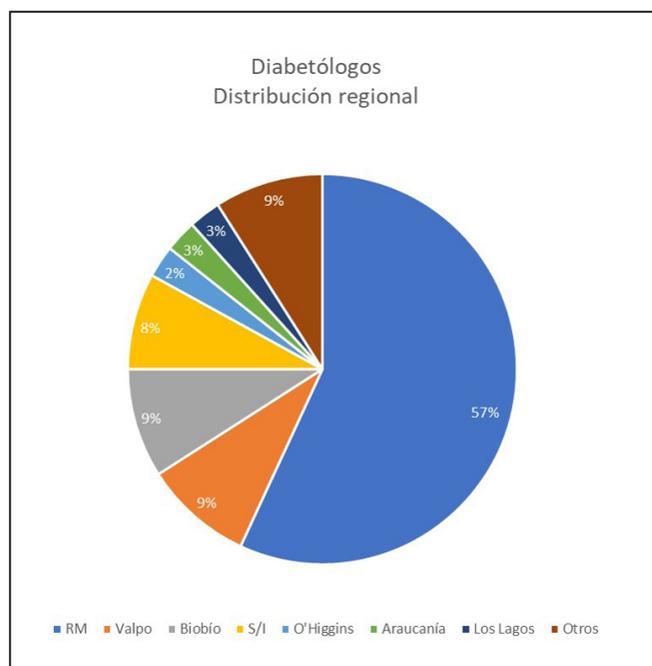


Figura 8: Distribución regional porcentual de diabetólogos, Chile 2022.

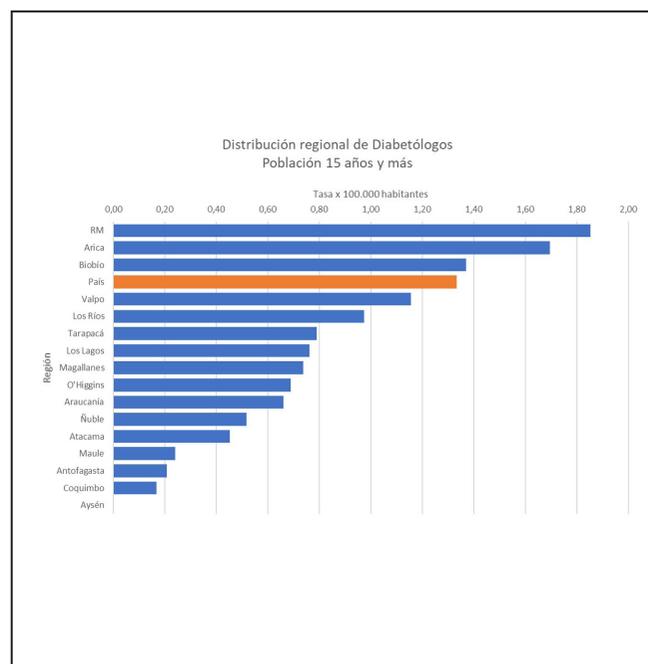


Figura 9: Distribución regional de diabetólogos en población de 15 años y más.

Discusión

En Chile, el Registro nacional de prestadores individuales contempla aproximadamente 56.000 médicos, 40% de ellos con especialidad reconocida³. La planta de médicos en servicios públicos de salud es de 18.500 profesionales, de ellos 9.500 son especialistas; 3.711 se encuentran en proceso de devolución de pago asistencial obligatorio, equivalente al 39% de la dotación de especialistas^{1,2}.

En el año 2010, la relación de médicos x 1.000 habitantes era de 1.46, avanzando hasta 2.95 x 1.000 habitantes en el año 2020. La media actual para Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) es 3.6 médicos x 1.000 habitantes⁵; la relación de especialistas versus médicos generales en los países OCDE es de 60%, siendo en Chile del 40%. El déficit de especialistas es especialmente evidente en especialidades derivadas de Medicina Interna, en donde a diciembre 2020 las listas de espera en cardiología y gastroenterología llegan a 50.000 aproximadamente. Para Endocrinología de adultos, se estima en 23.000 consultas^{1,2}.

Este estudio da cuenta de la desigual distribución de los profesionales de endocrinología y diabetes de nuestro país, en el cual tres regiones concentran el 75 % de los especialistas, considerando que las regiones Metropolitana, Valparaíso y Bio Bío agrupan el 59.6% del total de población nacional. Esta tendencia a la concentración de especialistas en grandes centros urbanos se repite al ajustar los datos por población, con tasas por sobre la nacional en las tres regiones mencionadas. Las excepciones las constituyen la región de Arica y Parinacota para diabetología -donde están inscritos 3 profesionales- y la de Los Lagos, donde se cuentan 6 endocrinólogos infantiles.

Es destacable el hecho de que en al menos 5 regiones del país se registre sólo un especialista para toda la región; más sería aun es la situación de la región de Aysén, donde no se registran profesionales de endocrinología ni diabetología.

Llama la atención la escasez de profesionales registrados en regiones que en sus capitales regionales proyectan el mayor crecimiento poblacional para el 2030 de acuerdo al INE⁴, Antofagasta y Puerto Montt.

La formación de especialistas en Endocrinología y Diabetes en Chile está dada por dos centros formadores universitarios, Universidad de Chile y Pontificia Universidad Católica de Chile. El reconocimiento de la especialidad por adiestramiento en práctica vía CONACEM se realiza en aquellos especialistas en Medicina Interna quienes, luego de reconocerse un período de trabajo profesional en la especialidad al menos 22 horas semanales durante 5 años formando parte de un grupo de especialistas institucionales, rinden su examen teórico y práctico ante una comisión de un centro formador acreditado por la Asociación de Facultades de Medicina de Chile ASOFAMECH⁶. La mayoría de los profesionales tiene registrado su reconocimiento por CONACEM o Universidades Chilenas, sin embargo, en el registro de SIS analizado en

nuestro trabajo existen 48/340 (14.4%) médicos reconocidos vía servicios de salud respectivos para su desempeño profesional local (datos no mostrados), lo cual puede reflejar una necesidad de especialistas que cada servicio de salud trata de compensar. El reducido número de centros formadores en endocrinología fue advertido por López y Fardella ya en el año 2007, así como una inadecuada distribución de estos en el contexto nacional⁶. De acuerdo a la información presentada, la distribución actual de especialistas en nuestro país puede dar cuenta de una falta de incentivos para que especialistas jóvenes migren hacia zonas de alta necesidad.

Este estudio tiene varias limitaciones; el registro de SIS no siempre contiene información precisa, por cuanto varios de quienes aparecen registrados en ciertas regiones actualmente ejercen en otras, por lo cual se corrigieron algunos datos con información actualizada disponible en nuestro registro de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes⁷, que da cuenta del 84% de los médicos registrados como endocrinólogos adultos, 77% de endocrinólogos pediatras y 58% de los diabetólogos. Además, este estudio asume que aquellos médicos inscritos en SIS con la especialidad están activos, y no toma en cuenta profesionales que residen en una región y ejercen parcialmente en otra. No es posible establecer con fuentes consultadas la proporción de médicos que ejercen en el sector público y privado.

En conclusión, el presente trabajo da cuenta de una desigual distribución regional de especialistas en endocrinología de adultos, endocrinólogos pediátricos y diabetólogos en nuestro país. Se deben plantear estrategias de corto y mediano plazo para incentivar a endocrinólogos y diabetólogos migren hacia regiones de alta necesidad.

Agradecimientos. Al Dr. Germán Iñiguez por la revisión de la versión final del trabajo. A Jennifer Dixon, por su inestimable colaboración en la recolección de información de las bases de datos.

Referencias

1. Senado de la República de Chile, Comisión de Salud, sesión 28 abril 2021. Disponible en <https://tv.senado.cl/tvsenado/comisiones/permanentes/salud/comision-de-salud/2021-04-27/174357.html> Consultado 20 octubre 2022
2. https://www.senado.cl/appsenado/index.php?mo=tramitacion&ac=getDocto&iddocto=11170&tipodoc=docto_comision Consultado el 20 octubre 2022
3. Superintendencia de Salud de Chile. Registro Nacional de Prestadores Individuales <https://mpi.superdesalud.gob.cl/> Consultado el 11 Septiembre 2022.
4. Instituto Nacional de Estadísticas de Chile. Censo 2017, en censo2017.cl
5. Organization for Economic Cooperation and Development OECD. Health at a Glance 2021. OECD Indicators <https://doi.org/10.1787/ae3016b9-en>
6. López JM, Fardella C Análisis de un Programa Universitario de Formación de Postgrado en Endocrinología, luego de 24 años de su inicio Rev Méd Chile 2007; 135: 1202-1208 <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872007000900017>
7. Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes. Registro de Socios, 2022 www.soched.cl

Competencia narrativa

José Carlos Bermejo^{1*}

Narrative Competence

¿Cómo sería el sufrimiento si no fuera narrado? Sordo. ¿Cómo también el gozo y la alegría sin expresión? Mudo. Inhumanos. Nos narramos, ponemos orden, damos valor a lo callado. También cuando estamos enfermos: nos acercamos a los profesionales esperando ser escuchados. Nuestra narración es más que el enunciado de los síntomas; decimos con nuestra historia, más que los análisis y las pruebas. Buscamos la salud también entre las palabras y la escucha.

Hablábamos de retórica, de necesidad de manejar la palabra en la relación, sobre todo en las relaciones de ayuda. La inoportunidad en su uso, nos hace dispáticos. La torpeza en el verbo, nos hace pobres en esa empatía que necesitamos para ayudarnos realizando diagnósticos, pautando tratamientos, consolando y buscando luz para sufrir menos o matar los fantasmas que engrandecen nuestro sufrimiento.

Obnubilados por los datos

No solo la medicina, sino también la psicología, se manifiestan admirados por el poder del control de la información, de los datos que nos devuelven las máquinas, de los hechos que evocan y del poder que tiene saber cruzar lo particular con la evidencia de lo universal, o, al menos, de la mayoría. Encumbramos el dato de lo biológico, en detrimento de la experiencia, de la vida contada, emocionada, interpretada con la razón cordial.

Y así, necesitamos recuperar esa competencia narrativa que permite alcanzar lo biográfico, sin atascarnos en lo biológico; llegar a lo personal, sin reducirlo al caso. La técnica y los artefactos aportan útiles herramientas para curar, pero nada justifica que se pueda obviar la comunicación y la relación interpersonal con el que sufre, con el enfermo, en las profesiones sanitarias y de ayuda.

La compasión, el reconocimiento del otro como igual que es vulnerable, la aceptación de nosotros mismos como sanadores heridos, requiere competencia narrativa. Charon la define como el conjunto de habilidades que se requieren para reconocer, absorber, interpretar y conmovirse con las historias que uno escucha o lee. Sin ella, no hay verdadera relación de ayuda, relación clínica, alianza terapéutica.

Las narraciones nos ayudan a aclararnos, pues contando historias nos contamos a nosotros mismos, damos sentido, se lo damos al mundo y a nosotros mismos. Nos aclaramos porque contamos, y este es el camino de humanización. Las ciencias biomédicas y psicológicas, no se perderán en la fría fórmula matemática deshumanizadora si dan el espacio debido a la narración, si los profesionales se forman para acompañar las historias. Husserl percibió la crisis de las ciencias europeas diciendo: "ciencias de solo hechos hacen seres humanos de solo hechos".

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

*Correspondencia:
info@josecarlosbermejo.es

Y así llega la cosificación, la rutina, la despersonalización, que evocamos cuando hablamos de deshumanización.

La pupila quieta no discurre, no delibera, deshumaniza. La humanización de las profesiones de ayuda pasa por recuperar la competencia narrativa, superando la tentación de congelar, cristalizar, mineralizar, cuantificar lo que es personal y encuentra en ser contado, el camino propio de la humanidad. La vida, contada, es vida humana. No narrada puede aproximarse a biología animal.

La silla de Marañón

Contaba Laín Entralgo que Marañón, habiéndole preguntado por cuál era el mayor descubrimiento que había hecho la medicina para poder sanar a los enfermos, respondió: "la silla".

Medicina y psicología han querido recorrer un camino hacia una cúspide en la que lo subjetivo quede abajo, envuelto entre lo blando, alcanzando las cumbres de lo duro, considerado científico. Estos profesionales solo alcanzan lo humano cuando van más allá de lo meramente técnico. Las narrativas de enfermedad y sufrimiento, proporcionan un marco para aproximarse holísticamente a los problemas de las personas y pueden descubrir opciones diagnósticas y terapéuticas.

El núcleo de la humanización de la asistencia sanitaria está en la relación, en la cualificación del encuentro entre ayudantes y ayudados, en el éxito de construir confianza, narrando historias de malestar y de deseo, de compasión y de motivación al cambio, como agentes morales que se dan cita a la búsqueda del bien.

Sin competencia narrativa, el paciente no contará su historia interesante, no entregará toda la información útil, y el médico no le preguntará al paciente lo que le preocupa, los motivos por los que cree que le pasa lo que le pasa. El trabajo resultante estará descentrado, será más costoso, no responderá a las necesidades del paciente.

Encontrarse a la búsqueda de la salud, del bienestar, en una cita de relación de ayuda, comporta dar relevancia a la narración, incluso cuando el tiempo es un bien escaso. Donde no hay narración, la imaginación no tiene dónde agarrarse, el diagnóstico se basará en meros datos, perdiéndose elementos fundamentales; el tratamiento podrá quedarse en un cajón sin adherencia.

Profesionalizar la relación

Algunos ven como enemiga la profesionalización. Como

si esta significara solo la habilidad de manejar instrumentos, seguir procesos, ampararse en el positivismo puro y duro.

La humanización requiere también profesionalización. Pero esa que viene del bueno manejo de la relación, de la escucha y la respuesta, de la capacidad de hospedar la historia del otro, es también competencia profesional. Un profesional reflexivo captará la debilidad humana, porque conocerá la propia, y se relacionará con competencias blandas.

La preocupación distante a la que han sido educados muchos profesionales de la salud, tiene que dar paso a la sana implicación, al reconocimiento del poder sanador de la narración, a la bondad del hacerse cargo. El positivismo puro fracasa a la vuelta de la primera esquina.

Los encuentros en que médicos, enfermeros, psicólogos u otros profesionales, no miran más que a la pantalla, en lugar de mirar a su paciente, están llamados a consumir tecnología y, sin darse cuenta, perderse sin éxito en bosques de datos, realmente sin elaborar, por no escuchar la historia. Vivimos humanamente porque contamos historias. Para comprender el enfermar y trabajar por la salud humana, es imprescindible contar y escuchar historias.

Tomar en serio lo narrativo, inherente a las profesiones biomédicas, no es una anécdota, o un barniz, sino integrar la versión más humanizadora de las prácticas de ayuda en el sufrimiento humano. El relato del paciente, su opinión, su interpretación, sus deseos, sus hipótesis, sus resistencias a las conductas saludables y tratamientos, son imprescindibles en los procesos de salud. La atestiguación empática, la escucha auténtica de la narración, es un acto moral y terapéutico.

El mundo está hecho de grises. Las cosas, ni siquiera en el cuerpo humano, son blancas o negras. Comprender los matices, interpretarlos, relacionarlos, elegir entre ellos, es una cuestión ética ineludible en las relaciones de ayuda. El positivismo, creído y orgulloso, en manos de la empresa, transforma en mercado el mundo sanitario y, sin darnos cuenta, nos hace también infelices en las profesiones de ayuda. Porque nos hace perder ese sentido que, en todo caso, está presente entre el mismo dato aparentemente tan frío, con el que creemos gobernar la naturaleza humana reduciéndola a mera physis.

Sin repetir la vida en la narración, no se puede estar del todo vivo. Moriremos entre gestión de información, presumiendo de un supuesto transhumanismo que, sin darnos cuenta, nos habrá perdido. Razón tenía Camilo de Lelis al repetir: "más corazón en las manos".

Comentario de literatura destacada

Aplicación de cinco métodos de aprendizaje automático para predecir el nivel de glucosa en sangre a las 52 semanas en pacientes con diabetes tipo 2

Francisco Pérez B¹, Gabriel Cavada Ch².

Implementation of five machine learning methods to predict the 52-week blood glucose level in patients with type 2 diabetes

Fu X, Wang Y, Cates RS, Li N, Liu J, Ke D, Liu J, Liu H and Yan S (2023) Implementation of five machine learning methods to predict the 52-week blood glucose level in patients with type 2 diabetes. *Front. Endocrinol.* 13: 1061507. doi: 10.3389/fendo.2022.1061507

1. INTA, Universidad de Chile. Santiago, Chile.
2. Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Los métodos de aprendizaje automático han desempeñado un papel de apoyo en la generación de modelos a través del aprendizaje y la evaluación de patrones de análisis de datos. Estos modelos ayudan a descubrir correlaciones subyacentes y proyecciones futuras a partir de los datos. En forma habitual, los algoritmos utilizados se diseñan con conocimientos previos y análisis estadísticos. La validez de estos modelos depende de la calidad de los datos recopilados. En esta investigación se realizó un experimento de entrenamiento sobre un conjunto de datos asociados a una cohorte de pacientes y en segundo término se realizó una evaluación en un conjunto de datos de prueba, comparándose cinco diseños de algoritmos.

Este estudio retrospectivo realizado en China, recopiló información multicéntrica de una encuesta de referencia y seguimiento de pacientes con diabetes tipo 2 (2016-2017). Se seleccionaron pacientes de 150 hospitales provinciales incluyendo 1.396 hombres y 1.256 mujeres mayores de 60 años con diabetes tipo 2. El análisis final sólo incluyó 273 fichas completas con datos bioquímicos en las semanas 16 y 52 de seguimiento.

De acuerdo con las directrices de la Sociedad China de Diabetes, se consideró que los pacientes con valores de hemoglobina glicosilada <6,5% en la semana 52 habían logrado la condición de buen control metabólico. A partir de los datos de la encuesta y los datos de seguimiento se incluyó en el modelo indicadores tales: edad, sexo, antecedentes familiares, nivel educacional, evaluación de la dieta, complicaciones micro y macrovasculares (retinopatía, enfermedad renal, neuropatía periférica, aterosclerosis periférica, claudicación intermitente), hipertensión, consumo de alcohol, tabaquismo, IMC, e indicadores bioquímicos tales como: HDL, Hb, K, Na, Cl, CO₂, Ca, P, GPT, GOT, rGT, etc). Se construyeron modelos de aprendizaje automático sobre las variables estadísticamente significativas obtenidas del análisis univariante como variables predictoras.

Se modelaron predicciones de glucosa sanguínea utilizando cinco algoritmos de aprendizaje automático (KNN, regresión logística, Random Forest, Support Vector Machine y XGBoost). El análisis de los datos reveló que el algoritmo XGboost obtuvo los mejores resultados que otros modelos, con la mayor precisión en la predicción. Este modelo ajustado podría ser de gran ayuda clínica para clasificar

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

Comentario de literatura destacada

a aquellos pacientes con un alto riesgo de fracaso en el control glicémico, prestar más atención a estos pacientes y orientar su estilo de vida, realizando ajustes diferenciados en su tratamiento y medicación.

Análisis estadístico del estudio

Desde el punto de vista bioestadístico el artículo propone metodologías de predicción bastante vanguardistas basadas en aprendizaje automático. Con resultados bastante alentadores, dado el conjunto de variables que aparecen como predictoras y con ello la plausibilidad biológica de ellas. Sin embargo, llama la atención que el mejor modelo predictivo, tenga una precisión pronóstica del 99.54% en la muestra de entrenamiento y esta baje dramáticamente al 71.18% en la muestra de prueba. Como es sabido, la capacidad de discriminación se cuantifica a través de la Área Bajo la Curva ROC (análisis AUC), que en la muestra de entrenamiento toma el valor 1.0, es decir, una capacidad de

discriminación perfecta, y, en la muestra de prueba esta caiga dramáticamente a un 0.68, lo que significa que se gana sólo un 18% al azar (valor de referencia para el azar completo 0.5); según los autores Hosmer y Lemeshow en su libro "Applied Logistic Regression" segunda edición, AUC mayores a 0.7 comienzan a ser valores aceptables para la discriminación, es decir, que el AUC=0.68 reportado por los autores está más bien cerca de la discriminación pronóstica debida al azar, que en la plausibilidad del modelo. Los autores del artículo concluyen que sus resultados podrían guiar decisiones clínicas posteriores, pero dada la poca capacidad de discriminación, la conclusión es temeraria. Valdría la pena repetir el ensayo con un volumen más considerable de pacientes, todo indica que 273 pacientes es un número poco decidor o hay que ser más cuidadoso en los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes seleccionados. Por lo tanto, del artículo, parece rescatable la metodología de análisis, pero los resultados no son tan alagüeños.

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

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

Tabla: Códigos de Participación

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

Nombre y firma de cada autor

Códigos de Participación

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

Envío de manuscritos:

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

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
Estriol	E3	Pico- (prefijo)	p
Estrona	E1	Probabilidad (término estadístico)	p
Factor de Crecimiento Símil a Insulina	IGF	Progesterona	P
Factor de Transformación de Crecimiento	TGF	Prolactina	PrI
Factor de Necrosis Tumoral	TNF	Promedio (término estadístico)	x
Fosfatasas ácidas	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.



www.soched.cl