

Contenido

Editorial

Sueño y alteraciones endocrinas en pandemia Covid-19
Francisco Pérez

Artículo Original

Microcalcificaciones en ausencia de nódulo tiroideo identificable por ecografía y su asociación a cáncer de tiroides. A propósito de un caso
Ana Gloria Soler Beunza, Joana Nicolau R, Ana Isabel De Hita S, Lluís Masmiquel C.

Prevalencia de obesidad en caninos entre los años 2015-2018 en el Hospital Veterinario Universitario de Chile. Incidencia de obesidad en caninos
Franco González V, Martina de Marco P, Tamara Parraguez V.

Artículo de Revisión

MODY 2 causado por mutaciones en la glucoquinasa: Una aproximación a nivel molecular
Gabriel Castillo T, María Ignacia Rovegno V, Catalina Saldaña T, Daniela Seelenfreund H, Pilar Durruty A.

Obesidad como factor de riesgo para infección por COVID-19. Obesidad y COVID-19
Joséfa Pedraza Arancibia, Ágnes de Oliveira Costa, Ramón Díaz Jara.

Efectos de los opioides en endocrinología
Nicole Lustig F, María Paz Parodi C, Pedro Donoso L, Francisco Muñoz O.

Ética, Humanismo y Sociedad

Compasión
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

Interpretación del riesgo de diabetes tipo 1 mediante la genética y la epigenómica unicelular
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instrucciones a los autores

Content

Editorial

Sleep and endocrine disruption in pandemic Covid-19
Francisco Pérez

Original Articles

Microcalcifications in the absence of identifiable thyroid nodule on sonography and its association with thyroid carcinoma. A case report
Ana Gloria Soler Beunza, Joana Nicolau R, Ana Isabel De Hita S, Lluís Masmiquel C.

Prevalence of obesity in canines between 2015-2018 in a university veterinary hospital in Chile.
Franco González V, Martina de Marco P, Tamara Parraguez V.

Review Article

MODY 2 caused by glucokinase mutations: A molecular approach
Gabriel Castillo T, María Ignacia Rovegno V, Catalina Saldaña T, Daniela Seelenfreund H, Pilar Durruty A.

Obesity as a risk factor for COVID-19 infection
Joséfa Pedraza Arancibia, Ágnes de Oliveira Costa, Ramón Díaz Jara.

Opioids effects in Endocrinology
Nicole Lustig F, María Paz Parodi C, Pedro Donoso L, Francisco Muñoz O.

Ethics, Humanism and Society

Compassion
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature

Interpreting type 1 diabetes risk with genetics and single-cell epigenomics
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instructions to authors

Endocrinología y Diabetes

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

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

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

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

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

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

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

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

Dirección Postal Revista SOCHED

Bernarda Morín · 488, 3er piso, Providencia, Santiago, Chile
Teléfono: (56) 2 2223 0386
(56) 2 2753 5555
Fax: (56) 2 2753 5556
Email: revendodiab@soched.cl

Producción

Editora Publimpacto
Robinson Crusoe 1150 of. 904, Las Condes
Santiago de Chile
Teléfono: +56 9 7861 9516 / +56 9 5969 6286
Email: pganag@gmail.com / paulinaganap@gmail.com

Endocrinología y Diabetes

Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Secretaria

Srta. Jennifer Dixon Gatica

Comité Editorial Asesor

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

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

Comité Editorial Asesor Regional

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

Hospital Regional Juan Noe de Arica.
Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.
Facultad de Medicina. Universidad de Talca.
Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.
Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera.

Comité Editorial Asesor Internacional

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

Fundada el 4 de junio de 1958

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

Directorio 2021-2022

Presidente

Dr. Germán Iñiguez V.

Past Presidente

Dr. Pedro Pineda B.

Vicepresidente

Dra. Francisca Ugarte P.

Secretaria General

Dr. Patricio Salman M.

Tesorera

Dra. Amanda Ladrón de Guevara H.

Directores

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

Dr. Manuel Maliqueo Y. (Representante Ciencias Fundamentales)

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

Dr. René Díaz T. (Representante Área Oriente)

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

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

Dra. Carmen Castillo S. (Representante GES)

Dra. Daniela Eugenin C. (Representante Área Norte)

Dra. Margarita Rivas M. (Representante Área Occidente)

Dra. Nancy Unanue M. (Representante Pediatría)

Invitado

Dr. Gastón Hurtado S. Representante Becados

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

Comité Científico

Comité de Investigación

Comité de Ética

Comité de Socios

Comité de Docencia

Comité Página web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaria de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

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

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

Email: soched@soched.cl

www.soched.cl

Endocrinología y Diabetes

Contenido

Editorial

Sueño y alteraciones endocrinas en pandemia Covid-19
Francisco Pérez

Artículo Original

Microcalcificaciones en ausencia de nódulo tiroideo identificable por ecografía y su asociación a cáncer de tiroides. A propósito de un caso
Ana Gloria Soler Beunza, Joana Nicolau R, Ana Isabel De Hita S, Lluís Masmiquel C.

Prevalencia de obesidad en caninos entre los años 2015-2018 en el Hospital Veterinario Universitario de Chile. Incidencia de obesidad en caninos
Franco González V, Martina de Marco P, Tamara Parraguez V.

Artículo de Revisión

MODY 2 causado por mutaciones en la glucoquinasa: Una aproximación a nivel molecular
Gabriel Castillo T, María Ignacia Rovegno V, Catalina Saldaña T, Daniela Seelenfreund H, Pilar Durruty A.

Obesidad como factor de riesgo para infección por COVID-19. Obesidad y COVID-19
Joséfa Pedraza Arancibia, Ágnes de Oliveira Costa, Ramón Díaz Jara.

Efectos de los opioides en endocrinología
Nicole Lustig F, María Paz Parodi C, Pedro Donoso L, Francisco Muñoz O.

Ética, Humanismo y Sociedad

Compasión
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

Interpretación del riesgo de diabetes tipo 1 mediante la genética y la epigenómica unicelular
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instrucciones a los autores

Content

Editorial

113 Sleep and endocrine disruption in pandemic Covid-19
Francisco Pérez

Original Articles

115 Microcalcifications in the absence of identifiable thyroid nodule on sonography and its association with thyroid carcinoma. A case report
Ana Gloria Soler Beunza, Joana Nicolau R, Ana Isabel De Hita S, Lluís Masmiquel C.

118 Prevalence of obesity in canines between 2015-2018 in a university veterinary hospital in Chile.
Franco González V, Martina de Marco P, Tamara Parraguez V.

Review Article

121 MODY 2 caused by glucokinase mutations: A molecular approach
Gabriel Castillo T, María Ignacia Rovegno V, Catalina Saldaña T, Daniela Seelenfreund H, Pilar Durruty A.

127 Obesity as a risk factor for COVID-19 infection
Joséfa Pedraza Arancibia, Ágnes de Oliveira Costa, Ramón Díaz Jara.

133 Opioids effects in Endocrinology
Nicole Lustig F, María Paz Parodi C, Pedro Donoso L, Francisco Muñoz O.

Ethics, Humanism and Society

139 Compassion
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature

141 Interpreting type 1 diabetes risk with genetics and single-cell epigenomics
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instructions to authors

143

Sueño y alteraciones endocrinas en pandemia Covid-19

Sleep and endocrine disruption in pandemic Covid-19

A un año y medio de la pandemia, se han evidenciado una serie de alteraciones metabólicas que van en franco aumento en la población. Entre ellas obesidad, diabetes, hipertensión, etc. Las medidas restrictivas y de movilidad que han aquejado a todo el mundo han dejado también una huella en el estatus metabólico de las personas y uno de los factores que ha contribuido a este tipo de disrupciones metabólicas corresponde a la alteración en las horas de sueño, fenómeno que se ha incrementado con la sobreexposición nocturna a horas de pantalla (televisión, computadores y celulares).

En los países desarrollados, los adultos indican dormir menos de 6 horas al día y en general se ha estimado que en las últimas décadas la duración del sueño ha disminuido entre 1,5 a 2 horas. También es conocido desde hace años que las alteraciones, tanto en la duración del sueño, como en la calidad de éste, se relacionan directamente con aumento del IMC, diabetes y patologías cardiovasculares.

En términos de la duración del sueño, el dormir entre 7 y 8 horas se ha relacionado a un menor riesgo de enfermedades crónicas. Si bien, son múltiples los factores que pueden incidir en la duración del sueño corto como el tabaquismo, el consumo de alcohol, el hacinamiento, el nivel socioeconómico, etc; se piensa que, en las condiciones actuales, la situación de pandemia ha incrementado el indicador de sueño corto e intermitente. La calidad del sueño (equilibrio sueño-vigilia) se encuentra también claramente afectada por la conducta alimentaria y este es uno de los factores que más se ha modificado en este largo período de restricciones de movilidad. Cambios en el tejido adiposo (componente proinflamatorio) disminuyen el gasto energético e impactan directamente en la calidad del sueño.

Análisis recientes realizados en Italia, mostraron que un 92,3% de los encuestados aumentó las horas de uso de dispositivos electrónicos (principalmente notebooks y celulares). Este mismo estudio reportó una alta sintomatología de insomnio, con sueño corto e intermitente. La evidencia sugiere, que ahora más que nunca, se debe crear conciencia respecto a la exposición nocturna a dispositivos electrónicos, como una forma de preservar la calidad y cantidad de las horas de sueño. Existe cierto grado de certeza, que una parte importante de las alteraciones metabólicas que se han ido incrementando en períodos de encierro y restricción por pandemia, muestren su peor cara en los próximos años.

Dr. Francisco Pérez Bravo
EDITOR



Microcalcificaciones en ausencia de nódulo tiroideo identificable por ecografía y su asociación a cáncer de tiroides. A propósito de un caso

Ana Gloria Soler Beunza¹, Joana Nicolau R¹, Ana Isabel De Hita S², Lluís Masmiquel C.¹

Microcalcifications in the absence of identifiable thyroid nodule on sonography and its association with thyroid carcinoma. A case report

Resumen: La ecografía tiroidea es la principal herramienta diagnóstica en el manejo de los nódulos tiroideos, siendo la presencia de microcalcificaciones un signo de malignidad. Sin embargo, existen escasas publicaciones acerca de la presencia de microcalcificaciones en ausencia de nódulo identificable y su asociación con cáncer de tiroides. Presentamos un caso de una mujer de 26 años, que, tras hallazgo incidental de bocio, se describe en ecografía un tiroides con alteración difusa de su ecogenicidad e imágenes compatibles con microcalcificaciones sin claro nódulo definido en su polo inferior. Tras realización de punción aspiración con aguja fina de la lesión con resultado Bethesda categoría 5, se decide realizar tiroidectomía total, presentando estudio histológico con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides variante clásica con metástasis ganglionares p(T1bN1a). Tras una revisión sistemática, los estudios hasta hoy publicados sugieren que la presencia de microcalcificaciones aisladas sin nódulo identificable debe considerarse un importante factor de riesgo de cáncer de tiroides, especialmente en gente joven, y en aquellas asentadas sobre una tiroiditis de Hashimoto. Por ende, resulta imperativo mantener una alta sospecha ante el hallazgo de este tipo de lesiones, recomendando una valoración exhaustiva de las mismas con la realización de una punción aspiración con aguja fina a todas las lesiones con dichas características.

Palabras clave: Cáncer de tiroides; Ecografía de tiroides; Microcalcificaciones; Nódulo tiroideo; Punción aspiración con aguja fina.

1. Médico. Servicio de Endocrinología y nutrición. Hospital Universitario Son Llàtzer (HUSLL). Institut d'Investigació Sanitària de les Illes Balears (IdISBa). Palma de Mallorca, Islas Baleares, España.

2. Médico. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Son Llàtzer (HUSLL). Institut d'Investigació Sanitària de les Illes Balears (IdISBa). Palma de Mallorca, Islas Baleares, España.

*Correspondencia:

Ana Gloria Soler Beunza
anagloriasolerbeunza@gmail.com
Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Hospital Universitario Son Llàtzer.
c/Manacor Km 4, 07198
Palma de Mallorca,
Islas Baleares, España.

Abstract: Thyroid ultrasound is the main diagnostic tool in the management of thyroid nodules, with the presence of microcalcifications being a sign of malignancy. However, there are few publications about the presence of microcalcifications in the absence of an identifiable nodule and its association with thyroid cancer. We present a case of a 26-year-old woman who, after an incidental finding of goiter, a thyroid with diffuse echogenicity alteration and images compatible with microcalcifications without a clear nodule defined in the lower pole of the lobe is described on the ultrasound. After performing a fine needle aspiration of the lesion resulting in a Bethesda category 5, a total thyroidectomy was performed, presenting in the histological study a diagnosis of a classic variant of a papillary thyroid carcinoma with lymph node metastases p (T1bN1a). After a systematic review, the studies previously published suggest that the presence of isolated microcalcifications without an identifiable nodule should be considered an important risk factor for thyroid cancer, especially in young people, and in those with a concomitant Hashimoto's thyroiditis.

Conflicto de intereses: No existe conflicto de intereses en este manuscrito.

Fuentes de financiación: Recursos propios, no hubo apoyo financiero.

Recibido: 24-03-2021.

Aceptado: 28-05-2021.

ARTÍCULO ORIGINAL

Therefore, it is imperative to maintain a high suspicion of the discovery of this type of lesion, recommending an exhaustive assessment of them with the performance of a fine needle aspiration to all lesions with these features.

Keywords: Fine-needle aspiration; Microcalcifications; Thyroid cancer; Thyroid nodule; Thyroid ultrasound.

Introducción

La ecografía tiroidea es la principal herramienta para diagnosticar y monitorizar nódulos tiroideos, siendo la presencia de microcalcificaciones un signo de malignidad, con una especificidad media del 85-95%¹. Sin embargo, existen escasas publicaciones respecto a la asociación de cáncer de tiroides y microcalcificaciones en ausencia de nódulos identificables por ecografía tiroidea^{2,3,4,5,6}.

Presentamos a continuación el caso de una mujer de 26 años con antecedente familiar de hipotiroidismo autoinmune materno, sin otros antecedentes personales de interés, que, tras hallazgo incidental de bocio, se describe en ecografía un tiroides con leve aumento de tamaño a expensas de lóbulo tiroideo derecho, con contorno irregular y alteración difusa de su ecogenicidad, con múltiples imágenes puntiformes hiperecogénicas compatibles con microcalcificaciones sin claro nódulo definido en su polo inferior (Figura 1A).

Análiticamente presentaba una función tiroidea normal (TSH 1,684 μ UI/mL, FT4 1,07ng/dL, FT3 2,92ng/dL) y anticuerpos anti-tiroideos positivos (anti-peroxidasa tiroidea 181,15UI/mL, anti-tiroglobulina 28,26UI/mL).

Solicitamos punción aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión, con resultado Bethesda categoría V, sugestivo de cáncer de tiroides con fondo inflamatorio de tiroiditis. Tras dicho hallazgo, se decide realizar tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar central.

En la pieza macroscópica se observó un nódulo de 1.2 cm localizado en polo inferior del lóbulo tiroideo derecho (Figura 1B). Tras el estudio histológico se diagnosticó de carcinoma papilar de tiroides variante clásica con metástasis ganglionares en dos de los siete ganglios linfáticos aislados p(T1bN1a).

Discusión

En una revisión sistemática, en las 5 publicaciones incluídas, la presencia de microcalcificaciones aisladas era muy poco prevalente (< 5%). Whittle et al, en un análisis retrospectivo a 5 años, describieron 21 casos (2%) con una edad media de 33,2 años, de los cuales 11 casos (52%) presentaron PAAF sugestiva de neoplasia, realizándose tiroidectomía total³. Todos excepto uno presentó evidencia de tiroiditis de Hashimoto, 6 fueron multifocales, 2 con extensión extratiroidea, y 7 con nódulos linfáticos positivos (yugular y central), de los cuales sólo un paciente presentó variante de células altas, y el resto cáncer papilar de tiroides convencional. También están descritos casos de cáncer de tiroides variante esclerosante difusa^{3,4}. En un estudio similar realizado por Yoon's et al se presentó una proporción

de 0,08% pacientes con presencia de microcalcificaciones difusas, con una edad media de 37,5, y concluyeron que la PAAF tenía un rendimiento aceptable para el diagnóstico de malignidad en el caso de las microcalcificaciones aisladas⁵.

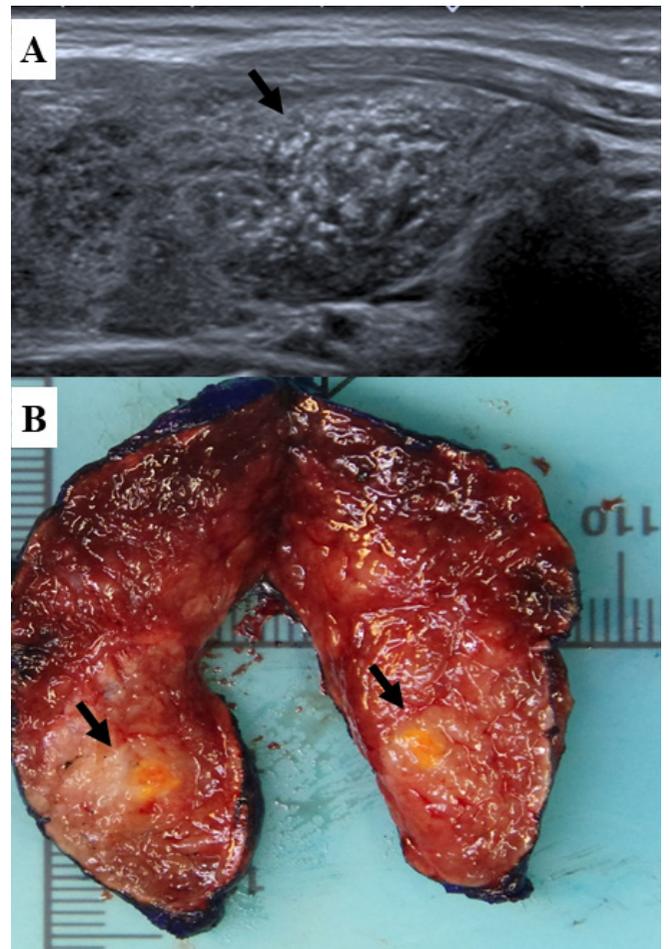


Figura 1: A. Ecografía con imagen de microcalcificaciones en lóbulo tiroideo derecho en ausencia de nódulo identificable (flecha negra). B. Pieza macroscópica de lóbulo tiroideo derecho identificado con tinta azul, donde se observa un nódulo blanquecino de bordes mal definidos de coloración blanco-amarillenta de 1,2 cm, localizado en polo inferior (flechas negras).

En otro artículo más reciente, se ha propuesto una clasificación de las microcalcificaciones en la glándula tiroidea en función de su distribución⁶. Tipo I: presencia de microcalcificaciones intranodulares. Tipo II: microcalcificaciones no sólo en el interior, sino también en los alrededores del nódulo sospechoso. Tipo III: microcalcificaciones en ausencia de nódulo tiroideo, subdividido en clase IIIa cuando la distribución de las microcalcificaciones es focal (ocupación de menos de 1/3 de un único lóbulo), el cual sería el caso de nuestra paciente, o clase IIIb, si presentan una distribución heterogénea. De un total de 358 pacientes, 12 (3,3%) fueron tipo IIIa, de las cuales 7 de ellos resultaron ser malignas. A tener en cuenta que todos los sujetos con microcalcificaciones tipo IIIb, 19 pacientes (5,3%) fueron positivos para malignidad. La tiroiditis de Hashimoto fue más frecuente en las microcalcificaciones tipo III (51,6%), que en los tipos I y II, como ya se describía en previas publicaciones^{2,5}.

A día de hoy, los estudios hasta el momento publicados sugieren que la presencia de microcalcificaciones en ausencia de nódulo tiroideo identificable debe considerarse un importante factor de riesgo de cáncer de tiroides, especialmente en gente joven, y en aquellas asentadas sobre una tiroiditis de

Hashimoto, como es el caso de nuestra paciente. Por ende, resulta imperativo mantener una alta sospecha ante el hallazgo de este tipo de lesiones, recomendando una valoración exhaustiva de las mismas con la realización de una PAAF a todas las lesiones con dichas características.

Referencias

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management. *Thyroid* 2016; 26(1): 1-133.
2. Whittle C, García M, Horvath E, Slater J, Carrasco C. Thyroid Microcalcifications in the Absence of Identifiable Nodules and Their Association with Thyroid Cancer. *J Ultrasound Med* 2019; 38(1): 97-102.
3. Kwak JY, Kim E, Son EJ, et al. Manifested Solely as Microcalcifications on Sonography. 2007; 227-231.
4. Kwak JY, Kim EK, Hong SW, Moon HJ, Kim MJ, Son EJ, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid gland: specimen radiographic features with histopathological correlation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5): 1491-1492.
5. Yoon JH, Kim EK, Son EJ, Moon HJ, Kwak JY. Diffuse microcalcifications only of the thyroid gland seen on ultrasound: Clinical implication and diagnostic approach. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(10): 2899-2906.
6. Ning CP, Ji QL, Fang SB, Wang HQ, Zhong YM, Niu HT. Distribution patterns of microcalcifications in suspected thyroid carcinoma: A classification method helpful for diagnosis. *Eur Radiol.* 2018; 28(6): 2612-2619.

ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia de obesidad en caninos entre los años 2015-2018 en el Hospital Veterinario Universitario de Chile. Incidencia de obesidad en caninos

Franco González V.^{1*}, Martina de Marco P², Tamara Parraguez V.³

Prevalence of obesity in canines between 2015-2018 in a university veterinary hospital in Chile.

Resumen: Antecedentes: La obesidad es un problema con alta prevalencia al día de hoy en los animales de compañía. Estudios sobre prevalencia de obesidad en caninos han sido realizados a nivel mundial, pero hasta ahora no ha habido estudios realizados en Chile. Objetivo: Establecer la distribución de la obesidad en nuestro país por medio del estudio retrospectivo de fichas analizadas en pacientes caninos en un hospital de referencia entre 2015 y 2018. Material y métodos: Se analizaron 3.500 fichas de pacientes nuevos atendidos, de estas fichas se reclutaron 733 pacientes con registro de condición corporal. Se utilizó la escala de 9 puntos, estableciendo condición corporal normal 5 de 9, sobrepeso 6 y 7 de 9; y obesidad 8 y 9 de 9. Resultados: Al evaluar la distribución de la obesidad en pacientes caninos, se encontró la presencia de sobrepeso en un 26%, y obesidad en un 19,3%; en total un 4,3% de los pacientes presentan un estado de condición corporal sobre el ideal. Conclusión: La obesidad encontrada en nuestro país corresponde a un poco menos 1/4 de los pacientes estudiados, pero casi un 50% de los pacientes analizados tenían condición corporal sobre el ideal, ambos datos se asemejan a los datos internacionales publicados en los últimos años en caninos. Palabras clave: Metabólico; Obesidad; Perros; Sobrepeso.

1. Médico veterinario. Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile. Santiago, Chile.
2. Médico veterinario. Hospital Medivet. Santiago, Chile.
3. Médico veterinario. Universidad Andrés Bello. Facultad de medicina veterinaria. Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Franco González Villar
francomedvet@gmail.com
Servicio de endocrinología
Hospital Medivet
Diagonal Oriente 1365, Ñuñoa, Santiago, Chile.

Abstract: Introduction: Studies of the obesity prevalence in canines have been carried out worldwide, but until now there have been no studies carried out in Chile. Objective: To establish the distribution of obesity in our country through the retrospective study of records analyzed in canine patients in a reference hospital between 2015 and 2018. Material and methods: 3500 files of new patients attended were analyzed, from these files 733 patients with a body condition record were recruited. The 9-point scale was used, establishing normal body condition 5 out of 9, overweight 6 and 7 out of 9; and obesity 8 and 9 of 9. Results: When evaluating the distribution of obesity in canine patients, the presence of overweight was found in 26%, and overweight in 19.3%; in total, 45.3% of the patients present a state of body condition above the ideal. Conclusion: The obesity found in our country corresponds to a little less 1/4 of the patients studied, but almost 50% of the patients analyzed had body condition above the ideal, both data resemble the international data published in recent years in canines. Keywords: Dogs; Metabolic; Obesity; Overweight.

Recibido: 20-01-2021.
Aceptado: 14-05-2021.

Introducción

En los últimos años se ha observado un aumento exponencial en las tasas de sobrepeso y obesidad de los animales de compañía, sabemos que la obesidad tanto en humanos como en perros y gatos representa un riesgo de morbilidad temprana.

Al día de hoy este representa uno de los grandes problemas de salud, una epidemia en aumento exponencial sobretodo en los países occidentales y que a menudo está relacionada con estilos de vida compartidos entre humanos y animales de compañía¹.

En pacientes caninos alimentados con dietas altas en grasa se ha visto una necesidad más temprana de tratamientos para enfermedades crónicas comparado con otros caninos alimentados con dietas magra². En pacientes felinos la obesidad también se considera un riesgo para la salud, ya que predispone a artritis, diabetes mellitus, lipidosis hepática, enfermedades del tracto urinario y mortalidad temprana³.

La presencia de abundante tejido adiposo representa un problema, ya que este no es un tejido inerte sino que un productor activo de hormonas, citocinas inflamatorias y adipocinas como leptina, resistina, factor de necrosis tumoral α , IL-1 β , IL-6, proteína C reactiva y otros⁴. Al igual que en los humanos, en pacientes caninos obesos el tejido graso es activo en la producción de moléculas, como la Leptina, la que se ha visto en altas concentraciones en pacientes obesos⁵. Es fundamental considerar los múltiples efectos de estas moléculas, como por ejemplo, el factor de necrosis tumoral α que disminuye la sensibilidad a la insulina al alterar la activación de los receptores de esta⁶. El rol de todas las adipocinas aún no ha sido bien dilucidado, pero se han asignado a estas múltiples funciones en las respuestas metabólicas e inflamatorias. Por estas razones al tratar la obesidad se hace mucho más que reducir un exceso de grasa⁷.

La obesidad se establece en un individuo cuando este presenta un cúmulo excesivo de grasa en el tejido adiposo del cuerpo, lo cual puede ser producto de un alto consumo de alimentos, o de un metabolismo inadecuado, lo que genera un balance positivo de energía⁸. Los perros pueden clasificarse con sobrepeso y obesos cuando el IMC es superior a 25 kg/m² y 30 kg/m² respectivamente⁹. En esta especie la condición corporal es evaluada de distintas maneras, la más validada es la evaluación con escala morfométrica. En esta escala en una condición corporal normal se debe visualizar una cintura bien definida, junto con poder evaluar de manera adecuada costillas, vértebras lumbares, huesos de la cadera y escápulas mediante palpación. La escala de evaluación va del 1 al 9, en donde 1 es un animal emaciado (caquéctico), 5 es el ideal, 6 y 7 sobrepeso; y 8 y 9 obeso. En estas escalas, si el paciente sobrepasa su peso ideal en un 20%, presenta obesidad¹⁰.

La preocupación por la obesidad en los animales de compañía ha ido aumentando, tanto que al día de hoy se ha llegado a considerar que la relación entre la obesidad en personas y animales de compañía es más cercana y compleja de lo que se pensaba y que debería tratarse como un problema de One Health¹¹.

Considerando lo anterior, es fundamental determinar las tasas de prevalencia de obesidad en los animales de compañía en las distintas naciones, identificar causas y así implementar estrategias preventivas, más que curativas.

Material y resultados

Se analizaron 3.500 fichas de pacientes nuevos atendidos en un hospital de referencia, de estas fichas se reclutaron 733 pacientes con registro de condición corporal y criterios de inclusión. Se utilizó la escala de 9 puntos con los criterios establecidos por la WSAVA para su evaluación morfométrica, estableciendo condición corporal normal 5 de 9 puntos, sobrepeso 6 y 7 de 9; y obesidad 8 y 9 de 9.

Se reclutaron pacientes sin otras patologías tanto sistémicas como endocrinas, no se discriminó entre machos o hembras en el estudio, así como tampoco se realizó una diferenciación según edad.

De los 733 pacientes analizados, 194 presentaron sobrepeso, lo que corresponde a un 26% de los pacientes reclutados, mientras que 142 pacientes fueron obesos, lo que corresponde a un 19,3% del total analizado. Al evaluar el total de los pacientes clasificados con aumento del peso normal, esto corresponde a 336 pacientes, representando un 45,3 del total de los pacientes incluidos en el estudio (Figura 1).

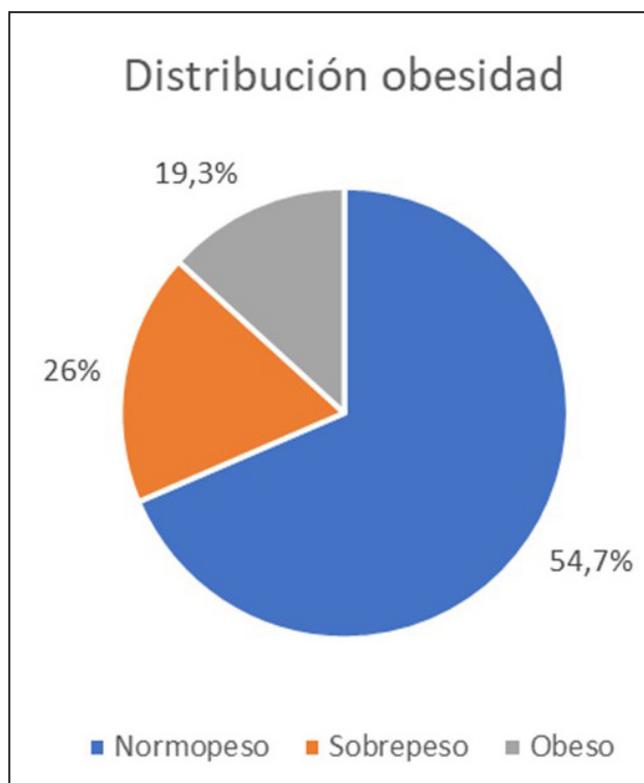


Figura 1: Distribución de condición corporal, clasificándolas como normopeso, sobrepeso y obeso.

ARTÍCULO ORIGINAL

Discusión

Varios estudios han sido realizados a nivel mundial para evaluar los índices de prevalencia de obesidad en caninos, en todos estos las tasas de individuos con condición de sobrepeso o obesidad fueron altas, siendo siempre mayores las tasas de sobrepeso. En China el 44.4% de los caninos excedieron una condición corporal normal¹², en Australia la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue del 41,4%¹³, en Francia fue del 38,8%¹⁴ y en Estados Unidos del 34,1%¹⁵. Estos resultados son muy similares a lo encontrado en nuestro estudio, lo que nos muestra que la obesidad en los animales de compañía está empezando a ser un problema a nivel global.

En un estudio reciente la Pet obesity society ha estimado un incremento en la obesidad canina de manera creciente en países desarrollados como Estados Unidos, alcanzando casi un 60% de pacientes con obesidad o sobrepeso. Cuando se han evaluado las principales causas de la obesidad en los pacientes, lo que más se ha encontrado es que la mayoría de los propietarios no reconocen el estado de sobrepeso de sus mascotas, lo que conlleva a una entrega de alimentos desbalanceados respecto a sus requerimientos diarios¹⁶.

El estado de sobrepeso altera el pronóstico de vida y predispone a múltiples patologías: enfermedades ortopédicas, diabetes mellitus, enfermedad cardiopulmonar, trastornos urinarios, trastornos reproductivos, neoplasias (tumores mamarios, carcinoma de células transicionales), enfermedades dermatológicas y complicaciones anestésicas. También se ha definido como una enfermedad relacionada con alteraciones metabólicas y endocrinas¹⁷.

Se sabe que el tejido adiposo es un órgano metabólico y endocrino complejo y muy activo, compuesto además de adipocitos de una matriz de tejido conectivo, tejido nervioso, células estromavasculares y células inmunológicas que funcionan todas como una unidad integrada. Este expresa y secreta múltiples factores con funciones endocrinas e inflamatorias y responde a señales aferentes de los sistemas hormonales tradicionales y del sistema nervioso central¹⁸. Esto no es exclusivo de los humanos sino que en caninos también se ha detectado esta actividad del tejido graso⁹.

Entre los varios factores liberados por el tejido adiposo se encuentran las adipocinas hormonas de estructura similar a las citocinas que tienen profunda influencia en la función reproductiva, en la regulación de la presión arterial, en la homeostasis de la energía, en la respuesta inmunitaria y en muchos otros procesos fisiológicos. Además presentan propiedades pro y antiinflamatorias. En individuos con estado metabólico normal hay un equilibrio entre adipocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, en los casos de obesidad cuando el tejido adiposo se expande, este equilibrio cambia a favor de los mediadores proinflamatorios. Se ha visto que este estado proinflamatorio generado desde el tejido adiposo contribuye a un estado de inflamación crónica de bajo grado y a los trastornos metabólicos asociados a la condición de obesidad¹⁹. Estas adipocinas proinflamatorias se expresan también en caninos y se ha visto que los adipocitos de esta especie son altamente sensibles a los mediadores inflamatorios,

con inducción de aumentos importantes en la producción de adipocinas relacionadas con la inflamación²⁰.

En conclusión, en nuestro estudio hemos visto niveles de obesidad similares a los encontrados en la literatura internacional, con niveles que van en aumento. Mayores análisis respecto a la distribución y causas de la obesidad son necesarios para determinar componentes genéticos o ambientales involucrados en esta patología.

Referencias

1. Sandøe P, Palmer C, Corr S, Astrup A, Bjørnvad CR. Canine and feline obesity: a One Health perspective. *Veterinary record* 2014; 175(24): 610-616.
2. Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM, Mantz SL, Biery DN, Greeley EH, Stowe HD. Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2002; 220(9): 1315-1320.
3. Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA, Klausner JS. Prevalence and risk factors for obesity in adult cats from private US veterinary practices. *Intern J Appl Res Vet Med* 2005; 3(2): 88-96.
4. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans.* 2005 October 26; 33 (5): 1078-1081.
5. Ishioka K, Soliman MM, Sagawa M, Nakadomo F, Shibata H, Honjoh T. Experimental and clinical studies on plasma leptin in obese dogs. *J. Vet. Med. Sci* 2002; 64(4): 349-353.
6. Ramírez-Alvarado M, Sánchez-Roitc C. El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutrición Hospitalaria* 2012; 27(6): 1751-1757.
7. Nava-Santana CA, de Jesús Guerra-Sot A, Mendoza-Vázquez G, Flores-Chávez A, Nava A. Las adipocinas como mediadoras en la inflamación y el sistema inmune. *El Residente* 2013; 8(3): 97-105.
8. Hyung-Jin Park, Sang-Eun Lee, Jung-Hyun Oh, Kyoung-Won Seo, Kun-Ho Song. Leptin, adiponectin and serotonin levels in lean and obese dogs. *BMC Veterinary Research* 2014; 10: 113.
9. Burkholder W J. Use of body condition scores in clinical assessment of the provision of optimal nutrition. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2000; 217(5): 650-654.
10. Domínguez MSG, Berna, L. Diagnóstico y manejo de la obesidad en perros: una revisión. *Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia* 2011; 6(2): 91-102.
11. Day MJ. One Health: the small animal dimension. *Veterinary Record* 2010; 167: 847-849.
12. Mao J, Xia Z, Chen J, Yu J. Prevalence and risk factors for canine obesity surveyed in veterinary practices in Beijing, China. *Preventive veterinary medicine* 2013; 112(3-4): 438-442.
13. McGreevy PD, Thomson PC, Pride C, Fawcett, A, Grassi T, Jones B. Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved. *Veterinary Record.* 2005; 156(22): 695-702.
14. Colliard L, Ancel J, Benet JJ, Paragon BM, Blanchard, G. Risk factors for obesity in dogs in France. *The Journal of nutrition* 2006; 136(7): 1951S-1954S.
15. Lun EM, Armstrong PJ, Kirk CA, Klausner JS. Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 2006; 4(2): 177.
16. Phungvivatnikul T, Valentine H, de Godoy MR, Swanson KS. Effects of diet on body weight, body composition, metabolic status, and physical activity levels of adult female dogs after spay surgery. *Journal of animal science* 2020; 98(3): 057.
17. German AJ. The growing problem of obesity in dogs and cats. *The Journal of nutrition* 2006; 136(7): 1940S-1946S.
18. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2000; 11(8): 327-332.
19. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. *ImmunoTargets and therapy* 2016; 5: 47.
20. Ryan VH, German AJ, Wood IS, Hunter L, Morris P, Trayhurn P. Adipokine expression and secretion by canine adipocytes: stimulation of inflammatory adipokine production by LPS and TNF α . *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 2010; 460(3): 603-616.

MODY 2 causado por mutaciones en la glucoquinasa: Una aproximación a nivel molecular

Gabriel Castillo T.¹, María Ignacia Rovegno V.¹, Catalina Saldaña T.¹, Daniela Seelenfreund H.², Pilar Durruty A.³

MODY 2 caused by glucokinase mutations: A molecular approach

Resumen: La diabetes MODY 2 es un tipo de diabetes monogénica producida por una mutación en la enzima glucoquinasa, generando un fenotipo hiperglicémico. Para posibles fines terapéuticos o de diagnóstico, se debe conocer esta proteína, una enzima monomérica de la familia de las hexoquinazas, encargadas de convertir glucosa en glucosa-6-fosfato, el primer paso de la glicólisis. La glucoquinasa se caracteriza por sus propiedades cinéticas únicas: tiene una afinidad mucho menor por el sustrato que las demás hexoquinazas y no es inhibida por su producto. Se encuentra principalmente en páncreas e hígado (β GK y LGK, respectivamente), donde como sensor regula los distintos estados metabólicos de estos tejidos, y controla la glicemia a nivel sistémico. Las formas β GK y LGK se diferencian a nivel transcripcional, pues el gen posee dos promotores distintos, específicos para cada tejido. A nivel hormonal, la actividad de esta enzima es regulada selectivamente de manera tejido-específica por glucosa, insulina y otras proteínas reguladoras. La isoforma hepática puede ser secuestrada hacia el núcleo por la proteína reguladora de glucoquinasa (GKRP, por su sigla en inglés). La principal característica de la enzima glucoquinasa es su inusual regulación alostérica, propiedad que le permite adoptar dos conformaciones principales, una cerrada (activa) y otra súper-abierta (inactiva). Se han desarrollado distintas drogas activadoras de glucoquinasa, las cuales se unen al sitio alostérico de la enzima y estabilizan a la proteína en su estado cerrado. En esta revisión se describen las características estructurales y propiedades regulatorias que posee la enzima glucoquinasa, relacionándolas con su rol en el desarrollo de la diabetes MODY 2. También se profundiza en las implicancias moleculares de algunas mutaciones descritas que originan MODY 2, y se abordan los efectos de moléculas activadoras de glucoquinasa.

Palabras claves: Diabetes; Glucoquinasa; MODY.

Abstract: Diabetes MODY 2 or GCK-MODY is a type of monogenic diabetes produced by a mutation in the glucokinase enzyme, generating a hyperglycemic phenotype. This protein, a monomeric enzyme of the hexokinase family, is responsible for converting glucose into glucose-6-phosphate, the first step of glycolysis. Glucokinase is characterized by its unique kinetic properties: it has a much lower affinity for its substrate than other hexokinases and is not inhibited by its product. It is found mainly in pancreas (β GK) and liver (LGK), where it acts as a sensor regulating the different metabolic states of these tissues, and ultimately, controlling systemic glycemia. The two forms β GK and LGK differ at a transcriptional level, because the gene presents two different tissue-specific promoters. The activity of glucokinase in liver and pancreas is regulated by glucose, insulin and other regulatory proteins.

1. Estudiante de Bioquímica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. Santiago, Chile.
2. PhD. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. Santiago, Chile.
3. Bioquímico. Sección Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínico Universidad de Chile. Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

*Correspondencia:

Gabriel Castillo
gabriel.castillo.t@ug.uchile.cl
Daniela Seelenfreund
dseelen@ciq.uchile.cl
Dr. Carlos Lorca 964, Independencia,
Código postal 8380494.
Facultad de Ciencias Químicas y
Farmacéuticas. Universidad de Chile.
Santiago, Chile.

Este trabajo no contó con financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés. Los tres primeros autores contribuyeron de igual forma a este trabajo.

Recibido: 07-10-2020.

Aceptado: 17-03-2021.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

The liver isoform can be sequestered to the nucleus by the glucokinase regulatory protein (GKRP). The main characteristic of the enzyme is its unusual allosteric regulation, a property that allows the protein to adopt a closed (active) conformation, and a super-open (inactive) conformation. Different glucokinase activating drugs have been developed, which bind to the allosteric site of the enzyme and stabilize glucokinase in its closed state. This review describes the structural and regulatory properties of the glucokinase enzyme, and its role in the development of MODY 2 diabetes. The molecular implications of some mutations that originate MODY 2 are also described, and the effects of glucokinase activating molecules are addressed. Keywords: Diabetes; Glucokinase; MODY.

Introducción

Es sabido que la diabetes es producida por destrucción de las células beta del páncreas (diabetes tipo 1), disminución de la secreción de insulina o resistencia del receptor reduciendo la capacidad de los tejidos para responder a la hormona (diabetes tipo 2). Existe un conjunto de diabetes originadas por mutaciones en solo un gen (diabetes monogénicas), correspondientes a la diabetes neonatal, a las diabetes MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*)¹ y a la diabetes mitocondrial que afectan a alrededor del 1-5% de los pacientes diabéticos². Las diabetes MODY generalmente se manifiestan a temprana edad, antes de los 25 años, a veces incluso en recién nacidos y su diagnóstico es confirmado mediante análisis genéticos. Se han descrito 14 subtipos de MODY², con mutaciones en distintos genes (Tabla 1) involucrados en el desarrollo del páncreas o en la liberación de insulina en respuesta a glucosa. Uno de los subtipos comunes de MODY es la MODY 2 o MODY GK, que afecta a aproximadamente al 50% de los pacientes con MODY, en donde se ve alterado el gen de la glucoquinasa (GK). Los pacientes MODY 2 pueden ser mal diagnosticados por su presentación parecida con la diabetes tipo 2².

La GK es una enzima perteneciente a la familia de las hexoquinasa, denominada hexoquinasa D o de tipo IV. Las hexoquinasa catalizan la fosforilación de la D-glucosa en presencia de ATP, generando D-glucosa-6-fosfato y ADP. Este es el primer paso de la vía glicolítica, por lo que es fundamental en la homeostasis de la glucosa¹. La GK ha sido caracterizada principalmente en hepatocitos y células β -pancreáticas, siendo esta última la de mayor importancia en patologías asociadas a su malfuncionamiento. En el metabolismo de las células β de los islotes de Langerhans, la GK actúa como sensor de glucosa e inicia la vía de secreción de insulina inducida por glucosa, que se puede producir de forma dependiente (*triggering pathway*) o independiente (*amplifying pathway*) de los canales K^+_{ATP} en la membrana de las células β ¹.

La GK se distingue de otras hexoquinasa por sus propiedades cinéticas. Posee una constante de saturación media ($S_{0.5}$) equivalente a la constante de Michaelis (K_M), mucho más alta que otras hexoquinasa, cercana a 6 mM, en tanto que las hexoquinasa I a III poseen una K_M en el

rango de concentraciones micromolares. Esto se traduce en una afinidad mucho menor por la glucosa que las otras hexoquinasa, ocurriendo la reacción sólo cuando la concentración de glucosa es superior a la glicemia normal, es decir entre 70 y 100 mg/dl. La GK también posee algunas diferencias estructurales con las demás hexoquinasa, como la existencia de distintas formas enzimáticas³, difiriendo estas últimas en su actividad catalítica. La interacción entre los dos dominios principales que conforman la estructura de la GK son fundamentales al comparar las características cinéticas de esta con otras enzimas de la misma familia³. En conjunto le confieren la posibilidad de actuar como un "sensor" de glucosa en organismos superiores. Al ser el regulador de la secreción de insulina, entender su funcionamiento, regulación y estructura es fundamental en el tratamiento de MODY 2.

Se han encontrado distintos compuestos sintéticos que alteran la estructura de la GK^{3,4}, como por ejemplo el N-tiazol-2-il-2-amino-4-fluoro-5-(1-metilimidazol-2-il) tiobenzamida, un compuesto heterocíclico que actúa principalmente aumentando la actividad de la GK³. Así, la descripción de activadores enzimáticos (GKAs) abre una nueva ventana de posibilidades de tratamiento de este tipo de diabetes y otras similares.

MODY 2

A la fecha, se han reportado más de 600 mutaciones⁵, ya sea activadoras o inhibitoras de la actividad de GK². En general corresponden a mutaciones privadas, es decir, mutaciones que se encontraron en poblaciones de tamaño reducido, que en muchas ocasiones afectan a una familia. Aunque no se han encontrado *hot spots* (regiones de DNA con altas tasas de mutación) en el gen de GK, la mayoría de las mutaciones activadoras se agrupan en torno a una región discreta de esta proteína, distinto a su centro catalítico, es decir en un sitio de activación alostérica⁶ capaz de regular la actividad de la proteína.

Los casos de MODY 2 con mutaciones homocigotas causan un fenotipo más severo, denominado *Permanent Neonatal Diabetes Mellitus* (PNDM), con una GK totalmente inactiva desde el nacimiento^{2,5}.

La clasificación de los MODY se basa en las mutaciones encontradas en los diferentes genes afectados (Tabla 2). La

Tabla 1. Clasificación de MODY: Genes cuyas mutaciones ocasionan MODY y su ubicación cromosomal.

Tipo de MODY	Gen	Nombre del gen	Locus
MODY-1	HNF4α	Factor nuclear del hepatocito 4 α	20q13
MODY-2	GK	Glucoquinasa	7p13
MODY-3	HNF1α	Factor nuclear del hepatocito 1 α	12q24
MODY-4	PDX/IPF1	Factor promotor de insulina	13q12.2
MODY-5	HNF-1β	Factor nuclear del hepatocito 1 β	17q12
MODY-6	NEUROD1	Diferenciación neuronal 1	2q31
MODY-7	KLF11	Factor tipo Kruppel 11	2p25
MODY-8	CEL	Carboxil ester lipasa	9q34
MODY-9	PAX4	Factor de transcripción PAX4 (Paired Box 4)	7q32
MODY-10	INS	Insulina	11p15
MODY-11	BLK	Proto-oncogen BLK (Lymphocyte tyrosine kinase)	8p23.1
MODY-12	ABCC8	Subfamilia C transportadora de cassette de unión a ATP 8	11p15
MODY-13	KCNJ11	Subfamilia J de canales de potasio dependientes de voltaje 11	11p15.1
MODY-14	APPL1	Proteína adaptadora, fosfotirosina que interactúa con el dominio PH y el cierre de leucina	3p14.3

Se indican los 14 tipos de MODY que se conocen actualmente, el gen donde se ubica la mutación y el *locus* o ubicación cromosómica del gen afectado.

gran mayoría de éstas corresponde a modificaciones de una sola base o SNPs (por *Single Nucleotide Polymorphisms*) que provocan un cambio de un aminoácido por otro (mutaciones *missense* o no sinónimas), aunque también se han descrito mutaciones que provocan un corrimiento del marco de lectura o un término prematuro de la proteína⁵. A modo de ejemplo, la investigación de 35 familias francesas que presentan MODY 2 permitió identificar 16 mutaciones diferentes, de las cuales 14 no se habían descrito anteriormente⁷. De estas 14 nuevas mutaciones, se encontraron nueve cambios no sinónimos o missense. Por ejemplo, en la mutación A53S, la alanina en la posición 53 de la proteína es cambiada por serina, y en la mutación V367M la valina en la posición 367 cambia a metionina. También se encontraron dos mutaciones sin sentido o *nonsense*, en que se genera un cambio de un codón por una señal de término de la traducción (X), generando proteínas aberrantes (E248X y S360X). Otras mutaciones encontradas corresponden a una delección de un nucleótido que provocó un cambio en el marco de lectura (V401del1) y otra generó la eliminación de 20 pares de bases con pérdida de 8 nucleótidos intrónicos (K161 + 2del10). Finalmente, otra mutación descrita generó una sustitución de un nucleótido conservado en un sitio aceptor de empalme durante el procesamiento del transcrito (L122-1G → T, en que la guanina del exón anterior a la leucina

122 es reemplazada por timina), generando un mRNA maduro distinto al nativo⁷.

Otro ejemplo es el hallazgo de una nueva mutación en una familia chilena con diabetes monogénica⁸. Mediante el estudio del gen GK del caso índice y de algunos de sus familiares, se identificó una variante que genera un cambio no sinónimo en la posición 448 de la enzima, modificando una glicina a ácido aspártico (G448D). A pesar de que no se ha modelado la estructura resultante, se puede postular que el cambio de un aminoácido apolar por uno cargado negativamente conlleva alteraciones en la estructura de la GK, lo que modificaría su actividad y explicaría la presencia de MODY 2⁸. En todos estos casos, la mutación se presenta en individuos heterocigotos para la mutación⁵.

Para comprender a cabalidad el efecto que generan estas mutaciones en la actividad de la enzima GK, es necesario entender cómo ésta es regulada a nivel sistémico y celular, y cómo sus particularidades estructurales y funcionales se ven afectadas por las mutaciones encontradas.

Expresión del gen de la glucoquinasa

Los primeros estudios de Lypedjian et al. (1986) detectaron la presencia de la enzima sólo en hígado e islotes pancreáticos, utilizando anticuerpos específicos, y luego corroboraron que

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tabla 2. Mutaciones en la Glucoquinasa y sus posibles efectos.

Mutaciones	Efectos en parámetros cinéticos		Afinidad por glucosa	Fenotipo
	S _{0,5}	Kcat		
Activación de la enzima	Disminución	Aumento	Aumento	Hipoglicemia
Inactivación de la enzima	Aumento	Disminución	Disminución	Hiperglicemia

Se describen las posibles alteraciones a nivel de parámetros cinéticos y de fenotipo, según si las mutaciones de la glucoquinasa provocan una activación o inactivación en su actividad enzimática. Se indican los efectos sobre la constante catalítica (Kcat), parámetro indicativo de la velocidad de reacción, y sobre el punto medio de respuesta cinética (S_{0,5}), el que da cuenta del nivel de saturación de la enzima. Las diferentes mutaciones pueden modificar ambos o solo uno de estos parámetros cinéticos. Debido a que afectan la actividad y/o afinidad de la enzima por la glucosa, derivan usualmente en un fenotipo determinado, tal como se detalla en la tabla.

ambos tejidos expresan el mRNA de GK⁶. Además, se encontró que ambos tejidos presentan formas distintas de la enzima, pues el mRNA de estos tiene una diferencia de ~400 nucleótidos, debido a que el gen de GK posee promotores alternativos. Dichos promotores son específicos para cada tejido⁹, por lo que el primer exón es distinto en hígado y páncreas. Ambas formas solo difieren en los primeros 15 aminoácidos de su secuencia y sus características cinéticas son indistinguibles¹⁰. Sin embargo, mientras la expresión génica de la GK hepática (LGK) es regulada en respuesta a insulina luego de un aumento de la glicemia postprandial, la isoforma pancreática (βGK) es regulada a nivel de la transcripción en respuesta a glucosa¹¹, es decir, su expresión aumenta para cumplir su rol como sensor de ésta y así iniciar el mecanismo de liberación de insulina (*triggering pathway*)¹.

Rol sistémico y regulación postraducciona

Durante muchos años se consideró que la GK era débilmente regulada. Sin embargo, ahora sabemos que es altamente regulada y existe evidencia de una regulación diferencial postraducciona entre hepatocitos y células β pancreáticas. La LGK regula la fosforilación de la glucosa postprandial, necesaria para la síntesis de glicógeno, mientras que la βGK está involucrada en la generación de señales metabólicas necesarias para la secreción de insulina estimulada por glucosa. Así, luego de periodos de inanición largos, una proporción baja de la actividad de βGK está inmediatamente disponible, permitiendo vincular el aumento de la glicemia con la fosforilación de glucosa. Posterior a la ingesta, la secreción de insulina puede suministrar inmediatamente glucosa al organismo; de modo que los órganos sensibles a la insulina reciben abundante energía a través de la absorción de glucosa

mediante el transportador GLUT4. El exceso de glucosa es almacenado como glicógeno en el hígado. Por lo tanto, una restauración retardada de la expresión y actividad de LGK durante la reposición de energía después de la inanición resulta fisiológicamente favorable¹.

La GK posee sitios de regulación alostérica, es decir, sitios de unión a ligandos distintos a los sustratos y cofactores necesarios para la reacción que cataliza la enzima. Uno de los reguladores alostéricos más importantes de la GK es la fructosa-2,6-bisfosfato (FBP), sintetizada y degradada por la enzima bifuncional 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa (PFK2/FBPasa)¹², la cual es un importante regulador de la glicolisis. Estudios con proteínas recombinantes muestran que PFK2/FBPasa duplica la actividad de la GK sin alterar su afinidad por glucosa¹³. Igualmente, en ensayos celulares se ha demostrado que la interacción entre GK y PFK2/FBPasa aumenta a concentraciones altas de glucosa, tanto en células β¹⁴ como en hepatocitos¹⁵.

Estructura

La GK es una enzima monomérica de ~53 kDa. Se compone de un dominio mayor y otro menor, ambos unidos por un interdominio en forma de hendidura, región donde se ubica el sitio de unión a glucosa. Estos dominios pueden formar dos estructuras, conocidas como "cerrada" y "super-abierta"³ (Figura 1). Entre estos dominios se identifica una región denominada "conectora" o "*loop I*"¹⁶, la cual se presenta como una estructura relajada y flexible, en contraste con la estructura rígida que presenta la hexoquinasa I. La GK posee un segundo sitio de regulación alostérica para la unión de activadores, el cual se ubica a 20 Å del sitio de unión a sustrato, y se forma sólo cuando la GK se encuentra en su estado activo³.

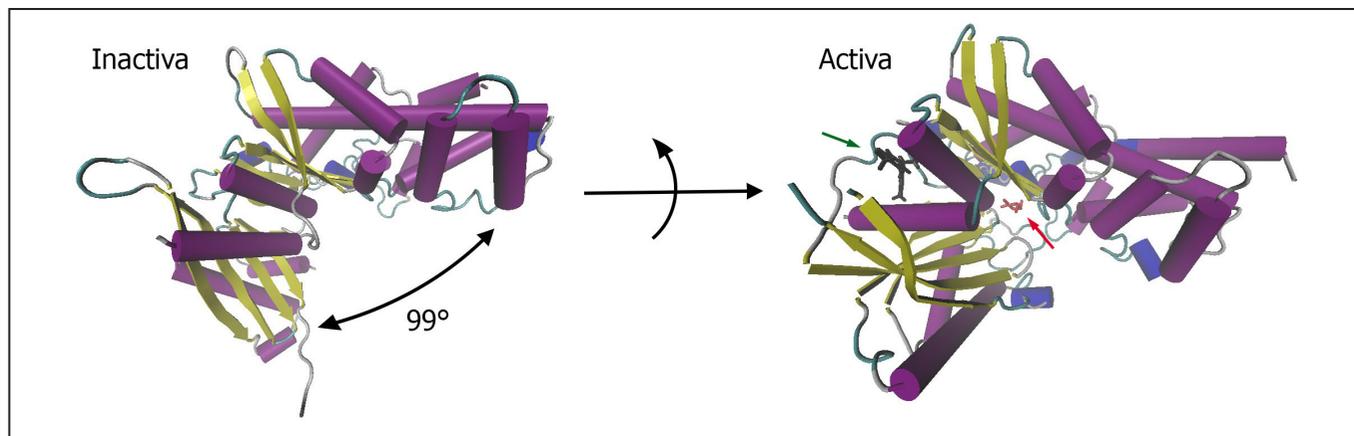


Figura 1: Estructura de la glucoquinasa. Se observa la presencia de ambos dominios de la enzima, así como el cambio conformacional que sufre al pasar de su forma inactiva (abierta), a su forma activa (cerrada). Se observa la presencia de una molécula de glucosa (flecha roja) y de un activador alostérico de la enzima (flecha verde) en la forma activa.

Propiedades cinéticas, cambios conformacionales y cooperatividad

A diferencia de los otros miembros de la familia de las hexoquinetas, la cinética de la actividad enzimática de la GK posee un comportamiento de curva sigmoidea, con respecto a la concentración de glucosa. Lo anterior da cuenta del efecto de cooperatividad positiva que presenta la GK con respecto a la glucosa, es decir, a una mayor concentración de glucosa la actividad de la enzima aumenta de manera exponencial y no lineal; a una mayor concentración de glucosa se observa un incremento de la afinidad de la enzima por este sustrato. Se han propuesto distintos modelos para explicar la propiedad alostérica en enzimas monoméricas (proteínas conformadas por una sola cadena polipeptídica), con sólo un sitio de unión, y con cooperatividad homotrópica (el ligando cuya unión tiene un efecto de cooperatividad corresponde también al sustrato de la enzima), como es el caso de la GK^{3,17,18}. Uno de estos modelos propone un mecanismo basado en la existencia de dos especies enzimáticas, una de alta y otra de baja afinidad por el sustrato. La especie enzimática de baja afinidad estaría representada por dos estructuras, correspondientes a una conformación transitoria abierta y otra súper abierta, ambas inactivas. Además, se atribuye el fenómeno de cooperatividad a cambios conformacionales lentos entre estas especies, inducidos por la unión y liberación del sustrato^{3,17,18}.

La cinética sigmoidea es atribuible a los cambios conformacionales que sufre la GK al interactuar con glucosa. Estos pasos son lentos, pues involucran alteraciones estructurales importantes. Los cambios conformacionales dictan la transición desde un estado "súper-abierto" y un estado de transición abierto, correspondientes a las formas inactivas de la GK, a un estado enzimático activo de conformación "cerrada"^{3,17}. Así,

la regulación alostérica inherente a la estructura de la enzima permite una respuesta adecuada según la disponibilidad de glucosa, lo que se traduce en un control fino de la glicemia.

Las estructuras secundarias de la enzima protagonistas de estos cambios conformacionales son el *loop* I y el dominio menor. Un *loop* es un tipo de estructura secundaria compuesta por regiones no repetitivas. El *loop* I posiblemente cumple el rol de determinar el rango de movimiento y rotación que se observa durante el ciclo catalítico de la GK¹⁶. Además, este *loop* forma parte de un sitio alostérico para la unión de moléculas activadoras de glucoquinasa (GKAs), las cuales estabilizan la forma activa de la enzima^{3,16,19}. La orientación y organización del dominio menor difieren trascendentalmente en las formas activa e inactiva de la GK. Se observa una rotación de 99° de gran parte del dominio menor en la forma súper-abierta, en comparación con la forma cerrada de la GK. Dicha rotación, en conjunto con la variación en el desorden de ciertos residuos, conllevan a que el sitio de unión de glucosa se vea expuesto al solvente en la forma inactiva súper-abierta³ (Figura 1).

Activadores de GK

Conociendo la importancia de la GK en la regulación de la glicemia, no resulta extraño que una alteración en el gen de esta enzima pueda llevar a un estado hipoglicémico por la sobreactividad de ésta, o por el contrario, que su inactivación conduzca a un estado de hiperglicemia, como es la diabetes MODY 2 o MODY GK. Considerando lo anterior, los activadores de la GK (GKAs) y su mecanismo de acción cobran relevancia debido a su potencial como agentes terapéuticos en las patologías relacionadas con la desregulación en la actividad de la GK¹⁹, por lo que es importante comprender la interacción entre la GK y los GKAs. Las estructuras de estos complejos,

ARTÍCULO DE REVISIÓN

GK-GKA, han sido descritas mediante cristalografía de rayos X^{3,4}. Otra forma de estudio es el uso de métodos de acoplamiento molecular (técnica computacional de mecánica molecular utilizada para predecir energías y enlaces entre proteínas y sus ligandos), donde se comprobó la capacidad de los programas de *docking* (modelamiento que simula computacionalmente el reconocimiento entre moléculas) para predecir con exactitud las posiciones de los ligandos en las estructuras cristalizadas y conformaciones de la enzima¹⁹.

A grandes rasgos, los GKAs promueven la activación de GK mediante el cambio de sus constantes cinéticas, aumentando la velocidad máxima (V_{max}) y disminuyendo $S_{0,5}$. De este modo cambia el comportamiento sigmoidal de su curva cinética hacia una forma más hiperbólica, similar al de las otras hexoquinasas, debido a que la unión de los GKAs al sitio alostérico de la enzima provoca la estabilización de la forma cerrada o activa de la GK^{3,19}.

Proyecciones

El conocimiento de las características y regulación de la enzima GK significa un avance en la búsqueda del tratamiento en enfermedades relacionadas con la GK, como es la diabetes monogénica MODY 2, que tiene su origen en mutaciones del gen que codifica esta enzima. Además, la caracterización de la enfermedad permite buscar posibles blancos terapéuticos. Se han creado algoritmos predictivos de los efectos de sustituciones no sinónimas de aminoácidos en la GK²⁰, implicando que la bioinformática puede ser parte de los diagnósticos médicos en un futuro cercano. Igualmente se deben explorar soluciones en la biología traduccional y la investigación genómica integrativa, para caracterizar mejor las diabetes monogénicas y evitar los diagnósticos inexactos que actualmente ocurren^{2,7}.

Referencias

1. Lenzen S. A fresh view of glycolysis and glucokinase regulation: History and current status. *J Biol Chem.* 2014; 289(18): 12189-12194.
2. Firdous P, Nissar K, Ali S, Ganai BA, Shabir U, Hassan T, et al. Genetic testing of maturity-onset diabetes of the young current status and future Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 253.
3. Kamata K, Mitsuya M, Nishimura T, Eiki J, Nagata Y. Structural basis for allosteric regulation of the monomeric allosteric enzyme human glucokinase. *Structure.* 2004; 12(3): 429-438.
4. Liu S, Ammirati MJ, Song X, Knafels JD, Zhang J, Greasley SE, et al. Insights into mechanism of glucokinase activation: observation of multiple distinct protein conformations. *J Biol Chem.* 2012; 287(17): 13598-13610.
5. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanné-Chantelot C, Ellard S, Gloyn AL. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat.* 2009; 30(11): 1512-1526.
6. Iynedjian P, Möbius G, Seitz HJ, Wollheim CB y Renold AE. Tissue-specific expression of glucokinase: Identification of the gene product in liver and pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83(7): 1998-2001.
7. Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, Bellanné-Chantelot C, Pardini V, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia.* 1997; 40: 217-224.
8. Estica M, Seelenfreund D, Durruty P, Briones G. Hallazgo de una nueva mutación en una familia chilena con diabetes monogénica. Caso clínico. *Rev Med Chile.* 2018; 146: 929-932.
9. Magnuson MA, Shelton KD. An alternate promoter in the glucokinase gene is active in the pancreatic beta cell. *J Biol Chem.* 1989; 264(27): 15936-15942.
10. Iynedjian P. Mammalian glucokinase and its gene. *Biochem J.* 1993; 293(1): 1-13.
11. Tiedge M, Lenzen S. Effects of glucose refeeding and glibenclamide treatment on glucokinase and GLUT2 gene expression in pancreatic B-cells and liver from rats. *Biochem J.* 1995; 308(Pt 1): 139-144.
12. Okar DA, Wu C y Lange AJ. Regulation of the regulatory enzyme, 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase. *Adv Enzyme Regul.* 2004; 44: 123-154.
13. Baltrusch S, Schmitt H, Brix A, Langer S, Lenzen S. Additive activation of glucokinase by the bifunctional enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase and the chemical activator LY2121260. *Biochem Pharmacol.* 2012; 83(9): 1300-1306.
14. Langer S, Kaminski MT, Lenzen S, Baltrusch S. Endogenous activation of glucokinase by 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase is glucose dependent. *Mol Endocrinol* 2010; 24(10): 1988-1997.
15. Cullen KS, Al-Oanzi ZH, O'Harte FP, Agius L, Arden C. Glucagon induces translocation of glucokinase from the cytoplasm to the nucleus of hepatocytes by transfer between 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-2 and the glucokinase regulatory protein. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1843(6): 1123-1134.
16. Martínez JA, Larion M, Conejo MS, Porter CM, Miller BG. Role of connecting loop I in catalysis and allosteric regulation of human glucokinase. *Protein Sci.* 2014; 23(7): 915-922.
17. Larion M, Miller BG. Homotropic allosteric regulation in monomeric mammalian glucokinase. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 519(2): 103-111.
18. Whittington AC, Larion M, Bowler JM, Ramsey KM, Brüscheweiler R, Millera BG. Dual allosteric activation mechanisms in monomeric human glucokinase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112(37): 11553-11558.
19. Ermakova E. Structural insight into the glucokinase-ligands interactions. Molecular docking study. *Comput Biol Chem.* 2016; 64: 281-296.
20. Šimčíková D, Kocková L, Vackářová K, Těšínský M y Heneberg P. Evidence-based tailoring of bioinformatics approaches to optimize methods that predict the effects of nonsynonymous amino acid substitutions in glucokinase. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 94-99.

Obesidad como factor de riesgo para infección por COVID-19. Obesidad y COVID-19

Joséfa Pedraza Arancibia¹, Ágnes de Oliveira Costa¹, Ramón Díaz Jara.^{2*}

Obesity as a risk factor for COVID-19 infection

Resumen: La obesidad es una enfermedad que se ha visto relacionada con la pandemia del nuevo coronavirus, sugiriendo que los obesos tienen mayor riesgo a padecer COVID-19 grave y sus complicaciones, cobrando mayor relevancia en Chile, país con tasas elevadas de obesidad. Se revisan mecanismos fisiopatológicos involucrados, efecto de las comorbilidades, posibilidad de atención médica y resultados de una eventual vacunación, corroborando un peor pronóstico para este grupo de pacientes. Se destaca la necesidad de datos antropométricos específicos, además del índice de masa corporal (IMC) para establecer una relación más relevante. La paradoja de la obesidad, de igual manera, carece de evidencias para asociarse al COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; Obesidad; Paradoja de la obesidad.

Abstract: Obesity is a disease that has been related to the new coronavirus pandemic, suggesting that obese people have a greater risk of suffering from severe COVID-19 and its complications, becoming more relevant in Chile, a country with high rates of obesity. The pathophysiological mechanisms involved, effect of comorbidities, medical care attention and potential vaccination, outcomes are reviewed, showing a worse prognosis for this group of patients. The need for specific anthropometric data is highlighted, in addition to the body mass index (BMI) to establish a more relevant relationship. Likewise, the obesity paradox, lacks of evidence to be associated with COVID-19.

Keywords: COVID-19; Obesity; Obesity paradox.

1. Alumna Medicina. Universidad Pedro de Valdivia. La Serena, Chile.
2. Cirujano. Servicio de Cirugía. Hospital San Pablo de Coquimbo. Universidad Católica del Norte. Coquimbo, Chile.

*Correspondencia:
Ramón Díaz Jara / rdiazjara@gmail.com
Dirección: Avenida Videla SN. Coquimbo, Chile.
Este trabajo no fue financiado.

Recibido: 11-03-2021
Aceptado: 05-05-2021

Introducción

En la actualidad, el mundo está enfrentando una emergente pandemia causada por un nuevo coronavirus, el cual tiene diferentes denominaciones, entre ellas: 2019-nCoV y SARS-CoV-2, que origina la enfermedad llamada COVID-19¹.

Los coronavirus son virus envueltos de ARN de sentido positivo, no segmentados, pertenecientes a la

familia *Coronaviridae*². Específicamente, el SARS-CoV-2 es transmitido por gotitas y se distribuye de manera amplia en humanos mediante portadores asintomáticos o sintomáticos con un rango de afectación extremo, desde casos leves a la muerte¹. La enfermedad causada por este virus presenta una rápida transmisión, progresividad y una tasa de letalidad de 6,3% a nivel mundial al día 13 de abril del presente año³.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El SARS-CoV 2, a pesar de presentar características semejantes al síndrome Respiratorio Agudo grave por coronavirus (SARS-CoV-1) y al síndrome Respiratorio del Oriente Medio por coronavirus (MERS CoV), ha demostrado mayores consecuencias en la salud pública en todos sus aspectos⁴, asimismo ha repercutido en el bienestar social y la economía global⁵. Es debido a la reciente aparición y escasa información, que las condiciones médicas subyacentes de cada individuo han sido tema de discusión para la comunidad científica, profesionales tratantes y también para los pacientes en general, contribuyendo a una emergencia de salud pública mundial.

Entre los distintos factores que se asocian a un mayor riesgo de gravedad y mortalidad por COVID-19, se encuentra la obesidad, es decir, personas con un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 30 kg / m²⁽⁶⁾. Siendo esta población considerada un grupo de mayor susceptibilidad a las complicaciones del COVID-19, cobrando relevancia la prevención de contagio de dichos pacientes, respetando las medidas públicas, tales como evitar salir de la casa y contacto innecesario con otras personas, lo que de forma contraproducente podría favorecer el desarrollo de obesidad en la población general⁵, tomando en cuenta que en nuestro país un 86,7% de la población es sedentaria⁷.

Los obesos tienen mayor probabilidad de sufrir neumonía, una de las manifestaciones graves de COVID-19⁸, sin embargo, se sabe que la obesidad puede ser un factor protector en relación a una mortalidad precoz cuando se trata de una enfermedad crítica, eso debido a mayores reservas nutricionales, mayor exigencia de cuidados, pre acondicionamiento y niveles altos de citoquinas antiinflamatorias⁹, fenómeno conocido como paradoja de la obesidad.

Es importante considerar que las personas que padecen obesidad, son pacientes que pueden verse seriamente desfavorecidos con respecto a la atención médica en comparación a pacientes con peso normal y sobrepeso, ya que el acceso a recursos, maquinarias de diagnóstico y tratamiento pueden verse limitados¹⁰, tales como implementos que permitan la adecuada acomodación del paciente para una toma de imagen o la misma ventilación mecánica invasiva^{11,12}. En este sentido, la pandemia puede dejar entrever el fracaso de parte de los sistemas de salud y la atención médica para resolver y satisfacer las necesidades de la población que sufre de obesidad.

El objetivo de esta revisión narrativa es dar a conocer el nexo entre COVID-19 y la población obesa, y el por qué ésta última patología es considerada un factor de riesgo relevante para un peor pronóstico de la enfermedad producida por este nuevo virus, además analizar la trascendencia de la paradoja de la obesidad en este caso, considerando que tanto el sobrepeso como la obesidad son entidades con alta prevalencia en Chile y el mundo.

Epidemiología: Obesidad en Chile y el COVID-19

La obesidad ha aumentado de manera importante, y Chile por su parte se encuentra dentro del "top ten" a nivel mundial, específicamente en el décimo lugar considerando solamente la

población adulta^{13,14}. En nuestro país, el sobrepeso y la obesidad afecta a tres de cada cuatro personas mayores de 18 años (74,2%), según la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017^{13,7}.

Si extrapolamos estos datos al contexto actual de pandemia, en Chile la obesidad es la cuarta enfermedad crónica más frecuente en pacientes hospitalizados y no hospitalizados por COVID-19, presentando más ingresos a Unidad de cuidados intensivos (UCI) y una alta tasa de mortalidad¹⁵. (Figuras 1 y 2.)

Si tomamos en cuenta la experiencia de otros países con la pandemia, se puede teorizar que la obesidad juega un rol en el número de muertes. La distinta mortalidad que se ha visto entre China e Italia, podría explicarse a la diferente prevalencia de la obesidad en ambos países¹⁶. Sin embargo, debemos tener presente que Italia tiene el porcentaje más bajo de población con sobrepeso y el segundo porcentaje más bajo de obesidad en la Unión Europea - 28 (UE-28)¹⁷.

Obesidad y COVID-19

El estado proinflamatorio que los pacientes obesos presentan, predispone a diferentes alteraciones en su estado metabólico. Una de ellas es la disfunción secretora de adipoquinas, aumentando la secreción de leptina y disminución de la adiponectina (roles inmunomoduladores y antiinflamatorios respectivamente)^{18,19}, las cuales son consideradas verdaderos factores endocrinos secretados por el tejido adiposo, cuya alteración puede afectar el funcionamiento de los órganos diana (corazón, riñón, vasos sanguíneos) y el metabolismo sistémico. Dentro de estas alteraciones, se encuentran el aumento de riesgo de enfermedad vascular y aterosclerosis por inflamación del tejido adiposo perivascular que rodea las arterias y arteriolas²⁰. Dislipidemias, hipertensión, apnea del sueño, resistencia a la insulina, inflamación, y algunos tipos de cáncer, también se pueden presentar ante dicha disfunción²¹.

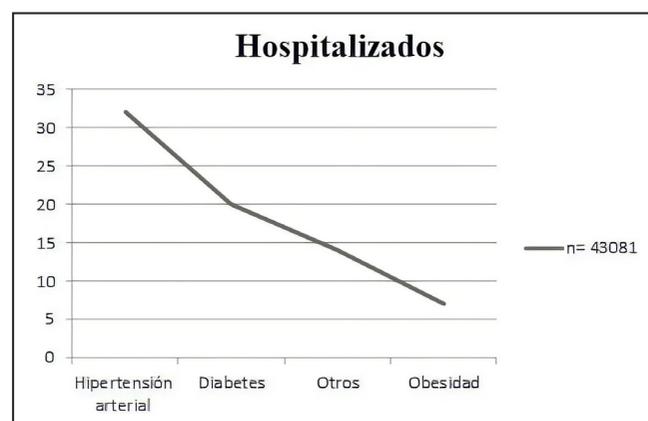


Figura 1: Proporción estimada de pacientes hospitalizados por Covid-19 y las principales comorbilidades.



Figura 2: Proporción estimada de pacientes no hospitalizados por Covid-19 y las principales comorbilidades.

Fuente: Gráficos adaptados a partir de datos de "Proporción de casos por COVID-19 notificados (confirmados y probables) con antecedentes de hospitalización y no según presencia de comorbilidades." Chile, al 13 de septiembre de 2020 del 51º Informe epidemiológico Enfermedad por COVID-19. Departamento de epidemiología Chile.

Las células inmunes del tejido adiposo tienen capacidad de secretar factores relacionados con la inflamación, lo que es determinante en el paso de un perfil antiinflamatorio a inflamatorio²², como es el caso de la desregulación y mayor liberación de interleucina 6 (IL-6). El tejido adiposo al presentar altos niveles de esta citocina y su receptor, IL-6R, propicia la activación de la misma y de la cascada de señalización de la infección viral, convirtiéndose en un reservorio importante para diversas entidades infecciosas, entre ellas SARS-CoV-2²³. A partir de esto, se puede relacionar el aumento de riesgo de padecer COVID-19 grave en pacientes obesos desencadenando la llamada "tormenta de citocinas", que se entiende como una desenfrenada respuesta inmune generalizada con participación de linfocitos T, macrófagos y células dendríticas, las cuales provocan una sostenida secreción de citocinas y quimiocinas^{24,25} (Figura 3). Ante esta situación, un reciente estudio de la Cleveland Clinic, plantea el efecto protector de la cirugía metabólica en pacientes obesos infectados por SARS-CoV-2, postulando que los pacientes sometidos a cirugía previa a padecer COVID-19, presentan menores tasas de hospitalización y un mejor pronóstico al contraer la enfermedad. La baja de peso y la disminución del estado proinflamatorio sería la causa de este mejor pronóstico en estos pacientes²⁶.

Además, cabe destacar que esta afectación inmunitaria producida por la obesidad es centro de atención para los investigadores por la asociación entre ella y una respuesta inmune deficiente a la vacunación por parte de estos pacientes²⁷. Esto se ha visto anteriormente en la infección por el virus de la influenza A pandémica (pH1N1), donde se evidenció un

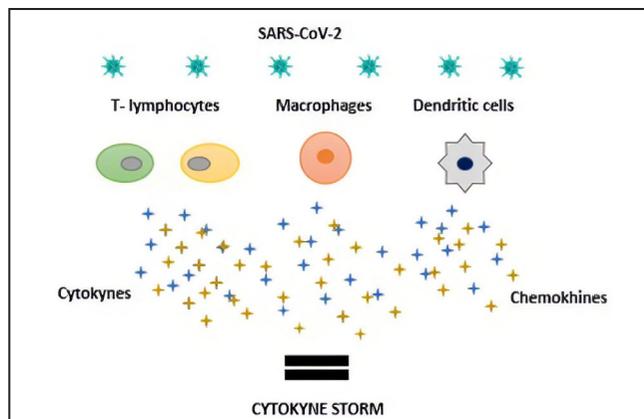


Figura 3: "Tormenta de citocinas" desarrollada en infección por COVID-19. Presencia de SARS-CoV-2 en el organismo, el cual induce a una respuesta inmune desenfrenada y generalizada. Linfocitos T, macrófagos y células dendríticas secretan constantemente citocinas y quimiocinas, induciendo a la "tormenta de citocinas".

defecto en las células TCD4+ y TCD8+, expresado posterior a la vacunación²⁸.

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es expresada en varios sistemas del organismo y tiene importantes funciones fisiológicas²⁹. En el caso de COVID-19 cumple un rol fundamental en la patogenia porque actúa como receptor de la proteína S (spike) del virus¹⁷. La ECA2 se encuentra ampliamente distribuida en el tejido adiposo, incrementando el riesgo de COVID-19 grave en los pacientes obesos³⁰, lo que ya se ha visto anteriormente con otros tipos de coronavirus³¹.

La vitamina D es una vitamina liposoluble que generalmente es insuficiente o deficiente en los obesos, pero no está claro si es una asociación de causa o efecto³². Dentro de sus funciones, se destacan el factor protector respecto al daño pulmonar, la reducción de la replicación viral y la atenuación de la tormenta de citocinas³³. Cuando existe un déficit de esta vitamina en el tejido adiposo, principal órgano de almacenamiento y liberación, se obtiene un aumento de marcadores de estrés proinflamatorios y oxidativos³⁴, lo que puede explicar el mayor riesgo para los obesos con COVID-19.

Directamente al ámbito respiratorio, la obesidad se asocia a una disminución del volumen de reserva espiratorio, de la capacidad funcional, de la distensibilidad pulmonar e incluso impacta disminuyendo la funcionalidad del diafragma³⁵, influyendo en un peor pronóstico y mayor mortalidad, ya evidenciado en el desarrollo de la influenza pandémica H1N1 en obesos¹⁶. Sin embargo, en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), a pesar de tener fisiopatología similar a la neumonía por COVID-19, se halló que la obesidad era un factor protector (paradoja de la obesidad)³⁶.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Si revisamos las cifras de Chile, un 3,2% de la población tiene diabetes y de estos, en un 39,8% y 31,2% coexiste con sobrepeso y obesidad respectivamente⁷. Al relacionar dichos datos, se apunta que las principales comorbilidades en el contexto de COVID-19 grave son diabetes y enfermedades cardiovasculares³⁷. Un estudio en Wuhan, con 112 pacientes que sufrían enfermedad cardiovascular y neumonía por COVID-19, mostró que la tasa de letalidad fue de 15,18% (17/112), donde el IMC > 25kg/m² representó el 88,24% (15/17) de las muertes, sumado a enfermedad coronaria e hipertensión³⁸. Por otra parte, un estudio en Italia que analizó 242 pacientes, concluyó que tanto el sobrepeso como la obesidad no se asocian de manera directa a una mayor mortalidad en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y que sólo la obesidad severa se relaciona a mayor riesgo de mortalidad en pacientes con ventilación invasiva³⁹.

El dímero D elevado y la tormenta de citocinas son los principales indicadores de coagulopatía en pacientes con COVID-19 grave, siendo recomendado el monitoreo diario y terapia anticoagulante en estos casos⁴. Autores estadounidenses encontraron que dicha relación no se debe a la actividad viral en sí, pero sí a la gravedad de la enfermedad y a la tromboinflamación resultante⁴⁰. Importante mencionar que los obesos per se tienen mayor probabilidad de desarrollar enfermedad tromboembólica⁴¹, lo que podría generar un ambiente sinérgico.

Korakas y colaboradores indicaron que los pacientes con un IMC mayor a 25 kg/m² tienen altos índices de hospitalización y de ventilación mecánica⁴². Además, los obesos presentan complicaciones desde el punto de vista práctico, respecto a la movilización, intubación y posicionamiento⁴³. En relación a este último, no se ha visto que los pacientes obesos tengan beneficios en su mecánica respiratoria al estar en decúbito prono⁴⁴.

Paradoja de la obesidad

La paradoja de la obesidad es considerada un hallazgo epidemiológico en la población obesa⁴⁵, que se enfoca como un posible factor protector en este grupo de pacientes ante diversas patologías o estados críticos de salud, como pueden ser las enfermedades cardiovasculares y respiratorias^{46,47}, es decir, a mayor obesidad, menor mortalidad⁴⁸.

Una posible explicación a esta paradoja es el precondicionamiento inflamatorio basal de estos individuos, lo que prepara la homeostasis frente a agresiones⁴⁹. Se han propuesto varios mecanismos como responsables del desarrollo del precondicionamiento, incluido un aumento de TNF α junto con otras citoquinas, y también de hemo oxigenasa-1 (HO-1)⁵⁰.

De igual manera, en los obesos, la leptina se encuentra aumentada en el plasma y líquido broncoalveolar, ejerciendo un efecto protector ante posibles toxas a nivel pulmonar, disminuyendo la inflamación y/o estrés oxidativo con un potencial inmunomodulador⁵⁰.

Conclusión

La obesidad y otras enfermedades son consideradas un

factor de mayor riesgo para desarrollar COVID-19 grave. Tanto los mecanismos fisiopatológicos descritos anteriormente, como el mayor riesgo de hospitalización y necesidad de ventilación mecánica, son datos que apoyan esta tendencia. Del mismo modo, la presencia de comorbilidades típicamente asociadas a la obesidad aumenta aún más el riesgo de padecer infección grave.

Chile es un país con altas tasas de obesidad que requiere atención especial respecto a la gravedad y complicaciones del nuevo coronavirus, destacando la necesidad de datos locales y reforzando la importancia de tomar medidas antropométricas de los pacientes contagiados para que las investigaciones puedan corroborar los hallazgos.

La paradoja de la obesidad es un fenómeno que se ha vinculado a otras enfermedades, sin embargo su nexa con el COVID-19 es un tema pendiente, puesto que en los obesos existe un aumento de mortalidad, presentan mayores complicaciones, insuficiencias de múltiples órganos y peores resultados en general. Faltan estudios específicos y datos que tomen en cuenta factores fundamentales para poder comprobar su impacto frente a la pandemia del COVID-19, dentro de los cuales se encuentran el porcentaje de grasa corporal, la distribución de la adiposidad y alteraciones hormonales y psicológicas, ya que la paradoja toma en cuenta solamente el IMC, lo cual no define por sí solo el estado nutricional y funcional de un paciente, generando dudas y distintas opiniones de expertos respecto a dicha relación.

La vacuna para este virus parece ser algo cercano, sin embargo, se precisa indagar y considerar el efecto de la obesidad sobre la función inmunológica para que sea eficaz en esta población.

Por último, es necesario saber en estudios futuros, cómo los distintos tratamientos para la obesidad, entre ellos la cirugía metabólica, repercute en el pronóstico de los pacientes tratados con estos procedimientos.

Referencias

1. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp.* 2020 Mar; S0014-2565(20): 30092-30098. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014256520300928>
2. Singhal T. Review of COVID19 disease. *Indian J Pediatr.* 2020; 87(4): 281-286. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090728/>
3. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of covid-19. *Turkish J Med Sci.* 2020; 50(SI-1): 563-570. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090728/>
4. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020; 15(3): 359-386. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7373339/>
5. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020; 14(4): 655-659. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.020>
6. Vecchiè A, Dallegrì F, Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, Portincasa P, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med.* 2018 August; 48: 6-17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.10.020>
7. Margozzini P, Passi Á. Encuesta Nacional de Salud, ENS 2016-2017: Un aporte a la planificación sanitaria y políticas públicas en Chile. *ARS med.* 2018 junio 4 (citado 5 de octubre de 2020); 43(1): 30-34. Disponible en: <https://arsmedica.cl/index.php/MED/article/view/1354>

8. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2020; 16(7): 341-342. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>
9. Acharya P, Upadhyay L, Qavi A, Naaraayan A, Jesmajian S, Acharya S, et al. The paradox prevails: Outcomes are better in critically ill obese patients regardless of the comorbidity burden. *J Crit Care.* 2019; 53: 25-31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.05.004>
10. Finer N, Garnett SP, Bruun JM. COVID-19 and obesity. *Clin Obes.* 2020; 10(3): 1-2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267455/>
11. Uppot RN. Technical challenges of imaging & image-guided interventions in obese patients. *Br J Radiol.* 2018; 91(1089): 1-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6223172/>
12. Maia L de A, Silva PL, Pelosi P, Rocco PRM. Controlled invasive mechanical ventilation strategies in obese patients undergoing surgery. *Expert Rev Respir Med.* 2017; 11(6): 443-452. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17476348.2017.1322510>
13. Vio del Río F. Aumento de la obesidad en Chile y en el mundo. *Rev Chil Nutr.* 2018; 45. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182018000100006
14. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017 Dec; 390(10113): 2627-2642. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321293>
15. Informe epidemiológico N° 51: Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). 2020 Septiembre; 1-80. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/09/Informe-Epidemiológico-51-MINSAL.pdf>
16. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity.* 2020; 28(6): 1005. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32237206/>
17. Goumenou M, Sarigiannis D, Tsatsakis A, Anesti O, Docea AO, Petrakis D, et al. Covid-19 in Northern Italy: An integrative overview of factors possibly influencing the sharp increase of the outbreak (Review). *Mol Med Rep.* 2020; 22(1): 20-32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7248465/>
18. Friedman JM, Mantzoros CS. 20 years of leptin: From the discovery of the leptin gene to leptin in our therapeutic armamentarium. *Metabolism.* 2015; 64(1): 1-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25497341/>
19. Wang Z V., Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol.* 2016; 8(2): 93-100. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4816148/>
20. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(9): 507-524. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0230-6>
21. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr.* 2017; 44(3): 226-33. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182017000300226
22. Schipper HS, Prakken B, Kalkhoven E, Boes M. Adipose tissue-resident immune cells: Key players in immunometabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2012; 23(8): 407-415. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2012.05.011>
23. de Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, de Albuquerque Borborema ME, de Azevedo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(4): 597-600. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7215143/>
24. Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: Is interleukin-6 (IL-6) the 'culprit lesion' of ARDS onset? What is there besides Tocilizumab? SGP130Fc. *Cytokine X.* 2020; 2(2): 100029. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cytok.2020.100029>
25. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 May; 53: 25-32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>
26. Aminian DM, Fathalizadeh DM, Tu SM, et al. Association of prior metabolic and bariatric surgery with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2020; 2019: 1-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.10.026>
27. Painter SD, Ovsyannikova IG, Poland GA. The weight of obesity on the human immune response to vaccination. *Vaccine.* 2015; 33(36): 4422-4429. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.101>
28. Paich HA, Sheridan PA, Handy J, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Hudgens MG, et al. Overweight and obese adult humans have a defective cellular immune response to pandemic H1N1 Influenza A virus. *Obesity.* 2013; 21(11): 2377-2386. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3695020/>
29. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020; 251(3): 228-248. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276767/>
30. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020; 126(10): 1456-1474. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188049/>
31. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003 Nov 27; 426(6965): 450-454. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095016/>
32. Feghaly J, Johnson P, Kalhan A. Vitamin D and obesity in adults: A pathophysiological and clinical update. *Br J Hosp Med.* 2020; 81(1): 1-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32003617/>
33. Rychter AM, Zawada A, Ratajczak AE, Dobrowolska A, Krela-Kazmierczak I. Should patients with obesity be more afraid of COVID-19? *Obes Rev.* 2020; 21(9): 1-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362042/#obr13083-bib-0001>
34. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic factors and molecular mechanisms of Vitamin D and obesity relationship. *Ann Nutr Metab.* 2018; 73(2): 89-99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982250/>
35. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med.* 2018; 12(9): 755-767. Available from: <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1506331>
36. Lockhart SM, O'Rahilly S. When Two Pandemics Meet: Why Is Obesity Associated with Increased COVID-19 Mortality? *Med (NY).* 2020; VOL: PÁGINAS Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.005>
37. Yadav R, Aggarwal S, Singh A. SARS-CoV-2-host dynamics: Increased risk of adverse outcomes of COVID-19 in obesity. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(5): 1355-1360. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.030>
38. Peng Yudong, Meng Kai, Guan Hongquan, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cases of cardiovascular disease patients infected with new coronavirus pneumonia. *Chinese J Cardiovasc Dis.* 2020; 48. Available from: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183314.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105. [Internet pre-published].
39. Halasz G, Leoni MLG, Villani GQ, Nollí M, Villani M. Obesity, overweight and survival in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: is there an obesity paradox? Preliminary results from Italy. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 1-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32635756/>
40. Connors J, Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation Tracking. *Blood.* 2020; 23(135): 2033-2040. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32635756/>
41. Lentz SR. Thrombosis in the setting of obesity or inflammatory bowel disease. *Am Soc Hematol Educ Progr.* 2016; 2016(1): 180-187. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6142463/>
42. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, Balampanis K, Kountouri A, Raptis A, et al. Obesity and COVID-19: Immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020; 319(1): E105-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7322508/>
43. Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón JJ, Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. *Aten Primaria.* 2020; 52(7): 496-500. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.05.003>
44. Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S. COVID 19 and the Patient with Obesity – The Editors Speak Out. *Obesity.* 2020; 28(5): 847. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228389/>
45. Antonopoulos A, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovasc Res.* 2017; 9(113): 1074-1086. Available from: <https://>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28549096/
46. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax*. 2010; 65(1): 44-50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3090260/>
 47. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61(2): 142-150. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.003>
 48. Guo Z, Wang X, Wang Y, Xing G, Liu S. "Obesity paradox" in acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(9): 1-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042414/>
 49. Jose RJ, Manuel A. Does Coronavirus Disease 2019 Disprove the Obesity Paradox in Acute Respiratory Distress Syndrome? *Obesity*. 2020; 28(6): 1007. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262201/>
 50. Fernandez-Bustamante A, Repine JE, Center WW. Pulmonary & Respiratory Medicine Adipose-Lung Cell Crosstalk in the Obesity-ARDS Paradox. *J Pulmon Res Med*. 2013; 3(2): 4-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.4172/2161-105X>.

Efectos de los opioides en endocrinología

Nicole Lustig F¹, María Paz Parodi C², Pedro Donoso L³, Francisco Muñoz O.⁴

Opioids effects in Endocrinology

Resumen: El uso de opioides ha aumentado en forma significativa en las últimas décadas, lo que nos ha permitido conocer sus diversos efectos en el sistema endocrino. Estos efectos están sub diagnosticados, en parte porque los síntomas se confunden con los de la misma enfermedad que lleva al uso de opioides y porque no los buscamos de forma dirigida. El hipogonadismo y la insuficiencia suprarrenal son sus efectos más establecidos, sin embargo, otros efectos como los provocados en el tejido óseo requieren de especial atención.

La evaluación de los ejes gonadotropo, adrenal y de la salud ósea debe tenerse en consideración en los usuarios crónicos de opioides, particularmente frente a la presencia de síntomas. La suspensión o reducción del uso de opioides es el primer tratamiento del compromiso endocrinológico.

Palabras clave: Enfermedades endocrinas; Hipogonadismo; Insuficiencia suprarrenal; Opioides.

Abstract: The use of opioids has increased significantly in recent decades, which has allowed us to understand its effects on the endocrine system. These effects are underdiagnosed, the symptoms are confused with those of the same disease that leads to the use of opioids and we do not look for them in a targeted way. Hypogonadism and adrenal insufficiency are its most established effects, however, other effects such as the ones caused on bone tissue require special attention. Evaluation of gonadotropic and adrenal axes as well as bone health should be taken into consideration in chronic opioid users, particularly in the presence of symptoms. Stopping or reducing opioid use is the first treatment for endocrine compromise.

Keywords: Adrenal Insufficiency; Endocrine System Diseases; Hypogonadism; Opioids.

1. Médico Endocrinólogo. Departamento de Endocrinología y CETREN UC. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

2. Interna de medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

3. Interno de medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

4. Médico Endocrinólogo. Hospital Regional de Talca y Facultad de Medicina Universidad Católica del Maule. Talca, Chile.

*Correspondencia:

Nicole Lustig F. / nmlustig@uc.cl
Diagonal Paraguay 362 4to piso. Santiago Centro, Chile.

Este artículo no cuenta con financiamiento.

Recibido: 15-01-2021.

Aceptado: 17-04-2021.

Introducción

El término "opioides" se refiere a cualquier sustancia endógena o sintética que produce efectos similares a la morfina y que se bloquea con un antagonista¹. Los opiáceos derivan del opio, jugo extraído por una incisión de las cápsulas de la planta *Papaver somniferum*². Su uso se conoce desde la antigüedad, citado en papiros

egipcios y sumerios³. Los opioides son medicamentos analgésicos de potencia variable que se usan para el dolor agudo y crónico. Proporcionan analgesia intensa, constante y dependiente de la dosis. Estas sustancias también son sedantes, depresores del sistema respiratorio y tienen acción psicoafectiva, efectos que son comunes en todos los opioides¹.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

En los últimos años, ha existido un aumento en el uso de opioides como tratamiento de dolor crónico no oncológico. Las prescripciones de metadona han aumentado casi 10 veces desde 1997 hasta 2005⁴. Datos del Reino Unido confirman alarmante aumento en uso de opioides entre el 2000 y 2010 en su mayoría en pacientes no oncológicos⁵. En 2018, se registraron en Estados Unidos 142 muertes al día por sobredosis de opioides⁶. El registro de hospitalizaciones por trastorno por uso de opioides ha aumentado 3 veces en hombres en Estados Unidos, entre los años 2000 y 2014⁷ y en este mismo período hubo 500.000 muertos por sobredosis de opioides, llegando en 2014 a superar en 1,5 veces las cifras por accidentes automovilísticos⁸. Los opioides más utilizados son la metadona seguida de la morfina⁹. Debemos destacar que el uso de opioides involucra un grupo diverso de profesionales de la salud incluyendo médicos de cuidados paliativos, médicos familiares, traumatólogos, anestesiólogos, psiquiatras, fisiatras, entre otros.

Con respecto a la farmacología de los opioides, es importante conocer que su acción está mediada por receptores específicos: mu, kappa y delta, siendo los del receptor mu

los más utilizados^{1,10}. Los humanos tenemos nuestro propio sistema de opioides endógeno¹.

Los opioides modulan el comportamiento del dolor y la nocicepción¹⁰. Entre los péptidos opioides se encuentran los opioides naturales, que son el opio y sus derivados directos como la morfina y la codeína, luego están los semi sintéticos entre los cuales se encuentra la heroína y la oxycodona y por último están los sintéticos que son por ejemplo la metadona y el fentanil¹¹. Por otro lado tenemos los péptidos opioides endógenos: endorfinas, encefalinas, dinorfinas³.

Los efectos adversos más relevantes de los opioides son la sedación, depresión respiratoria, enlentecimiento del tránsito gastrointestinal, efectos antidiuréticos, bradicardia y euforia^{10,12}.

Los opioides tienen efectos en múltiples niveles del sistema endocrino, los cuales dependen del uso agudo o crónico de estos, independiente de la vía de administración (Tabla 1). Todos los ejes endocrinológicos pueden verse afectados, pero sus mecanismos no están del todo claros aún^{1,13,14}. Estos efectos pueden ocasionar alteraciones en la calidad de vida y secuelas en los pacientes de no ser diagnosticados oportunamente.

Tabla 1. Efectos en uso agudo y crónico de opioides para los distintos ejes.

Eje	Efecto uso agudo	Efecto uso crónico
Somatotropo	Aumento GH.	Disminución del peak de GH.
Corticotropo	Inhibición de CRH, ACTH e hipocortisolismo.	Disminución en peak de cortisol y cortisol libre urinario. Insuficiencia suprarrenal.
Tirotropo	Aumento de TSH transitorio y de la respuesta de TSH a TRH.	No hay diferencias en TSH, posible aumento de T3 total. T4 total, T3 y T4 libres sin diferencias significativas.
Gonadotropo	Hipogonadismo.	Hipogonadismo. Mujeres disminución de FSH, LH y estradiol. Amenorrea y oligomenorrea. Hombres disminución testosterona y LH.
Tejido óseo		Disminución de la densidad mineral ósea. Riesgo aumentado de fracturas.
Prolactina	Hiperprolactinemia	Posible hiperprolactinemia

El objetivo de esta revisión es identificar y discutir los efectos de los opioides en los diferentes ejes del sistema endocrino.

Ejes del sistema endocrino y opioides

Eje somatotropo

La evidencia ha mostrado que el eje somatotropo se ve afectado por la administración de opioides. En este efecto estarían involucrados los receptores μ , κ y δ ¹⁵. Se han visto posibles diferencias de los efectos según sexo, pero los datos al respecto han sido contradictorios¹⁵. Las hormonas GHRH y somatostatina se ven afectadas. Se postula que los niveles de insulina, su sensibilidad y las hormonas contrarreguladoras podrían estar involucradas en la respuesta de estas hormonas a los opioides¹⁵.

Existe un efecto agudo estimulador de los opioides sobre este eje que al parecer sería dosis dependiente¹⁵. Un estudio sobre administración aguda de morfina en pacientes acromegálicos en comparación con pacientes sanos mostró que en ambos grupos la GH se vio estimulada con respecto a los niveles basales y los aumentos fueron proporcionales a las dosis administradas en ambos grupos¹⁵.

Sin embargo, en el uso crónico se ha visto un efecto inhibitorio de los opioides en la liberación de somatostatina. Los usuarios crónicos tienen niveles significativamente menores de IGF-1 y el peak de GH es más bajo¹⁵. Un estudio mostró que las personas tratadas con opioides intratecales de forma crónica mostraban niveles séricos significativamente menores de IGF-1 que los controles². En estos pacientes, 15% mostró un peak de GH <3 μ g/L durante la terapia intratecal. Esta disminución en el peak de GH también se ha visto en adictos a la heroína². Pacientes con dolor crónico usuarios de opioides orales no mostraron alteraciones de IGF-1 o diferencias en GH en respuesta a estimulación con glucagón al ser comparados con controles que recibían analgesia no opioide¹⁶.

Eje corticotropo

Se estima que hasta un 15% de los pacientes usuarios de opioides pueden presentarse con hipocortisolismo, valor que puede aumentar hasta un 24% si se consideran estudios que usan test de tolerancia a la insulina como método diagnóstico⁹.

El abuso crónico de opioides altera los sistemas sensibles al estrés. El eje hipotálamo – hipofisis – adrenal (HHA) está bajo el control inhibitorio tónico de los péptidos opioides endógenos. El hipocortisolismo puede ser adaptativo a los opioides. Se evidencia supresión del eje HHA principalmente a nivel hipotálamo hipofisario por inhibición de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), disminuyendo la síntesis de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol⁹. Sin embargo también se ha visto efecto directo de los opioides sobre la glándula suprarrenal reversible con Naloxona aumentando niveles de cortisol pero no de ACTH¹⁷.

La respuesta está modulada por los receptores μ , κ y δ . Los opioides tienen una acción inhibitoria de este eje a distintos niveles y sus respuestas son distintas en uso agudo y crónico^{18,19,20}.

El **peak** de cortisol luego de terapia intratecal es más bajo

en pacientes con uso de opioides a largo plazo. También se ha visto una disminución significativa en el cortisol libre urinario en los usuarios de esta terapia²¹.

Hay estudios que describen casos graves de insuficiencia suprarrenal inducida por opioides. Ante sospecha de insuficiencia suprarrenal se sugiere medir cortisol matinal en todo paciente usuario crónico de opioides (Tabla 2). No se han encontrado estudios que describan las dosis, vías de administración y protocolos de retiro o suspensión de opioides^{2,9,13,14}.

Eje tirotrópico

Con respecto al eje tirotrópico se ha visto que el efecto varía según el tipo de opioide^{22,23}. En voluntarios sanos ante la administración aguda de algunos opioides se observa un aumento de la TSH transitorio tanto en personas sanas como hipotiroideas²³, además se evidencia un aumento en la respuesta de TSH a TRH. En cambio, en el uso crónico de opioides tanto en pacientes oncológicos, como adictos a opioides no se ha visto diferencia en los niveles de TSH en relación al grupo control^{24,25}. Existe un estudio que observó un aumento significativo de los niveles de T3 total en pacientes adictos al opio pero no hubo alteración de T4 total, T3 ni T4 libres²². Por lo anterior impresiona que el efecto neto del uso prolongado de opioides no afecta de forma significativa al eje tiroideo, sin embargo, la evidencia es escasa.

Eje gonadotrópico

Los opioides tienen un efecto bien documentado en el eje gonadotrópico, un metaanálisis reciente describe la prevalencia de hipogonadismo en los usuarios de opioides en hasta un 69%, más frecuente en hombres⁹. Tanto los opioides endógenos como exógenos actúan inhibiendo el eje gonadotrópico, actuando principalmente en receptores hipotalámicos generando disminución y alteración en la pulsatilidad de GnRH, además afectan sus respuesta hipofisaria, lo que es concordante en múltiples estudios en animales y humanos^{26,27}. Las alteraciones del eje gonadal se encuentran ampliamente descritas para pacientes no oncológicos, sin embargo, esto también ocurre en usuarios de opioides con diagnóstico de cáncer, sin embargo, en estos casos el origen tiende a ser multifactorial²⁶.

Se describe que los opioides conducen a hipogonadismo y este efecto sería precoz desde el inicio del fármaco. Esto tiene impacto en la vida reproductiva, sexual y salud ósea de los usuarios de estos medicamentos^{27,28} y se ha visto que estos pacientes tienen mayor prevalencia de síntomas depresivos²⁹.

La sintomatología es variada y va desde la falta de fuerza, fatiga, disminución de la libido en ambos sexos, disfunción eréctil, infertilidad e irregularidad menstrual.

En mujeres premenopáusicas, que consumen opioides en forma crónica, se ha visto el desarrollo de oligomenorrea y amenorrea hasta en un 50%, existiendo estudios que concuerdan que en mujeres con consumo crónico de opioides por dolor no oncológico se observaría una disminución de estradiol de un 50% y FSH y LH hasta 30% más bajas²⁸. En mujeres postmenopáusicas se vio una disminución significativa en los niveles de LH y FSH, encontrándose en unos de los

ARTÍCULO DE REVISIÓN

estudios niveles 70% más bajos de FSH y LH^{21,28}. En suma los opioides son una causa de hipogonadismo en mujeres provocando alteraciones clínicas en el patrón menstrual, vida sexual, reproductiva y salud ósea^{21,28}.

En los pacientes de sexo masculino se han visto valores bajo el límite normal de testosterona, y LH debido al consumo crónico de opioides^{21,30}. En un metaanálisis de 17 estudios, 10 estudios transversales y 7 cohortes, se encontró disminución significativa de testosterona en hombres, independiente del tipo de opiáceo utilizado³⁰. En otro estudio se vio que los opioides además tienen efecto directo gonadal; disminuyendo la producción de espermios, fluido intersticial testicular y testosterona intratesticular³¹.

Se sugiere considerar la suplementación de testosterona como parte del manejo de usuarios crónicos de opioides si no es posible la suspensión de estos^{2,9}. En metaanálisis previamente descrito se analizaron 6 estudios con 280 pacientes y se encontraron mejorías en función sexual, deseo sexual y calidad de vida en aquellos paciente con hipogonadismo inducido por opioides que eran suplementados con testosterona⁹.

Se ha observado que los déficit hormonales serían dosis dependientes^{32,33} y la mayoría recuperaría su función al disminuir la dosis o suspender el opioide pero no se ha estudiado cuál sería su temporalidad. Se sugiere controlar periódicamente la aparición de síntomas de hipogonadismo, en pacientes con sospecha clínica solicitar estudio hormonal y evaluar la suplementación hormonal en casos necesarios (Tabla 2).

Tejido óseo

El uso crónico de opioides se ha asociado a una disminución en la densidad mineral ósea. Existe una mayor tasa de osteopenia y osteoporosis, la que puede llegar hasta un 50% y 20% de los pacientes respectivamente²⁶, este porcentaje sería menor en mujeres. Además estos pacientes tienen un riesgo aumentado de caídas y fracturas³⁶, por lo que la densitometría ósea tiene un rol de tamizaje en este grupo.

Los mecanismos no han sido totalmente caracterizados, sin embargo, se reconocen algunos factores más relevantes. Se postula como primer mecanismo involucrado la acción directa de los opioides sobre el osteoblasto^{34,36,37}. Se sabe que esta célula tiene receptores de opioides (se han identificado receptores mu, kappa y delta) y estudios experimentales en animales y humanos muestran que los opioides pueden disminuir la densidad mineral ósea al interferir directamente con la acción de los osteoblastos³⁷. El segundo mecanismo es a través de la interferencia con procesos que regulan fisiológicamente el recambio óseo. Entre ellos el hipogonadismo hipogonadotrópico y la disminución de los andrógenos suprarrenales³⁸. Los factores descritos no explican por sí solos la tasa de fracturas observada, estarían también involucrados otros factores como el riesgo aumentado de caídas, contextos de desnutrición, tabaquismo, VIH y otros factores asociados^{36,37,39}. Es relevante destacar el rol de los opioides nivel del sistema nervioso central, produciendo sedación y mareos, este factor aumenta el riesgo de caídas y fracturas previamente mencionado³⁵. Las dosis

Tabla 2. Aplicación clínica: Estudio y manejo de efectos de los opioides en los distintos ejes.

Eje	Estudio	Manejo
Corticotropo	Cortisol plasmático matinal +/- evaluación dinámica del eje con Test de ACTH.	Discontinuación o reducción de la dosis de opioides, y reemplazo de glucocorticoides en caso de insuficiencia suprarrenal.
Gonadotropo	Mujeres: Estradiol, FSH, LH, historia menstrual Hombres: Testosterona, LH y FSH. *Excluir otras causas de Hipogonadismo	Mujeres: Suplementación hormonal si no es posible la suspensión de opioides. Hombres: Suplementación con testosterona si no es posible la suspensión de opioides.
Tejido Óseo	Densitometría ósea en usuarios crónicos	Tratamiento estándar de osteoporosis, considerar la sustitución hormonal en pacientes con hipogonadismo.
Prolactina	Prolactina plasmática	Evaluar efectos clínicos: presencia de ginecomastia, galactorrea o hipogonadismo, si presentes considerar suspender opioides y/o manejo de hiperprolactinemia.
Tirotropo y somatotropo	No se espera encontrar alteraciones significativas de estos ejes.	

más altas de opioides de baja potencia duplican el riesgo de lesiones traumáticas en adultos mayores^{34,39}.

Es importante considerar la suspensión de opioides en los pacientes afectados y evaluar la sustitución con testosterona en hombres con hipogonadismo y osteoporosis (Tabla 2).

Prolactina

Los opioides pueden tener un efecto estimulante sobre la secreción de prolactina mediada por receptores mu, kappa y delta².

La administración aguda de morfina aumenta los niveles de prolactina en hombres sanos y mujeres postmenopáusicas^{2,13}. El uso crónico de opioides ha mostrado efectos variables sobre esta hormona, si bien algunos estudios reportan aumento de prolactina en contexto de opioides en pacientes con dolor crónico, otros estudios en pacientes no oncológicos o usuarios crónicos por dependencia no han visto este aumento². Se debe tener en consideración un posible aumento de prolactina asociado a dolor.

La hiperprolactinemia puede ocasionar ginecomastia dolorosa, galactorrea e hipogonadismo y estudio más antiguos mostraron que la bromocriptina fue utilizada con éxito como tratamiento de hiperprolactinemia por opioides^{2,40}.

Conclusiones

Los efectos de los opioides en el sistema endocrino son numerosos, en diferentes niveles e involucran múltiples mecanismos no totalmente dilucidados. Es relevante reconocer los efectos de los opioides particularmente en su uso crónico sobre el eje suprarrenal pudiendo causar insuficiencia suprarrenal, el eje gonadotropo con hipogonadismo masculino y en menor medida femenino y sobre la salud ósea de forma directa e indirecta.

Para el manejo de estas alteraciones se plantea considerar la discontinuación o reducción de la dosis de opioides y el reemplazo hormonal de los ejes afectados.

Se requieren más estudios para establecer claramente la prevalencia de anormalidades hormonales con los diferentes regímenes, dosis y rutas de opioides, así como la mejor forma de resolver las alteraciones hormonales observadas.

Declaración de intereses: Los autores no declaran conflicto de interés alguno.

Referencias

- Harkouk H, Pares F, Daoudi K, Fletcher D. *Farmacología de los opioides. EMC - Anestesia-Reanimación*. 2018; 44(2): 1-24.
- Fountas A, Chai S, Kourkouti C, Karavitaki N. *Mechanisms of endocrinology: Endocrinology of opioids*. *European Journal of Endocrinology*. 2018; 179(4): R183-R196.
- Trescot A, Datta S, Lee M, Hansen H. *Opioid pharmacology*. *Pain Physician*. 2008;11(2): 133-153.
- Manchikanti L. *National drug control policy and prescription drug abuse: facts and fallacies*. *Pain Physician*. 2007; 10(3): 399-424.
- Zin CS, Chen LC, Knaggs RD. *Changes in trends and pattern of strong opioid prescribing in primary care*. *European Journal of Pain (London, England)* 2014; 18: 1343-1351.
- Overdose Death Rates. *National Institute on Drug Abuse*. 2020 Mar 1. Available from: <https://www.drugabuse.gov/drug-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>
- Haight S, Ko J, Tong V, Bohm M, Callaghan W. *Opioid Use Disorder Documented at Delivery Hospitalization (United States), 1999-2014*. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018; 67(31): 845-849.
- Rudd R, Aleshire N, Zibbell J, Gladden R. *Increases in Drug and Opioid Overdose Deaths (United States), 2000-2014*. *Morbidity and mortality weekly report (MMWR)*. 2016; 64(50-51): 1378-1382.
- De Vries F, Bruin M, Zamanipoor Najafabadi AH. *Opioids and Their Endocrine Effects: A systematic review and meta-analysis*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(4): 1020-1029. doi: 10.1210/clinem/dgz022
- Al-Hasani R, Bruchas M. *Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior*. *Anesthesiology*. 2011; 115(6): 1363-1381. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6>
- Pathan H, Williams J. *Basic opioid pharmacology: An update*. *British journal of pain*, 2012; 6(1): 11-16. <https://doi.org/10.1177/2049463712438493>
- Pasternak GW, Pan YX. *Mu opioids and their receptors: evolution of a concept*. *Pharmacol Rev*. 2013; 65(4): 1257-1317. doi: 10.1124/pr.112.007138
- Katz N, Mazer NA. *The impact of opioids on the endocrine system*. *Clin J Pain*. 2009; 25(2): 170-175. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181850df6. PMID: 19333165.
- Seyfried O, Hester J. *Opioids and endocrine dysfunction*. *Br J Pain*. 2012; 6(1): 17-24. doi:10.1177/2049463712438299
- Bhansali A, Velayutham P, Sialy R, Sethi B. *Effect of opiates on growth hormone secretion in acromegaly*. *Horm Metab Res*. 2005 Jul; 37(7): 425-7. doi: 10.1055/s-2005-870230. PMID: 16034714.
- Merza Z, Edwards N, Walters SJ, Newell-Price J, Ross RJ. *Patients with chronic pain and abnormal pituitary function require investigation*. *Lancet* 2003; 361(9376): 2203-2204. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13775-0
- Coiro V, Volpi R, Stella A, Venturi N, Chiordera P. *Stimulatory effect of naloxone on plasma cortisol in human: Possible direct stimulatory action at the adrenal cortex*. *Regulatory Peptides* 2011; 166: 1-2.
- Roche DJO, King AC. *Sex differences in acute hormonal and subjective response to naltrexone: The impact of menstrual cycle phase*. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 52: 59-71. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.013>.
- Grossman A, Moul PJ, Cunnah D, Besser M. *Different opioid mechanisms are involved in the modulation of ACTH and gonadotrophin release in man*. *Neuroendocrinology* 1986; 42: 357-360. doi: 10.1159/000124463
- Uhart M, Chong R, Oswald L, Lin P, Wand G. *Gender differences in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity*. *Psychoneuroendocrinology*. 2006; 31(5): 642-652. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.02.003>.
- Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, et al. *Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jun; 85(6): 2215-2222. doi: 10.1210/jcem.85.6.6615. PMID: 10852454.
- Gozashti MH, Mohammadzadeh E, Divsalar K, Shokoohi M. *The effect of opium addiction on thyroid function tests*. *J Diabetes Metab Disord*. 2014; 13(1): 5. doi: 10.1186/2251-6581-13-5
- Devilla L, Pende A, Morgano A, Giusti M, Musso NR, Lotti G. *Morphine-induced TSH release in normal and hypothyroid subjects*. *Neuroendocrinology* 1985; 40: 303-308. doi: 10.1159/000124091
- Brambilla F, Nobile P, Zanononi A, Zanononi-Muciaccia W, Meroni PL. *Effects of chronic heroin addiction on pituitary-thyroid function in man*. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1980; 3: 251-255.
- Merdin A, Merdin FA, Gunduz S, Bozcuk H, Coskun HS. *Opioid endocrinopathy: A clinical problem in patients with cancer pain*. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2016; 11: 1819-1822.
- Fountas A, Van Uum S, Karavitaki N. *Opioid-induced endocrinopathies*. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020; 8: 68-80. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30254-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30254-2).
- Smith HS, Elliott JA. *Opioid-Induced Androgen Deficiency (OPIAD) Pain Physician* 2012; 15: ES145-ES156.
- Kim CH, Garcia R, Stover J, Ritchie K, Whealton T, Ata MA. *Androgen deficiency in long-term intrathecal opioid administration*. *Pain Physician*. 2014; 17(4): E543-E548.
- Daniell HW. *Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain*. *J Pain*. 2008; 9(1): 28-36. doi: 10.1016/j.jpain.2007.08.005. Epub 2007 Nov 1. PMID: 17936076.
- Bawor M, Bami H, Dennis BB, Plater C, Worster A, Varenbut M, et al. *Testosterone suppression in opioid users: a systematic review and meta-analysis*. *Drug Alcohol Depend* 2015; 149: 1-9.
- Ragni G, De Lauretis L, Bestetti O, Sghedoni D, Gambaro V. *Gonadal function in male heroin and methadone addicts*. *International Journal of Andrology* 1988; 11: 93-100.
- Roberts LJ, Finch PM, Pullan PT, Bhagat CI, Price LM. *Sex hormone suppression by intrathecal opioids: a prospective study*. *Clinical Journal*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- of Pain 2002; 18: 144-148.
33. Rubinstein A, Carpenter DM. Elucidating risk factors for androgen deficiency associated with daily opioid use. *American Journal of Medicine* 2014; 127: 1195-1201.
 34. Coluzzi F, Pergolizzi J, Raffa RB, Mattia C. The unsolved case of "bone-impairing analgesics": the endocrine effects of opioids on bone metabolism. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 515-523. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S79409>
 35. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Intern Med.* 2006; 260(1): 76-87. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01667.x. PMID: 16789982.
 36. Duarte RV, Raphael JH, Southall JL, Labib MH, Whallett AJ, Ashford RL. Hypogonadism and low bone mineral density in patients on long-term intrathecal opioid delivery therapy. *BMJ Open* 2013; 3: e002856. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002856
 37. Ensrud KE. Opioid Osteoporosis Reply. *Arch Intern Med.* 2004; 164(3): 338. doi:10.1001/archinte.164.3.338-b
 38. Grey A, Rix-Trott K, Horne A, Gamble G, Bolland M, Reid IR. Decreased bone density in men on methadone maintenance therapy. *Addiction.* 2011; 106(2): 349-354. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03159.x. Epub 2010 Oct 18. PMID: 20955216.
 39. Buckeridge D, Huang, A, Hanley J, Kelome A, Reidel K, Verma A, et al. Risk of injury associated with opioid use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010; 58(9): 1664-1670. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.03015.x
 40. Hejazian SH, Dashti MH, Rafati A. The effect of opium on serum LH, FSH and testosterone concentration in addicted men. *Iranian Journal of Reproductive Medicine.* 2007; 5: 35-38.

Compasión

José Carlos Bermejo*.

Compassion

Recientemente he participado en una Jornada de formación para enfermeros sobre la compasión. Reconocíamos que hoy hablamos más que hace una década sobre esto. Nos preguntábamos si se puede aprender, si puede haber humanidad sin compasión, si las competencias instrumentales han desplazado la competencia compasiva. Compartíamos que la compasión es un atributo esencial de la humanidad e imprescindible en las profesiones de salud.

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

Hoy se habla en foros donde se comparte la pasión por humanizar, de inteligencia compasiva, de fatiga por compasión, de satisfacción por compasión, del precio de la compasión... Y se han creado diferentes instrumentos de medición para poder detectar la intensidad de la presencia de estas variables en diferentes colectivos profesionales. Un buen camino de humanización.

*Correspondencia:
info@josecarlosbermejo.es

Algo más que un sentimiento

Dice Maurice Blondel, que el corazón del ser humano se mide por su capacidad para acoger el sufrimiento. Hoy, no falta quien se pregunta si es culturalmente posible la compasión, si somos capaces de interpretar el modo como nos comportamos con los demás con el lenguaje de la compasión. Es tanto el desarrollo tecnológico que experimentamos fuerte atracción de la tecnología que dé respuesta inmediata a la eliminación del mal, más que al acompañamiento.

La compasión es un sentimiento fundado en bases mucho más físico-psicológicas que las relativas a la piedad, a la misericordia y a la ternura, entendidas desde el punto de vista psicológico y espiritual. La compasión es la atracción inevitable de la fragilidad, la debilidad y el sufrimiento ajeno, que hace a la persona partícipe de la necesidad de com-padecer. Es una vulnerabilidad que impulsa a arriesgar y hasta perder, por el otro, los propios intereses. Es un movimiento de participación en la experiencia del necesitado, con el cual se establece una estrecha solidaridad y una obligación consiguiente de asistencia.

La compasión (del latín *cumpassio*, traducción del vocablo griego (*sympathia*), es una palabra compuesta que significa "sufrir juntos". Más intensa que la empatía, en principio, la compasión describe el entendimiento del estado emocional de otro, y es con frecuencia combinada con un deseo que se traduce en verdadero compromiso por aliviar o reducir su sufrimiento. El budismo ha hecho de este sentimiento su actitud espiritual propia. La tradición cristiana la ha promovido y promueve en clave de solidaridad multiforme.

La compasión se ha asociado popularmente a un sentimiento pasivo de lástima o pena ante la desgracia que nos produce el dolor de otro. Sin embargo,

Ética, Humanismo y Sociedad

la solidaridad, como positiva actitud de generosidad y cuidado de los demás, resulta psicológicamente incomprensible sin el motivo de la compasión.

En la tradición bíblica, compadecerse se expresa como un estremecimiento de las entrañas que comporta, según los estudiosos del verbo correspondiente (*splagnizomai*), la misericordia y tiene diferentes momentos: ver, es decir, entrar en contacto con alguna realidad de sufrimiento mediante los sentidos; estremecerse, es decir, el impulso interior o movimiento íntimo de las entrañas; y actuar, es decir, que no es un impulso infecundo, sino que mueve a la acción. Se trata, pues de una voluntad de “volver del revés el cuenco del corazón” y derramarse compasivamente sobre el sufrimiento ajeno sentido en uno mismo.

Compasión y misericordia

Compasión y misericordia están estrechamente relacionados como conceptos. La misericordia es esa actitud bondadosa de compasión hacia el otro, especialmente el otro sufriente por cualquier causa.

No, no es un superficial sentimiento de lástima que puede experimentarse, especialmente ante las cosas, más que ante las personas. Da lástima que una cosa se rompa, que exista una enfermedad que cursa de una determinada manera, que haya hambre o personas que son perseguidas o maltratadas. En cambio, son misericordiosas y compasivas las personas que se fijan atentamente en quienes viven estos males que producen lástima.

La compasión y la misericordia añaden la actitud de una cierta inclinación del ánimo hacia la persona desgraciada, cuyo mal se desearía evitar. Nos da compasión y nos produce misericordia ver a una persona en duelo, un enfermo mal atendido, una persona mayor abandonada, una mujer víctima de la violencia... Pues bien, la misericordia es un movimiento interno que parte del sentimiento de pena o indignación por los que sufren, que impulsa a ayudarles o aliviarles; en determinadas ocasiones, es la virtud que impulsa a ser benévolo en el juicio.

Al fin y al cabo, la compasión no puede quedarse en mero sentimiento, sino en una transformación activa de la persona hacia la vida gozosa, cuidada, atendida en su fragilidad, tanto física como espiritual. Es frágil la vida, es fuerte la compasión. Quizás por eso Agustín de Hipona a la misericordia la llamó “el lustre del alma” que la enriquece y la hace aparecer buena y hermosa; y Tomás de Aquino llamó la atención sobre el serio riesgo de que la “justicia sin misericordia es crueldad”.

La compasión se despierta ante el sufrimiento humano como realidad que aflige y angustia, y de este modo inicia el altruismo o el comportamiento compasivo. Reaccionamos espontáneamente ante el sufrimiento, tanto si es provocado como si es inevitable. La compasión está comprometida en eliminar, evitar, aliviar, reducir o minimizar el sufrimiento. Lo contrario es algo peor que la indiferencia o pasividad ante el sufrimiento ajeno: es la crueldad ante el ser humano. Se trata de cultivar los mecanismos de incumbencia: “El sufrimiento del otro me incumbe”, “me afecta”, “me hace sentir incómodo”, de modo que la compasión es un sentir con que permite asumirlo como propio. Somos compasivos cuando nos abrimos al lenguaje de la sensibilidad, captando en nuestras vísceras el sufrimiento del otro.

Inteligencia compasiva

La compasión fecunda el valor del reconocimiento. No deja de ser extraño que podamos pensar también en eliminar la vida de una persona, deliberadamente, por razones de compasión. Cabe preguntarse si este eventual comportamiento tiene algo de “inteligencia compasiva” o se desliza, más bien, hacia la soberbia.

La inteligencia solidaria, crea, en palabras de Ortega, un nuevo régimen atencional que se configura como inteligencia compasiva, cooperante, libre, multiforme y esperanzada.

Es raro también ver en ocasiones personas que predicán la compasión, la exigen para sí mismos (por ejemplo, en algunos contextos laborales), y abandonan la responsabilidad hacia la noble causa de los programas solidarios por razones tan superficiales como infantiles.

Es paradójico que profesionales de la proclamación de la “cultura de la compasión” no lo sean consigo mismos, o que contradigan de manera flagrantemente visible el discurso con la conducta.

No faltan propuestas de ejercicios para lograr experiencias de silencio, relajación, que bajo el engaño de promover la compasión, promueven solo un superficial estado emocional individual, sin compromiso hacia afuera.

Benedicto XVI, en su encíclica sobre la esperanza, en la que se refirió a la compasión, decía: “Una sociedad que no logra aceptar a los que sufren y no es capaz de contribuir mediante la compasión a que el sufrimiento sea compartido y sobrellevado también interiormente, es una sociedad cruel e inhumana”. Se subraya así el potencial humanizador de la compasión ante el sufrimiento humano.

Interpretación del riesgo de diabetes tipo 1 mediante la genética y la epigenómica unicelular

Francisco Pérez B¹, Gabriel Cavada Ch².

Interpreting type 1 diabetes risk with genetics and single-cell epigenomics

Joshua Chiou, Ryan J. Geusz, Mei-Lin Okino, Jee Yun Han, Michael Miller, Rebecca Melton, Elisha Beebe, Paola Benaglio, Serina Huang, Katha Korgaonkar, Sandra Heller, Alexander Kleger, Sebastian Preissl David U. Gorkin Maiké Sander, Kyle J. Gaulton. *Nature*, 2021 May 19. doi: 10.1038/s41586-021-03552-w.

1. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago, Chile.

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

La DM1 es una enfermedad autoinmune compleja que se caracteriza por el deterioro y la pérdida de las células beta pancreáticas productoras de insulina y la subsiguiente hiperglicemia), que es perjudicial para el organismo y puede causar otros problemas de salud graves, como enfermedades cardíacas y pérdida de visión. La T1D es menos frecuente que la diabetes de tipo 2, pero su prevalencia va en aumento. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE.UU. prevén que cinco millones de estadounidenses tendrán DM1 en 2050. En la actualidad, no hay cura, sólo se puede controlar la enfermedad.

Los mecanismos asociados a la DM1, incluido el modo en que se desencadena la autoinmunidad, son poco conocidos. Dado que tiene un fuerte componente genético, en los últimos años se han llevado a cabo numerosos barridos genómicos (GWAS) en los que los investigadores comparan genomas completos de personas con la misma enfermedad o afección, en busca de diferencias en el código genético que puedan estar asociadas a esa enfermedad.

Este trabajo recientemente publicado en la revista *Nature*, corresponde a uno de los más completos publicados en esta área relacionados a la DM1 (*Interpreting type 1 diabetes risk with genetics and single-cell epigenomics*). Su objetivo se describe cómo comprender cómo se origina la diabetes tipo 1 a nivel celular, como un paso fundamental para encontrar tratamientos que reviertan su curso y, en última instancia, prevengan la enfermedad.

En el caso de la DM1, las variantes de riesgo identificadas se han encontrado principalmente en las regiones no codificantes del genoma. En este estudio, los investigadores logran integrar datos provenientes de un GWAS con mapas epigenómicos en modelos celulares compuestos por células periféricas y de células beta de páncreas. El diseño de estudio es muy original, ya que combina dos enfoques: un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) y un diseño de epigenómica unicelular. En sus resultados han logrado cubrir varias respuestas hasta ahora poco estudiadas en genética y epigenética de la DM1 tales como:

1. identificar un papel causal predictivo para tipos celulares específicos en la DM1.
2. destacar el poder de los estudios de asociación a gran escala del genoma

Comentario de Literatura destacada

y la epigenómica de una sola célula para entender los orígenes celulares de una enfermedad compleja.

La identificación a través del mayor GWAS realizado hasta la fecha en DM1 analizando 520.580 muestras del genoma para identificar 69 nuevas señales de asociación y la localización cartográfica de 448.142 elementos reguladores cis (secuencias de ADN no codificantes dentro o cerca de un gen) es un avance inédito en este tipo de estudios.

La validación experimental a partir de la combinación de estas dos metodologías logró identificar funciones específicas de las variantes genéticas y descubrir un papel causal predictivo para las células exocrinas del páncreas en la DM1.

El estudio ha sido descrito como histórico, ya que define la importancia que podrían tener las células exocrinas disfuncionales como un contribuyente esencial en la DM1. El estudio permitió determinar qué genes exocrinos pueden tener un papel fundamental en la etiopatogenia de la enfermedad.

Análisis Estadístico

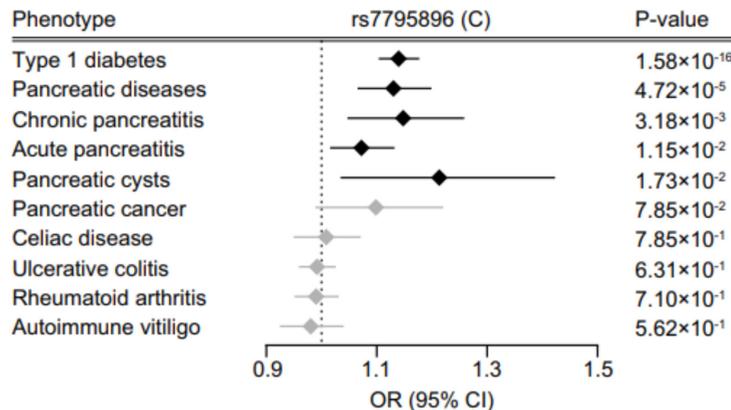
Desde el punto de vista estadístico, el artículo, al plantearse como un meta análisis, resulta ser muy interesante y concluyente. Usa técnicas sofisticadas en meta análisis tales como las meta regresiones, teniendo la virtud de expresar resultados en forma sencilla y explícita. Un ejemplo de esta última afirmación, se encuentra al final de la figura 10, que reproduzco a continuación:

Dónde se muestra en forma bastante estándar la meta asociación entre rs7795896 y distintas enfermedades auto inmunes.

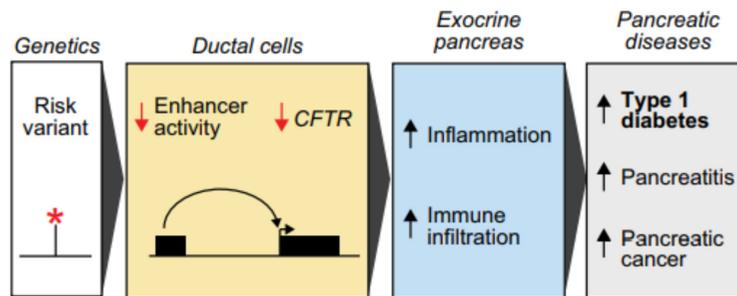
Una crítica al artículo, es que cuando se realiza un meta análisis, siempre es bueno poner en los métodos cuales fueron los algoritmos de búsqueda usados para incluir los artículos al meta análisis. Y el artículo no muestra un “funnel plot” para mostrar si en la selección de artículos se atisva algún sesgo de publicación, tampoco hay gran referencia a la homogeneidad de los estudios incluidos y su evaluación a través del test de Higgins.

Article

a



b



Extended Data Fig. 10 | Relationship between T1D and other pancreatic diseases. a, rs7795896 GWAS association for T1D (from full meta-analysis), pancreatic disease, and autoimmune disease. Points and lines represent OR estimates and 95% CI. Two-sided *P* values from GWAS meta-analysis are

unadjusted for multiple comparisons. **b**, Variants that regulate genes with specialized exocrine pancreas function influence T1D risk, and we hypothesize that these effects are mediated through inflammation and immune infiltration.

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

Instrucciones a los autores

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 atinentes y relacionadas a su propio estudio.

3.4 Sujetos y Material y Métodos

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

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

Señale los fármacos y compuestos químicos

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

Identifique a los pacientes mediante números correlativos y no use sus iniciales ni los números 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 separan por una coma; si son más de dos, también seguidas, se indica la primera y la última de la secuencia separadas con un guión.

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

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

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

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

Instrucciones a los autores

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 posttiroidectomía. Caso clínico. Rev Med Chile 2007; 135: 359-364.

b) Para Capítulos de Libros.

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

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

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

3.9 Tablas

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

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

3.10 Figuras

Considere figura a cualquier tipo de ilustración diferente a una tabla. Tenga presente que uno de los principales 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, “degradé” o de colores para el relleno estos gráficos. Alternativamente, utilice barras o sectores en negro sólido, blanco sólido o texturizados. Los gráficos de línea deben diferenciar sus series con figuras geométricas como círculos, cuadrados, asteriscos o rombos. Las líneas deben ser negras y sólidas.

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

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

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

Presente los títulos y leyendas de las figuras en una

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

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

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

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

3.11 Unidades de medida

Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal. Las cifras de miles se 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 Adobe Reader. Una vez completados los datos que se solicitan, cada Declaración debe adjuntarse al manuscrito en su formato impreso. El editor decidirá si procede poner estas declaraciones en conocimiento de los revisores externos.

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

Instrucciones a los autores

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO _____

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

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

Tabla: Códigos de Participación

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

Nombre y firma de cada autor

Códigos de Participación

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

Envío de manuscritos:

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

Instrucciones a los autores

Abreviaturas

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

Abreviaturas

Instrucciones 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.

