Revista Chilena de
Endocrinología y Diabetes

Vol. 14 Nº 4
2021

Editorial
Inseguridad alimentaria y riesgo de diabetes
Francisco Pérez B.

Artículo Original
Vitamina D, miR-21 y marcadores de apoptosis en pacientes con diabetes tipo 1
Lissette Duarte-Silva, Francisca Salas-Pérez, Diego García-Díaz, Francisco Pérez-Bravo.

Caso Clínico
Anticonvulsivantes y su efecto en el metabolismo de la Vitamina D: Revisión del tema, a propósito de un caso
Carolina Villalobos R, Mariano Smith G, Marcelo Mardones P, Amanda Ladrón de Guevara H.

Artículo de Revisión
Diabetes relacionada con la fibrosis quística
Catalina Contreras V., Miranda Ocara V., Victoria Novik A., Luciana Concha L.

El cumpleaños de la endocrinología: Una revisión histórica
Patricio H. Contreras Castro

Carta al Editor
Inmunomoduladores y función tiroidea en pacientes oncológicos con tiroiditis de hashimoto
Francesco Matozza, Guillermo H. Artero, Guillermo Artero, Daniel Levy, Héctor Carvallo.

Ética, Humanismo y Sociedad
Acompañar en la incertidumbre
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada
Efectos de la pandemia de COVID-19 sobre variables de evolución materna y perinatal: Revisión sistemática y metanálisis
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instrucciones a los autores

Editorial
Food insecurity and risk of diabete
Francisco Pérez B.

Original Articles
Vitamin D, miR-21 and apoptosis markers in patients with type 1 diabetes
Lissette Duarte-Silva, Francisca Salas-Pérez, Diego García-Díaz, Francisco Pérez-Bravo.

Clinical Case
Anticonvulsants and their effect on the metabolism of Vitamin D: Literature review with case report
Carolina Villalobos R, Mariano Smith G, Marcelo Mardones P, Amanda Ladrón de Guevara H.

Review Article
Cystic Fibrosis-Related Diabetes
Catalina Contreras V., Miranda Ocara V., Victoria Novik A., Luciana Concha L.

The birthday of endocrinology:. A historical review
Patricio H. Contreras Castro

Letter to the editor
Immunomodulators and thyroid function in oncological patients with hashimoto's thyroiditis
Francesco Matozza, Guillermo H. Artero, Guillermo Artero, Daniel Levy, Héctor Carvallo.

Ethics, Humanism and Society
Accompany in uncertainty
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature
Effects of the COVID-19 Pandemic on Maternal and Perinatal Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instructions to authors

REVISTA CHILENA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES • VOL. 14 - Nº4 - 2021; 153-200.

Rev Chil Endo Diab 2021; 14(4): 153-200. ISSN 0719-5400

Revista Chilena de
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, Santago, 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

Revista Chilena de
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.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra. Ethel Codner D.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dr. Oscar Contreras O.	Dpto. Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Carlos Fardella B.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Cecilia Jhonson P.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra. Gladys Larenas Y.	Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.
Dr. Claudio Liberman G.	Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dr. Rodrigo Macaya P.	Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Alberto Maiz G.	Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Verónica Mericq G.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dr. Fernando Munizaga C.	Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.
Dr. Gilberto González V.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. José Luis Santos M.	Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. María J. Serón-Ferré	Lab. Cronobiología Universidad de Chile.
Dra. Paulina Villaseca D.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Comité Editorial Asesor Regional

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

Comité Editorial Asesor Internacional

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

Revista Chilena de
Endocrinología
y Diabetes

Contenido

Editorial
Inseguridad alimentaria y riesgo de diabetes
Francisco Pérez B.

Artículo Original
Vitamina D, miR-21 y marcadores de apoptosis en pacientes con diabetes tipo 1
Lissette Duarte-Silva, Francisca Salas-Pérez, Diego García-Díaz, Francisco Pérez-Bravo.

Caso Clínico
Anticonvulsivantes y su efecto en el metabolismo de la Vitamina D: Revisión del tema, a propósito de un caso
Carolina Villalobos R, Mariano Smith G, Marcelo Mardones P, Amanda Ladrón de Guevara H.

Artículo de Revisión
Diabetes relacionada con la fibrosis quística
Catalina Contreras V., Miranda Ocara V., Victoria Novik A., Luciana Concha L.

El cumpleaños de la endocrinología: Una revisión histórica
Patricio H. Contreras Castro

Carta al Editor
Inmunomoduladores y función tiroidea en pacientes oncológicos con tiroiditis de hashimoto
Francesco Matozza, Guillermo H. Artero, Guillermo Artero, Daniel Levy, Héctor Carvallo.

Ética, Humanismo y Sociedad
Acompañar en la incertidumbre
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada
Efectos de la pandemia de COVID-19 sobre variables de evolución materna y perinatal: Revisión sistemática y metanálisis
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instrucciones a los autores

Content

153 **Editoria**
Food insecurity and risk of diabetes
Francisco Pérez B.

159 **Original Articles**
Vitamin D, miR-21 and apoptosis markers in patients with type 1 diabetes
Lissette Duarte-Silva Francisca Salas-Pérez, Diego García-Díaz, Francisco Pérez-Bravo.

166 **Clinical Case**
Anticonvulsants and their effect on the metabolism of Vitamin D: Literature review with case report
Carolina Villalobos R, Mariano Smith G, Marcelo Mardones P, Amanda Ladrón de Guevara H.

171 **Review Article**
Cystic Fibrosis-Related Diabetes
Catalina Contreras V., Miranda Ocara V., Victoria Novik A., Luciana Concha L.

178 The birthday of endocrinology: A historical review
Patricio H. Contreras Castro

185 **Letter to the editor**
Immunomodulators and thyroid function in oncological patients with hashimoto's thyroiditis
Francesco Matozza, Guillermo H. Artero, Guillermo Artero, Daniel Levy, Héctor Carvallo.

187 **Ethics, Humanism and Society**
Accompany in uncertainty
José Carlos Bermejo

189 **Comments Outstanding Literature**
Effects of the COVID-19 Pandemic on Maternal and Perinatal Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

191 **Instructions to authors**

Editorial

Inseguridad alimentaria y riesgo de diabetes

Food insecurity and risk of diabetes

En el mes de mayo del año 2018 se publicó un interesante estudio canadiense en la revista PLoSOne que hacía referencia al concepto de inseguridad alimentaria y diabetes tipo 2.

La seguridad alimentaria de acuerdo a la definición de la FAO existe cuando en todo momento las personas tienen acceso físico y económico a alimentos suficientes, seguros, saludables y nutritivos. En otras palabras, tener comida disponible, la existencia de un modo para conseguirla, que dicha alimentación contenga la calidad nutricional adecuada y que la situación alimentaria sea estable y continua en el tiempo. Cuando esta secuencia comienza a tener problemas, aparece la inseguridad alimentaria.

El valor actual que tiene este artículo publicado en el año 2018 por Tait et al[1], fue la importante asociación que se encontró entre la inseguridad alimentaria y la diabetes tipo 2. Tal como lo indicaron sus autores esta asociación fue de forma independiente con un mayor riesgo de diabetes, incluso después de ajustar por un amplio conjunto de factores confundentes. Al final de un período de seguimiento, los participantes que estuvieron expuestos a inseguridad alimentaria tenían un riesgo 2,4 veces mayor para el desarrollo de diabetes tipo 2 que aquellos que recibían una alimentación saludable. Hoy en día, este artículo adquiere especial relevancia toda vez que se han dado a conocer las nuevas cifras de inseguridad alimentaria en período de pandemia.

Durante el mes de julio del año 2021 se han conocido las cifras de inseguridad alimentaria a nivel mundial. Particularmente en Latinoamérica en el año 2018 la inseguridad alimentaria alcanzaba una prevalencia de 29.2% y para el año 2021, la FAO[2] ha estimado una prevalencia del 38,7%.

Sin duda, la magnitud de esta nueva cifra tendrá impacto directo en un mayor riesgo de diabetes tipo 2 y será muy interesante comparar el estudio de Tait et al[1], a la luz de la nueva situación epidemiológica que afecta al mundo. Junto a ello, en la literatura se han publicado algunos estudios que muestran, cómo las poblaciones a nivel mundial redujeron notoriamente su actividad física, por ejemplo, una disminución en la cantidad de pasos caminados entre un 7% a un 38% durante los períodos de confinamiento.

Son varios los grupos de investigación en epidemiología que se encuentran trabajando en traducir los impactos de la pandemia sobre las enfermedades crónicas y se esperan resultados ya para el año 2022 con evaluaciones que abarquen el periodo 2020 y 2021. Esta mirada del riesgo de diabetes desde una perspectiva de los sistemas alimentarios cobrará especial relevancia en políticas públicas, que tiendan a reducir la carga de enfermedad que se producirá en periodo de pandemia y post-pandemia.

Dr. Francisco Pérez B.
EDITOR

Referencia

1. Tait CA, et al. The association between food insecurity and incident type 2 diabetes in Canada: A population-based cohort study. PLoSOne 2018; 13(5): 0195962.
2. FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO. 2021. The State of Food Security and Nutrition in the World 2021. Transforming food systems for food security, improved nutrition and affordable healthy diets for all. Rome, FAO. https://doi.org/10.4060/cb4474en

Rev Chil Endo Diab 2021; 14(4): 159-165.

ARTÍCULO ORIGINAL

Vitamina D, miR-21 y marcadores de apoptosis en pacientes con diabetes tipo 1

Lissette Duarte-Silva[1,2+], Francisca Salas-Pérez[3+], Diego García-Díaz[1], Francisco Pérez-Bravo[1,4].*

Vitamin D, miR-21 and apoptosis markers in patients with type 1 diabetes

Resumen: *La diabetes Tipo 1 (DT1) es una compleja enfermedad autoinmune con una etiología aún desconocida. La vitamina D ha sido ampliamente estudiada debido a su potencial terapeútico en los potenciales nuevos casos de DT1. Por otra parte, los microARNs (miRs) han sido propuestos como posibles biomarcadores en diversos procesos biológicos como en la apoptosis e inflamación. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D sobre el perfil de expresión del miR-21 y marcadores de apoptosis tales como: BCL2, STAT3, TIPE2 y DAXX, en células mononucleares periféricas provenientes de pacientes con DT1 y sujetos controles. Resultados: El perfil de expresión de miR-21 se encontró disminuido en los pacientes con DT1 en comparación con los controles. La expresión relativa de BCL2 se encontró aumentada en controles al comparar con pacientes DT1 en todas las condiciones experimentales. La expresión relativa de DAXX mostró un perfil de expresión diferencial al comparar pacientes con DT1 versus controles (p=0.006). Conclusión: El estímulo con vitamina D parece tener un posible efecto regulador sobre los genes BCL2 y DAXX.*
Palabras clave: Apoptosis; Diabetes tipo 1 (DT1); miR-21; Vitamina D.

Abstract: *Type 1 diabetes (T1D) is a complex chronic autoimmune disease. Vitamin D has been one of the most studied therapeutic potential outbreaks related to T1D. Specific miRNAs have been proposed as potential biomarkers in several biological processes as apoptosis and inflammation. The aim of this study was to evaluate the effect of vitamin D on the expression profiles of miR-21 and apoptotic markers BCL2, STAT3, TIPE2 and DAXX, in PBMCs from T1D patients and control subjects. Results: miR-21 expression was increased in controls regarding T1D patients. BCL2 was increased in controls compared to T1D patients in all experimental conditions. DAXX showed different expression patterns between T1D patients and controls (p=0.006). Conclusion: Vitamin D showed a possible regulation effect on apoptosis markers mainly through the regulation of BCL2 and DAXX.*
Keywords: Apoptosis; miR-21; Type 1 diabetes; Vitamin D.

1. Laboratorio de Nutrigenómica. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.
2. Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile
3. Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad de O'Higgins. Rancagua, Chile.
4. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago, Chile.
+Igual contribución en autoría

*Correspondencia:
PhD. Francisco Pérez-Bravo.
INTA. Universidad de Chile. Santiago, Chile.
E-mail: fperez@inta.uchile.cl

Financiamiento: FONDECYT 1130240

Recibido: 14-05-2021
Aceptado: 26-06-2021

Introducción

La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune donde se describe una destrucción selectiva y progresiva de las células beta pancreática[1]. La DT1 aparece principalmente en la niñez y la mayoría de los casos son diagnosticados antes de los 15 años de edad[2]. La desregulación inmune observada en los pacientes con DT1 se traduce en la infiltración de linfocitos T autorreactivos en las células beta pancreáticas, en un escenario complejo que involucra

componentes genéticos, ambientales y epigenéticos[3]. Los microRNAs (miRs) son pequeñas moléculas de ARN de simple hebra no codificante (22-25 nucleótidos), cuya principal función es la regulación negativa de la expresión génica[4]. Los miRs pueden regular la expresión génica de diversos genes, y a su vez, un gen puede estar regulado por un conjunto de miRs[5]. En este contexto, los miRs son críticos para mantener la homeostasis y han sido asociados a múltiples patologías[6].

El fenómeno de apoptosis es un proceso crítico que está involucrado en la destrucción de la célula beta pancreática, lo que facilita la presentación cruzada de antígenos de los islotes y a su vez, la activación de las células T[7]. Algunas de las proteínas involucradas en la vía intrínseca son BCL-2, BCL-XL, BAX y Casp9, mientras que en la vía extrínseca se han descrito las proteínas FAS, TNFR1, DAXX y Casp[8]. Diversos estudios han descrito el rol de los mecanismos de apoptosis en enfermedades autoinmunes[9].

Dentro de los miRs más estudiados, se encuentra el miR-21 dado que tiene un rol clave en la proliferación y muerte celular[10]. miR-21 es capaz de suprimir la apoptosis inducida por IFN-γ, a través de un aumento en los niveles de STAT3[10]. En DT1 se ha descrito que la expresión de miR-21 es capaz de proteger a células endoteliales de la citotoxicidad inducida por hiperglicemia, a través de la inhibición de DAXX[11]. En ratones B6, miR-21 puede regular negativamente la expresión de Tipe2 y NF-kB, inhibiendo la apoptosis de las células T activadas[12].

La vitamina D está involucrada en la regulación de diversos componentes del sistema inmune, esta regulación permite la inhibición de la diferenciación y de esta forma, la maduración de las células dendríticas que conlleva a una menor capacidad de presentar antígenos[13,14]. Además, la vitamina D inhibe la síntesis, secreción y liberación de citoquinas anti-inflamatorias en las células Th1 y puede suprimir la producción de IL-17, lo que puede promover la tolerancia inmunitaria[15]. La vitamina D puede inhibir la señalización anti-apoptótica mediada por AKT, donde participan las proteínas STAT3, FAS, Bcl-2 y Tipe2[10,11,12,16,17]. El objetivo de este estudio fue evaluar los niveles de expresión de miR-21, BCL2, DAXX, TIPE2 y STAT3 en células mononucleares periféricas de pacientes con DT1 y controles, y determinar el efecto de la estimulación con glucosa y vitamina D en los marcadores descritos.

Materiales y métodos

Participantes del estudio

Este estudió incluyó 12 niños (16,8 años ± 2,4) con DT1 provenientes del Instituto de Investigación Materno Infantil (IDIMI), del Hospital San Borja Arriarán en Santiago de Chile. Se obtuvo una muestra de 10 mL de sangre periférico y un cuestionario que registró los antecedentes clínicos y familiares de los pacientes con DT1. Los pacientes se encontraban en tratamiento con insulina de acción rápida y prolongada, al momento del estudio. Por otra parte, se reclutaron 12 sujetos controles sanos (grupo control: 33,8 años ± 5,8) sin historia familiar de diabetes u otras enfermedades autoinmunes. Todos los sujetos reclutados en este estudio firmaron un consentimiento u asentimiento informado, de acuerdo con los principios éticos para la investigación en humanos (Declaración de Helsinki), previamente aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Chile (IRB 050-2012).

Determinaciones séricas

Se determinaron los niveles de los auto-anticuerpos anti-GAD65, anti-IA-2 y anti-ZnT8, a través de ensayos de ELISA comerciales (Medizym® Diagnostic, Berlin, Germany). La evaluación de los marcadores inflamatorios IL-6, TNFα y vCAM se realizó a través de ensayos de ELISA comerciales de acuerdo con las instrucciones del fabricante (R&D Quantikine Human, UK). Finalmente, los niveles de 25-hidroxivitamina D ($25(OH)_2D_3$) fueron determinados a través de un inmunoensayo de quimioluminiscencia.

Cultivo celular

A partir de muestras de sangre total heparinizada, se aislaron células mononucleares periféricas (CMPs) utilizando una gradiente de densidad de Ficoll (Lymphocyte Separation Medium, density 1,077 g/mL, Cellgro) y posteriormente, fueron lavadas dos veces con medio de cultivo RPMI 1640 (Gibco-BRL, Grand Island, NY, USA). Las CMPs ($1x10^6$) fueron cultivadas en placas de 24 pocillos con medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal de ternera al 10% (FCS), antibióticos y glucosa en dos concentraciones: basal (sin glucosa) e hiperglicemia (11 mM), como ha sido previamente descrito[9], mientras que la estimulación con vitamina D fue realizada con 50 mM de 1,25 $(OH)_2D_3$. Todos los tratamientos se mantuvieron por 20 horas y en una atmósfera controlada de 5% CO_2.

Ensayo de viabilidad celular

Para determinar la dosis de 1,25 $(OH)_2D_3$, se realizaron ensayos de viabilidad celular con MTT (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, las CMPs fueron sembradas en placas de 96 pocillos e incubadas con 11 mM de glucosa por 12 horas. Posteriormente, las células fueron tratadas con 1,25 $(OH)_2D_3$ en las siguientes concentraciones: 0, 10, 30, 50 y 100 nM por 24 horas. Una vez transcurrido este tiempo, se adicionó en cada pocillo una alícuota de 100 mL de MTT (0,5 mg/mL). Para todos los ensayos de este estudio, se determinó a través de una curva de viabilidad que una concentración de 50 nM de 1,25 $(OH)_2D_3$ no afecta la sobrevida celular.

Extracción de ARN y expresión génica

Las células después de ser estimuladas con los distintos tratamientos fueron lavadas con PBS y almacenadas en TRIzol (Invitrogen) a -80 °C, para su posterior procesamiento. Para la extracción de ARN (total y miRs), se siguió el protocolo de TRIzol de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Posteriormente, el ARN fue cuantificado y a partir de 300 ng de ARN total, se realizó la transcripción reversa para obtener cADN utilizando un kit comercial (ImProm-IITM Reverse Transcriptase, Promega Corporation, Madison, USA). Para los análisis de expresión génica, se cuantificó la expresión de los siguientes genes: BCL2, STAT3, TIPE2 y DAXX, utilizando partidores específicos

para cada gen (Tabla 1). Brevemente, la reacción de PCR se realizó en un volumen total de 20 mL, de los cuales 2 mL correspondieron al cADN, 10 mL de MasterMix SYBR Green II (Stratagene), 1 mL del mix de primers (250 nM) y 7 mL de agua libre de nucleasas. Para estudiar la expresión del miR-21-5p, se realizó un PCR stem-loop RT (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), con sondas específicas TaqMan MGB, utilizando el master mix TaqMan Universal PCR Master Mix II (2x). Como control endógeno de la expresión de miARNs se utilizó el ARN pequeño RNU48. Todos los experimentos de expresión génica se realizaron en el equipo Agilent Mx3005P (Agilent Technologies, CA, USA equipment).

Análisis estadístico

Para el análisis de variables numéricas, se utilizaron test de Student o el test de Mann-Whitney, en función de la distribución de los datos. Para evaluar el efecto de los distintos tratamientos se realizó el test de Kruskal-Wallis seguido de un test post-hoc de Dunn. Para los análisis de expresión génica, se utilizó el programa REST (Relative Expression Software Tool). Todos los cálculos fueron realizados en el programa SPSS 15.0.1 (SPSS Inc, Chicago, IL) y GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc. San Diego CA, USA). Para todos los análisis, un valor de p>0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Los datos clínicos, inmunológicos e inflamatorios en pacientes con DT1 y sujetos controles aparecen descritos en la tabla 2. Ambos grupos fueron comparables en todas las categorías excepto la edad, debido a que los sujetos controles no están pareados por edad para descartar la presencia de DT1. Se puede observar la presencia de auto-anticuerpos en DT1 (Anti-GAD65, Anti-IA2 y Anti-ZNT8) y no se encontraron diferencias significativas en los niveles de usPCR, TNF-α, IL-6 y vitamina D, al inicio del estudio.

Tabla 1. Secuencias de los partidores específicos.

Gen	Secuencia Forward	Secuencia Reverse
BCL-2	5'-TTTGAGTTCGGTGGGGTCAT-3’	5'-CGTACAGTTCCACAAAGGCA-3’
STAT3	5'-TGCTGAAATCATCATGGGCTATA-3’	5'-TCCTTGGGAATGTCAGGATAGAG-3'
TIPE2	5'-TCAGAAACATCCAAGGCCAGAC-3'	5'-CGGACCGACCAGCCATTTTAC-3'
DAXX	5′-GAGTGGGAAGGAAGGCGGAG-3′	5′-GTTGCAGAA CTCCGCCGAGG-3′
β-actina	5'-ATTGCCGACAGGATGCAGAA-3’	5'-AAGCATTTGCGGAGGACGAT-3'

Tabla 2. Parámetros clínicos, inmunológicos e inflamatorios en pacientes con DT1 y sujetos controles.

	Control (n=12)	DT1 (n=12)	p
Edad (años)	33,8 ± 5,8	16,8 ± 2,4	0,05
Sexo (M/F)	7/5	5/7	NS
IMC (Kg/m^2)	26,2 ± 3,3	25,1 ± 2,6	NS
Tiempo desde el debut (años)	-	7,4 ± 3,6	-
HbA1c (%)	-	7,45 (5,7 – 13)	-
% AntiGAD65 positivo	0	66,7	-
% AntiIA2 positivo	0	25,0	-
% AntiZnT8 positivo	0	58,3	-
usPCR (ng/ml)	1,87 ± 0,24	1,65 ± 0,48	NS
vCAM (ng/ml)	302,8 ± 152,1	290,6 ± 132,9	NS
TNF-α (pg/ml)	2,3 (1,38 – 4,76)	1,89 (0,25 – 5,57)	NS
IL-6 (pg/mL)	14,4 (6,31 – 63,4)	14,1 (6,44 – 38,8)	NS
Vitamina D (ng/ml)	23,6 ± 6,5	24,6 ± 4,3	NS

Para evaluar los niveles de expresión de miR-21 y de genes involucrados en la apoptosis en presencia distintos estímulos, se aislaron CMPs provenientes de pacientes con DM1 y sujetos controles y fueron cultivadas en presencia de glucosa y/o vitamina D. Se puede observar en condiciones basales que las CMPs provenientes de pacientes con DM1 presentan una expresión de miR-21 significativamente menor en comparación a los controles, sin embargo, este patrón de expresión no se modificó con los otros tratamientos (Figura 1). Al analizar la expresión de BCL2 se puede observar que basalmente existe una menor expresión génica en CMPs de pacientes con DT1 en comparación a los controles. Este patrón de expresión sólo se conserva de manera significativa cuando las células son estimuladas en conjunto con glucosa y vitamina D (Figura 2). Con respecto a la expresión de DAXX, se observa que, en ausencia de estímulo, los niveles de DAXX son menores en CMPs de pacientes con DT1 en comparación a los controles (Figura 3), además, la expresión relativa de DAXX no se modificó en los distintos tratamientos. Finalmente, al analizar la expresión relativa de STAT3 y TIPE2 no se encontraron diferencias significativas tanto en ausencia como en presencia de estímulo (Figura 4 y 5).

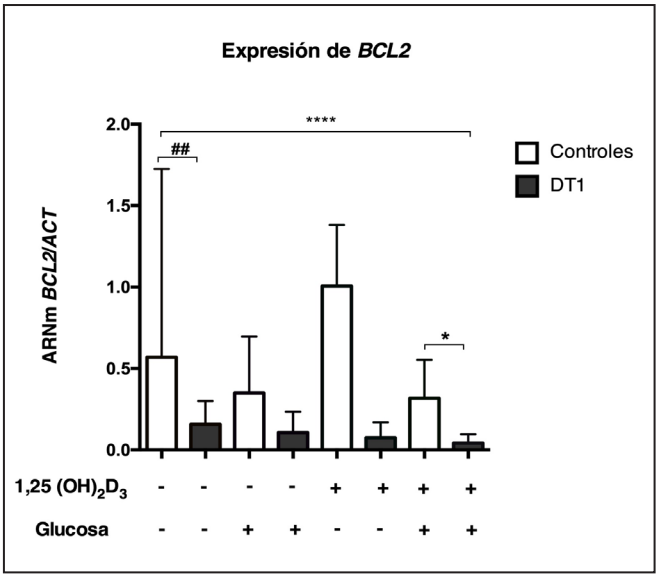


Figura 2: Expresión de Bcl2 en CMP provenientes de pacientes con DT1 y sujetos controles (n=9-12/condición). *p>0,05 Kruskal-Wallis y Post-hoc Dunn test; # p>0,05; 1,25 $(OH)_2D_3$: 1,25 Dihidroxivitamina D.

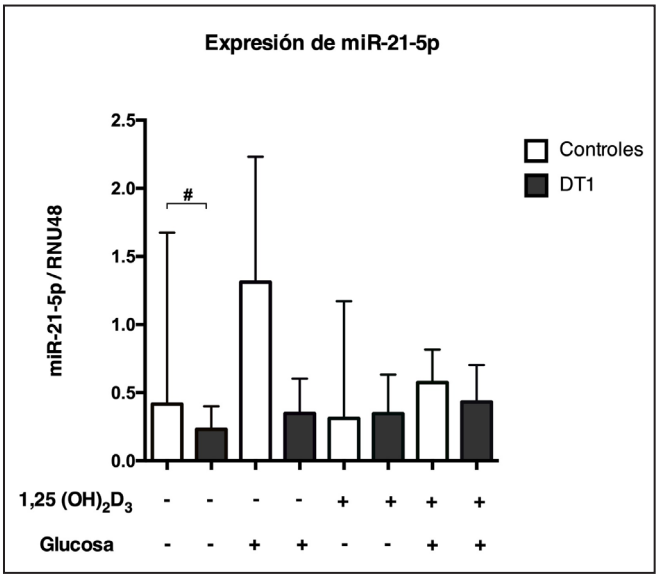


Figura 1: Expresión de miR-21-5p en CMP provenientes de pacientes con DT1 y sujetos controles (n=9-12/condición). # p>0,05; Mann-Whitney test. 1,25 $(OH)_2D_3$: 1,25 Dihidroxivitamina D.

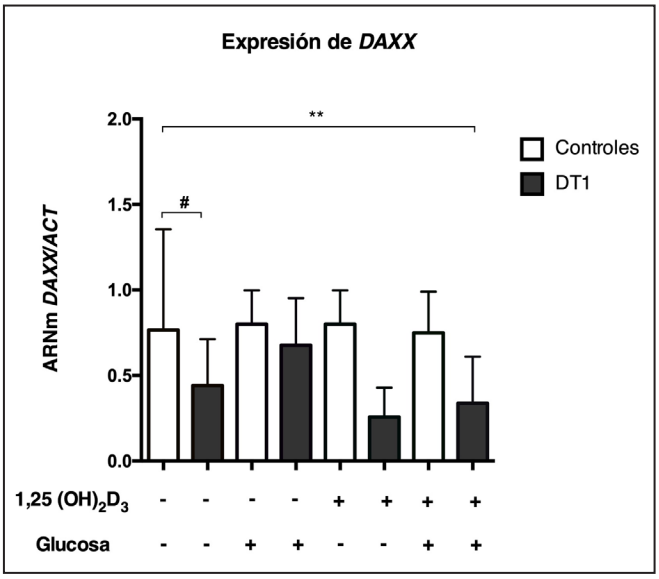


Figura 3: Expresión de DAXX en CMP provenientes de pacientes con DT1 y sujetos controles (n=9-12/condición). ** p>0,01; Kruskal-Wallis y Post-hoc Dunn test; # p>0,05; Mann-Whitney test. 1,25 $(OH)_2D_3$: 1,25 Dihidroxivitamina D.

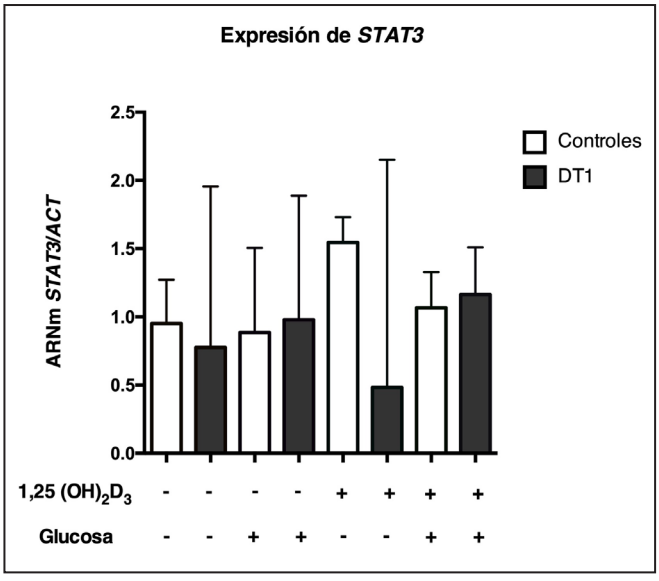


Figura 4: Expresión de STAT3 en CMP provenientes de pacientes con DT1 y sujetos controles (n=9-12/condición). 1,25 $(OH)_2D_3$: 1,25 Dihidroxivitamina D.

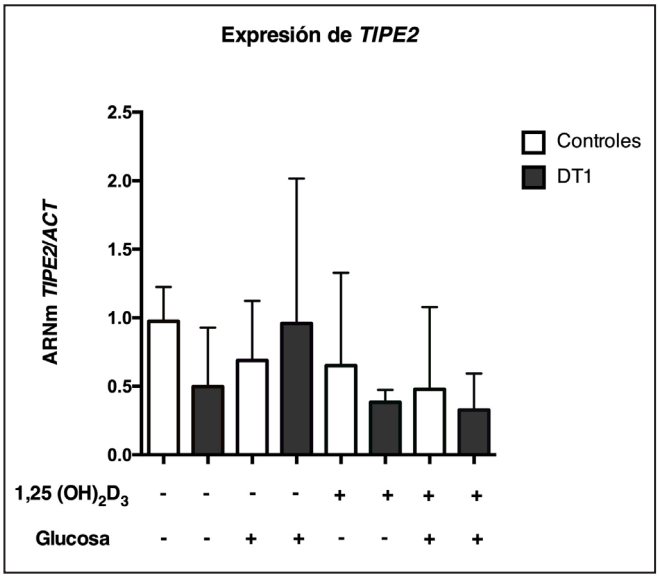


Figura 5: Expresión de TIPE2 en CMP provenientes de pacientes con DT1 y sujetos controles (n=9-12/condición). 1,25 $(OH)_2D_3$: 1,25 Dihidroxivitamina D.

Discusión

La DT1 es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción de las células beta en los islotes pancreáticos de Langerhans por las células T diabetogénicas[2,3]. Se ha descrito previamente que las células T mueren en la periferia principalmente a través de la apoptosis, la cual puede ser activada a través de la vía mediada por el receptor de muerte celular (extrínseca) o mediada por la mitocondria (intrínseca), las cuales convergen en la en la activación de la Caspasa 3[8]. El proceso de muerte celular sólo se producirá cuando existen mayores niveles de proteínas pro-apoptóticas que anti-apoptóticas[8]. Ha sido descrito que los factores ambientales pueden estar involucrados en el desarrollo de DT1, lo que permite identificar nuevos mecanismos asociados a la destrucción autoinmune de la célula beta[18]. Sin embargo, los mecanismos de destrucción de las células beta en la DT1 siguen siendo poco conocidos[19].

En investigaciones previas hemos reportado en CMPs provenientes de pacientes con DT1 que existe una expresión diferencial de genes que codifican para las proteínas reguladoras de la apoptosis tales como BAD, BAX y XIAP, en comparación con sujetos controles[9]. En esta misma línea, hemos reportado la existencia de patrones diferenciales de expresión de diversos microARNs relacionados con DT1 y apoptosis, tales como miR-21, miR-93, miR-22 y miR-150, sugiriendo un rol en la regulación de las células T[20,21].

En este estudio, evaluamos el posible efecto de la estimulación con vitamina D y glucosa en la expresión relativa de miR-21 y de genes apoptóticos en CMPs de pacientes DT1 y sujetos controles. Dentro de los principales resultados observamos que la expresión relativa de miR-21 se encuentra disminuida en pacientes DT1, en comparación a los controles. La función de miR-21 ha sido bien establecida en los fenómenos de cáncer e inflamación relacionados con STAT3 en células MCF-10[a(22)]. Además, estudios en diabetes han demostrado un aumento de la expresión de miR-21 en células beta en respuesta a citoquinas inflamatorias[23,24]. Por otra parte, se ha reportado que la expresión de miR-21 puede ser inducida por inflamación o hiperglicemia, y que el uso de un estímulo antiinflamatorio como la vitamina D, podría estar relacionado con un efecto negativo sobre la sobreexpresión de miR-21[25]. A diferencia de los estudios en células beta o en suero de pacientes con DT1, en nuestro estudio realizado en CMPs se detectó una menor expresión de miR-21 como ha sido descrito previamente por nuestro grupo[26]. Las diferencias en los patrones de expresión para DT1 podrían estar asociadas al tipo celular utilizado, por lo que sería interesante estudiar cómo se correlaciona la expresión en el órgano blanco y en células circulantes como las CMPs. Al analizar la expresión génica de BCL2, que codifica para la proteína anti-apoptótica Bcl2, se observaron menores niveles en pacientes con DT1, en comparación con los controles. Ha sido descrito que miR-21 se relaciona con BCL2, incrementando la apoptosis en células beta humanas y de rata, a través de un mecanismo donde miR-21 reduce la estabilidad del ARNm de BCL2, explicando el fenotipo pro-apoptótico que presenta la célula beta[17].

El análisis de la expresión del gen DAXX (Death domain-

associated protein) muestra una menor expresión relativa en CMPs de pacientes con DM1. El gen DAXX, codifica para una proteína multifuncional que modula la muerte celular[27]. Varios estudios han indicado que DAXX es un mediador de la muerte de linfocitos y/o supresión del crecimiento y que DAXX interactúa con STAT3[11,28]. Un estudio mostró que el miR-21 produce un efecto de pro-supervivencia en un ambiente con alto contenido de glucosa, probablemente por un efecto inhibidor sobre la expresión de DAXX en un modelo de células endoteliales[11]. De manera interesante, en nuestro estudio CMPs de sujetos controles tienen una mayor expresión relativa de DAXX que los pacientes DT1, pero no se observa un efecto inhibidor de la glucosa sobre el perfil de expresión de DAXX en PBMC.

En cuanto a la expresión génica de STAT3, no se observaron diferencias significativas en CMPs de pacientes con DT1. Sin embargo, se ha descrito previamente que la expresión de miR-21 regula al alza la expresión de STAT3 y que existe una regulación positiva de miR-21 en enfermedades inflamatorias como la psoriasis y la colitis ulcerosa[17]. Además, otros autores han descrito una alta actividad de STAT3 en la promoción de la proliferación celular e inhibición de la apoptosis celular[29]. De manera similar, no se encontraron diferencias en el patrón de expresión para el gen TIPE2 entre pacientes con DT1 y controles. Se ha reportado que Tipe2 está significativamente regulado a la baja en pacientes con enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas[30]. Sin embargo, un estudio demostró una posible asociación directa entre Tipe2 y miR-21[12]. En nuestro estudio, este posible efecto fue solo detectado en sujetos controles cuando se realizó un análisis de correlación.

En este trabajo se ha descrito un patrón de expresión diferencial para miR-21, BCL2 y DAXX en pacientes con DT1 y su modulación ante estímulos con glucosa y vitamina D. Sin embargo, debemos declarar las limitaciones debido a que se utilizaron CMPs que corresponden a células circulantes y no al órgano blanco. Por otra parte, existe una diferencia significativa en la edad de los pacientes respecto de los controles debido al diseño experimental que reclutó sujetos adultos para disminuir la variable riesgo de desarrollar DT1.

La vitamina D podría tener un efecto regulador en estos marcadores de apoptosis, a través de cambios en la expresión génica. Esta vitamina es un potente regulador de varios marcadores inmunológicos, y su relevancia en DT1 debe ser profundizada, de la misma forma que el miR-21 y su potencial como biomarcador en esta patología.

Agradecimientos: *Los autores agradecen a todos los participantes en esta investigación por su cooperación.*

Conflicto de interés: *Ninguno*

Referencias

1. *Buckner J, Nepom G. Obstacles and opportunities for targeting the effector T cell response in type 1 diabetes. Journal of Autoimmunity 2016; 71(7): 44-50.*
2. *Van Belle T, Coppieters K, Von Herrath M. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. Physiol Rev 2011; 91(1): 79-118.*
3. *Stankov K, Benc D, Draskovic D. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. Pediatrics 2013; 132(6): 1112-1122.*
4. *Ceribelli A, Satoh M, Chan E. MicroRNAs and autoimmunity. Current Opinion in Immunology 2012; 24(6): 686-691.*
5. *Small E, Olson E. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. Nature 2011; 469(7330): 336-342.*
6. *Ha T-Y. MicroRNAs in Human Diseases: From Autoimmune Diseases to Skin, Psychiatric and Neurodegenerative Diseases. Immune Netw 2011; 11(5): 227-244.*
7. *Atkinson M, Bluestone J, Eisenbarth G, Hebrok M, Herold K, Accili D et al. How does type 1 diabetes develop? The notion of homicide or β-cell suicide revisited. Diabetes 2011; 60(5): 1370-1379.*
8. *Tomita T. Apoptosis of pancreatic β-cells in Type 1 diabetes. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences 2017; 17(3): 183-193.*
9. *Valencia E, Codner E, Salas-Pérez F, Pizarro C, Carrasco E, Arredondo M et al. High glucose concentration in T1D patients modulates apoptotic protein expression: Down regulation of BAX and FAS and up regulation of XIAP. Hum. Immunol 2012; 73(8): 801-804.*
10. *Yang C, Yue J, Fan M, Pfeffer L. IFN induces miR-21 through a signal transducer and activator of transcription 3-dependent pathway as a suppressive negative feedback on IFN-induced apoptosis. Cancer Res 2010; 70(20): 8108-8116.*
11. *Zeng J, Xiong Y, Li G, Liu M, He T, Tang Y, et al. MiR-21 is overexpressed in response to high glucose and protects endothelial cells from apoptosis. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 2013; 121 (7): 425-430.*
12. *Ruan Q, Wang P, Wang T, Qi J, Wei M, Wang S et al. MicroRNA-21 regulates T-cell apoptosis by directly targeting the tumor suppressor gene Tipe2. Cell Death Dis 2014; 5(2): e1095.*
13. *Cooper J, Smyth D, Walker N, Stevens H, Burren O, Wallace C, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. Diabetes 2011; 60(5): 1624-1631.*
14. *Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M, Virtanen S. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. Lancet 2001; 358(9292): 1500-1503.*
15. *Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. The immunological implication of the new Vitamin D metabolism. Central European Journal of Immunology 2018; 43(3): 331-334.*
16. *Deeb K, Trump D, Johnson C. Vitamin D signalling pathways in cancer: Potential for anticancer therapeutics. Nature Reviews Cancer 2007; 7(9): 684-700.*
17. *Sims E, Lakhter A, Anderson-Baucum E, Kono T, Tong X, Evans-Molina C. MicroRNA 21 targets BCL2 mRNA to increase apoptosis in rat and human beta cells. Diabetologia 2017; 60(6): 1057-1065.*
18. *Xia Y, Xie Z, Huang G, Zhou Z. Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants. Diabetes. Metab. Res. Rev 2019; 35(1): e3075.*
19. *Wilcox N, Rui J, Hebrok M, Herold K. Life and death of β cells in Type 1 diabetes: A comprehensive review. Journal of Autoimmunity 2016; 71(7): 51-58.*
20. *Salas-Pérez F, Codner E, Valencia E, Pizarro C, Carrasco E, Pérez-Bravo F. MicroRNAs miR-21a and miR-93 are down regulated in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from patients with type 1 diabetes. Immunobiology 2013; 218(5): 733-737.*
21. *Estrella S, Garcia-Diaz D, Codner E, Camacho-Guillén P, Pérez-Bravo F. Expresión de miR-22 y miR-150 en diabetes mellitus tipo 1: posible asociación con autoinmunidad y características clínicas de la enfermedad. Med. Clin. (Barc) 2016; 147(6): 245-247.*
22. *Iliopoulos D, Jaeger S, Hirsch H, Bulyk M, Struhl K. STAT3 Activation of miR-21 and miR-181b-1 via PTEN and CYLD Are Part of the Epigenetic Switch Linking Inflammation to Cancer. Mol. Cell 2010; 39(4): 493-506.*
23. *Roggli E, Britan A, Gattesco S, Lin-Marq N, Abderrahmani A, Meda P, et al. Involvement of microRNAs in the cytotoxic effects exerted by proinflammatory cytokines on pancreatic β-cells. Diabetes 2010; 59(4): 978-986.*
24. *Bravo-Egana V, Rosero S, Klein D, Jiang Z, Vargas N, Tsinoremas N et al. Inflammation-Mediated Regulation of MicroRNA Expression in Transplanted Pancreatic Islets. J. Transplant. 2012; 2012(5): 1-15.*
25. *Backe M, Novotny G, Christensen D, Grunnet L, Mandrup-Poulsen T. Altering β-cell number through stable alteration of miR-21 and miR-34a expression. Islets 2014; 6(1): e27754.*
26. *Salas-Pérez F, Codner E, Valencia E, Pizarro C, Carrasco E, Pérez-Bravo*

F. MicroRNAs miR-21a and miR-93 are down regulated in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from patients with type 1 diabetes. Immunobiology 2013; 218(5): 733-737.

27. *Li J, Qian L, Dowling J, Curcione C, Kurup D, Zhang J. Daxx plays a novel role in T cell survival but is dispensable in Fas-induced apoptosis. PLoS One 2017; 12(3): e0174011.*
28. *Matsuda T. Signal transducer and activator of transcription 3 regulation by novel binding partners. World J. Biol. Chem. 2015; 6(4): 324.*
29. *Sonkoly E, Wei T, Janson P, Sääf A, Lundeberg L, Tengvall-Linder M, et al. MicroRNAs: Novel Regulators Involved in the Pathogenesis of Psoriasis? PLoS One 2007; 2(7): e610.*
30. *Bordoloi D, Banik K, Shabnam B, Padmavathi G, Monisha J, Arfuso F, et al. TIPE family of proteins and its implications in different chronic diseases. International Journal of Molecular Sciences 2018; 19(10): 2974.*

Rev Chil Endo Diab 2021; 14(4): 166-170.

CASO CLÍNICO

Anticonvulsivantes y su efecto en el metabolismo de la vitamina D: Revisión del tema, a propósito de un caso

Carolina Villalobos R[1], Mariano Smith G.[2], Marcelo Mardones P[1], Amanda Ladrón de Guevara H[3].*

Anticonvulsants and their effect on the metabolism of Vitamin D: Literature review with case report

Resumen: *La epilepsia es una enfermedad neurológica frecuente que afecta a cerca de 50.000 millones de personas en el mundo. En Chile, la prevalencia estimada es de 10.8 a 17 por 1.000 habitantes. La primera opción para su tratamiento son los fármacos antiepilépticos (FAE) los cuales logran un aceptable control de enfermedad en la mayoría de los casos, sin embargo, tienen la potencialidad de desencadenar una serie de efectos adversos destacando entre ellos el desarrollo de hipocalcemia (HC) secundaria a hipovitaminosis D (HD), alteración que por lo general es leve y asintomática. Presentamos el caso de una mujer perimenopausica con antecedente de epilepsia en tratamiento con anticonvulsivante que desarrolla hipocalcemia severa. Además revisamos los mecanismos descritos a través de los cuales los FAE afectan el metabolismo de esta vitamina.*
Palabras clave: Drogas Anticonvulsivantes; Epilepsia; Hipocalcemia; 25 OH vitamina D; Receptor X pregnano.

Abstract: *Epilepsy is a common neurological disease that affects about 50,000 million people in the world. The estimated prevalence is 10.8 to 17 per 1.000 inhabitants in Chile. The first option for its treatment are antiepileptic drugs (AEDs) which achieve an acceptable control of the disease in most cases, however, they have the potential to trigger a series of adverse effects (AE) highlighting among them the development of hypocalcemia (HC) secondary to hypovitaminosis D (HD), an alteration that is generally mild and asymptomatic. We present the case of a perimenopausal woman with a history of epilepsy under treatment with an anticonvulsant who develops severe hypocalcemia. We also review the mechanisms described through which AEDs affect the metabolism of this vitamin.*
Keywords: Anticonvulsant Drugs; Epilepsy; Hypocalcemia; Pregnane X receptor human; Vitamin D.

1. Unidad de Endocrinología Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.
2. Alumno Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.
3. Unidad de Endocrinología y Metabolismo Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Amanda Ladrón de Guevara Hernández
Las Palmeras 299, interior Quinta Normal. Santiago, Chile.
E-mail: a.ldeguevara@yahoo.com

Recibido: 27-07-2021
Aceptado: 10-08-2021

Introducción

La vitamina D (VD) es conocida por sus efectos sobre la homeostasis del calcio, fósforo y el metabolismo del hueso. Su deficiencia provoca severa alteración de la mineralización ósea, lo que se manifiesta como raquitismo en niños u Osteomalacia en adultos[1,2]. Además, se han descubierto múltiples acciones en el ser humano. La VD participa en la función muscular, homeostasis cardiovascular, respuesta inmune y función neurológica. Se relaciona con varios aspectos metabólicos: obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipidemia y desarrollo de DM2[3,4,5]. El déficit de ésta, incide en el desarrollo de un múltiples tipos de neoplasias ya que el calcitriol disminuye la proliferación celular y la angiogénesis entre otros efectos antimitóticos[6].

Por otro lado, las interacciones entre drogas y VD son poco conocidas y de mecanismos inciertos, lo que determina el subdiagnóstico del déficit secundario de esta vitamina asi como una falta de tratamiento profiláctico frente al uso crónico de drogas que alteran su metabolismo[7].

Dado los múltiples efectos beneficiosos que produce la VD, se recomienda la evaluación de su déficit en población de riesgo como pacientes que presenten trastornos óseos, enfermedad renal crónica o hepática, síndrome de mala absorción, hiperparatiroidismo, raza negra, embarazadas, adulto mayor con historia de caídas o fracturas no traumáticas, obesos y pacientes con uso de medicamentos crónicos como glucocorticoides, antirretrovirales, antifúngicos, colestiramina y drogas antiepilépticas[5].

En el caso de los fármacos antiepilépticos (FAE), se ha reportado que más del 50% de los usuarios crónicos tienen alteraciones óseas y mayor riesgo de fractura[8].

Por otro lado, el riesgo de fracturas es 2 a 6 veces mayor en pacientes con epilepsia que en la población media y comparable al observado en pacientes sometidos a terapia crónica con glucocorticoides[9,10].

Las alteraciones óseas inducidas por FAE son principalmente influenciadas por el tipo, dosis y duración de la terapia. Se ha visto que tanto las drogas inductoras de enzimas hepáticas (FAE-IE) como las no inductoras (FAE-NIE) producirían enfermedad ósea e hipocalcemia. Clásicamente se ha descrito que las FAE-IE, al inducir enzimas del citocromo p450, estimularían la inactivación de la VD, aumentando el riesgo de hipocalcemia (HC)[11].

El objetivo de este artículo, es revisar los mecanismos fisiopatológicos propuestos, por los cuales las FAE, producirían las alteraciones en el metabolismo de la VD, a través del relato de un caso clínico.

Caso clínico

Mujer de 48 años con antecedente de epilepsia diagnosticada a los 21 años de edad y en tratamiento con Carbamazepina (CBZ) desde esa fecha. Derivada a Policlínico de Endocrinología por HC severa. No relata síntomas asociados. Sin comorbilidades ni antecedentes familiares de importancia. Historia ginecoobstétrica sin eventos adversos, madre de 2 hijos sanos. Exploración física sin fenotipo particular ni hallazgos patológicos.

En exámenes realizados en atención primaria destaca calcemia 6.5 mg/dl, fosfemia: 3.8 mg/dl, albúmina: 4,2 g/dl, paratohormona (PTH): 301 pg/mL, 25OHVD: 22,5 ng/ml con función renal normal (Tabla 1, control 1). Se solicita nuevo estudio bioquímico evidenciándose similares alteraciones destacando PTH: 2.060 pg/ml e hipocalcemia persistente con fosfemia normal. Destaca además la presencia de calcificaciones de ganglios basales en resonancia magnética cerebral solicitada por neurólogo tratante. Se plantea Pseudohipoparatiroidismo (Resistencia a PTH) como una de las posibilidades diagnósticas y se solicita estudio de los ejes hormonales asociados a proteína G, los cuales resultan todos normales. Estudio de malabsorción intestinal / Enf.celíaca negativo. Se indicó carbonato de calcio / Vit D3 (320 mg/125 UI) 2 comprimidos tres veces al día durante dos semanas persistiendo HC pese a tener niveles suficientes de VD (Tabla 1, control 3). Por lo anterior se plantea interferencia de FAE sobre niveles de 1,25 OHVD biodisponible decidiéndose agregar a su terapia calcitriol,

Tabla 1. Evolución de parámetros de laboratorio de caso clínico del paciente tratada con FAE.

Examen		Control 1	Control 2	Control 3	Control 4	Control 5	Control 6
Calcio (mg/dL) [8,6-10,2]		6,5	6,5	7,8	8,8	9,1	8,7
iPTH (pg/mL) [10-65]		301,5	2060		184	143	84
Calciuria 24 hrs (mg/24 hrs) [100-300]		24,2	189	70,3		190	87
P (mg/dL) [2,5-4,5]		3,8	4,3	4,2	4,2	4,1	4,0
FA (U/L) [35-105]		114	164		148	97	73
25(OH) ViD (ng/mL) [>30]		22,5	38,9				
Fosfaturia 24 hrs (mg/24 hrs) [400-1300]			552		400		
Creatininuria 24 hrs [950-2490]			894				
Mg (mg/dL) [1,6-2,6]			1,8	2,0	2,0		
Albúmina (g/dL) [3,5-5,2]		4,2	4,4		4,0	4,4	4,2
DXA	Cadera Derecha		T Score: - 0,4 0.988 g/cm²			T Score: 0,2 1,066 g/cm²	
	Cadera Izquierda		T Score: -0,2 1,015 g/cm²			T Score: 0,4 1,096 g/cm²	
	Columna L1-L4		T Score: - 1,8 1,076 g/cm²			T Score: -1,2 1,118 g/cm²	
			↑ Inicio Suplementación Carbonato de Calcio + Colecalciferol		↑ Inicio Calcitriol		

forma activa de la VD, en dosis de 0,5 mcg/día. Luego de tres meses se observa normalización de calcio y PTH (Tabla 1, control 5 y 6) y ganancia en su densidad mineral ósea tras 24 meses de tratamiento. Debido a la HC gatillada por el uso de CBZ, se solicita a neurólogo tratante cambio de FAE quedando finalmente en tratamiento con levetiracetam 500 mg diarios.

Discusión

La deficiencia de VD es frecuente en pacientes con epilepsia tratados con FAE, estando presente en un 50%[8]. Sin embargo, los niveles promedio y la frecuencia de HD varía dependiendo del fármaco utilizado[10].

La VD proveniente de la piel y la dieta es metabolizada en el hígado a 25-OH-vitamina D [25(OH)D_3]. Esta es la principal forma de vitamina D circulante y es usada para determinar el estatus de VD plasmático. Como se observa en la figura 1, la 25(OH) D_3 es metabolizada en los riñones por la 1a-hidroxilasa (CYP27B) a su forma activa, llamada 1,25-dihidroxi-VD [1,25$(OH)_2D_3$]. Ambas 25(OH)D_3 y 1,25$(OH)_2D_3$ son oxidadas por 24 hidroxilasas (CYP24A1) y además 1,25 $(OH)_2D_3$ es catabolizada por CYP3A4. Los metabolitos resultantes son fisiológicamente inactivos y excretados como ácidos siguiendo otras etapas metabólicas. La expresión de la 24-hidroxilasa es parcialmente dependiente de calcio, PTH y regulada por los niveles de 1,25$(OH)_2D_3$; de esta manera, la concentración de la forma activa circulante así como el equilibrio del calcio y fósforo en sangre es estrictamente regulado[12]. Se ha descrito que el uso de FAE-IE aumenta la actividad de oxidasas hepáticas, acelerando el metabolismo de la VD, resultando en una menor cantidad biológicamente activa de ésta. Por otro lado, FAE-IE producirían una estimulación de la 24-hidroxilasa (CYP24A1) lo que explica la presencia de una elevación de la razón 24,25$(OH)_2D_3$ / 25(OH)D_3 (Figura 1)[7]. Si este mecanismo se mantiene en forma crónica, se generará un hiperparatiroidismo secundario al déficit de VD activa, contribuyendo a la enfermedad ósea por uso de FAE-IE[13].

Interacciones mediadas por el receptor X pregnano (PXR)

El PXR (Antes llamado receptor esteroidal y xenobiótico o receptor activado por pregnano) es un receptor intracelular que juega un importante rol en la detoxificación de xenobióticos y drogas. Se expresa en células del tracto GI, riñones e hígado y muestra una homología del 60% con el receptor de VD en el dominio de unión al ADN. El PXR puede por ello unirse a los elementos de respuesta a VD y, como un factor de transcripción, afecta la expresión génica normalmente regulada por esta vitamina. Varias drogas pueden interferir en este balance a través de la activación del PXR. Los PXR-ligandos son estructuralmente diversos e incluyen una amplia variedad de agentes farmacológicos tales como antiepilépticos, antiinflamatorios, antirretrovirales y algunas hierbas. A través de la activación del PXR, la expresión de las 24-hidroxilasas es estimulada conduciendo a una degradación incrementada de 25(OH)D_3 y 1,25$(OH)_2D_3$ (Figura 1)[7]. Este mecanismo explicaría por qué la HD es más frecuente frente al uso de FAE-IE, sin

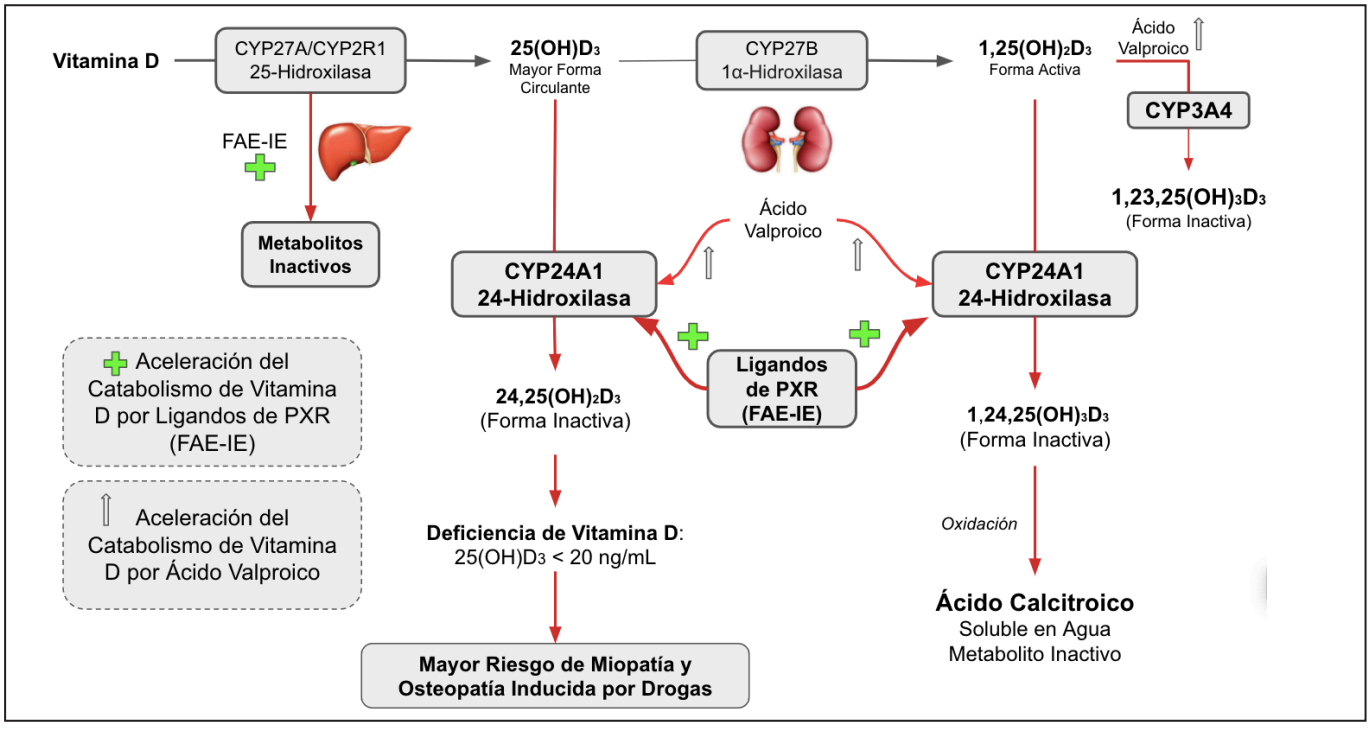


Figura 1: Metabolismo de la Vitamina D.

embargo, también se presenta en consumidores de FAE-NIE[10]. Estudios *in vitro* han mostrado interesantemente que el valproato (una FAE-NIE) induciría tanto a CYP24A1 como a CYP3A4, alterando la homeostasis del calcio y VD[11] (Figura 1). Sin embargo, la osteopatía inducida por ácido valproico, no puede explicarse por una inducción de 24-hidroxilasas a través de la activación de PXR, ya que el ácido valproico inhibe las enzimas del citocromo P450 y no es un ligando del receptor X de pregnano[14].

Enfermedad ósea inducida por FAE

Las alteraciones de la integridad ósea inducidas por FAE son principalmente influenciadas por el tipo, dosis y duración de la terapia antiepiléptica. Durante el tratamiento con carbamazepina, oxcarbazepina, clonazepam, fenobarbital, fenitoína, primidona y ácido valproico; se observó un aumento en el riesgo de fracturas dosis dependiente. La enfermedad ósea inducida por FAE fue mayor con inductores del citocromo P450 (CYP), es decir, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y primidona, que con otros agentes antiepilépticos[15,16] y también puede provocarse con antiepilépticos de 2da generación, como gabapentina, lamotrigina y levetiracetam, que tienen poco o ningún efecto sobre la actividad enzimática del citocromo[8]. Esto respalda la idea de que otros mecanismos están implicados en la alteración de la integridad ósea, algunos con efecto directo de las FAE sobre el metabolismo del calcio[17,18] (Tabla 2).

Se han reportado pacientes tratados con FAE, con aumento de la resorción ósea que presentan niveles normales de PTH y VD[11]. Esto muestra que la HD o la aceleración de su metabolismo no son los únicos factores desencadenantes de la enfermedad ósea. Un estudio en ratas mostró que la hipocalcemia secundaria al uso de ciertos anticonvulsivantes es resistente a terapia con VD y sería provocada por una resistencia de órgano blanco al efecto de PTH[19]. Otro estudio realizado en población de riesgo, usuarios de FAE en que se evaluó densidad mineral ósea (DMO) junto a otros marcadores séricos, mostró una relación inversa entre las concentraciones circulantes de FAE y las de calcio iónico además de una falta de concordancia con los metabolitos de VD revelando que la hipocalcemia ocurre con disminución de DMO en presencia de niveles de 25(OH)D3 y 1,25(OH)2D3 normales[17].

En el caso de nuestra paciente que se presentó con HC en contexto de una PTH elevada se planteó la hipótesis diagnóstica de HD v/s su diagnóstico diferencial clásico, el pseudohipoparatiroidismo.

Si bien los niveles de 25(OH)D3 eran aceptables, no

Tabla 2. Posibles factores en la patogénesis de enfermedad ósea inducida por FAE.

Mecanismo probable	Agente Antiepiléptico
Aumento en el catabolismo de la Vit D Inducción de enzimas microsomales hepáticas mediado por Receptor X Pregnano que determina en disminución de 25OHVit D Y 1,25(OH)2D3 incrementa los niveles de PTH y aumento del recambio óseo	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona
Reducción en la absorción de Calcio intestinal Disfunción renal tubular que conduce a calciuria y fosfaturia aumentada	Fenitoína, ácido valproico.
Hiperparatiroidismo Disminución de la sensibilidad de receptores celulares a PTH	Principalmente fenobarbital* y fenitoína.
Inhibición en la secreción de osteocalcina	Fenitoína
Inhibición de osteoblastos Estimulación de osteoclastos Inhibición de la secreción de osteocalcina en los osteoblastos	Carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, fenitoína
Recambio óseo aumentado (independiente de los niveles de Vit D y PTH)	Ácido valproico, fenitoína, carbamazepina.
Deficiencia de Vit K debido al incremento de su metabolismo	Fenitoína
Altera el equilibrio de hormonas sexuales	La gran mayoría
*Cambio en la síntesis o metabolismo de hormonas sexuales, niveles aumentados de proteínas transportadoras, modulación de la actividad de Aromatasa	

*En estudios animales.

explicaban el gran aumento de la PTH. Mediante una prueba terapeútica con calcitriol se pudo inferir que existía una falta de la forma activa, la cual no es posible medir en laboratorios nacionales.

A través del cambio de antiepiléptico, a uno que se clasifica como no inductor del CP450; sumado a la suplementación diaria con Calcitriol, se logró recuperar la DMO en la paciente junto con normalizar calcemia y disminuir PTH.

Conclusión

Presentamos el caso de una mujer perimenopausica con diagnóstico de epilepsia en tratamiento hace 27 años con anticonvulsivantes quien es derivada por hipocalcemia severa y niveles elevados de PTH. A propósito de este caso, revisamos los mecanismos descritos de cómo las drogas anticonvulsivantes afectan el metabolismo de la VD.

Si bien estudios disponibles documentan los mecanismos por los cuales ciertas FAE provocarían alteraciones del metabolismo de la VD e HC subsecuente, persisten ciertas interrogantes que surgen a partir de la observación de casos reportados en los que estas hipótesis no explican las alteraciones observadas.

Por otro lado, la Sociedad Americana de Endocrinología recomienda en los pacientes bajo tratamiento con FAE, realizar tamizaje de VD y promueve el uso de suplementos de calcio profiláctico con o sin esta vitamina añadida[5]. Esto se presenta como sugerencia sin establecer un protocolo de manejo o sustitución. Dado la ausencia de guías explícitas, se podría decir que la cantidad de VD prescrita, debería ser la suficiente para mantener los niveles de 25(OH)D3 sobre el límite de suficiencia (30 ng/ml)[20]. Algunos autores proponen una suplementación diaria de 1.000-1.500 mg de calcio para pacientes que toman FAE durante más de 6 meses sin osteoporosis documentada. Es importante tener en cuenta que el carbonato de calcio puede interferir con la acción de los FAE, y por ese motivo no debe tomarse a la misma hora del día[21]. Por otro lado, se sugiere realizar densitometría ósea en pacientes con mayor riesgo de osteoporosis al inicio del tratamiento con FAE[20].

En lo que respecta a la medición de niveles de VD activa, no encontramos trabajos que recomienden su medición y en relación a la suplementación no existen recomendaciones, solo algunas publicaciones sugieren su uso ante alteraciones óseas documentadas en dosis entre 0,25 mcg a 0,75 mcg/d[21].

En la experiencia aprendida a través de este caso y dado la escasez de lineamientos en la literatura al respecto; sugerimos el estudio con calcemia y VD a todo paciente con uso crónico de anticonvulsivantes de cualquier tipo, junto con medición de DMO en pacientes que lo ameriten. En caso de hipocalcemia con niveles adecuados de 25(OH)D3 se hace necesario sospechar un déficit de vitamina D activa.

Por último debe recomendarse siempre una nutrición adecuada con buenos aportes de calcio y VD, actividad física regular así como una pesquisa precoz de alteración de ciclos menstruales en mujeres en edad fértil[21].

Referencias

1. *Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. Bone Res. 2016 Oct 18; 4: 16041.*
2. *Wolf G. The discovery of vitamin D: The contribution of Adolf Windaus. J Nutr 2004; 134: 1299-302.*
3. *Hollis BW, Wagner CL. Clinical review: The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Dec; 98(12): 4619-4628 .*
4. *Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jun; 92(6): 2017-2029.*
5. *Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul; 96(7): 1911-1930.*
6. *Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266-281; PMID: 17634462.*
7. *Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. Dermatoendocrinol. 2012 Apr 1; 4(2): 158-166.*
8. *Fan HC, Lee HS, Chang KP, Lee YY, Lai HC, Hung PL, Lee HF, Chi CS. The Impact of Anti-Epileptic Drugs on Growth and Bone Metabolism. Int J Mol Sci. 2016 Aug 1; 17(8): 1242.*
9. *Hamed S.A. Influences of bone and mineral metabolism in epilepsy. Expert opinion on drug safety. 2011; 10(2): 265-280.*
10. *Teagarden DL, Meador KJ, Loring DW. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. Epilepsy Res. 2014 Oct; 108(8): 1352-1356.*
11. *Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. Epilepsy Behav. 2004 Feb; 5(Suppl 2): S24-S29.*
12. *Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target. Nat Rev Endocrinol. 2020 Apr; 16(4): 234-252.*
13. *O. Babacan, A. Karaoglu, S. Vurucu, E. Yesilkaya, O. Yesilyurt, T. Cayci, M. Gulgun, B. Unay, R. Akin, O. Ozcan. May long term oxcarbazepine treatment be lead to secondary hyperparathyroidism? J Clin Neurol. 2012; 8: 65-68.*
14. *Gröber U, Holick MF, Kisters K. [Vitamin D anddrugs]. Med Monatsschr Pharm 2011; 34: 377-387.*
15. *Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. Nutr Metab (Lond) 2006; 3: 36. PMID:16956398.*
16. *Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. Epilepsia 2004; 45: 1330-7. PMID: 15509233.*
17. *Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallagher BB. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. J Clin Endocrinol Metab. 1984 Jun;5 8(6): 1003-1009.*
18. *Chandrasekaran V, Pasco JA, Stuart AL. Anticonvulsant use and bone health in a population-based study of men and women: Cross-sectional data from the Geelong Osteoporosis Study. BMC Musculoskelet Disord 2021; 22: 172.*
19. *Robinson PB, Harris M, Harvey W, Papadogeorgakis N. Reduced bone growth in rats treated with anticonvulsant drugs: A type II pseudohypoparathyroidism? Metab Bone Dis Relat Res. 1982; 4(4): 269-275.*
20. *Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Chem Biol. 2014 Mar 20; 21(3): 319-329.*
21. *Beerhorst K, van der Kruijs SJ, Verschuure P, Tan IY, Aldenkamp AP. Bone disease during chronic antiepileptic drug therapy: general versus specific risk factors. J Neurol Sci. 2013 Aug 15; 331(1-2): 19-25.*

Rev Chil Endo Diab 2021; 14(4): 171-177.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diabetes relacionada con la fibrosis quística

Catalina Contreras-Vera[1], Miranda Ocara V.[2], Victoria Novik A.[3], Luciana Concha L.[4]*

Cystic fibrosis-related diabetes

Resumen: *Los avances en el campo de la fibrosis quística han aumentado la esperanza de vida de estos pacientes, por lo que cada vez es más prevalente la Diabetes Relacionada con la Fibrosis Quística (DRFQ) y sus complicaciones. La DRFQ se asocia a mayor morbimortalidad, deterioro de la función pulmonar y del estado nutricional. Por lo mismo, el manejo óptimo de esta patología depende de un diagnóstico precoz, tratamiento individualizado y vigilancia de las complicaciones diabéticas. El screening de DRFQ debe realizarse anualmente a partir de los 10 años, mediante una Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral (PTGO), lo cual permite el diagnóstico. El manejo de esta patología tiene por objetivo estabilizar y mejorar la función pulmonar y el estado nutricional y metabólico de los pacientes. Actualmente, la insulina es el tratamiento farmacológico de elección para controlar la hiperglicemia y el esquema de uso debe ser individualizado para cada persona. En caso de enfermedades agudas pueden existir mayores requerimientos de insulina. Además, se deben tener consideraciones especiales en cuanto a la dieta y la insuficiencia pancreática exocrina que presentan estos pacientes. Para la vigilancia de complicaciones microvasculares se debe realizar una monitorización anual a partir de los 5 años desde el diagnóstico de DRFQ. Debido a la complejidad de estos pacientes, para alcanzar el mejor cuidado posible se necesita un enfoque multidisciplinario con distintos profesionales de la salud coordinados, incluyendo en la toma de decisiones al paciente y su familia.*
Palabras clave: Diabetes mellitus; Diabetes relacionada con la fibrosis quística; Fibrosis quística; Insulina; Manejo de la enfermedad.

Abstract: *Advances made in the field of cystic fibrosis have increased the life expectancy of these patients, which is why Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD) and its complications are becoming more and more prevalent. CFRD is associated with increased morbidity and mortality, lower lung function and inadequate weight maintenance. Therefore, the optimal management of this pathology depends on an early diagnosis, individualized treatment and monitoring of diabetic complications. For CFRD, routine screening with an Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) should be carried out yearly from the age of 10, which allows to diagnose it. The treatment goals in CFRD are to stabilize and improve lung function and obtain adequate weight gain. Currently, insulin is the pharmacological treatment of choice to control hyperglycemia and the insulin regimen must be personalized for each person. In acute illnesses, there may be higher insulin requirements. In addition, special considerations must be taken regarding diet and exocrine pancreatic insufficiency that these patients present. For the surveillance of microvascular complications, annual monitoring should*

1. Estudiante de medicina. Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Campo Clínico Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.
2. Interna de medicina. Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Campo Clínico Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.
3. Profesora Titular de la Escuela de Medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile. Profesora Titular de la Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.
4. Médica diabetóloga. Policlínico Diabetes Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile. Asesora Diabetes Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota, Chile.

*Correspondencia:
Victoria Novik Assael
E-mail: victorianovik@gmail.com

No se recibió ningún tipo de ayuda financiera.

Recibido :23-04-2021
Aceptado: 04-08-2021

be carried out 5 years after the diagnosis of CFRD. Due to the complexity of these patients, in order to achieve the best possible care, a multidisciplinary approach is needed with different coordinated health professionals, including the patients and their family in the decision-making process.
Key words: Cystic fibrosis-related diabetes; Cystic Fibrosis; Diabetes mellitus; Insulin; Disease Management.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética letal con herencia autosómica recesiva, es más frecuente en la raza caucásica, afectando aproximadamente a uno por cada 2.000 nacidos vivos[1]. Es causada por mutaciones en el gen que codifica el canal regulador de la conductancia transmembrana (CFTR, por sus siglas en inglés), resultando en un transporte anormal de sodio y cloro, lo que altera la función secretora de varios órganos y tejidos[2,3]. En Chile, se estima una incidencia aproximada de 1/6.000 a 1/8.000 recién nacidos vivos, lo que significa aproximadamente 40-50 casos nuevos anuales[4]. En nuestro país es una enfermedad incluida en las Garantías Explícitas en Salud (GES).

Tanto sus síntomas como su gravedad, varían de una persona a otra y puede afectar a diversos sistemas del organismo, principalmente al aparato respiratorio, digestivo y reproductor[3,5].

La supervivencia de los pacientes con FQ ha mejorado gracias a los avances en los cuidados respiratorios y nutricionales, alcanzando un promedio de esperanza de vida comprendido entre los 30 y 40 años[1].

La diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ) se suele diagnosticar en la adolescencia tardía, siendo la edad media de comienzo entre los 18 y 21 años, y aunque puede aparecer a cualquier edad, su prevalencia aumenta 10% cada década[1,6,7]. Se estima una prevalencia del 2-9% entre los 5 y 9 años, pero puede ser tan alta como del 50% sobre los 30 años[7]. Debido a la mayor supervivencia de los pacientes con FQ, actualmente la DRFQ es la comorbilidad más frecuente en aquellos que alcanzan la edad adulta, llegando a cifras de 40-50% en población adulta con FQ[8,9]. Los primeros casos descritos de DRFQ e intolerancia a la glucosa (ITG) en FQ datan de 1955[1]. No hay datos de su frecuencia de presentación en Chile[4].

La patogénesis de la DRFQ es multifactorial, con presencia de factores tanto genéticos como ambientales que contribuyen al riesgo de desarrollar la enfermedad[10]. Algunos de estos factores de riesgo que se han identificado son: el sexo femenino, la edad, la clase de mutación genética, formas más severas de FQ, la presencia de insuficiencia pancreática exocrina (IPE), el grado de deterioro de la función pulmonar, el uso de corticoides y la presencia de otras complicaciones de la FQ simultáneas, como son la enfermedad hepática y el trasplante pulmonar[1,4,10,11].

El objetivo de esta revisión es actualizar aspectos de esta enfermedad, comprendiendo su fisiopatología, diagnóstico, pesquisa de complicaciones y manejo, enfatizando la necesidad del manejo en equipo.

Fisiopatología

El mecanismo exacto por el cual se desarrolla la diabetes en la FQ permanece sin esclarecer[1,12]. Se sabe que el principal factor fisiopatogénico es el déficit de insulina asociado a la disfunción y pérdida de células β. Este descenso global de la secreción de insulina se ha asociado con la presencia de IPE, la que se caracteriza por la presencia de moco espeso y pegajoso, causante de cicatrices fibróticas en el páncreas[1,12].

No solo la fibrosis e inflamación serían causantes de la pérdida celular, algunos estudios han informado de pérdida de células β sin pérdida de masa de islotes en niños con FQ, independiente del grado de fibrosis pancreática, lo que sugiere que otros factores pueden desempeñar un rol en la regulación de la masa de células β[12].

Además del déficit de insulina, en los pacientes con FQ se produce un retraso del peak máximo de la primera fase de secreción insulina frente a una sobrecarga de glucosa llegando hasta los 90-120 minutos en pacientes con DRFQ, siendo lo común entre 30-60 min en individuos sanos[1]. También influyen otros factores como la alteración del funcionamiento de otras hormonas pancreáticas, resistencia a la insulina, la alteración del eje enteroinsular y del aclaramiento de la insulina[1,2].

La alteración del páncreas es progresiva, el déficit de insulina no es evidente hasta que aproximadamente un 80% de la función de las células beta se ha perdido[13]. Inicialmente se produce sólo una disminución de la respuesta precoz de insulina a la sobrecarga de glucosa con normalidad del metabolismo hidrocarbonado[13]. Cuando la secreción de insulina se va haciendo deficiente, se manifiesta inicialmente con una hiperglicemia post prandial y posteriormente por una hiperglicemia en ayunas. La secreción de otras hormonas tales como glucagón y del polipéptido pancreático también está disminuida, en cambio la secreción de somatostatina está incrementada[13].

Por otra parte, la IPE genera una mala digestión y la consiguiente malabsorción de nutrientes, lo que altera la secreción enteral de las hormonas incretinas, las cuales cumplen un importante papel en aumentar la secreción de insulina dependiente de glucosa, afectando así la tolerancia a la glucosa durante la ingesta de comidas[14,15]. Sin embargo, los

estudios existentes en diabetes mellitus (DM) no han podido concluir si el efecto reducido de las incretinas es una causa o consecuencia del estado diabético[16].

La DRFQ presenta similitudes con la DM tipo 1 y tipo 2, sin embargo, se debe considerar como una entidad diferente, que debe manejarse con objetivos específicos y debe ser catalogada dentro del grupo de diabetes pancreatogénica[1,8].

Screening y diagnóstico

La Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) ha establecido criterios diagnósticos que se aplican a todas las personas con diabetes, los cuales también pueden ser utilizados para pacientes con FQ en condiciones estables: (a) glicemia en ayuno: ≥126 mg/dl en dos mediciones separadas; (b) prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO): ≥200 mg/dl a las 2 horas; o (c) hemoglobina glicada (HbA1c): ≥6.5%[1,8,17].

Los pacientes también se pueden diagnosticar con DRFQ en contextos de mayor demanda energética con mayores requerimientos de insulina, como en enfermedad aguda, alimentación por gastrostomía o embarazo, confirmando siempre el diagnóstico con laboratorio[9].

El riesgo de DRFQ es bajo en niños con FQ menores de 10 años, sin embargo, su incidencia aumenta 5% cada año después de los 10 años de edad hasta llegar a su ***peak*** de incidencia entre los 20 y 25 años[1,10]. Razón por la cual las guías recomiendan realizar un ***screening*** anual, mediante PTGO a pacientes con FQ a partir de los 10 años de edad[10,17].

La PTGO es recomendada por la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) y la ADA para realizar el ***screening***, ya que es la prueba más sensible para tamizaje de DRFQ[1,9,17]. En Chile, el ***screening*** y diagnóstico se efectúa con la PTGO[4]. La medición de glicemia en ayunas o aleatoria podría dejar sin diagnosticar a 2/3 de los pacientes con DRFQ, ya que niveles normales de glicemia sin carga de glucosa no excluyen el diagnóstico[1,10]. De igual forma, algunas veces los niveles de HbA1c están disminuidos en los pacientes con FQ, por lo que valores <6.5% no descartan la presencia de DRFQ[8]. En otros países, estudios recientes plantean establecer, para el ***screening*** diagnóstico de DRFQ, niveles de corte más bajos de HbA1c en 5,5%, lo cual detectaría más del 90% de los casos[18,19].

Frente a casos con deterioro de la función pulmonar, retraso del crecimiento o del desarrollo puberal, pérdida de peso inexplicada y síntomas clásicos de diabetes o hipoglicemia, independientemente de la edad se debiese realizar una PTGO[1]. De hacerse el diagnóstico de diabetes en niños con FQ menores de 10 años se debe plantear como diagnóstico diferencial la DM1[20].

Los pacientes se clasifican en función de los resultados de la PTGO (Tabla 1). Es importante la clasificación porque determina diferencias en el tratamiento[8]. En los pacientes con glicemia de ayuno alterada (GAA) debe repetirse la PTGO cada 6 meses, aquellos con ITG y diabetes deben ser referidos al especialista, endocrinólogo y/o diabetólogo, para su tratamiento[4].

Morbimortalidad

En los pacientes con FQ es importante el diagnóstico temprano de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, puesto que el desarrollo de diabetes se asocia con un aumento del riesgo de muerte del 31-55%, independientemente de las otras complicaciones de la FQ[21].

La presencia de diabetes en personas con FQ genera un declive de la función pulmonar, que aumenta la frecuencia de exacerbaciones de enfermedad pulmonar y aumento de patógenos en el esputo. Además, el déficit de insulina presente en DRFQ aumenta el catabolismo y la pérdida de peso, generando todo esto una menor supervivencia y peor calidad de vida[1].

Complicaciones diabéticas

Las complicaciones microvasculares suelen presentarse en pacientes DRFQ con hiperglicemia de ayuno y ser relativamente leves, las más frecuentes son: neuropatía diabética, gastropatía diabética, nefropatía diabética y retinopatía diabética[9,22]. Estas ocurren tardíamente y con menos frecuencia que en otros tipos de diabetes[23].

En un estudio con seguimiento de 10 años no se reportaron complicaciones microvasculares en pacientes DRFQ sin hiperglicemia de ayuno[22]. La ADA recomienda una monitorización anual de las complicaciones microvasculares desde los 5 años del diagnóstico de DRFQ[17].

Existen escasos reportes de casos de FQ con complicaciones macrovasculares[24,25], probablemente debido a la baja esperanza de vida global de esta población y el bajo índice de dislipidemias, hipertensión y obesidad[1]. No obstante, no se ha informado de muertes por complicaciones macrovasculares en la FQ[9].

Las personas con FQ tienen tendencia a la hipoglicemia, probablemente relacionado a la disminución de la secreción de glucagón y la secreción retardada de insulina. Aunque los pacientes con FQ tienen una secreción de glucagón disminuida, tienen una recuperación normal de la hipoglicemia inducida por insulina, probablemente debido a una respuesta de catecolaminas intacta[9,26].

Como en cualquier paciente diabético, lo importante será la educación del paciente y su familia para la prevención.

Manejo

El manejo de DRFQ tiene por objetivo estabilizar y mejorar la función pulmonar y el estado nutricional y metabólico, ya que estos pacientes tienen un mantenimiento inadecuado del peso[9,23].

A. Nutrición

Las personas con FQ tienen mayores requerimientos calóricos debido a que tienen un gasto basal de energía mayor y una mayor pérdida de calorías por malabsorción[8]. Es por esto que todos los pacientes con FQ, incluidos los diabéticos, necesitan una dieta rica en calorías, sal y grasas; se les recomienda dietas con un 20 a 50% adicional a los requerimientos usuales de calorías para su edad, en base a lípidos y proteínas, no carbohidratos[9]. La restricción calórica casi nunca es apropiada,

ya que no conduce por sí sola a un control glicémico óptimo[8,9]. En cambio, el conteo de carbohidratos para guiar la terapia con insulina es la principal herramienta para lograr niveles normales de glucosa en sangre[27].

B. Tratamiento Farmacológico

B1. Insulina

Actualmente, la insulina es el único tratamiento recomendado para tratar la DRFQ[17]. El tipo de insulina y el momento de inyectarla se deben ajustar al horario de comidas, sueño y actividad de cada paciente.

La clasificación de los pacientes en las categorías presentadas en la tabla 1 es necesaria para determinar el tratamiento insulínico. Se recomienda que tanto en los pacientes con DRFQ con o sin hiperglicemia de ayuno se debe iniciar insulina, sin embargo, no está claro cuándo iniciarla en los pacientes con ITG[1,9]. Algunos estudios sugieren que pacientes con ITG se podrían beneficiar de terapia insulínica[28,29,30], pero no hay datos definitivos para pacientes que no tienen el diagnóstico real de DRFQ, por lo que esto ha sido identificado como una pregunta de investigación de alta prioridad[9].

B1.a. Tratamiento crónico

La fisiopatología de la DRFQ se centra en el déficit de insulina, por lo que el tratamiento se basa en el reemplazo de insulina de forma exógena[9]. Los esquemas insulínicos a utilizar incluyen insulinas de acción prolongada para cubrir los requerimientos basales e insulinas de acción rápida preprandiales para cubrir la ingesta[31]. Se indican esquemas intensificados de insulinas basales y/o prandiales como en el caso de un paciente con DM1 pero siempre con manejo simultáneo del eje exocrino para lograr un adecuado control.

Los pacientes con DRFQ con hiperglicemia en ayunas generalmente se tratan con esquemas insulínicos basal bolo con una combinación de insulina basal de acción prolongada e insulina de acción rápida o con el uso de microinfusores de insulina. En pacientes con DRFQ sin hiperglicemia en ayunas, la insulina de acción rápida antes de las comidas revierte la pérdida de peso crónica y se considera el estándar de cuidado[9]. Actualmente, hay poca evidencia que apoye algún esquema insulínico por sobre otro, por lo que el tratamiento debe adecuarse a las necesidades individuales de cada paciente[23].

En los estados iniciales de la DRFQ las necesidades de insulina tienden a ser modestas debido a que aún hay secreción de insulina endógena y suele haber niveles menores de glucagón. La dosis de insulina promedio es <0,5-0,8 unidades/kg/día tanto en adolescentes como adultos[23]. Debido a la relación entre el estado nutricional y la supervivencia en la FQ, los efectos anabólicos de la insulina suelen ser un aspecto fundamental de la terapia. Por lo tanto, el objetivo es proporcionar una dosis de insulina tan alta como el paciente pueda tolerar con seguridad[9,23].

B1.b. Tratamiento durante enfermedad aguda

Una enfermedad aguda y/o el uso de corticosteroides sistémicos se asocian con un aumento de la resistencia a la insulina en pacientes con FQ[32]. El páncreas con FQ no tiene la capacidad de aumentar la secreción de insulina en respuesta al estrés o al aumento en la resistencia a la insulina; por lo tanto, la hiperglicemia puede aparecer en un contexto agudo en un paciente que ha tenido una PTGO previamente normal. Tampoco es inusual que un paciente establecido con DRFQ requiera mayor cantidad de insulina. Actualmente se recomienda el análisis de los niveles de glucosa preprandial

Tabla 1. Clasificación de anormalidades en tolerancia de glucosa en pacientes con fibrosis quística en base a PTGO.

	Glucosa plasmática en ayuno (mg/dL)	Prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 2 horas (mg/dL)
Tolerancia normal a la glucosa	<100	<140
Intolerancia a la glucosa (ITG)	<126	140-199
DRFQ sin hiperglicemia de ayuno	<126	≥200
DRFQ con hiperglicemia de ayuno	≥126	≥200
Glicemia Ayuno Alterada (GAA)	100 -125	No aplica

Adaptada de 1 y 8. DRFQ: Diabetes relacionada con la fibrosis quística.

y dos horas postprandiales durante las primeras 48 horas de la enfermedad aguda o corticoterapia de altas dosis[9,33]. Si los niveles de glucosa en ayunas son ≥126 mg/dl y/o los niveles de glucosa postprandial son ≥200 mg/dl persistentemente durante esas 48 horas, se establece el diagnóstico de diabetes y se debe iniciar el tratamiento[8]. Es fundamental que el equipo permanezca atento a los signos y síntomas de hiperglicemia durante las situaciones clínicas mencionadas[8].

B1.c. Metas terapéuticas y control metabólico

Los pacientes con DRFQ deben realizarse un autocontrol con determinaciones de glicemias capilares de 3 a 5 veces al día[31]. Debido a que los pacientes con FQ presentan una curva de insulina más aplanada y retardada, las metas de glicemia postprandiales se miden a 2-3 hrs en vez de a 1-2 hrs según los pacientes sin DRFQ[8].

Los valores de glicemia capilar "en meta" que se permiten en estos pacientes son hasta 130 mg/dL en ayunas, salvo en mujeres embarazadas con DRFQ que es hasta 95 mg/dL. Para los niveles post prandial se permite hasta 180 mg/dL, e incluso 200 mg/dL en niños. Cabe destacar que son valores algo más elevados que en otras formas de diabetes, y se busca evitar la hipoglicemia, especialmente nocturna[8].

El control metabólico se determina con la HbA1c cada 3 meses para monitorear el tratamiento[9,31]. En la práctica, el objetivo es mantener los valores entre 6,5 a 7%, debido a que valores más bajos se relacionan con mayor riesgo de hipoglicemia. Si la HbA1c aumenta, generalmente se debe readecuar y/o aumentar la dosis de insulina[34].

B2. Antidiabéticos no insulínicos (ADNI)

Actualmente, las guías clínicas no recomiendan el uso de ADNI en personas con DRFQ. Los fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina no abordan el problema subyacente de la deficiencia de insulina en estos pacientes[8,35]. Además, existen problemas con agentes sensibilizadores de insulina disponibles, con efectos secundarios que no son aceptables para personas que padecen FQ, como malestares gastrointestinales por metformina, osteoporosis por tiazolidinedionas, y la inhibición de los CFTR por la unión de las sulfonilureas contraindicaría su uso en este grupo de pacientes, en los cuales este canal ya tiene una función alterada[8,9].

Por otra parte, a la fecha, no hay literatura que respalde el uso de incretinas, es decir, inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o agonistas de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) en estos pacientes[4,31]. Parece poco probable que ellos sean buenos candidatos para su uso en esta población, dado que su mecanismo de acción incluye el enlentecimiento del vaciamiento gástrico (aumento de saciedad) y disminución del apetito, lo que podría ser deletéreo en estos pacientes con problemas de peso y nutricionales. Asimismo, estos medicamentos producen aumento de secreción de insulina y disminución de los niveles de glucagón, procesos que ya están alterados en pacientes con DRFQ, por lo que podrían no responder[9]. Además, algunos ensayos clínicos han reportado que podría existir una asociación entre GLP-1 y pancreatitis aguda[36,37].

B3. Enzimas pancreáticas

La IPE es uno de los factores involucrados en la fisiopatología de la DRFQ, dado la estrecha relación que existe entre el eje exocrino y endocrino en el páncreas, y acompaña en distintos grados a los pacientes con FQ, por lo que debe ser contemplado su manejo, el cual consiste en la administración de enzimas pancreáticas en forma de suplementos orales durante las comidas[38,39]. Esto controla la esteatorrea de la FQ y también mejora la secreción de incretinas e insulina y, en consecuencia, la tolerancia a la glucosa durante la ingesta de comidas, permitiendo estabilizar las dosis de insulina requeridas[14,15].

Las dosis recomendadas se calculan en base al aporte de lipasa: en menores de 4 años, 1.000 U/kg/alimentación, en mayores de 4 años 500 U/kg/alimentación. En lactantes el esquema es de 2.000 U por 120 ml de fórmula o de leche materna. Las dosis se regulan de acuerdo a la ganancia de peso y al aspecto de las deposiciones. No se debe superar el límite de 2.500 U/kg/alimentación o 10.000 U/kg/día, para evitar el riesgo de colonopatía fibrosante, la cual corresponde a una complicación iatrogénica de la FQ[38,39].

C. Equipo multidisciplinario

Por la complejidad de estos pacientes es necesario el trabajo de equipos multidisciplinarios con profesionales con experiencia en el cuidado de personas con FQ o DRFQ, y que puedan reconocer las diferencias con DM1 y DM2[8].

Los equipos de salud (pediátrico o de adulto) que tratan a pacientes con FQ suelen estar conformados por especialistas en neumología, gastroenterología, infectología, kinesiología, nutrición y psicología, entre otros profesionales[4,31]. En el caso de DRFQ a este equipo de profesionales se le debiesen agregar idealmente especialistas en endocrinología o diabetes y personal de enfermería[8,23]. No solo importa el equipo profesional, sino que los servicios para la atención de estos pacientes deben estar adecuados a sus necesidades especiales, por ejemplo teniendo en cuenta la posibilidad de infecciones cruzadas[23].

En Chile hay centros de referencia en el tratamiento de la FQ, estos pueden ser públicos o privados[4], uno de estos centros es el Hospital Gustavo Fricke, el cual recibe pacientes de las regiones de Coquimbo y de Valparaíso. En este hospital, los pacientes con DRFQ son manejados por un equipo multidisciplinario tratando tanto el eje endocrino como el exocrino del compromiso pancreático de esta patología. Se les educa en conteo avanzado de hidratos de carbono, esquemas intensificados de automonitoreo capilar y de insulinoterapia con análogos basales y prandiales de acuerdo a las necesidades de cada paciente, y con el apoyo de enzimas pancreáticas en forma simultánea.

La FQ es una enfermedad que puede generar una gran carga de tratamiento para el paciente y su familia, que suele requerir modificaciones importantes en sus estilos de vida[8,23], de hecho se ha evidenciado, en población chilena, que disminuye la calidad de vida en quienes la padecen[40], y esto puede significar que la adherencia sea pobre, siendo aún más compleja en aquellos con DRFQ[23].

La relación entre el equipo de FQ con el paciente y su

familia es esencial, dado que el autocuidado, la educación y la comunicación son piedras angulares para una atención exitosa de toda diabetes. No se deben ignorar el bienestar emocional y las preocupaciones financieras, porque aumentan la carga de tratamiento[8]. Actualmente, en el Hospital Gustavo Fricke, existe la Asociación de Fibrosis Quística compuesta por padres, cuidadores, colaboradores y pacientes que padecen esta patología con el propósito de proporcionar un acompañamiento mutuo durante el proceso de la enfermedad.

Es importante destacar que el equipo multidisciplinario debe tener un enfoque coordinado, proactivo e incluir al propio paciente, junto con adaptar el manejo al individuo para minimizar la carga de tratamiento, maximizar la adherencia y mejorar los resultados a largo plazo[23].

Conclusión

La esperanza de vida de los pacientes con FQ ha aumentado, por lo que cada vez es más prevalente la DRFQ y sus complicaciones. La presencia de DRFQ se asocia a mayor morbimortalidad, deterioro de la función pulmonar y del estado nutricional. El manejo óptimo de esta patología depende de un *screening* y diagnóstico precoz, tratamiento individualizado con esquemas de insulina complementado con enzimas pancreáticas; y vigilancia de las complicaciones diabéticas.

Debido a la complejidad de estos pacientes, para alcanzar el mejor cuidado posible se debe considerar un enfoque multidisciplinario con diferentes profesionales de la salud coordinados, incluyendo en la toma de decisiones al paciente y su familia.

Referencias

1. *Cano M, Albarrán G. Diabetes en la fibrosis quística: Una entidad diferente. Endocrinol Nutr. 2015; 62(1): 38-44.*
2. *Ntimbane T, Comte B, Mailhot G, Berthiaume Y, Poitout V, Prentki M, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: from CFTR dysfunction to oxidative stress. Clin Biochem Rev. 2009; 30(4): 153-177.*
3. *Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, Velázquez R, Carnevale A, González-del-Ángel A, et al. Fibrosis quística: La frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas. Rev Invest Clín. 2006; 58(2): 139-152.*
4. *Grupo técnico programa de fibrosis quística, Ministerio de Salud. Orientaciones técnicas para la atención integral de fibrosis quística. Published online 2019. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/08/ORIENTACIONES-TÉCNICAS-FIBROSIS-QUISTICA-2019.pdf (consultado el 24 de enero de 2021).*
5. *Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr. 2017; 181: S4-S15.e1*
6. *Olesen H V, Drevinek P, Gulmans VA, Hatziagorou E, Jung A, Mei-Zahav M, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome. J Cyst Fibros. 2020; 19(2): 321-327.*
7. *Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: Current trends in prevalence, incidence, and mortality. Diabetes Care. 2009; 32(9): 1626-1631.*
8. *Laguna TA, Nathan BM, Moran A. Managing diabetes in cystic fibrosis. Diabetes, Obes Metab. 2010; 12(10): 858-864.*
9. *Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018; 19(Suppl 27): 64-74.*
10. *Rana M, Munns CF, Selvadurai H, Donaghue KC, Craig ME. Cystic fibrosis-related diabetes in children--gaps in the evidence? Nat Rev Endocrinol. 2010; 6(7): 371-378.*
11. *Adler A, Gunn E, Haworth C, Bilton D. Characteristics of adults with and without cystic fibrosis-related diabetes. Diabet Med. 2007; 24(10): 1143-1148.*
12. *Kelsey R, Manderson Koivula FN, McClenaghan NH, Kelly C. Cystic Fibrosis–Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2019; 12: 1-7.*
13. *Barrio Castellanos R, Cos Blanco A, García García E, Gussinyé Cañadell M, Merino Torres JF, Muñoz Calvo MT. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. An Esp Pediatr. 2000; 53(6): 573-579.*
14. *Ebert R, Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. Diabetologia. 1980; 19(3): 198-204.*
15. *Knop FK, Vilsbøll T, Larsen S, Højberg, PV, Vølund A, Madsbad S, et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007; 292(1): E324-E330.*
16. *Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016; 1(3): 226-237.*
17. *American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021; 44(Suppl 1): S15-S33.*
18. *Gilmour JA, Sykes J, Etchells E, Tullis E. Cystic Fibrosis-Related Diabetes Screening in Adults: A Gap Analysis and Evaluation of Accuracy of Glycated Hemoglobin Levels. Can J Diabetes. 2019; 43(1): 13-18.*
19. *Boudreau V, Reynaud Q, Bonhoure A, Durieu I, Rabasa-Lhoret R. Validation of a Stepwise Approach Using Glycated Hemoglobin Levels to Reduce the Number of Required Oral Glucose Tolerance Tests to Screen for Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Adults. Can J Diabetes. 2019; 43(3): 161-162.*
20. *Sánchez I, Pérez MA, Boza ML, Lezana V, Vila MA, Repetto G, et al. Consenso nacional de fibrosis quística. Revi Chil Pediatr. 2001; 72(4): 356-380.*
21. *Chamnan P, Shine BSF, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a Determinant of Mortality in Cystic Fibrosis. Diabetes Care. 2010; 33(2): 311-316.*
22. *Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C, et al. Microvascular Complications in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. Diabetes Care. 2007; 30(5): 1056-1061.*
23. *Frost F, Dyce P, Ochota A, Pandya S, Clarke T, Walshaw M, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: Optimizing care with a multidisciplinary approach. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019; 12: 545-552.*
24. *Hussain N, Hussain F, Malik A, Rizvi M, Patel P, Chittivelu S. A devastating cardiovascular event in an adult cystic fibrosis patient: An unforeseen outcome of increasing life expectancy. Respir Med Case Reports. 2018; 25: 233-234.*
25. *Onady GM, Farinet CL. An adult cystic fibrosis patient presenting with persistent dyspnea: Case report. BMC Pulm Med. 2006; 6: 9.*
26. *Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. J Pediatr. 1991; 118(5): 715-723.*
27. *Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: A consensus conference report. In: Diabetes Res Clin Pract. Diabetes Res Clin Pract. 1999; 45: 61-73.*
28. *Kolousková S, Zemková D, Bartošová J, Skalická V, Šumník Z, Vávrová V, et al. Low-dose insulin therapy in patients with cystic fibrosis and early-stage insulinopenia prevents deterioration of lung function: A 3-year prospective study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011; 24(7-8): 449-454.*
29. *Bizzarri C, Lucidi V, Ciampalini P, Bella S, Russo B, Cappa M. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. J Endocrinol Invest. 2006; 29(3): RC1-4.*
30. *Hameed S, Morton JR, Field PI, Belessis Y, Yoong T, Katz T, et al. Once daily insulin detemir in cystic fibrosis with insulin deficiency. Arch Dis Child. 2012; 97(5): 464-467.*
31. *Boza ML, Melo J, Barja S, Codner E, Gomolan P, Hernández R, et al. Consenso Chileno para la Atención Integral de Niños y Adultos con Fibrosis Quística. Neumol Pediatr. 2020; 15(4): 429-483.*
32. *Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001; 281(5): E1022-8.*

33. *O'Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2009; 10(Suppl 12): 43-50.*
34. *Belle-van Meerkerk G, de Valk HW, Stam-Slob MC, Teding van Berkhout F, Zanen P, van de Graaf EA. Cystic Fibrosis-Related Diabetes with strict glycaemic control is not associated with frequent intravenous antibiotics use for pulmonary infections. Diabetes Res Clin Pr. 2016; 116: 230-236.*
35. *Rosenecker J, Eichler I, Bärmeier H, von der Hardt H. Diabetes mellitus and cystic fibrosis: Comparison of clinical parameters in patients treated with insulin versus oral glucose-lowering agents. Pediatr Pulmonol. 2001; 32(5): 351-355.*
36. *Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2009; 374(9701): 1606-1616.*
37. *Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med. 2015; 373(1): 11-22.*
38. *Guarner L. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con fibrosis quística. Gastroenterol Hepatol. 2005; 28(Supl 2): 29-32.*
39. *Fielbaum O. Manejo actual de la fibrosis quística. Rev Med Clin Condes. 2017;28(1): 60-71.*
40. *Cruzat L, Parra G, Lezana V, Balboa P, Nieto D, Uribe P, et al. Calidad de vida en niños de 6 a 12 años con y sin fibrosis quística: Evaluación del Desempeño del CFQ-R Child. Rev Chil Enfermedades Respir. 2014; 30(Supl): S29.*

Rev Chil Endo Diab 2021; 14(4): 178-184.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El cumpleaños de la endocrinología. Una revisión histórica

Patricio H. Contreras Castro[1*]

The birthday of endocrinology. A historical review

1.Fundación Médica San Cristóbal, Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Patricio Contreras
Luis Pasteur 5292, Vitacura,
Santiago, Chile.
E-mail: pathomero@gmail.com

Resumen: *En esta revisión histórica se establece que nuestra especialidad tiene una fecha fundacional precisa, –el 1 de junio de 1889– y que su padre fundador fue el excéntrico fisiólogo mauriciano Charles-Édouard Brown-Séquard, en quien se encuentran ancestros irlandeses, indios y franceses. El paradigma sustitutivo, pilar fundacional de la especialidad, fue enunciado esa noche por Brown-Séquard: los déficits de las secreciones internas de las glándulas desprovistas de conducto pueden remediarse administrando extractos de las glándulas homólogas de animales. Brown-Séquard es un reconocido padre de la neurología y el síndrome producido por la hemisección de la médula espinal lleva su nombre. Su aporte más genial, sin embargo, es la fundación de nuestra especialidad. Relatamos cómo un neurofisiólogo llegó a fundar nuestra especialidad, siguiendo una idea que nace de su demostración que las suprarrenales son esenciales para la vida (1856). Luego –en Inglaterra-, adhirió erróneamente a un mito victoriano absurdo: los varones que se abstenían voluntariamente de eyacular reabsorbían principios testiculares desconocidos aún, que les proporcionaban grandes beneficios de salud. Finalmente, su experiencia personal con la andropausia lo lleva a inyectarse extractos acuosos de testículos de cuy y de perro, reportando una milagrosa mejoría frente a la comunidad científica francesa, que rechazó sus conclusiones y lo acusó de ser un "profesor senil". Dos años más tarde, en 1891 Murray en Inglaterra curó a una mujer mixedematosa con extractos acuosos de tiroides de oveja, validando así la órgano-terapia. Treinta años más tarde –en 1921–, Banting y Best en Toronto, aislaron la insulina y se inició la era insulínica en la diabetes. En 1923 este trabajo fue premiado con el Premio Nobel de Medicina. Si bien es cierto que los extractos testiculares de Brown-Séquard parecen no haber tenido testosterona, la maravillosa intuición de Brown-Séquard le permitió la enunciación del paradigma fundacional de la especialidad.*

Palabras clave: Brown-Séquard; Enfermedad de Addison; Endocrinología; Extractos tiroideos; Glándulas sin conducto; Insulina; Opoterapia; Órgano-terapia; Paradigma sustitutivo; Secreción testicular; Testosterona.

Recibido: 23-03-2021
Aceptado: 26-07-2021

Abstract: *In this historical review, the precise birthdate of our specialty is remembered (June 1, 1889) and the figure of its founding father, the eccentric Mauritian physiologist, Dr. Charles-Édouard Brown-Séquard –who had Irish, Indian, and French ancestors–, is highlighted. The substitutive paradigm, the foundational pillar of our specialty, was enunciated that night by Brown-Séquard: deficits in internal secretions from the ductless glands may be remediated by administering extracts from homologous animal glands. Brown-Séquard is one of the acknowledged fathers in the field of Neurology, and the syndrome produced by the hemisection of the spinalcord bears his name.*

However, his most genial achievement is the foundation of Endocrinology. We disclose how a neurophysiologist became the founding father of our specialty. Firstly, he demonstrated that the adrenal glands are essential to sustain life (1856). Later on, while working in London, he mistakenly accepted an absurd Victorian myth: disciplinary men who voluntarily refrained from ejaculation in any form resorbed testicular principles –unknown by then–, endowing them with great health benefits. As he aged, he had a personal encounter with andropause and decided to inject himself with testicular aqueous extracts from animals. On June 1, 1889, Brown-Séquard reported his miraculous health improvements to the French Biology Society. The audience rejected his conclusions and accused him of being a "senile Professor". However, just two years after this episode, G. Murray in England reported the cure of a myxedematous woman with injections of aqueous extracts from sheep thyroids. Thirty years later, in1921, Banting and Best in Toronto isolated insulin and started the insulin era in diabetes therapy. In 1923 their work was awarded the Nobel Prize in Medicine. Even though the testicular aqueous extracts used by Brown-Séquard were probably devoid of testosterone, his marvelous imagination allowed him to enunciate the foundational paradigm of our specialty.
Keywords: Addison's Disease; Brown-Séquard; Ductless Glands; Endocrinology; Insulin; Opotherapy; Organo-therapy; Substitutive Paradigm; Testicular Secretion; Testosterone; Thyroid Extracts.

El 1 de junio del año 2021 es el cumpleaños número 132 de la fundación de la endocrinología. Esta afirmación es históricamente precisa y fácilmente comprobable. Efectivamente, la endocrinología tiene un paradigma fundacional, el paradigma sustitutivo y éste fue enunciado por Charles-Édouard Brown-Séquard (B-S), precisamente en esa fecha.

Para contar esta historia, primero debemos conocer al excéntrico personaje, un fisiólogo destacadísimo en una Francia que lideraba los adelantos médicos mundiales en la época mencionada. Junto con François Magendie y Claude Bérnard (sus antecesores como profesores de medicina del Colegio de Francia), B-S integró la tríada de la cima mundial de la fisiología del siglo XIX. Su nombre y apellido compuestos denotan su naturaleza híbrida, con raíces anglosajonas y francesas. Publicó nada menos que 577 trabajos científicos. El profesor de neurología, el británico. Michael Aminoff, –su recurrente biógrafo[1,2]–, nos sugiere que B-S presentaba un cuadro bipolar. Posteriormente, el mauriciano Louis-Cyril Celestin publicó otra biografía en 2014[3]. Estas tres biografías son complementarias y permiten hacerse un cuadro muy rico de la personalidad y fecundidad científica de B-S.

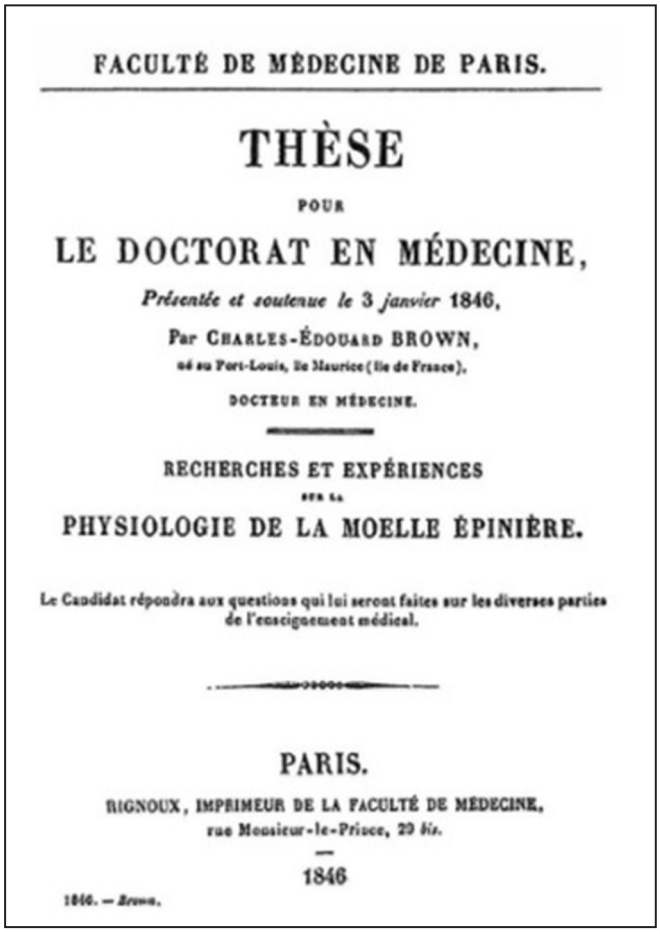
La familia de B-S

B-S tuvo una vida agitada. Su madre, Charlotte Séquard, era una criolla –fue tataranieta de una mujer de la India por rama materna, mientras que su padre era de Marsella, Francia–, nacida en 1788 en la isla Mauricio del océano Índico. Esta isla, durante la colonización francesa del siglo XVIII, fue conocida como Île de France y posteriormente, rebautizada como Mauricio (Mauritius) después que los británicos tomaran el control de ella en 1810. Como B-S nació en abril de 1817, su nacionalidad fue británica, pero su cultura y su lengua fueron francesas. Su padre, Charles Edward Brown, un marino mercante norteamericano de ascendencia irlandesa, era originario de Filadelfia y se casó con Charlotte Séquard en 1813. En 1816 Charlotte quedó embarazada de B-S y su marido se embarcó para hacer un viaje comercial a la India, del cual no retornó. El barco, que retornaba desde Madras, se perdió, sea porque fue asaltado por piratas o por haber sucumbido a un huracán. Así, B-S, fue hijo póstumo de un ciudadano norteamericano, pero fue criado en la lengua y cultura francesas por su madre. B-S siempre declaró su orgullo por ser chozno de una mujer de la India. Aborreció la esclavitud y fue un libertario toda su vida. Fue gran partidario de las fuerzas norteñas durante la guerra civil americana. Sobrevivió a sus tres esposas y murió en Francia, en abril de 1894, a días de cumplir 77 años, producto de un accidente vascular encefálico.

B-S migra a Francia

A la edad de 21 años, B-S daba claros signos de una inteligencia notable y aspiraba a ser escritor, de modo que su madre decidió llevarlo a París para que desarrollara sus talentos. En París, el consejo experto del poeta y bibliófilo Charles Nodier disuadió a B-S de iniciar una carrera literaria y decidió en cambio, estudiar Medicina. Su madre regentó una pensión estudiantil, pero falleció inesperadamente en 1842 a los 54 años, antes que B-S se recibiera de médico. Este agregó el apellido materno al paterno después de la muerte de su madre como homenaje póstumo a su memoria. Desde temprano B-S se interesó en la investigación y ya en 1846 publicó su tesis doctoral[4] (Figura 1), en la cual sentó las bases para la descripción del síndrome que lleva su nombre, que corresponde a las consecuencias clínicas de la hemisección de la médula espinal. La curiosidad científica insaciable de B-S

se alimentaba del método experimental, lo que lo convirtió en gran enemigo de los anti-viviseccionistas, los que objetaban el uso de animales en protocolos experimentales, ya que éstos sufrían todo tipo de procedimientos dolorosos, porque no se conocía la anestesia aún.



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS.

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE,

Présentée et soutenue le 3 janvier 1846,

Par CHARLES-ÉDOUARD BROWN,

né au Port-Louis, Ile Maurice (Ile de France),

DOCTEUR EN MÉDECINE.

RECHERCHES ET EXPÉRIENCES

SUR LA

PHYSIOLOGIE DE LA MOELLE ÉPINIÈRE.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS.

RIGNOUX, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,

rue Monsieur-le-Prince, 29 *bis*.

1846

1846. — *Brown.*

Figura 1: Tesis doctoral de Charles-Édouard Brown-Sèquard.

El primer contacto de B-S con la endocrinología (Figura 2)

Thomas Addison, gran clínico inglés, describió en 1855 la enfermedad que lleva su nombre (On the Constitutional and Local Effects of the Disease of the Supra-Renal Capsules), producida por la destrucción de las glándulas suprarrenales. Addison, para explicar la muerte de estos pacientes, sugirió que las suprarrenales producían un principio esencial que mantenía la vida. Ahora sabemos claramente que el principio suprarrenal que mantiene la vida es el cortisol, pero en ese momento se desconocía por completo la fisiología de la suprarrenal.

En 1856 B-S probó que la hipótesis de Addison era válida, porque la adrenalectomía bilateral produjo la muerte de los animales operados, mientras que la adrenalectomía unilateral resultó ser no letal. B-S concluyó que las suprarrenales no son solo esenciales para la vida, sino que ejercen funciones cruciales en la economía del animal[5].

La experiencia con las suprarrenales le demostró a B-S la importancia de las "glándulas desprovistas de conducto". Se creía que las secreciones de estas estructuras sin conducto se vaciaban directamente a la sangre. Posteriormente, estas glándulas fueron conocidas como "glándulas de secreción interna". Así, las estructuras glandulares podían ser "exocrinas" (glándulas de secreción externa cuyas secreciones se vaciaban a través de un conducto, como las glándulas lacrimales o las salivales) o "endocrinas" (sus secreciones se vaciaban directamente a la sangre). El páncreas es un ejemplo de una glándula mixta. Claude Bérnard había descrito previamente al hígado como una glándula mixta de secreción interna (glucosa) y de secreción externa (bilis). El papel crucial del hígado como órgano productor de glucosa –esencial durante el ayuno nocturno para mantener las funciones vitales–, le permitió a Bérnard enunciar el concepto de secreción interna, entregada directamente a la sangre.

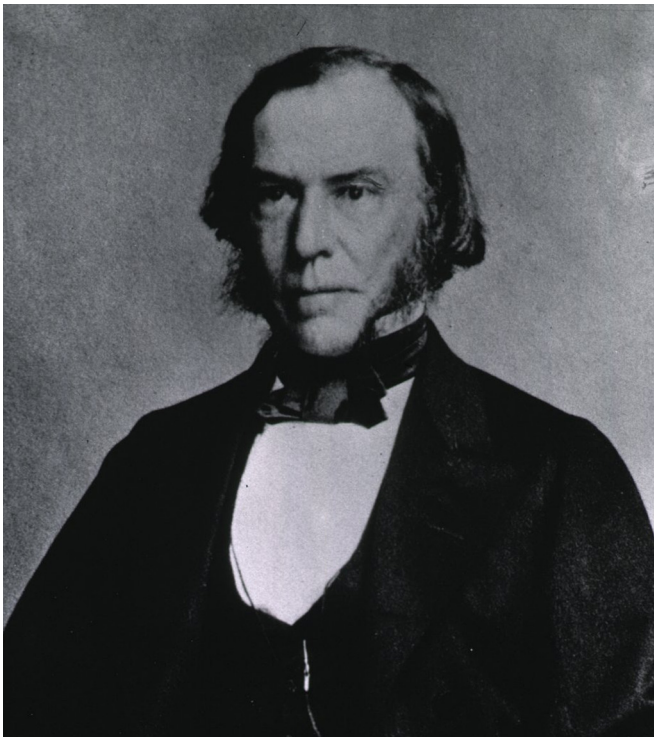


Figura 2: Foto de Charles-Édouard Brown-Sèquard de 40 años (1857).

Sería largo y fuera de lugar, enumerar los notables logros de B-S como fisiólogo del sistema nervioso. Aquí rescataremos su mayor logro, uno de carácter especulativo y no científico, fuera del campo de la Neurología. La portentosa imaginación

de (B-S) le permitió, ya anciano, parir el revolucionario concepto de órgano-terapia, sin necesidad de demostración científica que lo avalara. El núcleo del concepto de la órgano-terapia era que las consecuencias clínicas de la falla de una glándula de secreción interna (de sustancias no conocidas aún), como el mixedema, podían ser subsanadas extrayendo estas sustancias desconocidas de un órgano animal homólogo, para luego administrárselas al paciente.

La itinerancia asombrosa de B-S

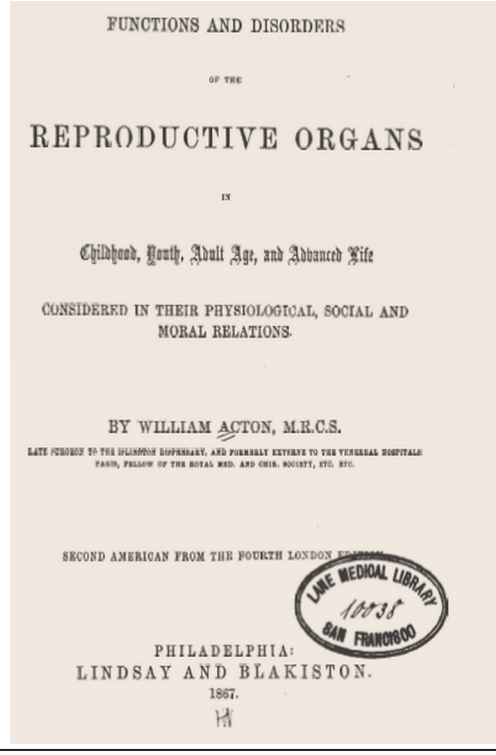
B-S tenía, sin embargo, un problema en Francia: su nacionalidad británica, que le impedía ocupar las posiciones académicas en Francia que su nivel académico ameritaba. Quizás por esto y probablemente también por su inquietud, es que ocupó distintas posiciones académicas en París, Londres, Richmond, Nueva York y Boston, habiendo cruzado el Atlántico unas 60 veces. Vivió seis veces en Francia, cuatro veces en Estados Unidos, dos veces en Mauricio y una vez en Inglaterra. Se casó tres veces y tuvo tres hijos. Se calcula que pasó unos seis años de su vida embarcado. Su primer viaje a Estados Unidos lo hizo en 1852, presionado por el autogolpe de estado, ocurrido en Francia el 1 de diciembre de 1851 y protagonizado por su presidente, Luis Napoleón Bonaparte. Éste, en menos de un año restauró la monarquía y tomó el nombre de Napoleón III. B-S era un ardiente republicano y, siendo ciudadano británico, su posición política lo dejaba en una situación comprometida en una Francia monárquica y autocrática.

Desembarcó a Filadelfia y se puso en contacto con su familia paterna. En marzo de 1853, B-S se casó en Boston con Ellen Fletcher, una joven de Maine que hablaba francés. Se estableció en Nueva York como clínico, pero una depresión lo hizo volver a Francia con su mujer en agosto de 1853. En 1854, de nuevo deprimido, volvió a Mauricio donde se convirtió en un héroe popular al enfrentar valerosamente el cólera que azotó la isla. Desde allí volvió a Estados Unidos en octubre de ese año y tomó una posición académica en Richmond, Virginia. Sus primeras clases allí, en un inglés muy deficiente, provocaron muchas dudas en las autoridades universitarias, las que se disiparon al constatar la brillantez de sus trabajos prácticos, ya que B-S era un hábil experimentador y un brillante preparador de modelos animales fisiológicos. Siendo un estado sureño, Virginia defendía la esclavitud (vital para viabilizar el negocio del algodón) y B-S se sintió en una posición incómoda. En la universidad se rumoreaba que B-S era mulato, por su piel oscura y sus ojos negros. En marzo de 1855 renunció a su puesto y en mayo de ese año volvió a Francia, donde ejerció como clínico. En noviembre de 1856 volvió a Estados Unidos con su primer hijo. Esta vez la situación financiera de la familia hizo crisis y un pariente americano de B-S tuvo que auxiliarlo. En julio de 1857 la familia B-S estaba de vuelta en París. En junio de 1858 partió a Inglaterra en una gira de conferencias.

Sus conferencias en Inglaterra relativas a las funciones del sistema del sistema nervioso fueron tan bien recibidas que se le ofreció dirigir el recientemente fundado Hospital Nacional para la atención de paralíticos y epilépticos (posteriormente llamado Hospital Nacional de enfermedades nerviosas). A pesar de su gran éxito como clínico, decidió que debía volver a la investigación y renunció a esta posición. Vivió en Inglaterra entre 1860 y 1864, ganó mucho dinero como clínico, pero sus episodios depresivos fueron más frecuentes y él los relacionó con el mal clima inglés.

Una influencia victoriana clave

B-S vivió en un Londres victoriano y uno de sus mitos establecía que el exceso de actividad sexual debilitaba a los varones. B-S llegó así a convencerse que el testículo producía un principio vigorizante que se perdía en el semen en los varones sexualmente incontinentes. El mito en cuestión fue oficializado en el libro de William Acton, un célebre ginecólogo londinense (Las funciones y desórdenes de los órganos reproductivos en la juventud, la edad madura y la vejez, 1857) (Figura 3), especie de biblia inglesa del tema sexual. En él, Acton introdujo el término espermatorrea, definida como "estado de enervación producido por pérdida excesiva de semen", un cuadro inexistente. Como el libro tuvo un éxito enorme, Acton recibía innumerables pacientes varones a los cuales aconsejaba mantener al mínimo su actividad sexual si querían mantener, o recuperar, sus fuerzas físicas y mentales. En suma, esta "autoridad médica" de su época pretendió reducir la compleja sexualidad humana a su aspecto meramente reproductivo, ni más, ni menos.


FUNCTIONS AND DISORDERS

OF THE

REPRODUCTIVE ORGANS

IN

Childhood, Youth, Adult Age, and Advanced Life

CONSIDERED IN THEIR PHYSIOLOGICAL, SOCIAL AND MORAL RELATIONS.

BY WILLIAM ACTON, M.R.C.S.

LATE SURGEON TO THE ISLINGTON DISPENSARY, AND FORMERLY ATTACHED TO THE VENEREAL HOSPITALS PARIS, FELLOW OF THE ROYAL MED. AND CHIR. SOCIETY, ETC. ETC.

SECOND AMERICAN FROM THE FOURTH LONDON EDITION.

LANE MEDICAL LIBRARY 10035 SAN FRANCISCO

PHILADELPHIA:
LINDSAY AND BLAKISTON.
1867.

Figura 3: El libro de William Acton (cuarta edición inglesa).

B-S adhirió a los conceptos de Acton, de modo que llegó a postular en sus conferencias (1869) que –de ser posible inyectar semen de varones jóvenes en la sangre de ancianos debilitados–, éstos rejuvenecerían. En 1875, mientras trabajaba en Harvard, B-S quiso probar experimentalmente la idea que el testículo secretaba un principio energético. En efecto, en una propiedad rural de su fallecido amigo, el Dr. Louis Agassiz (inmigrante suizo y ex profesor de zoología y geología en Harvard), ubicada en Nahant, cerca de Boston, comenzó a trasplantar testículos de cuyes jóvenes a perros viejos y creyó encontrar signos alentadores que validaban su hipótesis. El Dr. Agassiz había construido un laboratorio privado en su propiedad, el cual fue usado por B-S.

El fallecimiento de Claude Bérnard

En 1878 falleció el profesor Claude Bérnard, a la sazón profesor de Medicina experimental del Collège de Francia y la comunidad científica francesa consideró que sólo B-S podría sucederlo dignamente, lo que requirió que se nacionalizara como francés. Su fama no cesó de crecer y en 1887 fue nombrado, a sus 70 años, para presidir la Sociedad de Biología de París. B-S era, en ese momento, el fisiólogo más reconocido de Europa y, por lo tanto, del mundo.

Reencuentro con la endocrinología

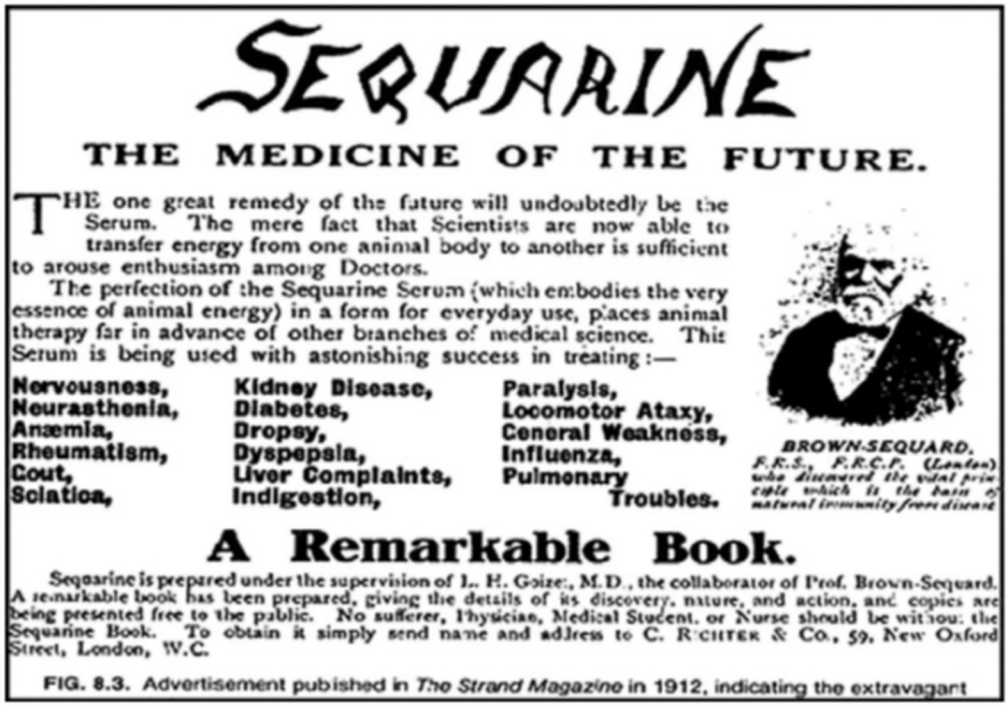
En 1888, B-S retomó las investigaciones con trasplantes testiculares en conejos con resultados positivos. B-S intuyó que el envejecimiento provocaba una disminución en la secreción del supuesto "principio energético" de origen testicular. Se le ocurrió entonces que era posible extraer este principio desde testículos de animales jóvenes, para luego inyectarlo en machos viejos.

Así, en 1889, a los 72 años, B-S protagonizó lo que fue llamado más tarde el "nacimiento bastardo de la endocrinología", en un episodio escandaloso. La experiencia de su propio envejecimiento, con disminución en su capacidad de trabajo y vigor sexual, llevó a B-S a inyectarse seis extractos acuosos de testículos de cuy y de perro en el transcurso de varias semanas. Este proceso culminó con la divulgación de sus hallazgos y así, el 1 de junio de ese año relató sus resultados frente a una amplia audiencia de científicos, que estupefactos lo escucharon declarar que los extractos lo habían rejuvenecido 30 años, habiendo recuperado su fuerza física, así como sus capacidades sexuales e intelectuales. En la presentación de sus resultados, expresó que era bien sabido (Acton) que las pérdidas de semen por cualquier causa, producen debilidad mental y física y que hombres muy disciplinados –especialmente entre 25 y 35 años de edad–, que voluntariamente evitan eyacular, están en un estado de excitación que les permite una actividad física y mental anormalmente alta. Hay, al menos 3 trabajos publicados en Francia y en Inglaterra en que B-S relata el efecto de los extractos testiculares[6,7,8].

Mientras la comunidad científica le daba la espalda a B-S, suponiendo una autosugestión, la prensa reaccionó en forma entusiasta, iniciando la recolección de fondos para financiar el nacimiento de la terapia "sequardiana". Así, escandalosamente, nació la opoterapia u órgano-terapia. El principio en que se basaba era simple: la falla en la secreción de una glándula sin conducto en un paciente podía ser remediada usando extractos de glándulas homólogas de origen animal. Se inició así rápidamente una fiebre mundial de opoterapia a ambos lados del Atlántico. El motor del fenómeno, era mayoritariamente el lucro y las expectativas terapéuticas eran muy exageradas. Otros célebres personajes de la época en su fase andropáusica, fueron entusiastas usuarios de los extractos de B-S, como fue el caso de Luis Pasteur, gloria de la ciencia francesa del siglo XIX. Lo cierto es que los excesos comerciales de la órgano-terapia dañaron el avance de la naciente Endocrinología por el desprestigio asociado a un lucro evidente (Figura 4). Esta realidad también mermó el enorme prestigio de B-S. La lectura actual de los acontecimientos del 1 de junio de 1889 es que ese evento marcó el nacimiento de la especialidad y refuerza la condición de B-S como "visionario de la ciencia"[1].

De alto interés es el hecho que el análisis contemporáneo[9] de extractos acuosos de testículo de animales –preparados tal como lo describió B-S en sus publicaciones–, no han mostrado niveles significativos de la hormona testicular (testosterona) por dos razones que ahora se conocen bien: si bien el testículo produce testosterona, ésta virtualmente no se almacena en la glándula, ya que es secretada a la sangre inmediatamente de producida, y en segundo lugar, esta hormona no se disuelve en agua (es liposoluble), por lo que mal puede contenerla un extracto acuoso testicular.

Lo razonable es concluir que B-S se sugestionó con sus extractos testiculares. Lo anterior no necesariamente desacredita la opoterapia como avenida terapéutica. En efecto, la concepción de la opoterapia por B-S resultó ser simplemente genial. Poco después en Lisboa, en 1890, Bettencourt y Serrano implantaron una tiroides de oveja debajo de la piel en una paciente mixedematosa de 36 años, logrando una rápida mejoría temporal del cuadro. Como la mejoría ocurrió antes que se produjera una revascularización de la tiroides trasplantada, concluyeron que había habido una reabsorción de contenido desde el interior del implante. Bastaron sólo dos años desde el lanzamiento de la opoterapia para que un joven médico británico, George R. Murray (26 años), tratara exitosamente a una mujer hipotiroidea con extractos inyectables de tiroides de oveja (1891). Murray era protegido de Victor Horsley, eminente neurocirujano británico que había recibido extractos preparados por B-S e intercambiado ideas con él respecto a las proyecciones de la opoterapia. Horsley instó a Murray a usar extractos tiroideos en pacientes hipotiroideos, sugerencia que validó plenamente las proyecciones del "método sequardiano". Murray fue afortunado: su éxito fue facilitado por el hecho que la tiroides, a diferencia del testículo, almacena la hormona tiroidea antes de secretarla (una tiroides almacena alrededor de un mes de consumo de hormona tiroidea) y, además por el hecho que las hormonas tiroideas se disuelven en agua, a diferencia de los esteroides (liposolubles). Sin embargo, Murray no fue como se sostiene en el mundo anglosajón, el primer médico en usar extractos de tiroides animal para tratar pacientes mixedematosos. En efecto, como lo mencionáramos



SEQUARINE

THE MEDICINE OF THE FUTURE.

THE one great remedy of the future will undoubtedly be the Serum. The mere fact that Scientists are now able to transfer energy from one animal body to another is sufficient to arouse enthusiasm among Doctors.

The perfection of the Sequarine Serum (which embodies the very essence of animal energy) in a form for everyday use, places animal therapy far in advance of other branches of medical science. This Serum is being used with astonishing success in treating :—

Nervousness, Neurasthenia, Anæmia, Rheumatism, Gout, Sciatica,

Kidney Disease, Diabetes, Dropsy, Dyspepsia, Liver Complaints, Indigestion,

Paralysis, Locomotor Ataxy, General Weakness, Influenza, Pulmonary Troubles.

BROWN-SEQUARD, F.R.S., F.R.C.P. (London) who discovered the vital principle which is the basis of natural immunity from disease

A Remarkable Book.

Sequarine is prepared under the supervision of L. H. Goizet, M.D., the collaborator of Prof. Brown-Sequard. A remarkable book has been prepared, giving the details of its discovery, nature, and action, and copies are being presented free to the public. No sufferer, Physician, Medical Student, or Nurse should be without the Sequarine Book. To obtain it simply send name and address to C. RICHTER & Co., 59, New Oxford Street, London, W.C.

FIG. 8.3. Advertisement published in *The Strand Magazine* in 1912, indicating the extravagant

Figura 4: Abusos comerciales de los extractos orgánicos (1912).

previamente, en 1890 Antonio Bettencourt-Rodrigues reportó el beneficio de los trasplantes tiroideos frente a la Sociedad de Ciencias Médicas de Lisboa. Sin embargo, este trabajo solo habría sido publicado como una nota de los Anales de la Sociedad, lo que explica que Murray, que publicó sus hallazgos en el British Medical Journal en 1881[10], haya sido ampliamente acreditado como el autor de la idea.

Pero si lo anterior no fuera suficiente para validar la opoterapia, en 1921 en la Universidad de Toronto –dos muchachos, un muy joven ortopedista canadiense (Frederick Banting) y su ayudante, un estudiante de pregrado de origen norteamericano (Charles Best)–, fueron capaces de aislar insulina del páncreas de perro, lo que inició la era insulínica en la diabetes[11]. Este hecho medular, permitió por primera vez salvar la vida de los diabéticos insulino-dependientes (diabéticos tipo 1) y mejorar la calidad de vida de los diabéticos tipo 2 en falla secundaria. Los antidiabéticos orales no aparecieron hasta la década de los 50 del siglo XX.

Frederick Banting recibió en 1923 –a los 32 años–, el Premio Nobel de Medicina por este logro maravilloso. La insulina se siguió extrayendo de páncreas animales hasta un poco más de dos décadas atrás (ahora se obtiene de cultivos de levaduras a las que se ha insertado el gen humano que codifica su síntesis), lo que se constituyó como la opoterapia más significativa. Sin embargo, el principio vigorizante del testículo, eludió a los investigadores por décadas y su hallazgo fue dificultado por su naturaleza liposoluble y por su casi nulo almacenamiento en el testículo.

Curiosamente, el descubrimiento de la mítica hormona testicular[12] fue posible por la asociación entre ciencia e industria privada. Los protagonistas fueron un médico y profesor universitario de Amsterdam –Ernst Lacqueur, alemán de nacimiento– y un gran industrial holandés, Saal van Zwanenberg, propietario de un matadero en Öss. Así, en los años 20 se estableció en Holanda el Laboratorio Organon[13] para aprovechar los órganos que se desechaban en el matadero. Organon comenzó extrayendo insulina de origen animal en 1923 –simultáneamente con Novo-Nordisk en Dinamarca– y llegó a ser líder en la producción de hormonas esteroidales (derivadas del colesterol), especialmente anticonceptivos hormonales. Entre los logros más relevantes de Organon es el hecho que sus científicos aislaron por primera vez (en 1935) la testosterona, la hormona testicular soñada por B-S, abriendo la puerta para la sustitución hormonal del hipogonadismo masculino.

Asimismo, de la orina de yegua embarazada se siguieron extrayendo, por más de setenta años, los estrógenos conjugados para sustituir estrógenos en las mujeres menopáusicas. En efecto, en el caso del Premarin, el nombre de esta exitosísima preparación es una simplificación de la expresión inglesa Pregnant Mare Urine (orina de yegua preñada). En la actualidad, la opoterapia ha dado paso acelerado al uso de hormonas sintéticas de alta pureza y efectividad (hormono-terapia), pero su contribución a la salud humana desde fines del siglo XIX ha sido, y sigue siendo, invaluable.

Otros paradigmas que sustentan la endocrinología

El paradigma sustitutivo permitió el tratamiento de los déficits hormonales, mientras que la posterior aparición del paradigma ablativo perfeccionó nuestra naciente especialidad al permitir

el tratamiento de los excesos hormonales funcionales como el hipertiroidismo y los producidos por tumores productores de hormonas. Finalmente, la aparición de los análogos hormonales como los del GnRH, de la somatostatina y del GLP-1, conjuntamente con la aparición de antagonistas hormonales ha permitido un refinamiento terapéutico superior, haciendo de la Endocrinología una especialidad terapéuticamente muy exitosa.

Reflexión final

En verdad, B-S tuvo una doble vida. Oficialmente se casó con la neurología y se constituyó en uno de sus padres fundadores. Extraoficialmente, B-S tuvo una amante, la endocrinología. El genio de su mente fecunda le permitió intuir la realidad de las secreciones internas de las glándulas sin conducto. Así, tempranamente demostró que las suprarrenales eran esenciales para mantener la vida y posteriormente en su ancianidad y partiendo de una premisa errónea (la de William Acton) intuyó que el testículo secretaba una sustancia vigorizante. Si bien es cierto que lo más probable es que B-S se autosugestionara con sus extractos testiculares, también es cierto que los extractos acuosos de otras glándulas sin conducto –que almacenaban sus secreciones internas hidrosolubles antes de secretarlas (tiroides, páncreas)–, permitieron el éxito rotundo de la órgano-terapia.

La opoterapia, parida en la imaginación de B-S, fue sin duda su mejor contribución a la medicina. El viejo profesor, quizás ya algo senil, nos mostró a los 72 años su grandeza y su fértil capacidad de imaginar mundos que no alcanzó a vivir. La endocrinología tuvo así un nacimiento sui generis, basado no en la ciencia, sino en la intuición superior. ¡Chapeau, querido Charlie Brown!

Referencias

1. *Brown-Séquard: a visionary of science. Michael Aminoff. Raven Press, 1993.*
2. *Brown-Séquard. An improbable genius who transformed medicine. Michael Aminoff. Oxford University Press, 2011.*
3. *Charles Édouard Brown-Séquard. The biography of a tormented genius. Louis-Cyril Celestin. Springer, 2014.*
4. *Brown-Séquard CE. Recherches et expériences sur la physiologie de la moëlle épiniére. Tesis Doctoral, Paris, 1846.*
5. *Brown-Séquard CE. Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie de capsules surrénales CR Acad Sci 1856; 43: 422-425.*
6. *Brown-Séquard CE. Des éffets produits chez l'homme par des injections sous-cutanées d'un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien. CR Soc Biol (Paris) 1889; 41: 415-419.*
7. *Brown-Séquard CE. Experience démontrant la puissance dynamogenique chez l'homme d'un liquid extrait de testicules d'animaux. Arch Physiol Norm Pathol (5th series) 1889; 1: 651-658.*
8. *Brown-Séquard CE. Note on the effects produce on man by subcutaneous injections of a liquid obtained from the testicles of animals. Lancet.1889; 2: 105-107.*
9. *Cussons AJ, Bhagat CI, Fletcher SJ, Walsh JP. Brown-Séquard revisited: a lesson from history on the placebo effect of androgen treatment. MJA. 2002; 177: 678-679.*
10. *Murray GR. Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. Br Med J 1891; 2:796-797*
11. *The discovery of insulin. Michael Bliss. 25th Anniversary Edition, The University of Chicago Press, 2007.*
12. *David K, Dingemans E, Freud J, Laqueur E. Uber krystallinisches mannliches Hormon aus Hoden (Testosteron) wirksamer als aus harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron. Hoppe Seylers Z Physiol Chem, 233: 281, 1935.*
13. *Organon. The Story of an Unusual Pharmaceutical Enterprise. Marius Tausk. Akso Pharma bv-Oss, The Netherlands 1984.*

Rev Chil Endo Diab 2021; 14(4): 185-186.

CARTA AL EDITOR

Inmunomoduladores y función tiroidea en pacientes oncológicos con tiroiditis de Hashimoto

Francesco Matozza[1], Guillermo H. Artero[2], Guillermo Artero[3], Daniel Levy[4], Héctor Carvallo[5].*

Immunomodulators and thyroid function in oncological patients with Hashimoto's thyroiditis

1. Service du Neuroradiologie, Hopital Henri-Mondor, Creteil, Francia.
2. Farmacéutico, Biopharmacie, París, Francia.
3. Farmacéutico, Biopharmacie, París, Francia.
4. Ex Jefe Servicio Oncología, Htal. Rivadavia (CABA), Buenos Aires, Argentina.
5. Médico Endocrinólogo, Miembro SAEM, Prof. Medicina Interna U.A.I. Buenos Aires, Argentina.

*Correspondencia:
Héctor Carvallo
E-mail: hymcarvallo@hotmail.com

Recibido: 18-03-2021
Aceptado: 16-07-2021

Estimado Editor

La Tiroiditis de Hashimoto (TH) es una forma de tiroiditis crónica linfocitaria, de etiología autoinmune y fisiopatogenia múltiple, que puede o no asociarse con otras enfermedades por autoanticuerpos, tanto endocrinológicas, como no endocrinológicas. Asimismo, la TH puede coincidir -en un mismo paciente- con patologías oncológicas muy variadas, con las que podrá interactuar en forma habitualmente negativa. En el presente artículo, se evalúa el beneficio logrado en pacientes oncológicos que también tenían TH, mediante el uso de inmunomoduladores.

La TH es la causa más frecuente de hipotiroidismo a nivel mundial (0.3-1.5 casos por 1.000 por año). Es siete veces más frecuente en el sexo femenino[1,2,3]. Es considerada una enfermedad de etiología autoinmune, aunque en su fisiopatogenia inciden una gran numero de factores disímiles. Asimismo, se ha observado y confirmado un aumento de incidencia de cáncer en pacientes con enfermedades autoinmunes. Los hallazgos de laboratorio en el hipotiroidismo subclínico (SCH) corresponden a T3 y T4 normales, TSH aumentada, antitiroglobulina (ATG) aumentada. En el caso del hipotiroidismo clínico (CH) existe disminución de T3 y T4, aumento de TSH y aumento de anticuerpos ATG y antiperoxidasa tiroidea (APTO). El objetivo de este reporte fue demostrar el efecto beneficioso de los inmunomoduladores en los pacientes con TH que intercurrían con distintos tipos de patologías oncológicas.

Nuestro reporte incluye 161 pacientes con TH y distintos tipos de tumores que fueron evaluados retrospectivamente en un estudio multicéntrico. Edad de 40 a 70 años, sexo 90% femenino. Un total de 98 pacientes recibieron tratamiento oncológico más Inmunomoduladores y levotiroxina por 8 meses. 63 pacientes recibieron solamente tratamiento oncológico y levo tiroxina como grupo control, durante igual período.

El inmunomodulador está compuesto de zinc, selenio, magnesio y extracto de astrágalos (astragalus membranaceus), cuyos constituyentes son: glucósidos, polisacáridos, flavonoides del tipo isoflavonas, sacarosa fitoesteroles, como el beta-fitosterol[4,5,6]. El astrágalus tiene propiedades inmunoestimulantes, incrementa la respuesta inmune, aumenta la actividad de los linfocitos T y el número absoluto de linfocitos, estimula la producción natural de interferón y potencia su actividad. Simultáneamente, disminuye la hiperactividad inmune en pacientes con lupus eritematoso sistémico y miastenia gravis. El selenio disminuye los niveles de antiperoxidasa en pacientes con TH.

En este estudio se midieron los niveles de T3, T4, TSH, APTO y ATG antes, durante, y hasta 8 meses después de tratamiento con inmunomoduladores (El método de medición de hormonas fue ELISA). Los inmunomoduladores fueron

administrados oralmente, en forma sublingual con una dosis de 4 ml por día. Un total de 87 pacientes (78.5%) tratados con inmunomoduladores mostraron aumento de T3, T4 y una disminución de TSH, APTO y ATG, a los dos meses de iniciado el tratamiento. 8 pacientes (8.16%) no mostraron cambios en la función tiroidea y 3 pacientes (3.06%) abandonaron el tratamiento. Objetivamente, se observó un aumento de glóbulos blancos, glóbulos rojos, mejoría de piel seca, astenia, depresión e intolerancia al frío. Subjetivamente, se observó una mejor calidad de vida en estos pacientes tratados con inmunomoduladores. El grupo control no mostró modificaciones de la función tiroidea ni variaciones en los niveles de anticuerpos.

Nuestros datos indican que los inmunomoduladores fueron bien tolerados y no presentaron efectos colaterales relevantes. Mejoran la función tiroidea en pacientes con TH. En pacientes oncológicos los inmunomoduladores también mejoran los glóbulos rojos, glóbulos blancos, regulan las plaquetas y mejoran el periodo libre de enfermedad.

Las mujeres con TH deberían realizar exámenes ginecológicos e imagenológicos (mamografía, ecografía mamaria, ecografía transvaginal y PAP) más frecuentemente, dado que son más propensas a desarrollar lesiones ginecológicas benignas o malignas. En las pacientes con fibromas uterinos, quistes de ovario y/o displasia mamaria se debería estudiar rutinariamente la función tiroidea (T3, T4, TSH, APTO y ATG) para descartar enfermedad de Hashimoto.

Los inmunomoduladores son buenos aliados de los pacientes oncológicos durante y después del tratamiento de quimio o radioterapia. Estimulan el sistema inmunológico y mejoraron la calidad de vida de estos pacientes. En los pacientes donde coexiste TH, los inmunomoduladores demostraron una mejoría clínica y de laboratorio ostensibles, con reducción marcada de la opoterapia supletoria.

Referencias

1. *GJ Kahaly. Polyglandular autoimmune syndromes. European Journal of Endocrinology, 2009 - eje.bioscientifica.com*
2. *Ben-Skowronek, A Michalczyk, R Piekarsk.Type III Polyglandular Autoimmune Syndromes in children with type 1 diabetes mellitus I 2013 - agro.icm.edu.pl*
3. *Piraino P, Sepúlveda A, Cavada G. Hashimoto chronic thyroiditis. Retrospective analysis of 228 patients. Rev Med Chil. 2010; 138(7): 827-831.*
4. *Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, Ganotakis ES. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. Thyroid. 2007, 17(7): 609-612.*
5. *Mazokopakis EE, Chatzipavlidou V: Hashimoto's thyroiditis and the role of selenium. Current concepts. Hell J Nucl Med. 2007 Jan-Apr; 10(1): 6-8.*
6. *Kaprara A, Krassas GE. Selenium and thyroidal function; the role of immunoassays Hell J Nucl Med. 2006 Sep-Dec; 9(3): 195-203.*

Rev Chil Endo Diab 2021; 14(4):187-188.

Acompañar en la incertidumbre

José Carlos Bermejo[1].*

Accompany in uncertainty

Fue la primera palabra con la que yo describí a mis compañeras lo que me parecía que se avecinaba: "incertidumbre". Ha sido la palabra más utilizada por los profesionales de San Camilo al escribir nuestra experiencia vivida: "incertidumbre". Me ha acompañado durante las diferentes fases de afectación personal que he atravesado, por infección de COVID-19: incertidumbre. Quizás sea una característica de la naturaleza humana cuyo reconocimiento e integración humaniza.

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

*Correspondencia:
info@josecarlosbermejo.es

Son muchos los espacios de incertidumbre que atravesamos las personas. Zygmunt Bauman escribía: "La incertidumbre respecto al futuro, la fragilidad de la posición social y la inseguridad de la existencia son elementos omnipresentes de la vida en el mundo de la modernidad líquida".

Los jueces, en su tarea de juzgar la responsabilidad civil, patrimonial, penal… se mueven con muchísima frecuencia, si no es siempre, en medio de una gran incertidumbre entre las partes implicadas en los conflictos y daños.

No es menor la intensidad de incertidumbre experimentada en el mundo de la economía, donde el cálculo de la incertidumbre puede empoderar o arruinar a una persona y a una organización.

Así es también en el mundo de la previsión en medicina, en el que, en los casos de mayor seguridad a la hora de diagnosticar, tratar, prevenir… hay que manejar también diferentes intensidades de incertidumbre.

Incertidumbre postrauma

Pero, si hemos hecho una experiencia con ocasión de la pandemia, en el mundo entero, esta ha sido de incertidumbre: de lo que nos venía individual y colectivamente y de las implicaciones que esta podía tener.

Aparte de la destrucción y de la desgracia, las catástrofes introducen también un factor de incertidumbre que distorsiona en el postrauma. Lo he experimentado con mucha intensidad, no solo durante la experiencia de infección pulmonar, sino también al sobrevenir los efectos secundarios y secuelas. ¿Cuál será mi destino: curarme o morir? Pero cuando parece que la curación se abre camino, la incertidumbre no ha disminuido: ¿estos síntomas son indicadores de algo grave o leve? ¿Por qué no se interpretan como indicadores de algo? Parecen no ser relevantes, porque no evocan inmediatamente algo severo… Pero… y el "pero" es compañía permanente en medio de la duda.

La incertidumbre tiende a ser muy alta inmediatamente después de los acontecimientos traumáticos. En medio de ella se vive con displacer, con inseguridad, con desconfianza. Y es más difícil tomar decisiones.

Me sirve, para hacerme entender en la experiencia personal, evocar lo que le pasa a quien ha experimentado un terremoto. Después de la sacudida principal, cualquier pequeño movimiento –incluso el que produce el viento en un árbol o en una persiana–, es motivo suficiente para aumentar el estado de alarma, el miedo, la sensación de inseguridad y desconfianza.

Confianza e inseguridad

Si algo cuesta en una situación donde se mastica la incertidumbre, es entregar la confianza a alguien. Cuando la inseguridad es global, no solo de quien ha atravesado en carne propia el trauma, se percibe en las miradas. Los ojos se pierden. Las palabras vagabundean. Quien tiene coraje, se expresa claramente: "no sabemos". Estas eran las palabras que me dirigían los médicos después de los intentos de diagnosticar la causa de los males que me acechaban, en todos los momentos del proceso: "pero… no sabemos".

Podría pensarse que es mejor exhortar a la confianza, aun cuando quien pretende ayudar siente una profunda incertidumbre. En realidad, en el centro de cualquier estrategia para gestionar la confianza está un mismo elemento: la transparencia. En efecto, una de las claves del aumento de la confianza es la honestidad y la integridad, rasgos que la sociedad cada vez valora de forma más positiva. En un mundo hiper transparente, en el que la información y la influencia han pasado de ir en una misma dirección a fluir en miles de ellas, la opacidad y la ambigüedad no son una opción.

Se puede tener confianza en medio de la inseguridad. Se puede entregar la confianza en quien busca agarraderos y estrategias terapéuticas. Pero no se puede confiar en quien esquiva la mirada, en quien alarma con casos penosos que han ido mal. No se puede confiar en quien muestra que no escucha o no cree lo que vive quien ha pasado por el trauma. Ayudar, en esta circunstancia, requiere un compromiso transparente por buscar la verdad, en medio de la inseguridad propia de la situación de incertidumbre.

La confianza no es otra cosa que la posibilidad de apoyarse en algo o alguien en medio de la inseguridad y necesidad que nace de la propia vulnerabilidad. Por eso la humanidad ha elegido el ancla como símbolo universal de la esperanza. El ancla para apoyarse en medio de la tormenta, el ancla para tener un "suelo" que sirve de "con-suelo" en medio de lo que se vive cuando "se sabe que no se sabe".

Menos mal que, en medio de incertidumbre, he encontrado en quién apoyarme. Y me siento muy agradecido.

Educar a la responsabilidad en la incertidumbre

A fines del siglo XX las previsiones relativas al conocimiento, material e intelectual, han quedado desbordadas. El sociólogo Edgar Morin formuló, hace ya unos años, que el gran reto de la educación del futuro sería enseñar a afrontar la incertidumbre, no tanto a adquirir conocimientos, ahora accesibles en la red.

La especialización y la fragmentación del conocimiento han producido un incremento de la información que va acompañado de un avance muy modesto por lo que respecta a nuestra comprensión del mundo, señala el filósofo y ensayista Daniel Innerarity. Este es uno de los problemas de la sociedad infoxicada, es decir, saturada de información, pero eventualmente torpe en la gestión de la incertidumbre.

Así me he visto también yo. Lleno de información, accesible en la red, a partir de la cual intentaba aumentar mi sensación de control sobre los síntomas, atacar la inseguridad de los numerosos malestares que me acechaban en el trauma y postrauma. Pero desafiado, como todo ser humano, a re-educar las actitudes ante lo inevitable, ante la inseguridad propia de la incertidumbre.

Resulta fundamental, como confieso para mí mismo, dar mayor protagonismo al equilibrio entre lo cognitivo y lo afectivo, educando y desarrollando el manejo de lo emocional no solo por la vía de la validación, sino de la regulación mediante los valores y las actitudes fruto de la propia libertad.

En una palabra, la base fundamental de la educación para la incertidumbre es enseñar a pensar, a discernir, a caminar confiando, a significar de manera positiva –no ingenua–, a pesar de todo. Y estos son componentes afectivos, más que cognitivos. La educación es muy cognitiva, lo cual está bien, siempre y cuando no lo haga a expensas de lo afectivo.

En cierto sentido, se ha creado una dicotomía entre las humanidades y las ciencias, han emergido dos lenguajes distintos que se contraponen, y hay un desprecio de uno hacia el otro, incluso en el campo científico. Eso es un problema que nos desafía en el campo educativo. Pero confieso que, ante lo que podríamos llamar también "la moda de lo emocional", tenemos todavía pendiente la educación en valores, de la que hablamos aún poco.

Valores para vivir en la inseguridad, para tolerar la impotencia, la frustración, para poner confianza –en la ciencia, en uno mismo, en los que nos ayudan, en la humanidad, en Dios–, en medio de la incertidumbre. Y una clave fundamental es la responsabilidad con la que respondemos ante lo inevitable.

Efectos de la pandemia de COVID-19 sobre variables de evolución materna y perinatal: Revisión sistemática y metanálisis

Francisco Pérez B[1], Gabriel Cavada Ch.[2]

Effects of the COVID-19 Pandemic on Maternal and Perinatal Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis

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.

Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, O'Brien P, Morris E, Draycott T, Thangaratinam S, Le Doare K, Ladhani S, von Dadelszen P, Magee L, Khalil A. Effects of the COVID-19 Pandemic on Maternal and Perinatal Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis.Lancet Glob Health. 2021 Jun; 9(6): e759-e772.

La pandemia por COVID-19, ha generado una serie de efectos colaterales más allá del impacto directo sobre la morbimortalidad propias de la enfermedad. Se estima que la interrupción de los servicios médicos, los confinamientos y el estrés también pueden haber afectado a las mujeres embarazadas y sus hijos. Hay estudios que han mostrado efectos sobre el parto de pre-término. Este artículo de revisión ha sido ampliamente citado en la literatura ya que analiza estos efectos colaterales sobre la salud materna, fetal y neonatal.

En este estudio se identificaron mediante búsquedas en MEDLINE y Embase, todos los artículos publicados entre enero de 2020 y enero de 2021, considerando comunicaciones breves, estudios de casos y controles, cohortes, etc, donde se realizó una comparación de variables cómo la mortalidad perinatal, mortalidad materna, complicaciones durante la gestación y evolución neonatal antes y después de la pandemia por Sars-Cov19. El estudio posee un desarrollado análisis estadístico que incluyo modelos de efectos aleatorios y valoración de Odds Ratio (OR).

Dentro de los resultados más destacados, se comprobaron aumentos significativos en los índices de nacimientos de niños muertos (OR global de 1.28 [IC 95%]: 1.07 a 1.54] y de mortalidad materna (OR global de 1.37. La incidencia de parto de pretérmino (antes de la semana 37 de la gestación) no se modificó de manera significativa (OR global de 0.94). Los puntajes promedio en la Escala de Edinburgh Postnatal Depression Scale fueron más altos, es decir menor salud mental, durante la pandemia, en comparación con el período previo a la pandemia. No hubo un efecto significativo sobre otras variables como la incidencia de diabetes materna gestacional; hipertensión del embarazo, mortalidad neonatal, bajo peso al nacer (< 2500 g); necesidad de internación en unidades de cuidados intensivos neonatales.

Los resultados de esta investigación revelaron una evolución clínica global materna y fetal más desfavorable durante la pandemia de COVID-19, en comparación con el período previo a la pandemia. Se registraron incidencias aumentadas de muertes maternas y depresión materna.

Análisis Estadístico

El artículo plantea como metodología de análisis una revisión sistemática de la

literatura y un consiguiente meta-análisis. Explicita claramente las fechas de búsqueda y los criterios de selección de los artículos (aunque en el artículo se habla someramente, pero el mismo artículo refiere a detalles vía "online"). Los artículos analizados, definen muy claramente las respuestas que se van a analizar: mortalidad perinatal y materna, comorbilidades maternas y otras que se pueden leer en el quinto párrafo de métodos. La cantidad de artículos analizados es bastante suficiente como para tener resultados precisos. Los artículos además son homogeneizados de acuerdo a escalas de calidad. Las variables categóricas y continuas están analizadas correctamente. En todos los "forest plot", se señala los resultados del test de homogeneidad, lo que garantiza que las muestras de cada artículo son comparables, y, dicho "forest plot" permite leer con facilidad los ORs asociados a los eventos evaluados en relación al período pre y post pandémico. El artículo es de excelente calidad metodológica y entrega muy buen nivel de evidencia.

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 pié de la página del título debe indicarse el recuento de palabras, contadas desde el comienzo de la Introducción hasta el término de la Discusión, excluyendo las páginas del Título, Resumen, Agradecimientos, Referencias, Tablas y Figuras
   En este conteo los "Artículos de Investigación" no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los "Artículos de Revisión" 3.500 palabras. Los "Casos Clínicos" no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2 tablas y figuras y no más de 20 referencias. Las "Cartas al Editor" no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 tabla o figura.
   El trabajo debe enviarse por vía electrónica a los siguientes correos: fperez@inta.uchile.cl y revendodiab@soched.cl en archivos independientes manuscrito, tablas, figuras y guía de recomendaciones para los autores con sus respectivas firmas.
2. Los "Artículos de Investigación" deben estar constituidos por las secciones tituladas "Introducción", "Sujetos y Métodos" o "Material y Métodos", según corresponda, "Resultados" y "Discusión". Otros tipos de artículos, como los "Casos Clínicos" y "Artículos de Revisión", "Artículos Especiales", "Comentarios", "Cartas al Editor", pueden estructurarse en otros formatos, los que deben ser aprobados por el Editor.
   Todos los artículos deben incluir un resumen en español de no más de 300 palabras. Es optativo agregar el resumen en inglés.

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

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

índices, especialmente si se trata de apellidos compuestos; cada identificación de autor debe completarse con un número arábico en ubicación de "superíndice" al final del nombre.

3) Nombre del o los Departamentos, Servicios e Instituciones de pertenencia de dicho autor en el tiempo de la realización del trabajo; señale con letras minúsculas en superíndice a los autores que no sean médicos para identificar su título profesional, grado de doctorado en ciencias (PhD) o la calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.

4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia o a quién solicitar separatas. Debe incluir número de fax y correo electrónico.

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

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

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

3.2 Resumen

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

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

3.3 Introducción

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

3.4 Sujetos y Material y Métodos

Describa el carácter de lo estudiado: personas, animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumental y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si se emplearon métodos establecidos y de uso frecuente (incluye métodos estadísticos), limítese 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, explicite 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
Exprese su agradecimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones substantivas a su trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían atribuir un apoyo o relación con los resultados del trabajo y sus conclusiones.

3.8 Referencias
Acote el número de referencias bibliográficas, idealmente a 40. Prefiera las que correspondan a trabajos originales publicados en revistas incluidas en el Index Medicus, National Library of Medicine, USA. Numere las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante numerales arábigos, colocados (como "superíndice") al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras, deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que dichas tablas o figuras sean citadas en el texto.
Cuando la cita incluye dos referencias seguidas, los números que las identifican se separaran por una coma; si son más de dos, también seguidas, se indica la primera y la última de la secuencia separadas con un guión.
Los resúmenes de presentaciones a congresos pueden ser citados como referencias sólo cuando hayan sido publicados en revistas de circulación amplia. Si se publicaron en "Libros de Resúmenes", pueden mencionarse en el texto, entre paréntesis, al final del párrafo correspondiente.
Se pueden incluir como referencias trabajos que estén aceptados por una revista, aunque no publicados; en este caso, se debe anotar la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la revista con la expresión "en prensa" o "aceptado para publicación", según corresponda. Los trabajos enviados a publicación, pero todavía no aceptados oficialmente, pueden ser citados en el texto (entre paréntesis) como "observaciones no publicadas" o "sometidas a publicación", pero no deben incorporarse entre las referencias.

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

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

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

Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue «*et al.*». Limite la puntuación a comas que separen los autoresentre 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 larevista y luego los números de la página inicial y final del artículo. Ejemplo: 11. Lam JE, Maragaño PL, Lépez BQ, Vásquez LN. Miocardiopatía hipocalcémica secundaria a hipoparatiroidismo postiroidectomia. 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, aténgase 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 megapixeles 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, explicite la ampliación usada y los métodos de tinción empleados.

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

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

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

3.11 Unidades de medida

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

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 Conflicto of Interest Reporting Form” disponible en la página web www.icmje.org, cuya versión en español se puede obtener en www.soched.cl. El formulario, en formato PDF, puede ser transferido a la computadora personal del autor (para lo cual se requiere una versión 8.0 del programa Abode Reader. Una vez completados los datos que se solicitan, cada Declaración debe adjuntarse al manuscrito en su formato impreso. El editor decidirá si procede poner estas declaraciones en conocimiento de los revisores externos.

Nueva sección

3.14 Comentario de literatura destacada

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

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

1. ◇ Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.

2. ◇ El texto está escrito usando espacios de 1,5 pts., letra Time New Roman, tamaño 12, en hojas tamaño carta, numeradas secuencialmente.

3. ◇ El Título del trabajo se presenta en idioma castellano e inglés.

4. ◇ Los autores son presentados por su nombre, apellido paterno y en algunos casos inicial del apellido materno. El autor responsable ha sido identificado, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

5. ◇ Se explicita el lugar de pertenencia de cada uno de los autores al tiempo en que se realizó el trabajo.

6. ◇ Se explicita la presencia o ausencia de situaciones que signifiquen conflicto de intereses. Si las hay se explican las razones involucradas.

7. ◇ Se explica la o las fuentes de financiamiento del trabajo.

8. ◇ Se ha respetado el límite máximo de palabras permitido por esta Revista: 2.500 palabras para los “Artículos de Investigación”; 1.500 palabras para los “Casos Clínicos”; 3.500 palabras para los “Artículos de Revisión”, 1.000 palabras para “Cartas al Editor”.

9. ◇ Se ha respetado el uso correcto de abreviaturas

10. ◇ Se han seleccionado de 3 a 5 palabras claves en español e inglés.

11. ◇ a) Incluye un Resumen de hasta 300 palabras, en castellano. b) Incluye traducción al inglés del Resumen (opcional).

12. ◇ Las citas bibliográficas, libros, revistas o información electrónica, se presentan de acuerdo al formato exigido por la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, el cual se explicita en las Instrucciones a los Autores.

13. ◇ Las referencias incluyen sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Estas referencias no incluyen trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas, publicados bajo la forma de libros de resúmenes.

14. ◇ a) Si este estudio comprometió a seres humanos o animales de experimentación, en “Sujetos y Métodos” se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas.
b) Se adjunta el certificado del Comité de Ética institucional que aprobó la ejecución del protocolo.

15. ◇ La escritura del trabajo fue organizada de acuerdo a las “Instrucciones a los Autores”.

16. ◇ Las Tablas y Figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción en imprenta.

17. ◇ Si se reproducen Tablas o Figuras tomadas de otras publicaciones, se adjunta autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.

18. ◇ Las fotografías de pacientes y las Figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas. Se adjunta el consentimiento informado de los pacientes o de su representante legal, para la publicación de fotografías que incluyan la cara.

19. ◇ Se indican números telefónicos, de fax y el correo electrónico del autor que mantendrá contacto con la Revista.

_____

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

Teléfono _____ *Fax:* _____ *E-mail* _____

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 Particippción" 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. Analísis e interpretación de los datos
f. Asesoría estadística
g. Redacción del manuscrito
h. Asesoría técnica o administrativa
i. Revisión crítica del manuscrito
j. Otras contribuciones (explicitar)
k. Aprobación de la versión final

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

Envío de manuscritos:

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

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Ácido desoxi-ribonucleico	*DNA*	*Hora*	*h*
Ácido ribonucléico	*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-embrionario	*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*	*mm3*
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 trascripción 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 Trasformación de Crecimiento	*TGF*	*Prolactina*	*Prl*
Factor de Necrosis Tumoral	*TNF*	*Promedio (término estadístico)*	*x*
Fosfatasas ácidas	*F Ac*	*Radioinmunoanálisis*	*RIA*

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Fosfatasas alcalinas	*F Al*	*Reacción de polimerasa en cadena*	*PCR*
Globulina Trasportadora de Corticosteroides	*CBG*	*Revoluciones por minuto*	*rpm*
Globulina Trasportadora de Hormonas Sexuales	*SHBG*	*Recién nacido*	*RN*
Globulina Trasportadora 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.