

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Editorial

Obesidad y diabetes tipo 2: Malos escenarios para el 2050
Francisco Pérez

Editorial

Obesity and type 2 diabetes: Bad scenarios for 2050
Francisco Pérez

Artículo Original

Comportamiento de la insulina plasmática y la respuesta metabólica después de un esfuerzo físico máximo en personas físicamente inactivas
Johnattan Cano M, Amanda Bentes S, Yanara Pavez E, Paola Rubilar S, Carolina Lavoz, Pamela Ehrenfeld, Viviana Sandoval, Sergio Martínez-Huenchullán.

Manifestaciones endocrinas asociadas a la inmunoterapia en pacientes con cáncer: Estudio de cohorte descriptivo
Andrea Orellana Toledo, Victoria Novik Assael, Pamela Narváez Valenzuela, Alejandro Acevedo Gaete, Jorge Miranda Madariaga, Francisco Dodds Berger, Ignacio Ruiz Carmona, Pablo Sanzana Ruiz, Rocio Soto Yaksic, Francisco Vega Stehr.

Efecto de 2-hidroxiestradiol sobre mediadores de la ruptura folicular vía ERK-1/2: Expresión del receptor de progesterona y la enzima ADAMTS en células de la granulosa humana
Soledad Henríquez, María José Valdivia, Ana Godoy, Alex Muñoz, Claudio Villarroel.

Original Articles

Plasma insulin behavior and metabolic response after a maximal effort in physically inactive individuals
Johnattan Cano M, Amanda Bentes S, Yanara Pavez E, Paola Rubilar S, Carolina Lavoz, Pamela Ehrenfeld, Viviana Sandoval, Sergio Martínez-Huenchullán.

Endocrine manifestations associated with immunotherapy in cancer patients: A descriptive cohort study
Andrea Orellana Toledo, Victoria Novik Assael, Pamela Narváez Valenzuela, Alejandro Acevedo Gaete, Jorge Miranda Madariaga, Francisco Dodds Berger, Ignacio Ruiz Carmona, Pablo Sanzana Ruiz, Rocio Soto Yaksic, Francisco Vega Stehr.

Effect of 2-hydroxyestradiol on mediators of follicular rupture via ERK-1/2: Expression of the progesterone receptor and the ADAMTS enzyme in human granulosa cells
Soledad Henríquez, María José Valdivia, Ana Godoy, Alex Muñoz, Claudio Villarroel.

Caso Clínico

Caso clínico de miopatía hipotiroidea
Daniel Erlj

Clinical Case

Hypothyroid myopathy: A case report
Daniel Erlj

Ética, Humanismo y Sociedad

Motivación y salud
José Carlos Bermejo

Ethics, Humanism and Society

Motivation and Health
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

Una intervención intensiva en el estilo de vida basada en alimentos integrales y vegetales mejora el control glicémico y reduce la medicación en personas con diabetes de tipo 2: Ensayo controlado aleatorio
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Comments Outstanding Literature

A wholefood, plantbased intensive lifestyle intervention improves glycaemic control and reduces medications in individuals with type 2 diabetes: A randomised controlled trial
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Política editorial

Editorial policy

Instrucciones a los autores

Instructions to authors

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 Av. Las Condes 9460 of. 703, Las Condes. Santiago, Chile.

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

Dirección Postal Revista SOCHED

Av. Las Condes 9460 of. 703
Las Condes, Santiago, Chile.
Teléfono: +56 2 2457 4342
Email: revendodiab@soched.cl

Producción

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

Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Secretaría

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.
 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 Zubirán, D.F. México.
 Dr. Juan Francisco Santibáñez Professor of Research Institute for Medical Research. University of Belgrade. Belgrado, Serbia.

Fundada el 4 de junio de 1958
Sociedad Filial de la Sociedad Médica de Santiago (Sociedad Chilena de Medicina Interna)



Directorio 2024-2026

Presidente

Dra. Claudia Campusano M.

Past Presidente

Dra. Francisca Ugarte P.

Vicepresidente

Dr. Fernando Munizaga C.

Secretario General

Dr. Francisco Guarda V.

Tesorero

Dr. Javier Vega V.

Directores

Dra. Maite Candia S.	Representante GES.
Dra. Alejandra Lanás M.	Representante Área Norte.
Dra. Claudia Godoy C.	Representante Pediatría.
Dr. José Miguel Domínguez R-T.	Representante Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Cecilia Pereira R.	Representante Área Occidente.
Dra. Claudia Munizaga M.	Representante Área Centro-Sur.
Dra. Paulina Ormazábal L.	Representante Ciencias Fundamentales.
Dra. Carolina Sepúlveda R.	Rep. Hospitales Institucionales y Clínicas Privadas.
Dra. Danisa Ivanovic-Zuvic S.	Representante Área Oriente.
Dra. Jocelyn Cortés R.	Representante Provincia No GES.

Invitado

Dr. Óscar Brito D. Representante Becados.

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

Comité Científico

Comité de Investigación
Comité de Ética
Comité de Socios
Comité de Docencia
Comité página web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaría de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.
Teléfono : +56 2 2457 4342
Av. Las Condes 9460 of. 703, Las Condes. Santiago, Chile.
Email: soched@soched.cl
www.soched.cl

Contenido

Editorial	45
Obesidad y diabetes tipo 2: Malos escenarios para el 2050 Francisco Pérez	
Artículo Original	46
Comportamiento de la insulina plasmática y la respuesta metabólica después de un esfuerzo físico máximo en personas físicamente inactivas Johnattan Cano M, Amanda Bentes S, Yanara Pavez E, Paola Rubilar S, Carolina Lavoz, Pamela Ehrenfeld, Viviana Sandoval, Sergio Martínez-Huenchullán.	
Manifestaciones endocrinas asociadas a la inmunoterapia en pacientes con cáncer: Estudio de cohorte descriptivo Andrea Orellana Toledo, Victoria Novik Assael, Pamela Narváez Valenzuela, Alejandro Acevedo Gaete, Jorge Miranda Madariaga, Francisco Dodds Berger, Ignacio Ruiz Carmona, Pablo Sanzana Ruiz, Rocio Soto Yaksic, Francisco Vega Stehr.	55
Efecto de 2-hidroxiestradiol sobre mediadores de la ruptura folicular vía ERK-1/2: Expresión del receptor de progesterona y la enzima ADAMTS en células de la granulosa humana Soledad Henríquez, María José Valdivia, Ana Godoy, Alex Muñoz, Claudio Villarroel.	61
Caso Clínico	68
Caso clínico de miopatía hipotiroidea Daniel Erlj	
Ética, Humanismo y Sociedad	70
Motivación y salud José Carlos Bermejo	
Comentario Literatura Destacada	72
Una intervención intensiva en el estilo de vida basada en alimentos integrales y vegetales mejora el control glicémico y reduce la medicación en personas con diabetes de tipo 2: Ensayo controlado aleatorio Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.	
Política editorial	74
Instrucciones a los autores	78

Content

Editorial	45
Obesity and type 2 diabetes: Bad scenarios for 2050 Francisco Pérez	
Original Articles	46
Plasma insulin behavior and metabolic response after a maximal effort in physically inactive individuals Johnattan Cano M, Amanda Bentes S, Yanara Pavez E, Paola Rubilar S, Carolina Lavoz, Pamela Ehrenfeld, Viviana Sandoval, Sergio Martínez-Huenchullán.	
Endocrine manifestations associated with immunotherapy in cancer patients: A descriptive cohort study Andrea Orellana Toledo, Victoria Novik Assael, Pamela Narváez Valenzuela, Alejandro Acevedo Gaete, Jorge Miranda Madariaga, Francisco Dodds Berger, Ignacio Ruiz Carmona, Pablo Sanzana Ruiz, Rocio Soto Yaksic, Francisco Vega Stehr.	55
Effect of 2-hydroxyestradiol on mediators of follicular rupture via ERK-1/2: Expression of the progesterone receptor and the ADAMTS enzyme in human granulosa cells Soledad Henríquez, María José Valdivia, Ana Godoy, Alex Muñoz, Claudio Villarroel.	61
Clinical Case	68
Hypothyroid myopathy: A case report Daniel Erlj	
Ethics, Humanism and Society	70
Motivation and Health José Carlos Bermejo	
Comments Outstanding Literature	72
A wholefood, plantbased intensive lifestyle intervention improves glycaemic control and reduces medications in individuals with type 2 diabetes: A randomised controlled trial Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.	
Editorial policy	74
Instructions to authors	78

Obesidad y diabetes tipo 2: Malos escenarios para el 2050

Obesity and type 2 diabetes: Bad scenarios for 2050

Hace pocos días, en el marco de la conmemoración del Día Mundial de la Obesidad (4 de marzo), se reunió la Comisión de Salud del Senado con diversos académicos del área para discutir los desafíos país en materia de obesidad y sus comorbilidades. Nuestro país se sitúa actualmente como el primer país con más obesidad y sobrepeso en Sudamérica y ocupa el segundo lugar después de México de acuerdo a las cifras de la OCDE.

La prevalencia de la obesidad y la diabetes mellitus (DM) ha seguido en constante aumento en todo el mundo. Ambas comparten un trasfondo genético muy similar y los factores de riesgo ambientales suelen solaparse. El crecimiento del tejido adiposo genera cambios metabólicos importantes como la relación con el eje cerebro-microbioma, resistencia a la insulina, disfunción mitocondrial, entre otros¹.

El estudio publicado por la Federación Mundial de la Obesidad indicó que ya en el curso de este año (2025), cerca de un 42% de nuestra población mayor de 20 años presenta obesidad, lo que deja al país con una proyección aún más negativa para el futuro. En el año 2050, Chile podría eventualmente ocupar el primer lugar en el mundo en términos de sobrepeso y obesidad. Dicho reporte también indica que un bajo porcentaje de los países a nivel mundial cuentan con un sistema de salud acorde a las demandas que produce esta sindemia y que impactan en sus principales comorbilidades como diabetes tipo 2, cáncer y accidentes cardiacos y cerebrovasculares entre otras.

El panorama futuro para el país es definitivamente preocupante y requiere de medidas urgentes. Chile ha mostrado un comportamiento pionero en varias políticas públicas (como la Ley 20.606 sobre etiquetado de alimentos y control de su publicidad) y de acuerdo a la visión de los expertos, su impacto real se verá en varios años más, lo que implica retomar ideas que ya han estado en el foco de discusión, como el impuesto a las bebidas azucaradas y altas en grasas, a los alimentos ultra-procesados, aplicar mayores restricciones a la comercialización de alimentos a niños (as) en los entornos escolares, subsidios a los alimentos saludables e incentivos en las escuelas para la promoción de la actividad física.

Dicho informe estima que la obesidad superior a los 35 kg/m², ha aumentado en un 150% en las últimas dos décadas y dicha cifra es consistente con el aumento progresivo de todas las comorbilidades asociadas a esta patología.

Dr. Francisco Pérez B.
Editor científico

1. Kloock S, Ziegler C, Dischinger U. Obesity and its comorbidities, current treatment options and future perspectives: Challenging bariatric surgery? *Pharmacology & Therapeutics*. 2023; 251: 108549.

ARTÍCULO ORIGINAL

Comportamiento de la insulina plasmática y la respuesta metabólica después de un esfuerzo físico máximo en personas físicamente inactivas

Johnattan Cano M.¹ ORCID: 0000-0003-4654-6335

Amanda Bentes S.² ORCID: 0000-0001-5117-237X

Yanara Pavez E.³ ORCID: 0009-0002-3693-9418

Paola Rubilar S.³ ORCID: 0009-0007-7100-004X

Carolina Lavoz² ORCID: 0000-0003-2606-2974

Pamela Ehrenfeld² ORCID: 0000-0002-2519-757

Viviana Sandoval^{4,*} ORCID: 0000-0001-6874-4434

Sergio Martínez-Huenchullán^{1,*} ORCID: 0000-0002-6336-5571

Plasma insulin behavior and metabolic response after a maximal effort in physically inactive individuals

RESUMEN

Introducción: La inactividad física, definida como realizar menos de 150 minutos de actividad física moderada o 75 minutos de actividad vigorosa por semana, se asocia con enfermedades cardiometabólicas. El ejercicio usualmente promueve disminuciones en la insulina circulante en individuos sanos después del ejercicio. Sin embargo, estudios recientes sugieren que esta respuesta puede depender del tipo e intensidad del ejercicio. Por tanto, este estudio buscó comparar el fenotipo y perfil metabólico de adultos jóvenes físicamente inactivos que presentaron respuestas insulínicas divergentes (aumento o disminución) tras una prueba de esfuerzo máximo. **Material y Métodos:** Este estudio cuasi-experimental incluyó a participantes físicamente inactivos de entre 18 y 30 años, divididos según su respuesta de insulina plasmática post-ejercicio (aumento o disminución). Se evaluaron medidas antropométricas, composición corporal y marcadores metabólicos (e.g., glucosa, HOMA-IR). Los participantes realizaron una prueba de esfuerzo máximo en cicloergómetro hasta la fatiga, con medidas fisiológicas y bioquímicas antes y después del ejercicio. **Resultados:** De los 21 participantes, aquellos con aumento en la insulina post-ejercicio presentaron menor peso corporal, IMC y circunferencia cintura-cadera en comparación con quienes disminuyeron sus niveles de insulina ($p < 0,05$). No se observaron diferencias en la respuesta cardiorrespiratoria o percepción de esfuerzo entre los grupos. El aumento de la insulina post-ejercicio se asoció con niveles más altos de glucosa e índice HOMA-IR, sugiriendo mayor resistencia a la insulina sistémica ($p < 0,05$). **Conclusión:** En individuos físicamente inactivos, la respuesta de la insulina al ejercicio máximo varía y se asocia con características fenotípicas y metabólicas

¹Carrera de Kinesiología, Facultad de Odontología y Ciencias de la Rehabilitación, Universidad San Sebastián. Valdivia, Chile.

²Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

³Carrera de Tecnología Médica, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián. Valdivia, Chile.

⁴Carrera de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias para el Cuidado de la Salud, Universidad San Sebastián. Valdivia, Chile.

*Correspondencia: Viviana Sandoval / viviana.sandoval@uss.cl
Sergio Martínez-Huenchullán / sergio.martinez@uss.cl
General Lagos 1163, Valdivia, Chile.

Financiamiento: Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED 2023-01).

Recibido: 28-11-2024.

Aceptado: 20-01-2025.

específicas. Esta variabilidad en la respuesta insulínica destaca la influencia de la composición corporal y el estado metabólico en la adaptación al ejercicio, por lo que estudios futuros deberían explorar los mecanismos detrás de estas asociaciones.

Palabras clave: Ejercicio; Fatiga; Insulina.

ABSTRACT

Introduction: Physical inactivity, defined as performing less than 150 minutes of moderate or 75 minutes of vigorous physical activity per week, is associated with cardiometabolic diseases. Exercise typically promotes reductions in circulating insulin levels in healthy individuals post-exercise. However, recent studies suggest that this response may depend on the type and intensity of exercise. Therefore, this study aimed to compare the phenotype and metabolic profile of physically inactive young adults with divergent insulin responses (increase or decrease) following a maximal exercise test. **Materials and Methods:** This quasi-experimental study included physically inactive participants aged 18–30, divided according to their post-exercise plasma insulin response (increase or decrease). Anthropometric measurements, body composition, and metabolic markers (e.g., glucose, HOMA-IR) were assessed. Participants performed a maximal effort test on a cycle ergometer to fatigue, with physiological and biochemical measurements taken pre- and post-exercise. **Results:** Of the 21 participants, those with increased post-exercise insulin had significantly lower body weight, BMI, and waist-to-hip ratio compared to those who showed decreased insulin levels ($p < 0.05$). No differences were observed in the cardiorespiratory response or perceived exertion between groups. Increased post-exercise insulin was associated with higher glucose levels and HOMA-IR, suggesting greater systemic insulin resistance ($p < 0.05$). **Conclusion:** In physically inactive individuals, the insulin response to maximal exercise varies and is associated with specific phenotypic and metabolic characteristics. This variability in insulin response highlights the influence of body composition and metabolic status on adaptation to exercise, suggesting that future studies should explore the mechanisms behind these associations.

Keywords: Exercise; Fatigue; Insulin.

INTRODUCCIÓN

La inactividad física se define como el no alcanzar los niveles de actividad espontánea mínimos para mantener una vida saludable. En tal sentido, este parámetro está definido por la Organización Mundial de la Salud como la realización de menos de 150 minutos/semana de actividad física de intensidad moderada y/o menos de 75 minutos/semana de actividad física vigorosa¹. Por tanto, la mantención de una vida físicamente inactiva se asocia con un mayor riesgo de desarrollar una gama de enfermedades cardiorrespiratorias y metabólicas, entre las cuales destacan la hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2^{2,3}.

En particular, la función de la insulina ha sido ampliamente estudiada tanto en situaciones de normalidad como disfunción respecto a su respuesta tras la realización de ejercicio

físico⁴. Es así como se ha descrito que, en situaciones de normalidad, el ejercicio tanto de manera aguda⁵ como crónica⁶ provoca disminuciones de las concentraciones de insulina circulante en humanos, esto a modo de favorecer la utilización de macronutrientes por el músculo esquelético ante la realización de ejercicio⁴. Esto se ha extrapolado a poblaciones con disfunciones metabólicas, tales como resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo II, en donde se ha descrito que el ejercicio tiene la capacidad de regular los niveles glicémicos en humanos⁷ tanto por vías dependientes de insulina⁸ como independientes⁹ (i.e. traslocación de receptores GLUT4 a la membrana plasmática del músculo esquelético).

Sin embargo, en el último tiempo se ha cuestionado estos conceptos respecto al comportamiento de la insulina plasmática al realizar ejercicio. Es así como, recientemente,

ARTÍCULO ORIGINAL

Steenberg, et al. describieron que en personas normopeso y moderadamente entrenadas, la realización de un ejercicio localizado en extensores de rodilla hasta la fatiga generó una reducción de la captación de glucosa en un 18%, lo cual fue relacionado a una disminución en un 37% de la captación de glucosa estimulada por insulina en los músculos no ejercitados¹⁰. De lo anterior se desprende que el aumento o disminución de la sensibilidad a insulina derivada a ejercicio dependería de la interacción entre los músculos reclutados y los que están en reposo, complejizando la interpretación de resultados en este ámbito.

Además, se ha incorporado el concepto de que el ejercicio de alta intensidad o hasta la fatiga en personas físicamente inactivas provocaría inflamación muscular, lo cual también atentaría contra la respuesta insulínica al ejercicio¹¹. Por tanto, se desconoce si la respuesta de la insulina plasmática frente a la realización de un ejercicio físico máximo es homogénea en personas físicamente inactivas, y si esta respuesta depende de algunos factores fenotípicos de las personas. En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo comparar el fenotipo y función metabólica de personas que tuvieron comportamientos insulínicos disímiles tras una prueba de esfuerzo máximo en adultos jóvenes físicamente inactivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y consideraciones éticas

Este es un estudio cuasi-experimental, de comparación pre-post en donde el resultado primario fue comparar las respuestas metabólicas entre personas que aumentaron sus niveles plasmáticos de insulina tras un esfuerzo físico máximo versus los que desarrollaron un descenso en las concentraciones circulantes de esta proteína. Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Los Ríos (código 222/2022) y todos los participantes leyeron y firmaron un consentimiento informado antes de participar del estudio. Este estudio está registrado en Clinicaltrial.gov (NCT06680713).

Participantes

Fueron incluidos personas entre 18 y 30 años, quienes eran físicamente inactivos (realizaban menos de 150 minutos/semana de actividad física moderada y/o 75 minutos/semana de actividad física vigorosa) y no tenían contraindicaciones médicas para realizar actividad física. No fueron consideradas personas que estuviesen consumiendo medicamentos que influenciaran los niveles de glicemia o insulina sanguínea y/o que tuvieran efectos antiinflamatorios. Dado que este estudio forma parte de un proyecto de mayor alcance (Single Maximal Exercise Session and the Metabolic Response of Physically Inactive Young Adults (EASY-Study)), el cálculo del tamaño muestral se realizó considerando los siguientes

parámetros: una potencia del 95%, un valor alfa de 0,05, una diferencia de promedios pre y post intervención del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) de 50 pg/ml (100 vs 150 pg/ml), con una desviación estándar para ambos grupos de 50 pg/ml^{12,13}. Con dichos datos, el tamaño muestral es de 16 participantes, y considerando un 20% de drop-off, el tamaño final es de 20 participantes, en donde el reclutamiento fue por conveniencia.

Mediciones fenotípicas y prueba de esfuerzo máxima

La antropometría de los participantes fue valorada mediante el peso, talla, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura y el cálculo de los índices de cintura-cadera y cintura-estatura. El porcentaje de masa adiposa y muscular según el peso corporal fue valorado a través de bioimpedancia (InBody® 270). El nivel de actividad física se valoró mediante el cuestionario International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), el cual está validado en población nacional¹⁴. Después de 5 minutos de reposo en sedente, se valoró la frecuencia cardíaca (FC) a través de una banda cardíaca Polar® H10, la presión arterial (PA) con un esfigmomanómetro (OMRON®), saturación de oxígeno (SatO₂, Nonin® Onyx Vantage) y la sensación subjetiva de esfuerzo (SSE) según la escala de Borg original¹⁵. Complementariamente, se valoró la oximetría muscular (SmO₂) mediante la ubicación de un oxímetro inalámbrico (Moxy® 5), el cual fue ubicado en el vientre muscular del vasto lateral del cuádriceps derecho. La prueba de esfuerzo máximo consistió en una prueba de carga incremental en cicloergómetro o bicicleta estática, en el cual se elevó la carga de pedaleo en 30W cada 3 minutos, partiendo de una carga inicial de 30W hasta llegar al punto de fatiga, manteniendo una cadencia de pedaleo de 60 revoluciones por minuto (RPM). Durante la realización de la prueba se monitoreó cada minuto la FC, SatO₂, SmO₂ y SSE, mientras que la PA se midió al final de la prueba de esfuerzo (Figura 1). Los criterios de finalización de la prueba de esfuerzo fueron los siguientes: utilización de un 85% de la FC máxima o más, PA mayores a 180/100 mmHg, una SSE igual o mayor a 17 sobre 20, y/o la fatiga voluntaria o incapacidad de mantener la cadencia de pedaleo¹⁶. Inmediatamente posterior a la prueba, se midió la FC, PA, SatO₂, SmO₂ y SSE.

Exámenes de laboratorio

Previo a la realización de la prueba, a través de punción digital con lanceta estéril se valoró el nivel de lactato sanguíneo utilizando una tira reactiva específica para este fin y el aparato AccuTrend Plus®. Además, se tomó una muestra de sangre venosa desde la vena ante cubital en un tubo de 2 ml con EDTA y otro tubo sin anticoagulante (con gel separador) para la posterior medición plasmática

del factor de crecimientos de fibroblastos 21 (FGF21) con un kit ELISA específico para aquello (RayBio® catálogo ELH-FGF21) y exámenes bioquímicos como glicemia, insulinemia y el cálculo del índice HOMA-IR, exámenes que fueron realizados en el Laboratorio Clínico de la Universidad Austral de Chile. Inmediatamente posterior a la realización de la prueba, se tomaron nuevas muestras de sangre venosa, además de una nueva valoración de los niveles de lactato sanguíneo post ejercicio. Se escogió este método debido a que las concentraciones de lactato son altamente dinámicas después del cese de ejercicio, en donde después de 4 minutos se ha descrito que sus concentraciones caen cerca de un 50% en personas sanas¹⁷.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron resumidas en términos de medias y desviación estándar, mientras que las cualitativas en frecuencias absolutas. Para comprobar la normalidad de la distribución de los datos se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre los valores pre y post entrenamiento de las variables de interés se realizaron con la prueba de Wilcoxon. Para todos los análisis se consideró un valor p menor a 0,05 como estadísticamente significativo y se utilizaron los softwares SPSS versión 20 y GraphPad versión 8.

RESULTADOS

21 voluntarios completaron el estudio de forma satisfactoria, en donde solo uno de ellos refirió náuseas al final del ejercicio, sensación que se reguló espontáneamente después de 5 minutos. En la figura 2 se representa la variabilidad interindividual del comportamiento de la insulina plasmática antes y después de la prueba en cicloergómetro hasta la fatiga. En la tabla 1 se describen las características generales de la muestra las cuales fueron agrupadas según mostraron ascensos o descensos de insulina posterior al ejercicio. Aquí, se observó que las personas que aumentaron su insulina plasmática tenían un peso, índice de masa corporal, circunferencias de cintura y cadera significativamente menores que sus pares (todos $p < 0,05$). En términos de la respuesta cardiorrespiratoria y la percepción de esfuerzo frente al ejercicio no se observaron diferencias entre ambos grupos (Tabla 2; $p > 0,05$). Sin embargo, en términos de marcadores metabólicos, las personas que tuvieron ascensos insulínicos post-ejercicio evidenciaron mayores niveles de glicemia y del índice HOMA-IR, sugerente al desarrollo de un aumento de la resistencia a la insulina sistémica (todos $p < 0,05$; Tabla 3 y figura 3).

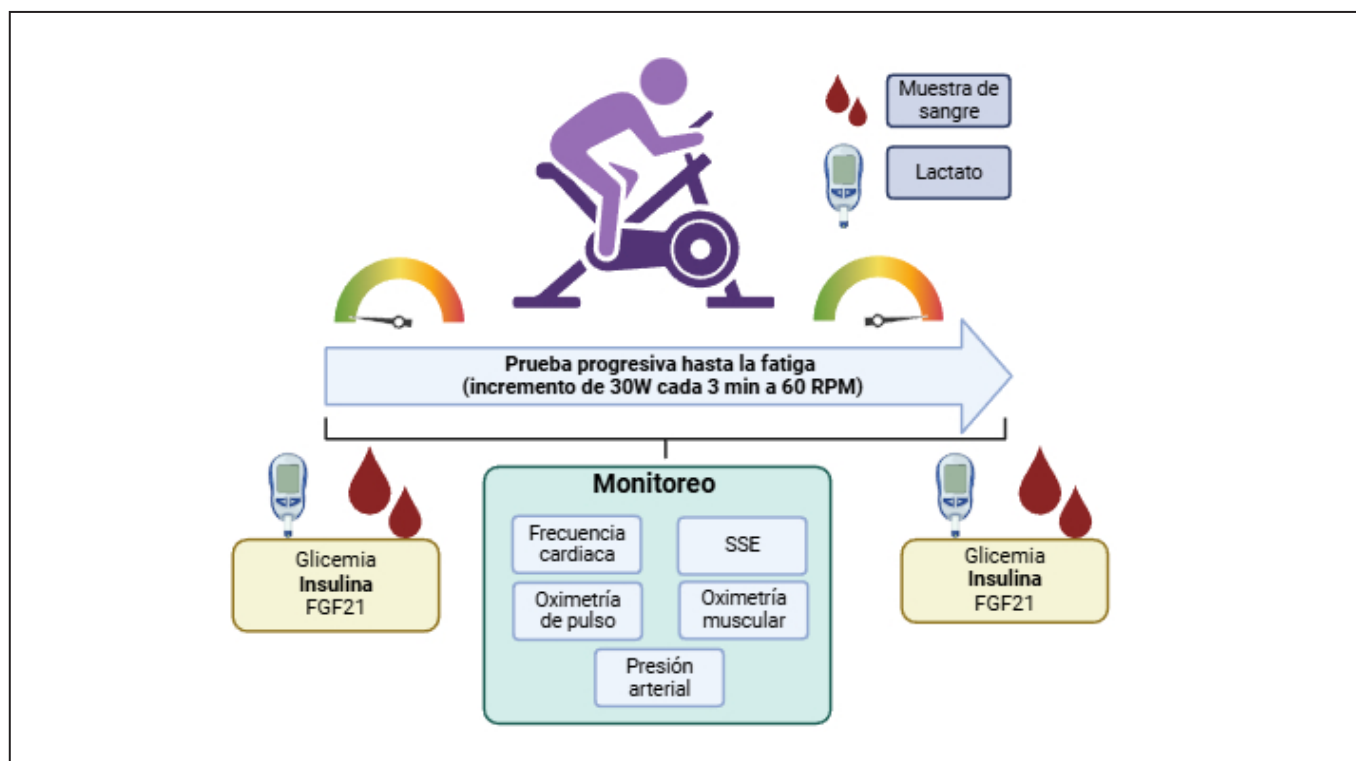


Figura 1: Diseño del estudio. SSE: Sensación subjetiva de esfuerzo; FGF21: factor de crecimiento de fibroblastos 21. Esta figura fue creada en Biorender.com

ARTÍCULO ORIGINAL

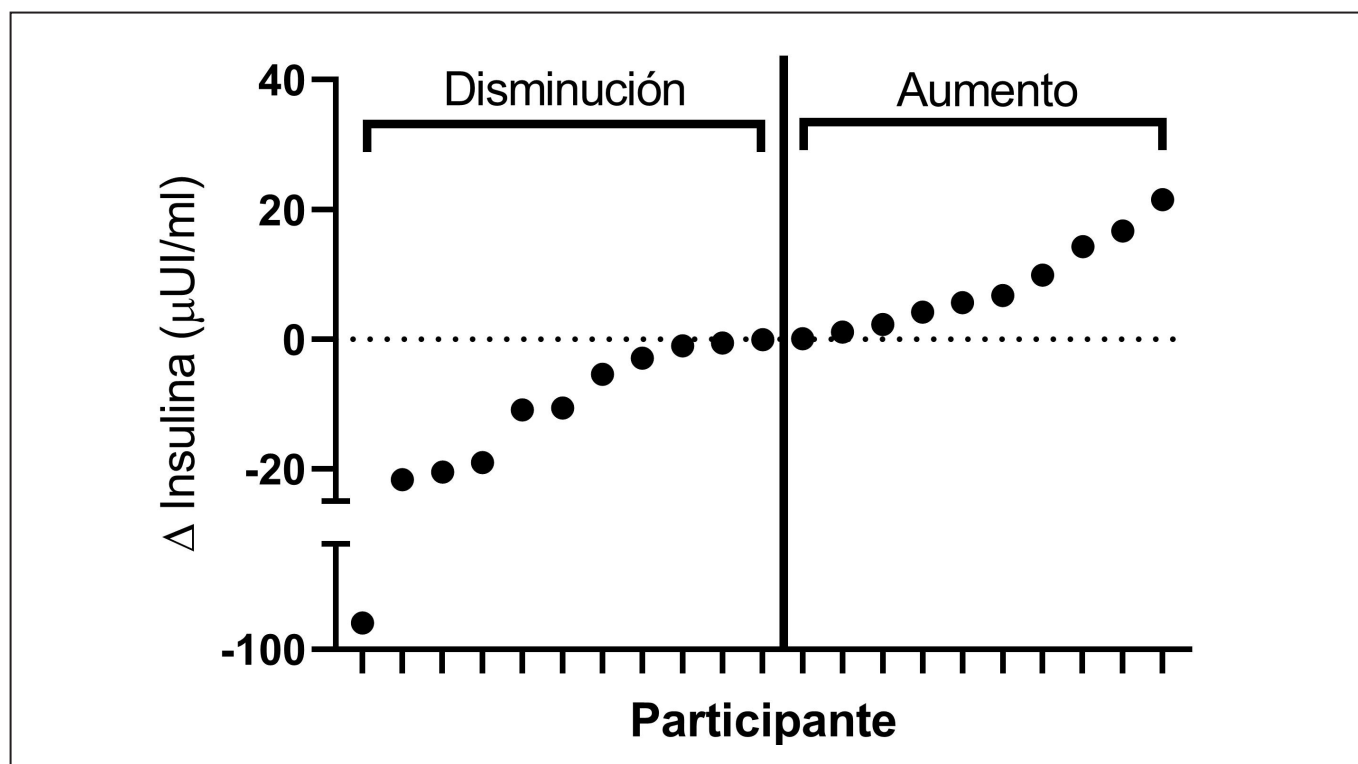


Figura 2: Comportamiento interindividual de las concentraciones de insulina entre los valores pre y post ejercicio.

Tabla 1. Características generales de la muestra según cambio en insulina plasmática post-ejercicio.

Parámetro	Descenso (n=11)	Ascenso (n=10)	Todos (n=21)
Sexo (F/M)	18/3	--	--
Edad (años)	25,3 ± 2,5	23,9 ± 1,1	24,6 ± 2,1
Peso (kg)	76,1 ± 12,0	63,7 ± 9,9*	70,2 ± 12,5
Estatura (cm)	161 ± 7	161 ± 8	163 ± 7
Circunferencia de cintura (cm)	84 ± 10	75 ± 8*	80 ± 10
Circunferencia de cadera (cm)	109 ± 8	100 ± 7*	104 ± 8
Índice cintura-cadera	0,77 ± 0,07	0,75 ± 0,05	0,76 ± 0,06
Índice cintura-estatura	0,51 ± 0,07	0,47 ± 0,05	0,49 ± 0,06
Masa adiposa (% peso corporal)	37,2 ± 10,0	31,7 ± 7,7	34,5 ± 9,1
Masa muscular (% peso corporal)	34,7 ± 6,0	37,4 ± 4,5	36,0 ± 5,4
IPAQ (METs*min*semana)	911 ± 1186	807 ± 684	861 ± 958
Horas sentado (n)	5 ± 1	6 ± 3	6 ± 2

Abreviaciones: IMC: índice de masa corporal; IPAQ: international physical activity questionnaire

Tabla 2. Parámetros cardiorrespiratorios y de esfuerzo según cambio en insulina plasmática post-ejercicio.

Parámetro	Descenso (n=11)	Ascenso (n=10)	Todos (n=21)
Tiempo total de ejercicio (min)	11 ± 2	11 ± 2	11 ± 2
PAS basal (mmHg)	118 ± 11	121 ± 13	120 ± 12
PAS post-ejercicio (mmHg)	128 ± 13	124 ± 12	126 ± 12
PAD basal (mmHg)	80 ± 6	81 ± 8	81 ± 6
PAD post-ejercicio (mmHg)	81 ± 5	81 ± 7	81 ± 6
FC basal (lat/min)	84 ± 12	83 ± 13	83 ± 12
FC post-ejercicio (lat/min)	181 ± 14	185 ± 6	183 ± 12
FC de reserva utilizada (%)	88 ± 11	89 ± 8	89 ± 9
SatO ₂ basal (%)	99 ± 1	99 ± 1	99 ± 1
SatO ₂ post-ejercicio (%)	98 ± 1	99 ± 1	99 ± 1
SmO ₂ basal (%)	51 ± 15	49 ± 13	50 ± 14
SmO ₂ post-ejercicio (%)	53 ± 17	48 ± 12	50 ± 13
SSE basal (puntos)	6 ± 0	6 ± 1	6 ± 1
SSE post-ejercicio (puntos)	16 ± 3	16 ± 2	16 ± 3

Abreviaciones: PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FC: frecuencia cardiaca; SatO₂: saturación parcial de oxígeno; SmO₂: saturación muscular de oxígeno; SSE: sensación subjetiva de esfuerzo.

Tabla 3. Marcadores metabólicos según cambio en insulina plasmática post-ejercicio.

Parámetro	Descenso (n=11)	Ascenso (n=10)	Todos (n=21)
Lactato basal (mmol/L)	1,6 ± 0,9	1,3 ± 0,8	1,4 ± 0,9
Lactato post-ejercicio (mmol/L)	8,5 ± 2,7	10,1 ± 3,2	9,3 ± 3,0
Δ lactato (mmol/L)	6,9 ± 2,3	8,8 ± 3,1	7,8 ± 2,8
FGF21 basal (pg/ml)	335 ± 406	364 ± 475	349 ± 429
FGF21 post-ejercicio (pg/ml)	401 ± 583	372 ± 486	387 ± 526
Δ FGF21 (pg/ml)	66 ± 222	8 ± 52	38 ± 163
Glicemia post-ejercicio (mg/dl)	87 ± 9	99 ± 15*	93 ± 14
Δ glicemia (mg/dl)	-7 ± 17	12 ± 15*	3 ± 18
Insulina post-ejercicio (μUI/ml)	12 ± 5	20 ± 11	16 ± 9
Δ insulina (μUI/ml)	-16 ± 23	8 ± 7*	-4 ± 21
HOMA -IR post-ejercicio	2,6 ± 1,0	5,0 ± 2,9*	3,7 ± 2,4
Δ HOMA-IR	-4,4 ± 7,7	2,5 ± 2,5*	-1,1 ± 6,7

Abreviaciones: Δ: diferencia entre valores basales y post-ejercicio; FGF21: factor de crecimiento de fibroblastos 21; HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance.

ARTÍCULO ORIGINAL

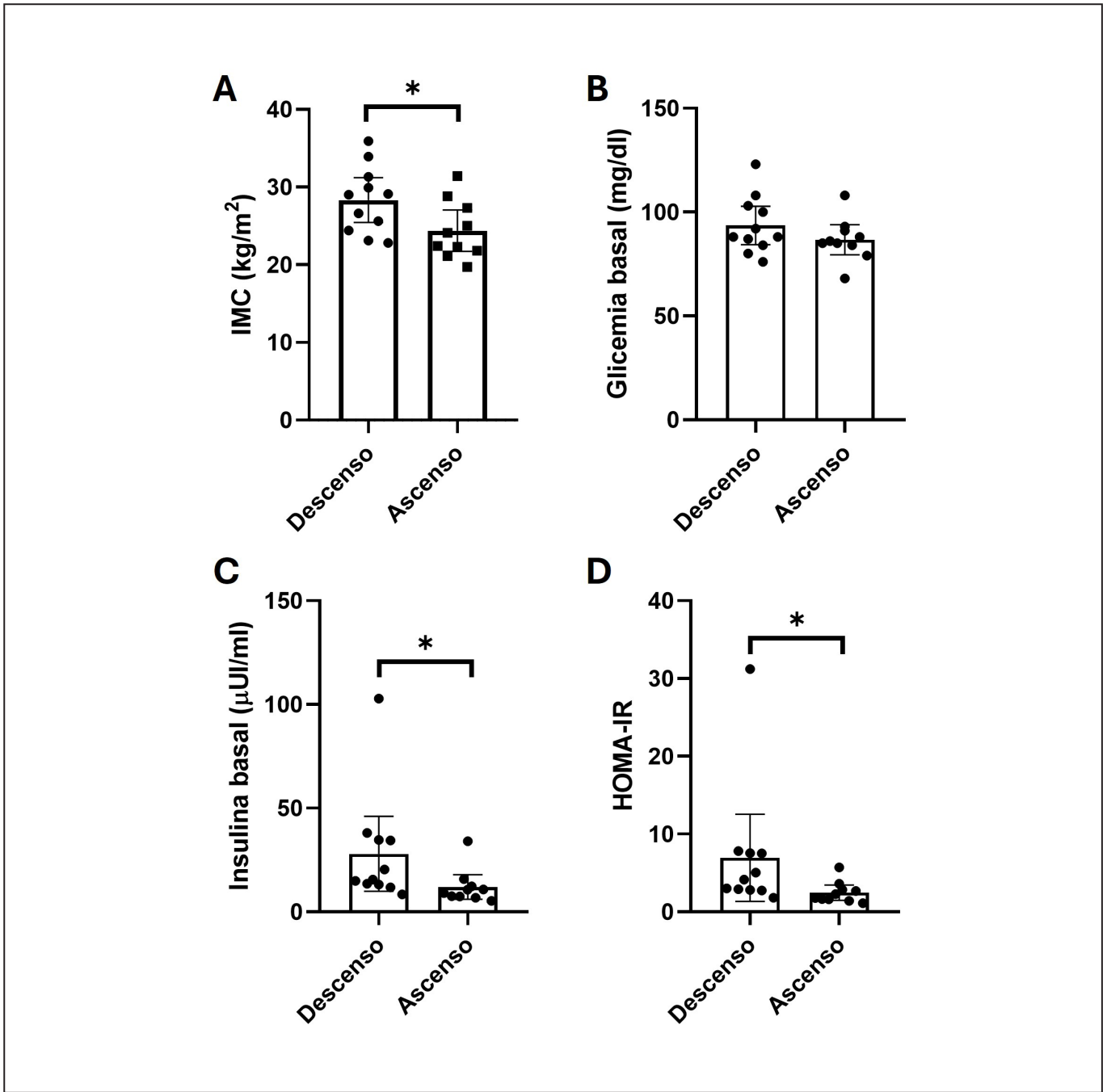


Figura 3: Diferencias entre las personas que mostraron descensos y ascensos de los niveles circulantes de insulina posterior al ejercicio físico. A) Índice de masa corporal (IMC); B) glicemia basal; C) insulina basal; d) HOMA-IR basal. Las barras indican el promedio y las barras de error el intervalo de confianza al 95%. *: indica diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo por objetivo comparar el fenotipo y función metabólica de personas que tuvieron comportamientos insulínicos disímiles tras una prueba de esfuerzo máximo en adultos jóvenes físicamente inactivos. Como resultados principales se observó que, en este grupo de adultos jóvenes físicamente inactivos, las personas que desarrollaron aumentos en la insulina plasmática tenían tanto un fenotipo como un perfil metabólico más adecuado respecto a los pares que desarrollaron un descenso de la insulina plasmática.

Tradicionalmente, se ha descrito que uno de los principales efectos del ejercicio físico sobre la insulina plasmática es su disminución, tanto durante la ejecución de este como durante las 48 horas posteriores, esto derivado a un efecto insulino-sensibilizador del ejercicio sobre el músculo esquelético^{4,18}. Al respecto, nosotros en un estudio clínico previo observamos que una sesión de 30 minutos de ejercicio de intensidad moderada redujo de forma significativa los niveles plasmáticos de insulina en personas físicamente inactivas¹⁹, resultados que otros grupos también han descrito²⁰. Sin embargo, cuando la intensidad del esfuerzo físico es más elevada, esta respuesta deja de ser la misma. Es así como en un estudio reciente Steenberg et al. en un grupo de personas adultas sanas observaron que, tras la realización de un ejercicio localizado en extensores de rodilla hasta la fatiga, la captación de glucosa sistémica disminuyó un 18%, lo cual se asoció a una disminución en un 37% en la captación de glucosa estimulada por insulina en los músculos no ejercitados¹⁰. Esto sugiere que como respuesta a ejercicios de alta intensidad o hasta la fatiga, es esperable observar cierto nivel de resistencia a la insulina en los músculos no ejercitados²¹. Concordante con esto, se ha descrito que en personas físicamente desentrenadas tras la realización de un ejercicio en treadmill hasta la fatiga, se observaron peaks de insulina más altos durante los primeros 10 minutos de un clamp hyperglucémico respecto a las mediciones realizadas sin haber realizado ejercicio previamente¹⁷. Lo anterior, hace suponer que las elevaciones de insulina tras un esfuerzo físico intenso hasta la fatiga podrían ser fisiológicos, ante lo cual una posible explicación es la liberación de catecolaminas ante este tipo de esfuerzos, proteínas que a su vez inducen resistencia a la insulina en humanos²². Esta posible respuesta fisiológica, es acorde al fenotipo y estado metabólico de las personas que desarrollaron elevaciones de insulina circulante en este estudio, quienes tenían menores niveles de obesidad central, insulina basal y elevaciones de glicemia circulante. Lo último podría ser interpretado como una mayor disponibilidad de carbohidratos para su utilización a nivel del músculo esquelético durante la realización de ejercicio.

Por tanto, se podría considerar que elevaciones insulínicas tras un esfuerzo intenso hasta la fatiga podrían asociarse a una respuesta fisiológica, sobre todo cuando el esfuerzo realizado es enfocado en ciertos grupos musculares y no constituye un esfuerzo musculoesquelético generalizado.

Como limitaciones, podemos destacar que la muestra estuvo compuesta mayoritariamente por mujeres, lo cual podría dificultar la extrapolación de estos resultados. Además, no controlamos la alimentación de los participantes de manera previa, indicándoles solamente que no comieran algo distinto a lo usual. Además, el no tener los valores de los exámenes de laboratorio en condiciones de ayuno dificulta la detección de potenciales disfunciones metabólicas de base no diagnosticadas en los participantes.

Como conclusión, en nuestra muestra observamos que el comportamiento insulínico tras la realización de un esfuerzo físico hasta la fatiga en personas físicamente inactivas es disímil, y que estas diferencias estarían asociadas a discrepancias en medidas fenotípicas y metabólicas. Esto sugiere que las adaptaciones fisiológicas al esfuerzo físico, incluso máximo, también estarían impactadas por alteraciones en la composición corporal y metabolismo, por lo que futuros estudios debieran enfocarse en investigar posibles mecanismos detrás de estas asociaciones.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración del Prof. Ernesto Carreaux y el equipo del Laboratorio Clínico de la Universidad Austral de Chile (LABOCLIN), por la realización de los exámenes de laboratorio descritos en este reporte.

REFERENCIAS

1. OMS. *Physical Inactivity 2022*. Available from: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3416>.
2. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(1): 69-84.
3. Pedersen BK. The disease of physical inactivity and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *The Journal of Physiology*. 2009; 587(23): 5559-5568.
4. Richter EA, Sylow L, Hargreaves M. Interactions between insulin and exercise. *Biochem J*. 2021; 478(21): 3827-3846.
5. Frampton J, Cobbold B, Nozdrin M, Oo HTH, Wilson H, Murphy KG, et al. The Effect of a Single Bout of Continuous Aerobic Exercise on Glucose, Insulin and Glucagon Concentrations Compared to Resting Conditions in Healthy Adults: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Sports Med*. 2021; 51(9): 1949-1966.
6. Silva FM, Duarte-Mendes P, Teixeira AM, Soares CM, Ferreira JP. The effects of combined exercise training on glucose metabolism and inflammatory markers in sedentary adults: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 1936.
7. Way KL, Hackett DA, Baker MK, Johnson NA. The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*. 2016; 40(4): 253-271.
8. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4

ARTÍCULO ORIGINAL

- content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53(2): 294-305.
9. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ*. 2014; 38(4): 308-314.
 10. Steenberg DE, Hingst JR, Birk JB, Thorup A, Kristensen JM, Sjoberg KA, et al. A Single Bout of One-Legged Exercise to Local Exhaustion Decreases Insulin Action in Nonexercised Muscle Leading to Decreased Whole-Body Insulin Action. *Diabetes*. 2020; 69(4): 578-590.
 11. Kirwan JP, Bourey RE, Kohrt WM, Staten MA, Holloszy JO. Effects of treadmill exercise to exhaustion on the insulin response to hyperglycemia in untrained men. *J Appl Physiol* (1985). 1991; 70(1): 246-250.
 12. Sabaratnam R, Pedersen AJT, Kristensen JM, Handberg A, Wojtaszewski JFP, Hojlund K. Intact regulation of muscle expression and circulating levels of myokines in response to exercise in patients with type 2 diabetes. *Physiol Rep*. 2018; 6(12): e13723.
 13. Slusher AL, Whitehurst M, Zoeller RF, Mock JT, Maharaj M, Huang CJ. Attenuated fibroblast growth factor 21 response to acute aerobic exercise in obese individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25(9): 839-845.
 14. Balboa-Castillo T, Munoz S, Seron P, Andrade-Mayorga O, Lavados-Romo P, Aguilar-Farias N. Validity and reliability of the international physical activity questionnaire short form in Chilean adults. *PLoS One*. 2023; 18(10): e0291604.
 15. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982; 14(5): 377-381.
 16. Wasserman K. Principles of exercise testing and interpretation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
 17. Menzies P, Menzies C, McIntyre L, Paterson P, Wilson J, Kemi OJ. Blood lactate clearance during active recovery after an intense running bout depends on the intensity of the active recovery. *J Sports Sci*. 2010; 28(9): 975-982.
 18. DiMenna FJ, Arad AD. The acute vs. chronic effect of exercise on insulin sensitivity: nothing lasts forever. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2021; 10(3): 149-161.
 19. Carrasco-Molina J, Iuspa-Santelices G, Flores-Ojeda F, Ruíz-Uribe M, Martínez-Huenchullán SF. Acute effects of moderate-intensity constant training on circulatory fibroblast growth factor 21, resistin, and adiponectin of physically inactive young adults. *Retos*. 2024; 55: 379-385.
 20. Annuzzi G, Riccardi G, Capaldo B, Kaijser L. Increased insulin-stimulated glucose uptake by exercised human muscles one day after prolonged physical exercise. *Eur J Clin Invest*. 1991; 21(1): 6-12.
 21. Devlin JT, Barlow J, Horton ES. Whole body and regional fuel metabolism during early postexercise recovery. *Am J Physiol*. 1989; 256(1 Pt 1): E167-172.
 22. Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest*. 1980; 65(3): 717-721.

Manifestaciones endocrinas asociadas a la inmunoterapia en pacientes con cáncer: Estudio de cohorte descriptivo

Andrea Orellana Toledo^{1,*}, Victoria Novik Assael², Pamela Narváez Valenzuela³, Alejandro Acevedo Gaete⁴, Jorge Miranda Madariaga⁴, Francisco Dodds Berger⁴, Ignacio Ruiz Carmona⁵, Pablo Sanzana Ruiz⁵, Rocío Soto Yaksic⁵, Francisco Vega Stehr⁵.

Endocrine manifestations associated with immunotherapy in cancer patients: A descriptive cohort study

RESUMEN

Los inhibidores del punto de control inmunológico (ICIs) son tratamientos efectivos contra el cáncer que pueden inducir manifestaciones endocrínicas (ME). Este estudio retrospectivo analiza las ME en una cohorte de 145 pacientes tratados con ICIs, de los cuales 31 (21,4%) presentaron ME.

Resultados: La mayoría eran mujeres (58,1%) con edades entre 34 y 83 años (media de 58,5 años). Los tipos de cáncer predominantes fueron melanoma (22,6%), cáncer cervicouterino (19,4%) y cáncer renal (16,1%). La patología tiroidea fue la ME más común, afectando a 24 pacientes (74,2%) e incluyó bocio multinodular eutiroideo, tiroiditis subaguda e hipotiroidismo (HT). Siete pacientes (22,6%) presentaron insuficiencia del eje suprarrenal (leSR) y dos de estos desarrollaron leSR después del diagnóstico de HT. Dos pacientes presentaron tres ME combinadas: uno desarrolló HT, leSR y diabetes mellitus y otro presentó HT, leSR e hipogonadismo. El tiempo promedio hasta el desarrollo de la ME fue de 5,7 meses (Rango 1–20 meses), siendo más temprano para el HT y más tardío para la leSR. En cuanto a los ICIs utilizados, 77,4% de los pacientes recibió pembrolizumab y el 16,1% nivolumab. La detección de las patologías tiroideas fue mayormente asintomática, identificada en exámenes de rutina y la afectación del eje suprarrenal se identificó mediante la clínica. **Conclusiones:** La prevalencia de ME en este estudio fue del 22,3%, un valor consistente con lo reportado en la literatura. No se identificaron factores predisponentes específicos para el desarrollo de ME, y el HT fue la manifestación más común, seguido de la leSR. Estos hallazgos resaltan la importancia de la medición periódica de hormona tiroestimulante (TSH) y de buscar activamente leSR en pacientes oncológicos tratados con ICIs, dado que sus síntomas pueden confundirse fácilmente con los de la enfermedad de base, destacando la necesidad de una vigilancia clínica cuidadosa para un diagnóstico oportuno.

Palabras clave: Cáncer; Inhibidores de puntos de control; Inmunoterapia; Manifestaciones endocrinas.

¹Médico Cirujano. Residente Medicina Interna Universidad Valparaíso. Valparaíso, Chile.

²Endocrinóloga. Médico Internista. Universidad Andrés Bello. Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

³Médico Internista. Servicio de Medicina Interna Hospital Naval Almirante Nef

⁴Oncocentro APYS. Viña del Mar, Chile.

⁵Interno de Medicina, Universidad Andrés Bello. Viña del Mar, Chile.

*Correspondencia:

Andrea Orellana T. /
a.orellanatoledo2292@gmail.com

Conflictos de interés: Sin conflictos de interés.

Financiamiento propio.

Recibido: 25-11-2024.

Aceptado: 21-01-2025.

ARTÍCULO ORIGINAL

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are effective cancer treatments that can induce endocrine manifestations (EM). This retrospective study analyzes EM in a cohort of 145 patients treated with ICIs, of whom 31 (21.4%) developed EM.

Results: *The majority were women (58.1%), aged between 34 and 83 years (mean age of 58.5 years). The predominant cancer types were melanoma (22.6%), cervical cancer (19.4%), and renal cancer (16.1%). Thyroid pathology was the most common EM, affecting 24 patients (74.2%), and included euthyroid multinodular goiter, subacute thyroiditis, and hypothyroidism (HT). Seven patients (22.6%) presented adrenal axis insufficiency (AAI), and two of these developed AAI after an HT diagnosis. Two patients presented three combined EMs: HT, AAI, and diabetes mellitus; another patient with HT, AAI, and hypogonadism. The average time to EM development was 5.7 months (range 1–20 months), being earlier for HT and later for AAI. Regarding the ICIs used, 77.4% of patients received pembrolizumab and 16.1% nivolumab. Thyroid pathologies were mostly asymptomatic, identified in routine exams, and adrenal axis involvement was identified clinically. **Conclusions:** The prevalence of EM in this study was 22.3%, a value consistent with that reported in the literature. No specific predisposing factors were identified for EM development, with HT being the most common manifestation, followed by AAI. These findings highlight the importance of periodic thyroid-stimulating hormone (TSH) measurement and active screening for AAI in oncology patients treated with ICIs, as their symptoms can easily be mistaken for those of the underlying disease, emphasizing the need for careful clinical monitoring for timely diagnosis.*

Keywords: *Cancer; Checkpoint inhibitors; Endocrine manifestations; Immunotherapy.*

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento de múltiples tipos de cáncer, ofreciendo nuevas opciones para pacientes con enfermedades malignas avanzadas. Dentro de las estrategias más innovadoras en este campo se encuentran los inhibidores del punto de control inmunológico (ICIs, por sus siglas en inglés), un grupo de anticuerpos monoclonales diseñados para desbloquear ciertas proteínas que regulan la actividad del sistema inmunológico¹.

Estas proteínas, como el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), el receptor de muerte programada 1 (PD-1) o su ligando (PD-L1), y el gen de activación de linfocitos 3 (LAG-3), actúan normalmente como frenos en la respuesta inmune, evitando que las células inmunitarias ataquen tejidos propios de manera descontrolada².

Al bloquear la interacción entre estas proteínas y sus ligandos, los ICIs eliminan estos “frenos” y permiten que el sistema inmunológico identifique y ataque con mayor eficacia a las células cancerosas².

Estos agentes han demostrado su eficacia especialmente en cánceres como el melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma renal, linfoma de Hodgkin, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de vejiga. En estos tumores, los ICIs han mejorado significativamente la supervivencia y han logrado respuestas prolongadas en comparación con los tratamientos convencionales³ (Tabla 1).

Sin embargo, esta reactivación del sistema inmune también ha llevado a la aparición de eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico, conocidos como eventos adversos inmunorrelacionados (irAEs).

Entre los irAEs más frecuentes se encuentran los dermatológicos, seguidos de los gastrointestinales, endocrinos y pulmonares³.

Las manifestaciones endocrinas (ME) son comunes y clínicamente significativas en pacientes bajo tratamiento con ICIs. Su prevalencia suele oscilar entre un 10 y un 20% pudiendo aumentar hasta un 30 a 40% en casos de tratamientos combinados de ICIs^{4,5}.

Tabla 1. Inhibidores de puntos de control inmunológico aprobados por la FDA y sus principales indicaciones

Tipo de ICI	Fármaco	Año de Aprobación	Indicaciones Principales
Anti-PD-L1	Pembrolizumab	2014	Melanoma, cáncer de pulmón, cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, carcinoma urotelial, cáncer gástrico, cervical, hepatocelular, mama triple negativo
	Nivolumab	2014	Melanoma, cáncer de pulmón, mesotelioma pleural, renal, cabeza y cuello, colorrectal, esofágico
	Cemiplimab	2018	Carcinoma de células escamosas cutáneo, carcinoma basal, cáncer de pulmón
	Dostarlimab Retifanlimab	2021 2023	Cáncer de endometrio, tumores sólidos Carcinoma de células de Merkel
Anti-PD-L1	Atezolizumab	2016	Carcinoma urotelial, cáncer de pulmón, melanoma
	Avelumab	2017	Carcinoma de células de Merkel, carcinoma urotelial
	Durvalumab	2017	Cáncer de pulmón, carcinoma biliar, hepatocelular
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	2011	Melanoma, cáncer renal, colorrectal, hepatocelular, esofágico
	Tremelimumab	2022	Cáncer de pulmón, hepatocelular
Anti-LAG-3	Relatlimab	2022	Melanoma metastásico

Adaptado de Wang C, Zhao G, Zhang Z, Yang L, et al. PD-L1: Ligando receptor muerte programada 1 PDL: Receptor de muerte programada 1 CTLA-4: Antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos LAG-3: gen de activación de linfocitos 3.

Entre los órganos más afectados se encuentran la glándula tiroides, la hipófisis, las glándulas suprarrenales y el páncreas, lo que en algunos casos puede llevar a disfunciones permanentes que requieren manejo a largo plazo. Estas ME pueden presentarse de manera simultánea o secuencial, afectando múltiples órganos durante el curso del tratamiento.

La disfunción tiroidea es una de las ME más prevalentes en pacientes bajo inmunoterapia, especialmente con ICIs dirigidos contra PD-1, como pembrolizumab y nivolumab. La prevalencia de disfunciones tiroideas, que incluyen hipotiroidismo y tiroiditis, varía entre un 10 y un 15%. El hipotiroidismo es la disfunción tiroidea más común y puede requerir tratamiento de reemplazo hormonal de por vida⁴.

Después de la disfunción tiroidea, la hipofisitis es la segunda endocrinopatía inmunomediada más común, con una prevalencia que puede alcanzar hasta el 8 a 12%⁴, especialmente en aquellos que reciben inhibidores de CTLA-4 como ipilimumab. La inflamación que afecta a las

células del eje corticotropo produciendo déficit de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) es la más común, sin embargo, pueden ocurrir alteraciones en otras vías hormonales, resultando en hipotiroidismo central e hipogonadismo hipogonatrófico⁵.

La insuficiencia adrenal primaria tiene una prevalencia de aproximadamente 4 a 6% en pacientes tratados con ICIs, siendo más frecuente en aquellos tratados con combinaciones de ICIs como nivolumab e ipilimumab⁶.

Con respecto a la afectación pancreática, su prevalencia es menor en comparación con otras ME, situándose aproximadamente entre el 1 y el 2% en pacientes bajo tratamiento con ICIs. Esta complicación se manifiesta como diabetes inmunomediada, una condición grave que suele debutar de forma aguda con cetoacidosis diabética y que, al ser frecuentemente irreversible, requiere manejo con insulina a largo plazo⁷.

La identificación y manejo de las ME en pacientes tratados con ICIs es fundamental, ya que la mayoría de

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 2. Distribución de pacientes y características clínicas de los pacientes con ME inducidas por ICIs.

Características clínicas	N= 31	(%)
Edad (años), media (DE)	58.5	12.3
Sexo n (%)		
Mujeres	18	58.1
Hombres	13	41.9
Tipo de cáncer, n (%)		
Melanoma	7	22.6
Cáncer cervicouterino	6	19.4
Cáncer renal	5	16.1
Cáncer pulmonar	4	12,9
Cáncer de ovario	3	9,7
Cáncer de próstata	2	6,5
Cáncer de mama	1	3,2
Cáncer de endometrio	1	3,2
Cáncer de vejiga	1	3,2
Fármaco ICI, n (%)		
Pembrolizumab	24	77,4
Nivolumab	5	16,1
Nivolumab + Ipilimumab	2	6,5

DE: Desviación estándar; ICI: Inhibidor control inmunológico.

estos eventos son asintomáticos en etapas tempranas y pueden pasar desapercibidos sin un monitoreo adecuado.

El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas de una cohorte de 31 pacientes que recibieron tratamiento con ICIs y desarrollaron ME.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal y retrospectivo en pacientes tratados con ICIs, utilizando registros clínicos de pacientes aleatorizados que participaron en estudios de investigación de Fase III en el centro de salud Oncocentro. Se empleó una base de datos con información recopilada entre el 1 de octubre de 2018 y el 13 de junio de 2022.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de cáncer sólido que recibieron tratamiento con algún tipo de ICI y presentaron al menos una ME. Los tipos de cáncer incluidos en el estudio fueron cáncer de vejiga, melanoma, pulmón, riñón, ovario, mama, próstata y cuello uterino.

Las variables evaluadas en cada paciente incluyeron edad,

sexo, tipo de cáncer, fecha del inicio del tratamiento con ICI, diagnóstico endocrino específico, forma de presentación de la ME, tiempo transcurrido desde el inicio del fármaco hasta la aparición de la ME y análisis de factores que pudieran predisponer al desarrollo de ME: antecedentes familiares, anticuerpos antitiroideos (AAT) (los cuales se midieron solo a aquellos pacientes que desarrollaron ME) y presencia de otras manifestaciones autoinmunes.

Se empleó Microsoft Excel como herramienta para el análisis estadístico descriptivo, y los resultados se presentaron en forma de porcentajes para cada variable relevante.

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Servicio de Salud Viña del Mar Quillota y con la autorización de los patrocinadores para la publicación anónima de los resultados para cada protocolo de investigación.

RESULTADOS

De los 145 pacientes incluidos en los protocolos de investigación durante el periodo de observación, 31 presentaron ME lo que representa una prevalencia del 21,4%. De estos pacientes, 18 (58,1%) eran mujeres, con edades comprendidas entre 34 y 83 años (media de 58,5 años).

La distribución de los tipos de cáncer en esta cohorte y los ICIs utilizados se resumen en la tabla 2.

La patología tiroidea fue la ME más frecuente, observada en 24 pacientes (77,4%). Dentro de este grupo, 1 paciente presentó bocio multinodular eutiroideo (BMN), mientras que 11 desarrollaron tiroiditis subaguda, de los cuales 8 evolucionaron a hipotiroidismo, requiriendo tratamiento de suplementación con levotiroxina y 3 permanecieron en estado eutiroideo. Los 12 casos restantes fueron diagnosticados con hipotiroidismo primario o subclínico (SC); de estos, 10 recibieron tratamiento con levotiroxina y 2 permanecieron sin tratamiento. La detección de estas patologías tiroideas fue realizada mediante hallazgos asintomáticos en exámenes de laboratorio de rutina.

La leSR de origen central fue la segunda ME más común, diagnosticada en 7 de 31 pacientes (22,6%). Dos de estos pacientes desarrollaron ISR como segundo diagnóstico junto con hipotiroidismo (1 caso con tiroiditis subaguda). Todos los casos de sospecha de afectación del eje suprarrenal se diagnosticaron por síntomas que incluyeron compromiso del estado general, cansancio y fatigabilidad. Tres pacientes presentaron hipotensión severa y compromiso de conciencia que mejoraron rápidamente con la administración de corticoides endovenosos, todos con cortisol y ACTH disminuidos en exámenes de laboratorio.

No se realizó resonancia nuclear magnética de hipofisis en los pacientes con leSR.

Dos pacientes presentaron tres ME cada uno: Uno desarrolló HT, leSR y diabetes mellitus (con debut de

ARTÍCULO ORIGINAL

cetoacidosis diabética severa que requirió manejo intensivo con insulina) bajo tratamiento con pembrolizumab y otro paciente, tratado con una combinación de nivolumab e ipilimumab, presentó HT, hipogonadismo hipogonadotrófico e ISR. La tabla 3 resume la distribución de los tipos de ME observadas.

El tiempo promedio de aparición de las ME desde el inicio del tratamiento con ICIs fue de 5,7 meses (DE = 4,1 meses). Las manifestaciones específicas aparecieron en promedio a los 6 meses para el HT, a los 5 meses para la tiroiditis subaguda y a los 8 meses para la leSR, con un

rango total de aparición entre 1 y 20 meses.

Con respecto a los factores predisponentes, dos pacientes presentaron vitíligo y se encontró la presencia de AAT en 4 pacientes.

En el caso del paciente que desarrolló diabetes insulínica dependiente, no se realizó un estudio autoinmune adicional. Todos los pacientes diagnosticados con HT e leSR continúan en tratamiento de sustitución hormonal, pese a que en 8 de ellos se interrumpió el tratamiento de ICIs. Durante el estudio, 3 pacientes fallecieron por causas no relacionadas con las ME.

Tabla 3. Tiempo hasta el diagnóstico de la Me y tipo de ME según tratamiento utilizado.

Característica	Total n=31	Pembrolizumab n=24 (%)	Nivolumab n=5 (%)	Nivolumab + Ipilimumab n=2 (%)
Tiempo promedio hasta ME en meses (DE)	5.7 ± (4.1)	6,1 ± (4.3)	5,2 ± (4.6)	2,5 ± (2.12)
Patología Tiroidea				
Bocio Multinodular	1	1 (4,1%)	0(0%)	0 (0%)
Hipotiroidismo primario/subclínico	11 (35,4%)	10 (37,5%)	1 (20%)	0 (0%)
Tiroiditis subaguda	10 (32,2%)	6 (25%)	3 (60%)	1 (50%)
leSR	5 (16,1%)	4 (12,5%)	1 (20%)	0 (0%)
Combinación de ME				
Hipotiroidismo + ISR	2 (6.4%)	2 (8.4%)	0 (0%)	0 (0%)
Hipotiroidismo + ISR + Diabetes	1 (3.2%)	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)
Hipotiroidismo + ISR + Hipogonadismo	1 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)

ME: Manifestación endocrina; DE: Desviación estándar; leSR: Insuficiencia suprarrenal.

DISCUSIÓN

En este estudio se observó una prevalencia importante de ME en pacientes tratados con ICIs, hallazgo que concuerda con otras investigaciones sobre toxicidades inmunomediadas en pacientes bajo inmunoterapia⁶.

La patología tiroidea fue la manifestación endocrina más frecuente, representando el 74,2% de las ME en esta cohorte. La susceptibilidad de la glándula tiroidea a los ICIs puede explicarse por la pérdida de tolerancia inmunológica en el tejido tiroideo, facilitada por el bloqueo de proteínas como PD-1 y PD-L1, que normalmente actúan para limitar la activación inmune y proteger el tejido tiroideo de ataques autoinmunes. Al inhibir estos puntos de control, los ICIs

permiten una reactivación de células T específicas que reconocen antígenos tiroideos, desencadenando inflamación autoinmune y, en muchos casos, progresando de una fase inicial de tiroiditis transitoria a HT permanente^{3,7}.

Esto es consistente con la literatura, que describe al HT y la tiroiditis, inducidas por ICIs como complicaciones endocrinológicas comunes⁹. La mayoría de los casos se detectaron de forma asintomática mediante pruebas de laboratorio de rutina, lo que subraya la necesidad de realizar monitoreos regulares de los niveles de TSH y otros marcadores tiroideos en pacientes bajo ICIs, incluso en ausencia de síntomas.

ARTÍCULO ORIGINAL

Otros reportes también destacan que la hipofisitis con leSR es una complicación endocrina relevante asociada a la terapia con ICIs^{6,10}. En este estudio, el diagnóstico de leSR se realizó principalmente en base a la clínica de los pacientes, ya que la medición de cortisol sérico como método de detección sistemática puede ser errática y poco confiable para identificar leSR en etapas tempranas, ya que sus niveles fluctúan a lo largo del día y pueden ser afectados por factores como el estrés o comorbilidades, lo que dificulta una interpretación precisa¹.

En este sentido, la evaluación basada en la clínica es esencial para el manejo adecuado de la leSR, complementada con mediciones de laboratorio en contextos seleccionados y bajo supervisión médica estrecha⁶.

En relación al momento de aparición de las SE ME observó que éstas tienden a presentarse alrededor de los 5,7 meses desde el inicio del tratamiento, aunque con una variabilidad considerable. Esto es relevante clínicamente, ya que sugiere que el monitoreo endocrino debería mantenerse no solo durante los primeros meses, sino también a largo plazo para captar posibles manifestaciones endocrinas tardías. Además, los tiempos de aparición parecen variar según el tipo de ME, con el HT y la tiroiditis subaguda presentándose antes que la leSR. Este hallazgo es coherente con estudios previos, en los que se observa que la patología tiroidea suele manifestarse tempranamente durante el tratamiento con ICIs^{6,10,11}.

Un aspecto importante es la ausencia de factores predisponentes específicos para el desarrollo de ME, salvo el vitíligo observado en dos pacientes y la presencia de AAT en 4 pacientes. Esto sugiere que las ME pueden aparecer en una variedad de pacientes sin características predisponentes claras, destacando la naturaleza impredecible de los efectos adversos inmunomediados.

Dado el tamaño de la muestra (31pacientes con ME), el poder estadístico para detectar diferencias significativas entre subgrupos fue limitado, lo que restringe el análisis a descripciones generales sin comparaciones entre tipos de cáncer o ICI utilizado. Además, sería valioso evaluar el impacto de estas ME en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes en estudios futuros de mayor escala. Sin embargo, en esta cohorte el tratamiento de sustitución hormonal no alteró la calidad de vida.

Como conclusión, los resultados de este estudio sugieren que los ICIs están asociados con una frecuencia no despreciable de ME, particularmente en relación con la patología tiroidea y la insuficiencia del eje suprarrenal. La aparición de estas condiciones parece ser bastante temprana (promedio de 6 meses), y la mayoría de los casos requieren

tratamiento continuo. Además, la ausencia de factores predisponentes específicos refuerza la recomendación de realizar un monitoreo uniforme en todos los pacientes, independiente de sus antecedentes clínicos.

Agradecimientos

A la ejecutiva de Oncocentro Alejandra Fuentealba, por facilitarnos la revisión de fichas y datos.

REFERENCIAS

1. Zhai Y, Ye X, Hu F, Xu J, Guo X, Zhuang Y, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2019; 7: 286. doi: 10.1186/s40425-019-0754-2
2. Tan M.H, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern M, Yan L, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: A scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019; 5: 1.
3. Wang C, Zhao G, Zhang Z, Yang L, Liu S, Li G, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: A systematic analysis of case reports. *Front Immunol.* 2023; 14: 1275254. doi:10.3389/fimmu.2023.1275254
4. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, Kaiser UB, Tolane SM, Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer.* 2018; 124(6): 1111-1121. doi: 10.1002/cncr.31200. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29313945.
5. Jessel S, Weiss SA, Austin M, Mahajan A, Etts K, Zhang L, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hypophysitis and Patterns of Loss of Pituitary Function. *Front Oncol.* 2022;12: 836859. doi: 10.3389/fonc.2022.836859. PMID: 35350573; PMCID: PMC8958012
6. Deligiorgi MV, Panayiotidis MI, Trafalis DT. Endocrine adverse events related with immune checkpoint inhibitors: an update for clinicians. *Immunotherapy.* 2020; 12(7): 481-510. doi: 10.2217/imt-2019-0132. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32345074.
7. Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, Yilmaz M, Reynolds KL. Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls. *Curr Oncol Rep.* 2020; 22(4): 39. doi: 10.1007/s11912-020-0897-9. PMID: 32200442.
8. Fidilio E, Navarro-González E, Romero-Lluch A.R, Iglesias P, Diez Gómez J.J, Anda Apiñániz E, Santos Mazo E, Zafón C. Alteraciones tiroideas asociadas con los inhibidores de los puntos de control inmunitario. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* 2021; 68(5): 408-415. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.04.007>
9. Li Y, Zhao J, Wang Y, Xu Y, Li R, Zhao Y, Dong X, et al. Common endocrine system adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Cancer Pathog Ther.* 2023; 2(3): 164-172. doi: 10.1016/j.cpt.2023.11.005. PMID: 39027145; PMCID: PMC11252504.
10. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 17(7): 389-399. doi: 10.1038/s41574-021-00484-3. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33875857; PMCID: PMC8769055.
11. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, Lambotte O, Mariette X, Prat A, Suárez-Almazor ME. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1): 38. doi: 10.1038/s41572-020-0160-6. PMID: 32382051; PMCID: PMC9728094

Efecto de 2-hidroxiestradiol sobre mediadores de la ruptura folicular vía ERK-1/2: Expresión del receptor de progesterona y la enzima ADAMTS en células de la granulosa humana

Soledad Henríquez^{1,2*}, María José Valdivia³, Ana Godoy⁴, Alex Muñoz^{5,6}, Claudio Villarroel⁷.

Effect of 2-hydroxyestradiol on mediators of follicular rupture via ERK-1/2: Expression of the progesterone receptor and the ADAMTS enzyme in human granulosa cells

RESUMEN

La ruptura folicular es clave para la ovulación y depende de la expresión del receptor de progesterona (RP) y metaloproteasas de matriz extracelular como ADAMTS en las células de la granulosa (CG) humana de folículos pre-ovulatorios. A su vez, la expresión del RP está mediada por las gonadotropinas ováricas, a través de diversas vías de señalización entre las que destaca la vía ERK. Se ha estudiado que los metabolitos de estradiol (ME) como el 2-hidroxiestradiol (2-OHE2) están en altas concentraciones en folículos pre-ovulatorios, lo que sugiere que podrían participar durante la ovulación. Se ha observado en otros tipos celulares que 2-OHE2 podría regular la fosforilación de la vía de ERK 1/2.

Objetivo: determinar si 2-OHE2 regula la expresión del RP y la enzima ADAMTS mediante la vía de señalización intracelular ERK-1/2 dependiente de hCG en CG humana. **Métodos:** Se obtuvieron CG de mujeres sanas que participan del programa de IVF por infertilidad por factor masculino. Las células fueron mantenidas en cultivo y luego incubadas con hCG (10 UI/mL) y 2-OHE2 (0,5 µM) para luego evaluar mediante inmunofluorescencia la expresión del RP y por Western Blotting los niveles de ERK1/2 (total y fosforilado) y ADAMTS.

Resultados: Las CG estimuladas con hCG y 2-OHE2 mostraron un aumento de la expresión del RP a las 12 hrs. de estímulo comparada con la condición basal y el estímulo solo con hCG ($P < 0.05$). Resultados similares fueron obtenidos para los niveles de ADAMTS a las 24 hrs. de estímulo. 2-OHE2 aumenta la fosforilación de ERK-1/2 regulada por hCG. **Conclusiones:** 2-OHE2 regula la expresión del RP dependiente de hCG vía ERK1/2, y con esto regula la expresión de ADAMTS dependiente de RP, sugiriendo su participación en el proceso ovulatorio.

Palabras clave: ADAMTS; Receptor de progesterona; Ruptura folicular; 2-hidroxiestradiol.

ABSTRACT

Follicular rupture is key for ovulation and depends on the expression of the progesterone receptor (PR) and extracellular matrix metalloproteases such as

¹Académico PhD. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Académico PhD. Instituto Interdisciplinar en Ciencias Biomédicas (I3CBSEK), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional SEK, Santiago, Chile.

³Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁴Bioquímica. Laboratorio de Fertilización In Vitro. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁵Profesor Asistente. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁶Tecnólogo Médico. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Complejo Hospitalario San Borja-Arriaran, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

⁷Médico. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondiente:

Soledad Henríquez / soledadhenriquezbarrera@gmail.com Instituto de Investigaciones Materno-Infantiles (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santa Rosa 1234, Santiago, Chile.

ARTÍCULO ORIGINAL

ADAMTS in human granulosa cells (GC) of pre-ovulatory follicles. In turn, PR expression is mediated by ovarian gonadotropins through various signaling pathways, among which the ERK pathway stands out. It has been studied that estradiol metabolites (EM), such as 2-hydroxyestradiol (2-OHE2), are in high concentrations in pre-ovulatory follicles, suggesting that they could participate during ovulation. It has been observed in other cell types that 2-OHE2 could regulate the phosphorylation of the ERK 1/2 pathway.

Objective: To determine whether 2-OHE2 regulates the expression of the PR and the ADAMTS enzyme through the hCG-dependent ERK-1/2 intracellular signaling pathway in human granulosa cells. **Methods:** GCs were obtained from healthy women participating in an IVF program for male factor infertility. Granulosa Cells in culture were deprived of hormonal stimuli for XX hours and then incubated with hCG (10 IU/mL) and 2-OHE2 (0.5 μ M) to evaluate the expression of PR by immunofluorescence and the levels of ERK1/2 (total and phosphorylated) and ADAMTS by Western Blotting. **Results:** GCs stimulated with hCG and 2-OHE2 showed an increase in PR expression at 12 hrs. of stimulation compared to basal condition and stimulation with hCG alone ($P < 0.05$). Similar results were obtained for ADAMTS levels at 24 hrs. of stimulation. 2-OHE2 increases hCG-regulated ERK-1/2 phosphorylation. **Conclusions:** 2-OHE2 regulates hCG-dependent progesterone receptor expression via ERK1/2, thus regulating progesterone receptor-dependent ADAMTS expression, indicating its role in the ovulatory process.

Keywords: ADAMTS; Follicular ruptura; Progesterone receptor; 2-hydroxyestradiol.

Conflicto de intereses: Los autores no tienen conflictos de interés.

Este trabajo fue financiado por el proyecto SOCHED N° 2022-01

Recibido: 23-12-2024.
Aceptado: 25-01-2025.

INTRODUCCIÓN

La ovulación humana es un proceso biológicamente complejo que se produce posterior al alza preovulatoria de LH y que incluye una serie de eventos fisiológicos, entre ellos la ruptura folicular para la liberación del ovocito desde el folículo dominante^{1,2}.

Existe evidencia que la ruptura folicular depende de la unión de Progesterona (P4) a su receptor (RP) en las células de granulosa (CG) del folículo pre-ovulatorio^{3,4,5}. A su vez, estudios previos han reportado que las gonadotropinas, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y hormona gonadotropina coriónica (hCG) estimulan la expresión del RP en CG humanas, a través de las vías de señalización intracelular PKA, PKC y ERK⁶.

La unión de Progesterona al RP en el folículo pre-ovulatorio desencadena una serie de eventos bioquímicos necesarios para la ruptura folicular, entre los que destacan un aumento de enzimas claves incluyendo metaloproteinasas, las cuales, mediante la proteólisis y degradación del tejido conectivo folicular apical, cambian la integridad de la pared folicular y permiten la liberación del ovocito^{5,7,8,9}. Trabajos realizados en ovario de ratón muestran que la

expresión de la endopeptidasa ADAMTS-1 (Desintegrina y metaloproteinasas con motivos tipo trombopondina) dependiente de P4, es fundamental para la ruptura folicular, esta enzima se une a componentes de la matriz extracelular y puede degradar proteoglicanos, procesar pro-colágeno a colágeno, actuar como carrier de factores de coagulación, entre otras funciones¹⁰. Publicaciones anteriores de nuestro laboratorio mostraron que ADAMTS es regulada por las gonadotropinas LH, FSH y hCG en CG humanas, siendo su expresión dependiente del RP⁶.

Durante el ciclo ovárico, existe una coordinación funcional bi-celular entre las células de la teca y granulosa que permite la producción de estradiol a partir de andrógenos y el crecimiento folicular¹¹. El estradiol puede metabolizarse en el ovario a metabolitos del estradiol (ME) mediante diversas vías, como glucuronidación, sulfonación, hidroxilación y metilación, siendo estas últimas dos, las vías más relevantes en los tejidos reproductivos. Cabe mencionar que estos ME no poseen actividad estrogénica, debido a su baja afinidad por receptores de estrógeno. La producción de estos metabolitos comienza con la conversión de E2 a 2-hidroxiestradiol (2-OHE2) mediante un proceso de hidroxilación catalizado

por la enzima citocromo P450, isoforma 1A1 (CYP1A1)^{12,13}. Se ha reportado que el 2-OHE2, ME con características pro angiogénicas, se produce intrafolicularmente a lo largo del todo el ciclo ovárico, participando en el desarrollo folicular normal y en la formación del cuerpo lúteo^{14,15,16,17}. Interesantemente, los niveles intrafoliculares de este metabolito están reducidos en mujeres con patologías anovulatorias como el síndrome de ovario poliquístico^{16,17}.

Estudios previos han reportado que la fosforilación de ERK-1/2 es fundamental para la expresión del RP dependiente de gonadotropinas en CG humana, ya que al usar un inhibidor específico de la fosforilación de ERK (UO126), se inhibe la expresión de RP en CG humanas³. Resultados similares se han mostrado en roedores donde la vía ERK-1/2 es necesaria para la expresión de RP y la ruptura folicular⁵. Existen antecedentes en otros tipos celulares mostrando que 2-OHE2 puede estimular la fosforilación de la vía ERK, en células endoteliales, regulando su proliferación¹⁸. Además, el 2-OHE2 alcanza altas concentraciones en el folículo pre-ovulatorio^{16,17}, lo que sugiere que también podría participar del proceso ovulatorio, regulando la expresión del RP dependiente de la vía ERK.

El objetivo de este estudio es determinar si el metabolito de estradiol 2-OHE2 regula la expresión del RP y la enzima ADAMTS, mediante la regulación de la vía de señalización intracelular ERK-1/2 dependiente de hCG en CG humana.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, ubicado en el Hospital Clínico San Borja-Arriarán.

Participantes

Las CGs humanas se obtuvieron de folículos pre-ovulatorios de mujeres sanas que participaron en el Programa de Fertilización In Vitro (FIV) del IDIMI, debido a infertilidad por factor masculino, quienes fueron invitadas a colaborar en este estudio de forma voluntaria, previa información sobre el proceso y firmando un consentimiento informado, aprobado por el comité ético científico del servicio de salud metropolitano central 292-2022.

Criterios de inclusión: mujeres sanas (n=10), con edades comprendidas entre 25 y 35 años, que participan en el programa de FIV debido a infertilidad por factor masculino.

Criterios de exclusión: diabetes, resistencia a la insulina, endometriosis y síndrome de ovario poliquístico.

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en los datos publicados por Henríquez 2017⁶, sobre las diferencias observadas en la marca para receptor de progesterona entre células de granulosa, estimuladas (80% marca positiva) y no estimuladas (15% de marca positiva). Sería necesario

realizar cultivos celulares en al menos 5 mujeres para detectar una diferencia con una significación α del 5% y una potencia 1- β del 88%.

Cultivos de células de la granulosa-luteína

Se realizaron cultivos primarios de CG obtenidas de las aspiraciones foliculares según el protocolo descrito previamente¹⁹. Brevemente, las CG se cultivaron en un medio de crecimiento M-199 con suero fetal bovino 10% (Sigma-Aldrich, Missouri, USA) durante 48 horas a 37°C bajo atmósfera de 5% de CO₂. Luego, las células se cultivaron en un medio básico libre del suero fetal bovino durante 24 horas adicionales. Las CG privadas de suero fetal bovino se estimularán según el siguiente diseño experimental: condición control (medio M199), hCG (10 UI/mL), 2-OHE2 (0,5 μ M) y hCG en presencia de 2-OHE2.

Se determinó el efecto de 2-OHE2 sobre los niveles de expresión del RP después de 12 horas de estímulo por inmunofluorescencia.

El efecto de 2-OHE2 sobre la fosforilación de ERK se evaluó después de 5, 15 y 30 minutos de estímulo, por western blot mediante el uso de anticuerpos específicos para ERK fosforilado y ERK total según protocolo previamente descrito⁶.

Los niveles de expresión de la enzima ADAMTS se determinaron después de 24 horas de estímulo con 2-OHE2 por western blot mediante el uso de anticuerpos anti ADAMTS, protocolo previamente descrito⁶.

Western blotting: La extracción de proteínas desde las CG se realizó en presencia de inhibidores de proteasas y fosfatasa. Los extractos proteicos fueron cuantificados mediante Bradford (Bio-Rad Lab. Inc., California, EE. UU). Las proteínas (10 μ g) fueron separadas por electroforesis en geles PAGE-SDS 10% y transferidas a membranas de nitrocelulosa (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA). Estas membranas fueron bloqueadas con BSA 3 % y se incubaron con los anticuerpos primarios: anti-fosfo o total ERK1/2, (anticuerpo monoclonal mouse, Santa Cruz), anti ADAMTS (anticuerpo policlonal cell signaling) y anti Beta actina, toda la noche a 4°C. Los productos de la inmunoreacción se detectaron utilizando un anticuerpo secundario, goat anti mouse, conjugado con peroxidasa de rábano (Jackson Immuno Research, dilución 1: 5000). El sistema de detección de quimioluminiscencia (Western Lightning Plus-ECL, Perking Elmer, Inc.) fue visualizado usando el lector de imágenes Ultra Quant 6.2. El análisis densitométrico, de las bandas inmunorreactivas, se realizó con el software Image Quant 5.2 (Molecular Dynamics Inc., Sunnyvale, CA) y fue normalizado en unidades arbitrarias de proteína fosforilada / proteína total.

Inmunofluorescencia: La expresión celular del RP en las CG fue determinado por inmunofluorescencia indirecta

ARTÍCULO ORIGINAL

usando un protocolo descrito previamente⁶. Las células fueron fijadas en metanol (100%) frío y permeabilizadas en Triton X-100 0,5%. Luego, fueron bloqueadas con 1% de BSA. Las células fueron incubadas a 4°C con el anticuerpo monoclonal anti-RP, dilución 1:100 (isoformas A/B, Cell Signaling, Technology, Massachusetts, USA) durante toda la noche. Posteriormente, las células fueron incubadas con un anticuerpo secundario anti-mouse conjugado con Alexa fluor 488. Como tinción de los núcleos celulares se utilizará DAPI ProLong Gold. La inmunofluorescencia fue documentada con un microscopio de epifluorescencia (Olympus BX-51TF; Olympus Optical Co.Ltd.) y CoolSNAP-Pro (Media Cybernetics). Para cuantificar los resultados de la inmunofluorescencia, se utilizó el programa computacional Image Pro software versión 6.20 (Media Cybernetics Inc.). A su vez, la intensidad de la señal inmunofluorescente se estimó con el software Integrated Optical Density tool.

Análisis estadístico

Los datos se presentaron como media ± SEM y se verificó su distribución normal mediante una prueba de Shapiro-Wilk. Las diferencias entre los tratamientos se calcularán mediante test de Kruskal Wallis seguido de un test de Dunn. Los niveles de significación se fijaron en $p \leq 0,05$ para todos los casos.

RESULTADOS

Efecto del 2-OHE2 sobre la expresión del Receptor de Progesterona (RP) en CGs estimuladas con hCG

La figura 1 A y B muestran que el RP total fue detectado en el núcleo de las CGs humanas estimuladas con hCG (10 U/mL) por 12 horas (marca inmunofluorescente verde). Los núcleos se observan de color azul debido a la marca fluorescente de DAPI. La incubación con 2-OHE2 (0,5 µM) aumenta la detección del RP en comparación a la marca observada solo con hCG. La incubación de las CG con 2-OHE2 no muestra diferencias desde la condición basal.

La figura 1C muestra la cuantificación de las inmunofluorescencias en un gráfico de índice de densidad óptica en unidades relativas (UR), donde se observó que hCG aumentó significativamente la expresión de RP en las CG en comparación a la condición basal luego de 12 horas de estímulo (n=5, $P < 0.05$). La incubación con 2-OHE2 (0,5 µM) en presencia de hCG aumentó significativamente la expresión del RP comparada con la condición basal y el estímulo solo con hCG (n=5, $P < 0.05$). Los valores son presentados como el promedio ± el error estándar. * Basal vs hCG, n=5, $P < 0.05$. # hCG vs hCG + 2-OHE2, n=5, $P < 0.05$.

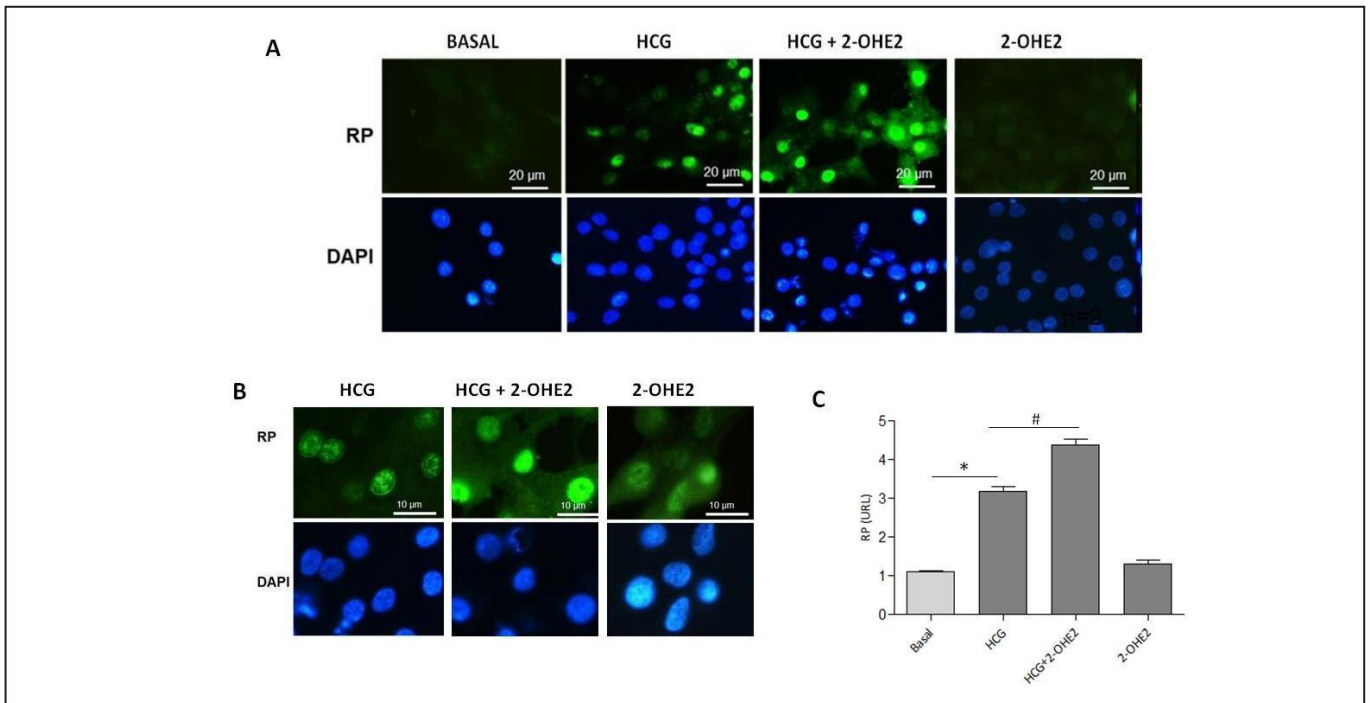


Figura 1: Efecto del 2-OHE2 sobre la fosforilación de ERK-1/2 regulada por hCG en cultivo de CG humana. Detección del receptor de progesterona en el núcleo de células de la granulosa. Panel A y B: Detección de Receptor de Progesterona por Inmunofluorescencia en el núcleo de las células de las granulosa humanas estimuladas con hCG y hCG+2-OHE2. Los núcleos se observan de color azul debido a la marca fluorescente de DAPI. Panel C: gráfico de cuantificación de inmunofluorescencia expresado en unidades relativas (UR).

ARTÍCULO ORIGINAL

La figura 2 muestra el efecto de 2-OHE2 sobre la fosforilación de ERK-1/2 regulada por hCG en cultivo de CG humana. El panel A corresponde a un Western blotting representativo de los niveles de ERK-1/2, isoforma fosforilada y total, realizados a partir de extractos proteicos de CG estimuladas con hCG 10 UI en presencia y ausencia de 2-OHE2 (0,5 µM) por 5, 15 y 30 minutos. En el panel B, el gráfico representa el análisis densitométrico, expresado en unidades arbitrarias (UA). Se observó que hCG (10 U/mL) estimuló en forma significativa los niveles de ERK-1/2 fosforilado ($P < 0.05$), desde los 5 minutos de estimulación, comparada con la condición basal. La presencia de 2-OHE2 (0,5 µM) aumentó significativamente los niveles de ERK-1/2 fosforilado regulados por hCG ($P < 0.05$) a los 5 minutos de estimulación comparado con la condición solo estimulada por hCG.

Los valores son presentados como el promedio \pm el error estándar. * $P < 0.05$. Basal vs hCG (5, 15 y 30 min) y

hCG + 2-OHE2 (5, 15 y 30 min), $n=5$. # $P < 0.05$ hCG (5 min) vs hCG + 2-OHE2 (5 min), $n=5$.

Efecto del 2-OHE2 sobre la secreción de progesterona regulada por hCG en cultivo de células de la granulosa humana

La figura 3 muestra un gráfico de secreción de progesterona (ng/mL) al medio de cultivo de CG estimuladas por 24 horas con hCG y 2-OHE2. Se observó que hCG aumentó significativamente la secreción de progesterona de las CG en comparación a la condición basal luego de 24 horas de estímulo ($n=5$, * $P < 0.05$). La incubación con 2-OHE2 (0,5 µM) en presencia de hCG aumentó significativamente la secreción de progesterona comparada con la condición basal y el estímulo solo con hCG ($n=5$, ** $P < 0.05$). Los valores son presentados como el promedio \pm el error estándar. * Basal vs hCG $n=5$, $P < 0.05$. # hCG vs hCG + 2-OHE2, $n=5$, $P < 0.05$.

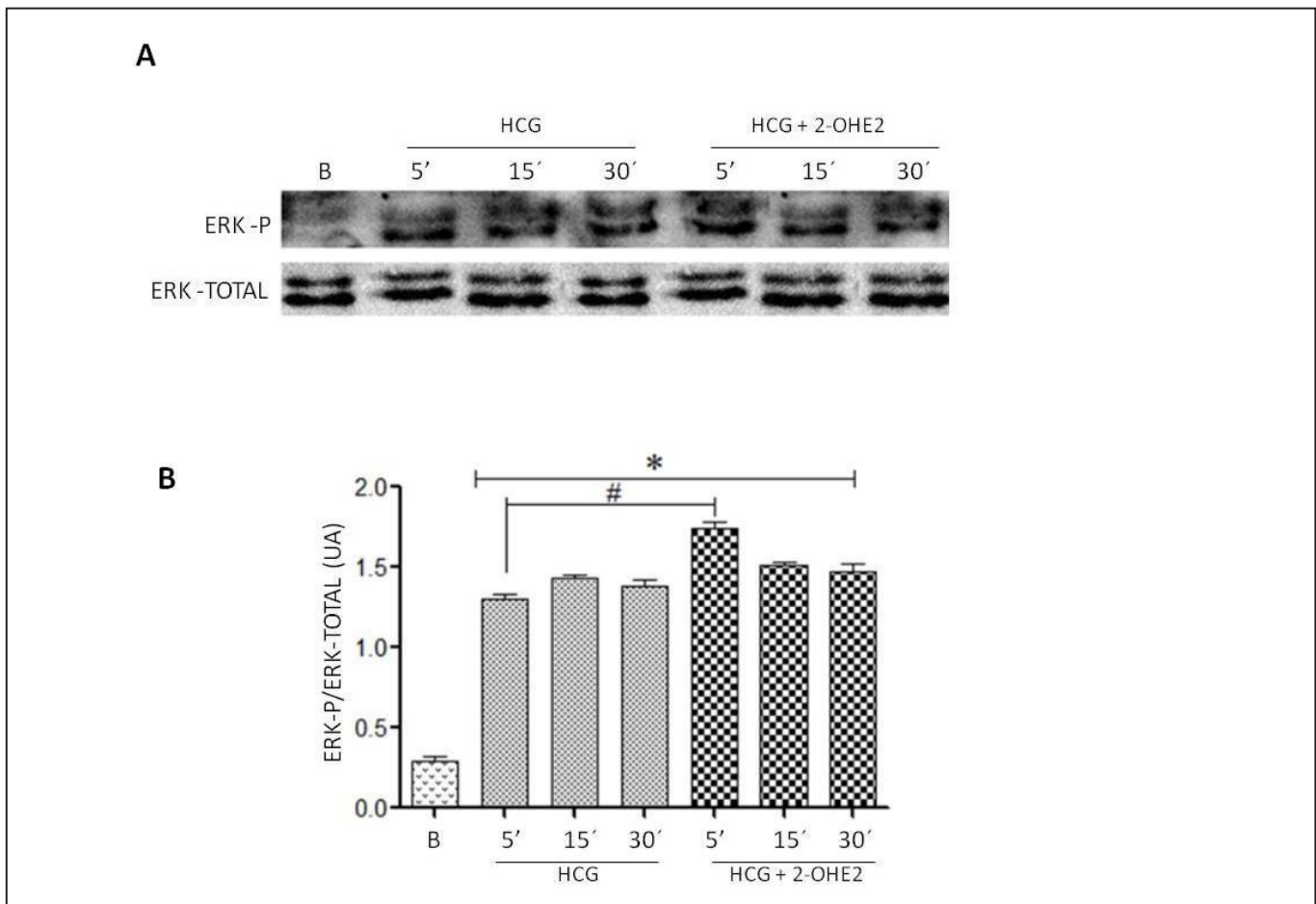


Figura 2: Niveles de ERK-1/2 isoforma fosforilada y total en células de la granulosa humanas. Panel A: Western blotting de niveles de ERK-1/2, isoforma fosforilada y total, en células de la granulosa estimuladas con hCG en presencia y ausencia de 2-OHE2. Panel B: gráfico de análisis densitométrico expresado en unidades arbitrarias (UA).

ARTÍCULO ORIGINAL

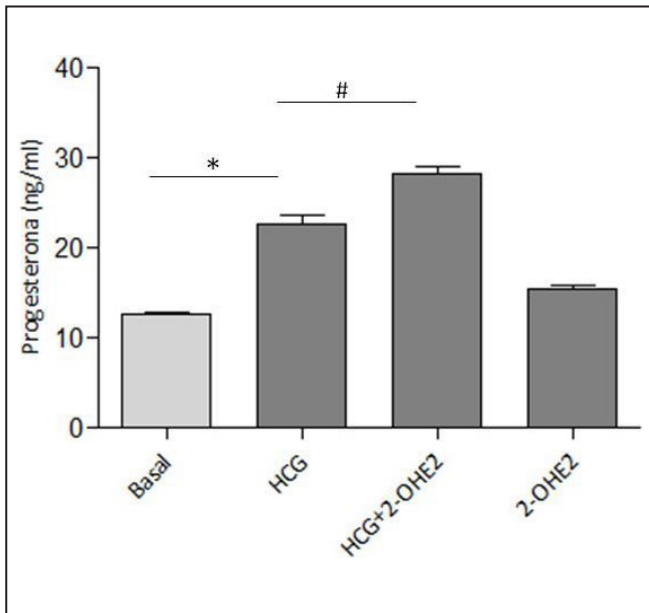


Figura 3: Niveles de progesterona en medio de cultivo de células de la granulosa humanas. Gráfico de secreción de progesterona (ng/mL) al medio de cultivo de células de la granulosa estimuladas con hCG y 2-OHE2.

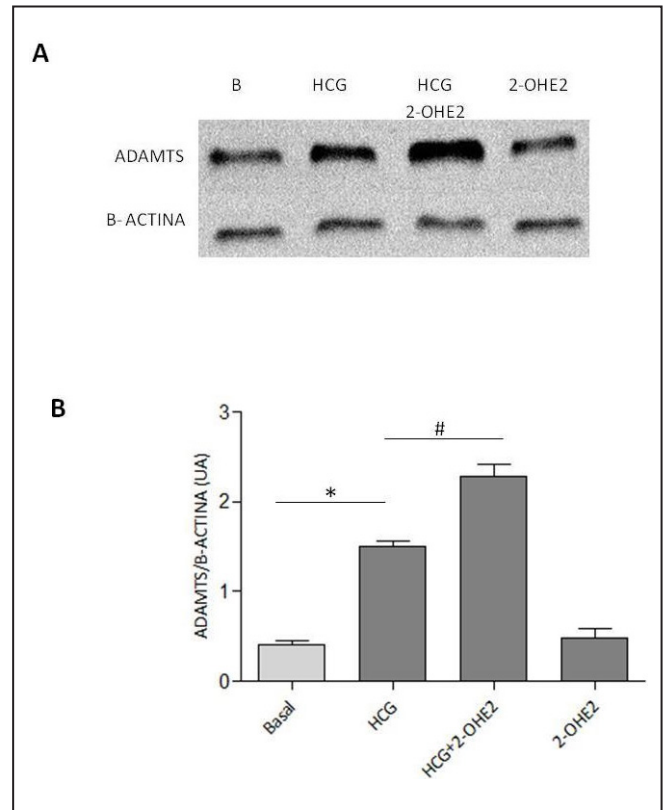


Figura 4: Niveles de ADAMTS y actina en células de la granulosa humanas. Panel A: Western blotting de los niveles de ADAMTS y actina en células de la granulosa estimuladas con hCG en presencia y ausencia de 2-OHE2. Panel B: Gráfico de análisis densitométrico expresado en unidades arbitrarias (UA).

Expresión de la enzima ADAMTS, dependiente del receptor de progesterona, regulada por 2-hidroxiestradiol, en células de la granulosa humana

La figura 4 panel A corresponde a un Western blotting representativo de los niveles de ADAMTS y actina, realizados a partir de extractos proteicos de CG estimuladas con hCG 10 UI en presencia y ausencia de 2-OHE2 (0,5 µM) por 24 horas. En el panel B, el gráfico representa el análisis densitométrico, expresado en unidades arbitrarias (UA). Se observó que hCG (10 U/mL) aumenta los niveles de ADAMTS dependientes de RP comparada con la condición basal. Interesantemente, la presencia de 2-OHE-2 (0,5 µM) aumentó los niveles de ADAMTS regulados por hCG comparado con la condición solo estimulada por hCG. Los valores son presentados como el promedio ± el error estándar. * Basal vs hCG n=5, P < 0.05. # hCG vs hCG + 2-OHE2, n=5, P < 0.05.

DISCUSIÓN

La expresión del RP en CG humanas es importante para la ruptura folicular, proceso clave en la ovulación humana⁹ y está mediada por LH y FSH a través de diversas vías de señalización intracelular como PKA, PKC y ERK1/2⁶.

Los metabolitos de estradiol están presentes en fluido folicular a lo largo del desarrollo del folículo, regulando los procesos angiogénicos necesarios no sólo para el desarrollo folicular y selección del folículo dominante, sino también para el proceso ovulatorio donde sabemos que el RP es un factor clave¹⁶. Específicamente el 2-OHE2 está presente en concentraciones elevadas en el folículo pre-ovulatorio lo que nos permite sugerir su importancia durante este proceso.

Nuestros resultados muestran que la incubación con 2-OHE2 en presencia de hCG aumentó significativamente de la expresión del RP comparada con la condición basal y hCG (Figura 1). Lo que sugiere que este metabolito modula de forma positiva la expresión del RP regulada por hCG.

El metabolito 2-OHE2 podría regular la expresión del RP en CG, ya que existen antecedentes mostrando que 2-OHE2 puede regular la fosforilación de la vía ERK en otros tipos celulares¹⁸. Nuestros resultados muestran que 2-OHE2 regula la vía ERK aumentando significativamente su fosforilación (Figura 2).

Los resultados obtenidos se relacionan con antecedentes que indican que, previo a la ovulación, existe un ambiente folicular enriquecido en factores pro-angiogénicos como VEGF y un balance a favor de metabolitos del estradiol pro-angiogénicos en relación a los anti-angiogénicos^{16,17}.

También ha sido documentado que el proceso de ruptura folicular requiere de una remodelación activa de la matriz extracelular, donde la expresión de enzimas especializadas como ADAMTS son fundamentales para el proceso ovulatorio^{6,9,10}. Nosotros determinamos que 2-OHE2 aumenta significativamente los niveles de ADAMTS a las 24 hrs. de estímulo comparada con la condición basal y el estímulo solo con hCG (Figura 4).

Nuestros resultados muestran que el 2-OHE2 no solo regula la expresión de RP dependiente de hCG, sino que también incrementa la secreción de progesterona dependiente de hCG (Figura 3). Esta regulación positiva del receptor de progesterona también se evidencia al observar el aumento en los niveles de la enzima ADAMTS efectora del proceso de ruptura folicular. Todo este proceso sería mediado por la regulación de la vía de señalización intracelular ERK 1/2.

Estos hallazgos sugieren que 2-OHE2 actuaría como un agente pro-ovulatorio ya que no solo promueve un ambiente pro-angiogénico necesario para que se produzca la ovulación^{16,17}, sino que también promueve la expresión de RP y ADAMTS favoreciendo la ruptura folicular.

CONCLUSIÓN

De esta manera, este estudio aporta al mejor conocimiento de los procesos involucrados en la ovulación humana, teniendo posibles aplicaciones futuras en tratamientos de inducción de ovulación y en el desarrollo de nuevos métodos anticonceptivos.

REFERENCIAS

- White B. El sistema endocrino y el aparato reproductor. En: Koeppen B, Stanton B. Berne y Levy, 6ta ed. Fisiología. Elsevier. 2010; 43: 758-797.
- Stouffer RL. Progesterone as a mediator of gonadotrophin action in the corpus luteum: Beyond steroidogenesis. Hum Reprod Update. 2003; 9: 99-117.
- Lydon JP, DeMayo FJ, Funk CR, Mani SK, Hughes AR, Montgomery CA Jr, et al. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. Genes Dev. 1995; 9: 2266-2278.
- Mulac-Jericevic B, Mullinax RA, DeMayo FJ, Lydon JP, Conneely OM. Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. Science. 2000; 289: 1751-1754.
- Robker RL, Akison LK, Russell DL. Control of oocyte release by progesterone receptor-regulated gene expression. Nucl Recept Signal. 2009; 7: e012.
- Henríquez S, Kohen P, Muñoz A, Godoy A, Orge F, Strauss JF 3rd, et al. In-vitro study of gonadotrophin signaling pathways in human granulosa cells in relation to progesterone receptor expression. Reprod BioMed Online. 2017; 35(4): 363-371.
- Duffy DM, Ko C, Jo M, Brannstrom M, Curry TE. Ovulation Parallels With Inflammatory Processes. Endocr Rev. 2019; 40(2): 369-416.
- Zakerkish F, Brännström M, Carlsson E, Sihlbom C, van der Post S, Thoroddsen A. Proteomic analysis of follicular fluid during human ovulation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020; 99(7): 917-924.
- García V, Kohen P, Maldonado C, Villarroel C, Strauss JF, Devoto L. Transient expression of progesterone receptor and cathepsin-I in human granulosa cells during the periovulatory period. Fertil Steril. 2012; 97(3): 707-713.
- Porter S, Clark IM, Edwards DR. The ADAMTS metalloproteinases. Biochem J. 2005; 386: 15-27.
- Devoto L, Fuentes A, Kohen P, Céspedes P, Palomino A, Pommer R, et al. The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. Fertil Steril. 2009; 92(3): 1067-1079.
- Mannisto PT, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. Pharmacol Rev. 1999; 51: 593-628.
- Dawling S, Hachey DL, Roodi N, Parl FF. In vitro model of mammary estrogen metabolism: Structural and kinetic differences between catechol estrogens 2- and 4- hydroxyestradiol. Chem Res Toxicol. 2004; 17: 1258-1264.
- Henríquez S, Kohen P, Xu X, Veenstra TD, Muñoz A, Palomino WA, et al. Estrogen metabolites in human corpus luteum physiology: Differential effects on angiogenic activity. Fertil Steril. 2016; 106(1): 230-237.
- Devoto L, Henríquez S, Kohen P, Strauss JF III. The significance of estradiol metabolites in human corpus luteum physiology. Steroids. 2017; 123: 50-54.
- Henríquez S, Kohen P, Xu X, Villarroel C, Muñoz A, Godoy A, et al. Significance of pro-angiogenic estrogen metabolites in normal follicular development and follicular growth arrest in Polycystic Ovarian Syndrome. Human Reprod. 2020; 35(7): 1655-1665.
- Henríquez S, Valdivia MJ, Mainigi M, Villarroel C, Velasquez L, Strauss III JF, Devoto L. The role of estrogen metabolites in human ovarian function. Steroids. 2024; 203: 109368.
- Landeros RV, Jobe SO, Magness RR. Convergent ERK1/2, p38 and JNK mitogen activated protein kinases (MAPKs) signalling mediate catechol-estradiol-induced proliferation of ovine uterine artery endothelial cells. J Physiol. 2017; 595(14): 4663-4676.
- Olivero P, Leiva-Salcedo E, Devoto L, Stutzin A. Activation of Cl-channels by human chorionic gonadotropin in luteinized granulosa cells of the human ovary modulates progesterone biosynthesis. Endocrinology. 2008; 149(9): 4680-4687.

CASO CLÍNICO

Caso clínico de miopatía hipotiroidea

Daniel Erlj^{1,*}

Hypothyroid myopathy: A case report

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 30 años con un cuadro de seis semanas de debilidad proximal en las cuatro extremidades asociado a dolor muscular, con creatinquinasa elevada en sangre y hormona tiroestimulante en valores mayores a 500 mU/L. El resto del estudio etiológico fue normal, iniciándose terapia sustitutiva con levotiroxina y presentando normalización del cuadro miopático y de los niveles de creatinquinasa a las ocho semanas, antecediendo a la normalización de los parámetros hormonales.

Palabras clave: Creatinquinasa; Hipotiroidismo; Miopatía.

¹Médico. Sección de Reumatología, Servicio de Medicina Hospital del Salvador, Sede Oriente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

ABSTRACT

We present the case of a 30-year-old woman with a six-week history of proximal weakness in all four extremities associated with muscle pain, with elevated creatine kinase in the blood and thyrostimulating hormone at values greater than 500 mU/L. The rest of the etiological study was normal, with replacement therapy started with levothyroxine and normalization of the myopathic condition and creatine kinase levels at eight weeks, preceding the normalization of hormonal parameters.

Keywords: Creatine kinase; Hypothyroidism; Muscular diseases.

*Correspondencia: Daniel Erlj / danerlij@gmail.com
Avenida Salvador 486, Providencia, Sección Reumatología.

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés.

Financiamiento:: Ninguna.

INTRODUCCIÓN

La tiroiditis crónica autoinmune es la causa más común de hipotiroidismo en zonas no deficientes de yodo¹. Las manifestaciones clínicas de la patología son múltiples. Dentro de ellas, la miopatía hipotiroidea es considerada como una afectación frecuente, descrita entre un 20-80% de los casos. Ésta se caracteriza por debilidad proximal simétrica, calambres y mialgias, asociado entre un 57-90% a elevación leve a moderada de la creatinquinasa (CK), con valores

Recibido: 18-12-2024.
Aceptado: 17-01-2025.

CASO CLÍNICO

generalmente menores a 5.000 U/L y sin una correlación con la severidad de la clínica miopática².

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 30 años, sin antecedentes mórbidos, que consulta por cuadro de seis semanas de debilidad proximal en 4 extremidades objetivada en M4+, asociado a dolor muscular y ausencia de otros hallazgos relevantes. En sus exámenes destaca un hemograma con anemia normocítica normocrómica con hemoglobina de 11,2 g/dL, velocidad de eritrosedimentación 19 mm/hr, CK 1153 U/L, TSH 508 mU/L, T4L 0,04 ng/dL, vitamina D 21 ng/mL, función renal normal y estudio reumatológico negativo. Se inicia tratamiento con 100 ug de levotiroxina, con control a las 8 semanas en el cual se evidenció normalización clínica y de la CK, no así de la TSH, la cual se logró disminuir parcialmente, llegando a rango normal en controles posteriores.

DISCUSIÓN

Generalmente, el compromiso miopático en el hipotiroidismo ocurre dentro de un conjunto de manifestaciones clínicas habituales como fatiga, intolerancia al frío y piel seca. Sin embargo, existen casos descritos donde la miopatía hipotiroidea se presenta como la primera y única manifestación de hipotiroidismo², como ocurre en el caso descrito, el cual solo muestra una leve anemia asociada. Su fisiopatología estaría relacionada a una alteración en el metabolismo del glicógeno y de la fosforilación oxidativa, lo cual repercute en el funcionamiento de la unidad actina-miosina. Además, es sabido que el daño oxidativo prolongado provoca la injuria de las células musculares³. El compromiso muscular en los pacientes con hipotiroidismo puede ir desde una elevación asintomática de la CK hasta una miopatía proximal de instalación lenta, aunque en ocasiones puede llegar a comportarse de forma muy similar a una miopatía inflamatoria.

Otras expresiones como miositis necrotizante o rabdomiólisis son en extremo infrecuentes². Ahora, es importante destacar que los pacientes con hipotiroidismo presentan mayor riesgo de desarrollar miopatía inducida por estatinas⁴, lo cual debe tenerse en consideración al momento de iniciar aquellos hipolipemiantes. El estudio electromiográfico muestra alteraciones en solo la mitad de los casos, por lo que no constituye una herramienta diagnóstica de gran valor⁵. La histología presenta hallazgos

inespecíficos como atrofia de fibras musculares tipo II y acumulación de glicógeno, por lo que no es orientadora más que para el descarte de otras causas³. La respuesta al tratamiento con levotiroxina suele ser rápida y completa, a diferencia de otros compromisos como el neuropático². De todas formas, dicha respuesta dependerá de la gravedad del daño muscular y la edad del paciente³. La normalización de la CK suele ocurrir en pocas semanas, antes de que la TSH alcance los valores normales habituales⁶, como ocurrió en el caso descrito.

Ahora, si bien es relevante considerar el hipotiroidismo como parte del diagnóstico diferencial en un paciente con síndrome miopático, su importancia no debe ser valorada en el ámbito puramente etiológico, pues también es sabido que dicha patología puede actuar como un factor agravante en otros contextos, como el autoinmune. Es así como existen datos que demuestran que la disfunción tiroidea puede estar presente entre el 11- 25% de los pacientes con miopatías inflamatorias como la polimiositis y la dermatomiositis⁶, siendo de gran relevancia su pesquisa precoz para mejorar la respuesta a la terapia inmunosupresora.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente.

REFERENCIAS

1. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017; 390(10101): 1550-1562. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28336049; PMCID: PMC6619426.
2. Brzozowska MM, Banthia S, Thompson S. Severe Hypothyroidism complicated by myopathy and neuropathy with atypical demyelinating features. *Case Rep Endocrinol*. 2021; 2021: 5525156. doi: 10.1155/2021/5525156.
3. Sindoni A, Rodolico C, Pappalardo MA, Portaro S, Benvenga S. Hypothyroid myopathy: A peculiar clinical presentation of thyroid failure. *Review of the literature*. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016; 17(4): 499-519. doi: 10.1007/s11154-016-9357-0. PMID: 27154040.
4. Peringat J, Manappallil RC, Karadan U. Rhabdomyolysis: a rare complication of Hashimoto's thyroiditis precipitated by statin therapy. *BMJ Case Rep*. 2018; 2018: bcr2017223229. doi: 10.1136/bcr-2017-223229. PMID: 29440138; PMCID: PMC5836711.
5. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: A prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68(6): 750-755. doi: 10.1136/jnnp.68.6.750. PMID: 10811699; PMCID: PMC1736982.
6. Li Q, Yang S, Ma Y, Huang H, Zhi L, Wang S, Lu L. Hypothyroidism and dermato/polymyositis: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1361581. doi: 10.3389/fendo.2024.1361581. PMID: 39296720; PMCID: PMC11408279.

Motivación y salud

José Carlos Bermejo^{1*}.

Motivation and Health

¿Cómo motivar, qué motiva, dónde se queda la primera motivación en las profesiones de ayuda, particularmente las que tienen que ver con cuidar a los enfermos y acompañar procesos de integración social? ¿Hubo vocación para este trabajo y, en todo caso, en qué consistía la así llamada vocación? ¿Asistimos a un momento de desmotivación por escasa consideración social de las profesiones de cuidado? Me pregunto qué es lo que realmente motiva a trabajar con las pobrezas y fragilidades de los demás.

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

*Correspondencia:
info@josecarlosbermejo.es

Cuando Camilo de Lellis, patrono de enfermos, enfermeros y hospitales, en el siglo XVI inició una gran reforma de la asistencia sanitaria en Roma, lo que pretendió precisamente era reunir a un conjunto de hombres que tuvieran una vocación de madre, para liberar a los enfermos de la mano de aquellos mercenarios que maltrataban a los enfermos. Encontró en la indignación sentida en su corazón ante el maltrato, un motor ideal para humanizar el cuidado como lo haría una tierna madre para con su único hijo enfermo. Por él se apasionó y sedujo a un conjunto de personas a hacer lo mismo. Aquella motivación se mantendría durante siglos, encontrando diferentes formas de encarnarse en los distintos momentos de la historia.

Voluntad y motivación

La evocación de significados, a la que se ha unido la palabra vocación, en tantos momentos, lleva a algunas personas a darla por arcaica y superada. Pero, en realidad, la vocación es ese conjunto de características personales, en virtud de las cuales, un individuo expresa mayor afinidad por ejercer una determinada función en detrimento de otra. El que no tiene vocación, se entiende que funcionará por debajo de lo esperado, comparado con el que sí la tiene. Aunque no toda vocación se produce en quien es apto; así alguna persona vocacionada puede sentirse en un callejón sin salida porque “quiere ser” pero “no puede ser”.

La mirada al enfermo que sufre, desde la perspectiva de la voluntad y la vocación, lleva a ver no un conjunto de órganos o sistemas que funcionan mejor o peor, sino a un semejante, sufriente, hacia quien hay que desplegar los afanes afectivos y técnicos para diagnosticar, tratar, cuidar, acompañar...

La denuncia de la pendiente deshumanizante que caracteriza algunos programas y servicios, inundados de tecnología y variables económicas en su práctica, está generando un movimiento bioético que clama por la recuperación de la vocación en las profesiones biomédicas y sociales. Se reclama la vocación

ÉTICA, HUMANISMO Y SOCIEDAD

original de las personas, las razones del corazón, las nobles actitudes compasivas que pueden resistir los embates de la presión laboral, de la dureza de la naturaleza de la profesión, de las situaciones coyunturales que pueden constituirse en desmotivadoras.

La satisfacción por compasión, compatible con la fatiga por compasión o precio de la empatía, está relacionada, sin duda, con el potencial motivacional personal, es decir, con la vocación del cuidador. Es también sabido que la vocación no previene absolutamente de la fatiga y del posible riesgo de sufrir el síndrome del burnout.

Motivaciones intrínsecas

Ha sido Herzberg quien ha planteado la hipótesis de los dos factores que contribuyen a la satisfacción y motivación en el trabajo. Los factores motivacionales extrínsecos o de higiene laboral, tienen que ver con el salario, la política de la empresa, las relaciones interpersonales, las condiciones de trabajo, la seguridad, etc. Estos factores, si no se ven suficientemente satisfechos, desmotivan a la persona, pero si se satisfacen, no motivan necesariamente.

Los factores motivacionales intrínsecos son los que tienen relación directa con la vocación por el trabajo, la realización personal, el reconocimiento de uno mismo, la experiencia de responsabilidad y protagonismo en los procesos y la posibilidad de participación en la misión y propósito de la Organización o Servicio.

La motivación se relaciona, pues, con la conducta del trabajador y su rendimiento, implica la direccionalidad hacia las metas, nace de la pasión por satisfacer necesidades, lograr objetivos, genera estados emocionales placenteros en la conducta prosocial y compasiva.

Pero la motivación no es como una planta en el desierto, una persona vocacionada en el desierto motivacional. La motivación se alimenta también del entorno, del contexto, de los lugares, de las palabras con las que se habla en los equipos, de la ausencia del chapapote que generan los dimes y diretes y las críticas sistemáticas. La motivación se alimenta de las relaciones de equipo, de reconocimiento, de aprecio y bendición recíproca.

La motivación crece en aquellos espacios donde se construye una cultura humanizadora con los modos, las palabras, las estrategias, los espacios. Es posible construir oasis motivadores en programas y servicios de asistencia sanitaria y social. También hay que querer, que decidirlo, que trabajar por ello, liberándose de otras tendencias que nacen y se hacen sitio entre las costuras del tejido de los grupos, generando desmotivación, apatía, cansancio, agotamiento, y, lo que es peor, despersonalización y maltrato a las personas.

El soneto

Encuentro que la motivación, pareciendo una cuestión de la psicología de la salud y de las organizaciones, o reservada solo al contexto religioso, en realidad nos acompaña a lo largo de toda la historia de la humanidad, pudiendo contar por personas que han encontrado en sus motores internos, los más íntimos, los más nobles, los más espirituales, motivos suficientes para hacer grandes cambios en la humanidad y ser felices mientras tanto.

No puedo evitar evocar el soneto de los buenos tiempos de la mística, que, leído con un poco de esfuerzo, con atención centrada en las palabras “me mueve”, “no me mueve”, y extrapolando al lenguaje laico de hoy, nos refleja el poder de las motivaciones intrínsecas en las relaciones de atención a quien sufre. El soneto dice así:

*No me mueve, mi Dios, para quererte
el cielo que me tienes prometido,
ni me mueve el infierno tan temido
para dejar por eso de ofenderte.*

*Tú me mueves, Señor, muéveme el verte
clavado en una cruz y escarnecido,
muéveme ver tu cuerpo tan herido,
muéveme tus afrentas y tu muerte.*

*Muéveme, en fin, tu amor, y en tal manera,
que, aunque no hubiera cielo, yo te amara,
y aunque no hubiera infierno, te temiera.*

*No me tienes que dar porque te quiera,
pues, aunque lo que espero no esperara,
lo mismo que te quiero te quisiera.*

El místico no encuentra la motivación en el “salario más grande” (el cielo), ni en la amenaza más grande (el infierno), sino en la contemplación, en la constatación de la necesidad del herido, del avergonzado, del abusado de manera infame, del escarnecido ignominiosamente. Es la herida la que mueve los ojos, las manos y el corazón del terapeuta.

El estudio de la vocación en las profesiones biomédicas y de intervención social, se convierte en una prioridad de la necesidad de humanizar la atención. Las competencias blandas necesarias en estas profesiones, además de aprenderse, entrenarse y supervisarse, tienen un nicho de nacimiento, refuerzo y cultivo, en las genuinas razones vocacionales que llevan a la persona a “ponerse a tiro” del riesgo y trabajar en el terreno oscuro de la vida: el sufrir.

COMENTARIO DE LITERATURA DESTACADA

Una intervención intensiva en el estilo de vida basada en alimentos integrales y vegetales mejora el control glicémico y reduce la medicación en personas con diabetes de tipo 2: Ensayo controlado aleatorio

Francisco Pérez B^{1*}, Gabriel Cavada Ch².

A wholefood, plantbased intensive lifestyle intervention improves glycaemic control and reduces medications in individuals with type 2 diabetes: A randomised controlled trial

A wholefood, plantbased intensive lifestyle intervention improves glycaemic control and reduces medications in individuals with type 2 diabetes: A randomised controlled trial

Cody J. Hanick, et al. *Diabetología* 2025; 68: 308-319. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06272-8>

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

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

La prevalencia de la diabetes tipo 2 ha ido en aumento en todo el mundo, y las personas mayores muestran incrementos sustanciales. La dieta y el estilo de vida, en particular las dietas basadas en plantas, han sido citadas por años como herramientas eficaces para la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo 2. Las dietas basadas en plantas constituyen patrones de alimentación que recomiendan el consumo de legumbres, cereales integrales, verduras, frutas, frutos secos y semillas en reemplazo de una dieta basada en productos de origen animal. La evidencia sugiere que el tipo y la fuente de carbohidratos (sin refinar versus refinados), grasas (monoinsaturadas y poliinsaturadas versus saturadas y trans) y proteínas (vegetales versus animales) desempeñan un papel importante en la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo 2.

El presente estudio realizó un ensayo clínico amplio y prolongado en el que se comparó una intervención basada en alimentos integrales de origen vegetal versus una recomendación médica estándar en personas con diabetes de tipo 2. Participaron 169 adultos de entre 18 y 75 años con diabetes tipo 2 de las Islas Marshall en una intervención intensiva basada en alimentos integrales de origen vegetal con ejercicio físico (PB + Ex) y se comparó con una atención médica estandarizada (SMR) durante

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

COMENTARIO DE LITERATURA DESTACADA

un período de 24 semanas. La intervención incluyó 12 semanas de comidas, sesiones de ejercicio y clases grupales. Se midieron parámetros de control glicémico como HbA1c, glucosa, insulina y HOMA-IR y el uso de medicación hipoglicemiantes. Además de lípidos, presión arterial, frecuencia cardíaca y proteína C reactiva. Sólo se cegó a los analistas de laboratorio.

Entre los resultados más destacados se encontró que la dieta basada en plantas más ejercicio en comparación con el SMR redujo la HbA1c en 14 mmol/mol (13%) adicionales en la semana 12 (-22 frente a -7 mmol/mol [-2% frente a -0,7%]; $p < 0,0000$) y en 8 mmol/mol (0,7%) en la semana 24 ($p < 0,0001$) en la semana 24. El 63% de los pacientes bajo dieta basada en plantas y ejercicio redujeron su medicación. Finalmente, se observaron reducciones significativas en peso y proteína C reactiva.

El estudio concluyó que una intervención sobre un estilo de vida basado en alimentos integrales y vegetales resultó eficaz para mejorar el control glicémico que la SMR y que podría ser una herramienta eficaz que apunta directamente a modificaciones en el estilo de vida de los pacientes, para mejorar su condición de enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud ha promovido el uso de dietas con mayor contenido de alimentos vegetales no solo como efectivas para prevenir enfermedades crónicas y la obesidad, sino también como más sostenibles ambientalmente que las

dietas ricas en productos animales. La realización de estudios de intervención más amplios y de mayor duración sobre dietas basadas en plantas indudablemente agregarían mayor valor al uso de estas dietas para reducir la carga de la diabetes y mejorar la salud general de la población.

Análisis estadístico

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado a dos ramas, estas están bien definidas, las respuestas están bien descritas, se calcula un tamaño de muestra en base al outcome principal y se detalla este cálculo. Si bien no se alcanza el tamaño de muestra en el análisis (se analizan 70 sujetos y se había calculado un tamaño de muestra de 90 sujetos) se encuentran resultados potentes. Tal vez debió usarse como método de análisis un análisis de varianza para medidas repetidas estimadas a través de modelos mixtos, sin embargo, el artículo sólo compara, tiempo a tiempo, los outcomes por rama de tratamiento mediante el test de Mann-Whitney, lo que atenta a la potencia de los resultados, ya que el tamaño de muestra se calculó bajo el supuesto de normalidad, por ello debió elegirse un modelo mixto para el análisis. Con todo, los resultados mostrados son interesantes y bien descritos, por lo tanto, se puede hacer un acervo de conocimiento con las conclusiones del estudio.

Política de revisión por pares

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes utiliza los siguientes procedimientos editoriales al momento de la recepción de un artículo:

Revisión Preliminar: es función del Editor de la Revista revisar en términos generales si el trabajo recibido se enmarca dentro de los objetivos y la política editorial, además de cumplir con las normas descritas en las instrucciones a los autores.

Revisión por pares: es función del Editor y del Comité Editorial asignar dos revisores para la evaluación científica de los trabajos recibidos, en cualquiera de sus formatos, artículo original, caso clínico o revisión temática. Esta evaluación utiliza el sistema de evaluación doble ciego, conservando el anonimato de los revisores. En caso de discrepancias en la evaluación, es función del Editor nominar un tercer revisor cuya evaluación cumplirá la función de arbitraje.

Veredicto: en base a la opinión documentada de los revisores, el Editor toma la decisión de aceptar, aceptar con modificaciones o rechazar un artículo. El proceso de evaluación no debe exceder un plazo de dos meses. En casos de demora en la evaluación, el Editor está facultado para nominar un nuevo revisor.

Política sobre plagio y duplicación

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes tiene por misión publicar trabajos científicos inéditos y originales, esta política aplica para los trabajos en cualquiera de sus formatos (originales, casos clínicos, cartas al editor, revisiones y comentarios). Se excluye de esta política la publicación del comentario "Ética, Humanismo y Sociedad" sección en la que contribuye el Prof. José Carlos Bermejo quién comparte sus escritos publicados en España con nuestra revista.

Como forma de evitar la publicación de artículos que comprometan prácticas asociadas al plagio y sus derivadas, la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes incorporó en la Declaración de Conflictos de Intereses un acápite donde el autor principal puede describir cualquier alcance de similitud que pudiese considerarse como plagio, auto-plagio o duplicidad.

Política de publicación

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes se define como una publicación científica arbitrada que se publica con una frecuencia de cuatro números por año correspondientes a los meses de enero, abril, julio y octubre de cada año respectivamente.

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes no realiza ningún tipo de cobro asociado a: envío de trabajos, revisión de trabajos por pares o publicación de los artículos sometidos a la Revista.

Política de acceso abierto

El acceso a los contenidos publicados en la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes es gratuito, abierto y a texto completo. No se impone ningún tipo de restricción y no contempla embargos. Se define como una Revista científica de libre acceso que puede ser visitada y descargada por todo tipo de público.

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

Alcance y política editorial

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

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

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

Forma y preparación de manuscritos

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

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

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

En este conteo los "Artículos de Investigación" no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los "Artículos de Revisión" 3.500 palabras. Los "Casos Clínicos" no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2 tablas y figuras y no más de 20 referencias.

Las "Cartas al Editor" no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 tabla o figura.

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

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

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

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

1) Título del trabajo, que debe ser un enunciado conciso, pero informativo sobre lo medular del contenido de la publicación; no emplee abreviaturas y use mayúsculas sólo para el inicio de las palabras importantes. Agregue en renglón separado un título abreviado de no más de 90 caracteres (incluyendo espacios) que sintetice el título original y pueda ser usado como "cabeza de página".

2) Identificación del o de los autores con su nombre y apellido paterno; la inicial del apellido materno queda al criterio del autor de incluirla o excluirla. Se recomienda que los autores escriban su nombre en un formato constante en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el Index Medicus u otros índices, especialmente si se trata de apellidos compuestos; cada identificación de autor debe completarse con un número arábico en ubicación de "superíndice" al final del nombre.

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

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

5) Origen del apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación ("grants"), equipos, drogas, o todos ellos. Debe mencionarse toda ayuda

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

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.socmed.cl

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

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

3.2 Resumen

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

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

3.3 Introducción

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

3.4 Sujetos y Material y Métodos

Describa el carácter de lo estudiado: personas, animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos,

instrumental y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si se emplearon métodos establecidos y de uso frecuente (incluye métodos estadísticos), límitese a nombrarlos y citarlos en las referencias respectivas.

Cuando los métodos han sido publicados, pero no son ampliamente conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción de ellos. Si son nuevos o introdujo modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones.

Cuando se han efectuado experimentos en seres humanos, explicita si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2008) y si fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética de la institución en que se efectuó el estudio, debiendo adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios que incluyan animales de experimentación deben incorporar el documento de aprobación por el comité institucional respectivo.

Señale los fármacos y compuestos químicos 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

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

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

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

3.8 Referencias

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

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

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

Se pueden incluir como referencias trabajos que estén aceptados por una revista, aunque no publicados; en este caso, se debe anotar la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la revista con la

expresión “en prensa” o “aceptado para publicación”, según corresponda. Los trabajos enviados a publicación, pero todavía no aceptados oficialmente, pueden ser citados en el texto (entre paréntesis) como “observaciones no publicadas” o “sometidas a publicación”, pero no deben incorporarse entre las referencias.

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

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

Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue «*et al.*». Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Luego de los nombres sigue el título completo del artículo, en su idioma original, el nombre de la revista en que apareció, abreviado según el estilo usado por el Index Medicus: año de publicación con el volumen de la revista y luego los números de la página inicial y final del artículo. Ejemplo: 11. Lam JE, Maragaño PL, López BQ, Vásquez LN. Miocardiopatía hipocalcémica secundaria a hipoparatiroidismo posttiroidectomía. Caso clínico. Rev Med Chile 2007; 135: 359-364.

b) Para Capítulos de Libros.

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

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

Para otros tipos de publicaciones, 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

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales; en cambio, las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas verticales. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la tabla y no en el encabezamiento. Use notas aclaratorias al pie de la tabla para todas las abreviaturas no estandarizadas que figuran en ella. Cite cada tabla en orden consecutivo de aparición en el texto del trabajo.

3.10 Figuras

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

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

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

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

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

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

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

menos una cámara de 5 megapíxeles de resolución.

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

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

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

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

3.11 Unidades de medida

Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal. Las cifras de miles se 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 Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses.

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

3.13 Tipo de Contribuciones

1) Artículos Originales: que no excedan de 8 páginas impresas o un máximo de 7.000 palabras que incluyan texto, bibliografía, tablas y figuras.

2) Artículos de Revisión: serán solicitados por el Editor a aquellos especialistas que por sus conocimientos y experiencia puedan proporcionar temas de actualidad o de interés general. No deben exceder las 50 referencias.

3) Cartas al Editor: que no excedan de una página

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

impresa o 1.000 palabras, incluyendo texto, bibliografía y una ilustración (tabla o figura).

4) Casos Clínicos: máximo 5 páginas impresas o 1500 palabras incluyendo texto, bibliografía y hasta cuatro ilustraciones (tablas o figuras).

5) Comunicaciones Rápidas: máximo 3 páginas impresas o 1.500 palabras incluyendo texto y hasta dos ilustraciones

(tablas o figuras). Idealmente un máximo de 10 bibliografías.

6) Comentario Literatura Destacada: máximo 3 páginas impresas o 1.500 palabras, hasta 5 referencias que pueden ser extraídas del mismo texto original. Puede incluir hasta tres coautores. Si el diseño estadístico lo requiere puede incorporar la opinión del Sr. Gabriel Cavada estadístico de SOCHED (opcional).

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

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 _____

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO _____

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

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

Tabla: Códigos de Participación

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

Nombre y firma de cada autor

Códigos de Participación

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

Envío de manuscritos:

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

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Fosfatasa alcalinas	FAI	Reacción de polimerasa en cadena	PCR
Globulina Transportadora de Corticosteroides	CBG	Revoluciones por minuto	rpm
Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales	SHBG	Recién nacido	RN
Globulina Transportadora de Hormonas Tiroideas	TBG	Resonancia Magnética	RM
Grado Celsius	°C	RNA de Ribosomas	rRNA
Gramo	g	RNA Mensajero	mRNA
Segundo	s	Virus de Inmunodeficiencia Humana	VIH
Semana	sem	Vitamina D2, Ergocalciferol	Vit D2
Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida	SIDA	Vitamina D3, Colecalciferol	Vit D3
Sistema Nervioso Central	SNC	1,25-dihidroxi-vitamina D2,	1,25 (OH)2 D2
Somatostatina	SS	1,25-dihidroxi-ergocalciferol	1,25 (OH)2 D2
Subcutáneo	sc	1,25-dihidroxi-vitamina D3,	1,25 (OH)2 D3
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	DHEA-S	1,25-dihidroxi-colecalciferol	1,25 (OH)2 D3
Testosterona	T	3,5,3'-triyodotironina	T3
Tiroglobulina	Tg	3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa	rT3
Tirotropina	TSH	3',5'-adenosina monofosfato cíclico	cAMP
Tiroxina	T4	17-hidroxi progesterona	17OHP
Tiroxina Libre	T4L	25-hidroxi-vitamina D2	25OHD2
Tomografía Axial Computarizada	TAC	25-hidroxi-ergocalciferol	25OHD2
Tuberculosis	TBC	25-hidroxi-vitamina D3	25OHD3
Ultravioleta	UV	25-hidroxi-colecalciferol	25OHD3
Unidad Internacional	IU	24,25-dihidroxi-vitamina D3	24,25 (OH)2 D3
Valor Normal o de referencia	VN	24,25-dihidroxi-colecalciferol	24,25 (OH)2 D3
Velocidad de Sedimentación Eritrocítica	VHS		
Versus	vs		
Abreviaturas de Instituciones			
American Diabetes Association	ADA		
Food and Drug Administration (EEUU)	FDA		
Instituto de Salud Pública (Chile)	ISP		
Ministerio de Salud (Chile)	MINSAL		
Nacional Institute of Health (EEUU)	NIH		
Organización Mundial de la Salud	OMS		
Organización Panamericana de la Salud	OPS		
Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes	SOCHED		

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



www.soched.cl