Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

Volumen 26 - No. 1 *Año 2023*

Órgano Oficial de la SVBE

CONTENIDO

EDITORIAL

María Fátima Garcés..... 1

ARTÍCULOS ORIGINALES:

Comportamiento de parámetros inflamatorios en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el período 2020-2021

Saúl Villasmil Bastidas, José Uribe Padrón, Miriam Villasmil Bastidas, Luis Duarte, Leonardo Acosta Perez, Blanca Villamizar Aldana, Yacelli Bustamante Siberio..... 2

Polimorfismo GLY972ARG del GEN IRS1 en pacientes con obesidad morbida

Hellen Rangel, Gleinys Fernández, José Pestana, Gustavo Benítez Pérez, María Fátima Garcés..... 12

ARTÍCULOS DE REVISIÓN:

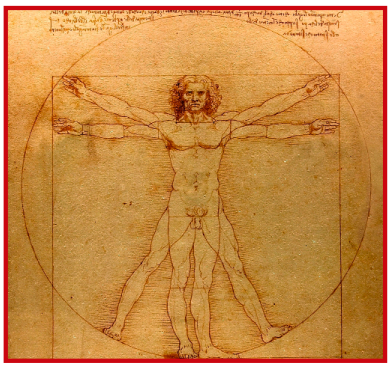
BIOSIMILARES DE INSULINA ¿Qué deben saber los médicos y pacientes?

Sara Brito de González..... 22

Bioquímica Aplicada para diagnósticos comunes

Jesús Manuel Rodríguez R..... 29

INFORMACIÓN PARA AUTORES..... 35



Revista arbitrada e indizada
LILACS (BIREME)
Depósito Legal 199202DF899
ISSN 1315-1746
Miembro ASEREME

Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

CONTENIDO

Vol. 26 - No 1 2023

EDITORIAL
María Fátima Garcés..... 1

ARTÍCULOS ORIGINALES:
Comportamiento de parámetros inflamatorios en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el período 2020-2021
Saúl Villasmil Bastidas, José Uribe Padrón, Miriam Villasmil Bastidas, Luis Duarte, Leonardo Acosta Perez, Blanca Villamizar Aldana, Yacelli Bustamante Siberio..... 2

Polimorfismo GLY972ARG del GEN IRS1 en pacientes con obesidad morbida
Hellen Rangel, Gleinys Fernández, José Pestana, Gustavo Benítez Pérez, María Fátima Garces..... 12

ARTÍCULOS DE REVISIÓN:
BIOSIMILARES DE INSULINA ¿Qué deben saber los médicos y pacientes?
Sara Brito de González..... 22

Bioquímica Aplicada para diagnósticos comunes
Jesús Manuel Rodríguez R..... 29

INFORMACIÓN PARA AUTORES..... 35

Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

CONTENTS

Vol. 26 - No 1 2023

EDITORIAL

María Fátima Garcés..... 1

ORIGINAL ARTICLE:

Behavior of inflammatory parameters in patients with SARS-CoV-2 infection in the period 2020-2021

Saúl Villasmil Bastidas, José Uribe Padrón, Miriam Villasmil Bastidas, Luis Duarte, Leonardo Acosta Perez, Blanca Villamizar Aldana, Yacelli Bustamante Siberio..... 2

Polymorphism GLY972ARG of the IRS-1 GENE in patients with morbid obesity

Hellen Rangel, Gleinys Fernández, José Pestana, Gustavo Benítez Pérez, María Fátima Garces..... 12

REVISION ARTICLE:

Insulin biosimilers what should doctors and patients know?

Sara Brito de González..... 22

Applied biochemistry for common diagnoses

Jesús Manuel Rodríguez R..... 29

INFORMATION FOR THE AUTORS..... 35

EDITORIAL

La Revista ***Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas***, se complace en presentarles su primer número 2023, marcando el comienzo de un nuevo foro para la difusión de ideas, investigaciones y descubrimientos. En esta revista se observa con entusiasmo la aparición de nuevas publicaciones que prometen enriquecer el panorama intelectual con artículos de excelente calidad. Estos artículos son el producto de un riguroso proceso de selección y revisión, asegurando que solo el contenido más relevante y bien investigado llegue a los lectores. La diversidad de temas abordados refleja la amplitud de intereses y la profundidad de conocimientos que caracterizan a la comunidad académica y profesional actual. Con cada artículo, se abre una ventana a nuevas perspectivas y debates, invitando a los lectores a explorar complejidades y a formar parte de la conversación global sobre temas que afectan a nuestra sociedad y mundo.

Abrimos la edición de esta revista, con un artículo en el que los investigadores evaluaron el comportamiento de parámetros inflamatorios en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el período comprendido entre los años 2020-2021; seguido tenemos un artículo donde se evalúa el Polimorfismo *Gly972Arg* del gen *IRS1* en pacientes con obesidad mórbida, encontrando una posible asociación entre la presencia del genotipo *Gly972Arg* del gen *IRS1* con obesidad y resistencia a la insulina. Seguimos, con dos interesantes artículos de revisión sobre biosimilares de insulina para el manejo de la diabetes como una alternativa viable desde el punto de vista de economía y seguridad y cerramos esta edición con un artículo sobre la Bioquímica Aplicada para diagnósticos comunes.

Agradecemos a nuestros lectores la revisión de los artículos del presente número, esperamos con ellos contribuir a la difusión del conocimiento generado. Así mismo, invitamos a profesores, estudiantes e investigadores a formar parte de nuestros próximos números enviándonos sus interesantes trabajos de investigación para difundirlos en el gremio.

Reciban todos un abrazo fraternal y sigamos adelante con esta importante encomienda.

Dra. María Fátima Garcés
Editora.

COMPORTAMIENTO DE PARÁMETROS INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN EL PERÍODO 2020-2021

Saúl Villasmil Bastidas[1], José Uribe Padrón[2], Miriam Villasmil Bastidas[3], Luis Duarte[4], Leonardo Acosta Perez[5], Blanca Villamizar Aldana[6], Yacelli Bustamante Siberio[7].

[1]Profesor Agregado. Licenciado en Bioanálisis. Biología Molecular-Genética. Cátedra de Bioquímica. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Medicina Luis Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Jefe del Laboratorio Clínico de Investigaciones y Biología Molecular (LICBIOMOL). [2]Médico Cirujano, Profesor instructor de la Cátedra de Bioquímica de la Escuela de Medicina Luis Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. [3]Licenciada en Bioanálisis. Jefe del Laboratorio Clínico Miranda y Directora del laboratorio Clínico M.C. San Juan de los Morros. [4]Preparador de la Cátedra de Bioquímica, Escuela Luis Razetti de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela, estudiante del 5to año de la carrera. [5]Médico Cirujano Universidad Central de Venezuela. Director Médico del Centro de atención primaria en Salud Super Lab. Centro Simbio. [6]Médico Cirujano Universidad Autónoma de Guadalajara, Centro clínico de estereotaxia Ceclines. [7]Profesora Asociado. Licenciada en Bioanálisis. Cátedra de Matemática y Bioestadística de la Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Recibido para publicación 3 abril 2023. Aceptado: 30 abril 2023.

RESUMEN:
La COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por la infección con el virus del síndrome respiratorio agudo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Algunos parámetros analíticos se han relacionado con la gravedad de la COVID-19 como el aumento de la proteína C reactiva (PCR), del dímero-D, la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) y, hematológicamente, la linfopenia y desviación estándar del ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW). Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte entre abril de 2020 y diciembre de 2021 donde se incluyeron a pacientes mayores de 18 años con sintomatología o sin ella, con diagnóstico COVID-19 para evaluar cada uno de estos parámetros durante la fase aguda. Los resultados muestran un aumento de todos los valores relacionados al proceso inflamatorio producido por la COVID-19, sin embargo, es interesante observar que algunos parámetros tienden a regresar a la normalidad pasada la fase aguda mientras otros pueden mantenerse elevados posterior a esta fase, incluso tiempo después de superada la fase de convalecencia. Nuestros resultados muestran una elevación y regreso a la normalidad de la LDH, así como un aumento moderado de la PCR, y un aumento en RDW y el Dímero D que se mantiene más allá de la fase aguda. Es importante destacar la necesidad de realizar nuevos estudios que ayuden a determinar los mecanismos moleculares involucrados en el mantenimiento de esta elevación para entender las implicaciones clínicas que podría tener y la posible relación con los efectos a largo plazo de la COVID-19.

Palabras clave: Covid-19, Proteína C reactiva, Dímero D, Lactato Deshidrogenasa, ancho de distribución de los glóbulos rojos, SARS-CoV-2.

BEHAVIOR OF INFLAMMATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION IN THE PERIOD 2020-2021

ABSTRACT
COVID-19 is an acute respiratory disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The increase in C-reactive protein (CRP), D-dimer, lactate dehydrogenase (LDH) enzyme, and hematologically, lymphopenia and standard deviation of red blood cell distribution width (RDW) have been related to the severity of COVID-19 and evolution in this patients. A retrospective cohort study was carried out between April 2020 and December 2021, including patients over 18 years of age diagnosed with COVID-19, with or without symptoms, to evaluate each of these parameters during the acute phase. The results show an increase in all the values related to the inflammatory process produced by COVID-19, however, it is interesting to observe that some parameters tend to return to normal values after the acute phase, while others may remain abnormally high even some time after the convalescence phase is over. Our results show an elevation LDH followed by a return to normal values, a moderate increase in CRP, and an increase in RDW and D-dimer that is sustained beyond the acute phase. It is important to highlight the need to carry out new studies that help determine the molecular mechanisms involved in the maintenance of these increased values in order to understand the clinical implications they could have and the possible relationship with the long-term effects of COVID-19.

Keywords: Covid-19, C-reactive protein, D-dimer, lactate dehydrogenase, red blood cell distribution width, SARS-CoV-2.

Solicitar copia a: Saúl Villasmil Bastidas (saul.villasmil@ucv.ve)

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad respiratoria aguda causada por una infección con el virus del síndrome respiratorio agudo coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2). COVID-19 tiene una alta tasa de hospitalización, necesidad de cuidados intensivos y mortalidad. Identificar a los pacientes con mayor riesgo de enfermedad grave es importante para facilitar una intervención temprana y agresiva. En general, COVID-19 es asociado con linfopenia, trombocitopenia ocasional y leucopenia general (1). Las técnicas de diagnóstico por la imagen torácica se han utilizado como herramienta diagnóstica en el servicio de urgencias, ya que pueden revelar características de afectación pulmonar indicativas de COVID-19. Sin embargo, los estudios sobre la utilidad de la radiografía torácica (RXT) para predecir resultados sanitarios son escasos y los estudios pronósticos se han basado principalmente en el uso de la tomografía axial computarizada torácica (TAC) (2).

Los principales parámetros analíticos que se han relacionado con la gravedad de la neumonía COVID-19 y la evolución de los pacientes son el aumento de la proteína C reactiva (PCR), del dímero-D y de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), y hematológicamente la linfopenia y desviación estándar del ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW) (3). Varios biomarcadores de inflamación como expresión de CD64 de neutrófilos, volumen celular medio de neutrófilos y monocitos, fracción de granulocitos inmaduros, índice de neutrófilos delta y ancho de distribución de monocitos (MDW) pueden ser útiles en la identificación de pacientes en riesgo para la sepsis bacteriana secundaria a COVID-19, aunque los datos en este punto de la pandemia faltan (4). El papel significativo de los eritrocitos en la fisiopatología de COVID-19 se ha señalado en unos pocos informes. La desviación estándar del ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW-SD) y el coeficiente de variación del ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW-CV) pueden ser un predictor de la gravedad de COVID-19. RDW es una medida numérica de la variabilidad del volumen de eritrocitos circulantes. Un RDW elevado implica un aumento de la tasa de destrucción de glóbulos rojos (GR), eritropoyesis disfuncional o reducción de la vida útil de los glóbulos rojos. Algunas investigaciones confirman que RDW ayuda a predecir el resultado clínico de las enfermedades respiratorias y/o trastornos cardiovasculares, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), embolia pulmonar, neumonía adquirida en la comunidad (NAC), insuficiencia cardíaca (IC) e infarto agudo de miocardio (IAM). También, RDW es un buen índice predictivo de los resultados clínicos y la mortalidad en la hipertensión arterial pulmonar. (5,6).

Varios estudios revelan que las muertes por enfermedad grave por SARS-CoV-2 están asociadas frecuentemente a la presencia de coagulopatías y coagulación intravascular diseminada (CID), y sugieren que un valor elevado del dímero D (DD), superior a 1 ugr/ml, se asocia con mayor mortalidad (7). Los valores de dímero D mayores a 2 ugr/mL se han asociado a valores elevados de Proteína C Reactiva y linfopenia, por lo que se comporta como un predictor precoz de mortalidad en los pacientes que requirieron hospitalización (8).

El Dímero D es una mezcla heterogénea de productos de degradación generados a partir de la digestión de la fibrina por la plasmina. Dado que el Dímero D resulta de la acción secuencial de la trombina, el Factor XIIIa y la plasmina, es un importante biomarcador de activación de la coagulación y la fibrinólisis y su determinación está disponible en los laboratorios (9).

Por su parte, la Lactato Deshidrogenasa es una enzima que forma parte de la glucólisis anaeróbica, produciendo lactato a partir de glucosa. El lactato es importante en la fisiología normal, esta molécula es una fuente de energía, una molécula de señalización y un regulador de pH (10). Esta enzima se expresa en diferentes células humanas, incluidas las células del corazón, hígado, músculo, riñones y pulmones; cuando hay daño de cualquiera de estas células la LDH se eleva en sangre. En pacientes COVID su aumento se ha usado para discriminar, junto con el recuento de linfocitos, el ingreso de los pacientes al área de cuidados intensivos, pues como era de esperarse esta enzima se eleva en este tipo de pacientes (11).

La Proteína C Reactiva (PCR) es un importante marcador de gravedad en COVID-19 y en general un marcador temprano de inflamación; es producida en el hígado y consta de cinco subunidades idénticas dispuestas simétricamente alrededor de un poro central (12). La PCR, se une a constituyentes de fosfolípidos, bien sea, de patógenos y/o de células dañadas o apoptóticas para promover su eliminación (13). La PCR unida al ligando también activa eficientemente la vía clásica del sistema del complemento, un componente importante del sistema de defensa innato del huésped o

anfitrión (14). Hay muchos factores que pueden alterar los niveles iniciales de PCR, incluidos la edad, el sexo, el tabaquismo, el peso, los niveles de lípidos y la presión arterial (15). En pacientes con infección por COVID-19 y particularmente en la fase de enfermedad grave se ha incrementado hasta en un 75%-93% (16).

El objetivo de este trabajo es evaluar los cambios y evolución, en un período de tiempo de 15 días divididos desde el momento que los pacientes acudieron al laboratorio para el diagnóstico (día 1), luego transcurrido 8 días +/- 2 y finalmente a los 15 días +/- 2, de los parámetros inflamatorios: dímero D, ancho de distribución de glóbulos rojos, lactato deshidrogenasa y proteína C reactiva, en los pacientes con COVID-19 atendidos por los autores entre los años 2020 y 2021.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte entre abril de 2020 y diciembre de 2021. Se incluyeron a los pacientes mayores de 18 años con sintomatología o sin ella, pero con diagnóstico COVID-19 para evaluar cada parámetro. Un total de 321 pacientes fueron evaluados de los cuales se excluyeron 31 por deceso antes de los tiempos pautados para los estudios, 58 no acudieron nuevamente al laboratorio y 72 fueron descartados por no acudir en los días pautados para la evaluación de laboratorio y 60 no dieron el aval para ser incluidos en el estudio. En total se incluyen 100 pacientes, 52 de sexo masculino y 48 de sexo femenino.

Diagnóstico y confirmación de la infección por SARS CoV-2:

El diagnóstico de la infección por SARS CoV-2, debido a la rápida propagación de la pandemia de la COVID-19, se realizó de forma heterogénea. En el diagnóstico se utilizaron pruebas rápidas marca LUNGENE y la PCR-RT fue utilizada para la confirmación en varios casos.

Parámetros hematológicos de pacientes con infección por COVID-19:

Para nuestra investigación solo tomamos en cuenta el parámetro relacionado con RDW-SV cuya determinación se realizó utilizando el equipo mindray BC-3000plus debidamente calibrado (multicalibrador) y con el uso de controles para cada parámetro en pro de la veracidad de cada uno de ellos.

Parámetros de química sanguínea relacionados con inflamación:

La actividad de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) se realizó por método cinético en el equipo mindray BS 120, al igual que la proteína C reactiva (PCR). Las concentraciones plasmáticas de Dímero D se determinaron mediante inmunoensayo con detección fluorogénica.

Análisis estadístico

Las variables continuas se resumen con valores mínimos, máximo, media y desviación estándar y en el caso de variables cualitativas las frecuencias absolutas. Para las comparaciones se realizó Anova mixto (medidas repetidas las mediciones de los analitos en los días 1, 8 y 15 respectivamente y el factor género). Los post-hoc se realizaron con ajustes Bonferroni para corregir el error tipo I. El nivel de significancia usado fue $\alpha=0.05$. El análisis estadístico se realizó bajo JASP 0.16 (17) y R 4.2.2 (18)

Resultados

La muestra corresponde a 100 pacientes, 52 hombres y 48 mujeres con edades comprendidas en los hombres entre 21 y 80 años (51.6±18.5) y para las mujeres de 25 a 82 años (51.3±16.7 años).

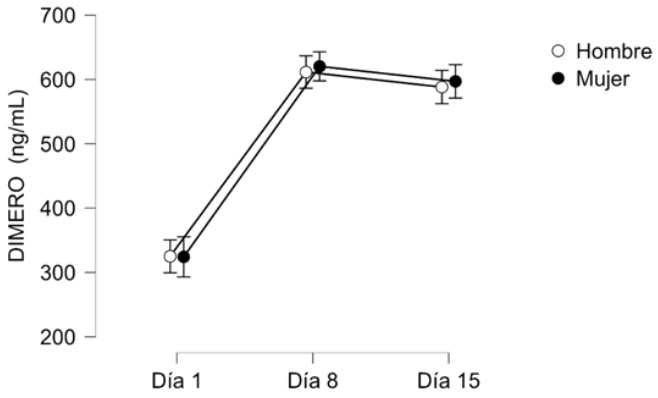
La Tabla N° 1 presenta el resumen de los resultados obtenidos para Dímero D en todos los individuos, categorizados por género. Verificados los supuestos de homocedasticidad y esfericidad, se puede decir que existe un efecto en las mediciones del Dímero D a través del tiempo ($F(2,196)=308,59$, $p<0,001$). No existe efecto entre la interacción de la edad y las mediciones del Dímero D ($F(2,196)=0,093$, $p=0,911$), ni de los valores por sexo ($F(1,98)=0,062$, $p=0,805$).

En el Gráfico N° 1, se puede apreciar que no existen diferencias significativas entre las medias de DD por sexo evaluadas en los diferentes momentos. Sin embargo, al hacer las comparaciones *Post-Hoc* obtenemos que existen diferencias significativas de las medias de DD del Día 1 con respecto a los Días 8 (IC95% Diferencia de Medias -322,683 a -259,766; $p_{Bonferroni}$ <0.001), y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias -299.354 a -236,438; $p_{Bonferroni}$ <0.001), y no existiendo diferencia significativa entre las medias de DD del Día 8 y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias -8,130 a 54,787; $p_{Bonferroni}$ <0.001),

Tabla 1. Resumen estadístico de los resultados de Dímero D (DD, ng/mL)

	Dímero D								
	Día 1			Día 8			Día 15		
	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos
N	52	48	100	52	48	100	52	48	100
Media	325,1	324,2	324,7	611,5	620,3	615,7	588,1	597,0	592,4
Desviación Típica	116,8	132,1	123,7	158,3	144,6	151,2	118,8	138,0	127,8
Mínimo	125	102	102	289	289	289	362	204	204
Máximo	627	775	775	905	965	965	901	901	901
p de Shapiro-Wilk	0,293	0,007	0,003	0,316	0,771	0,393	0,145	0,59	0,113

Gráfico 1. Intervalo de confianza del 95% y Medias de DD por sexo y según el día de medición (1,8 o 15).



respectivamente. En el caso de las mediciones del Día 8 y 15, en media se encuentran por encima del límite superior de los valores de referencia del DD (VR DD 0.1-500 ng/mL).

En el caso de la LDH, el resumen estadístico se muestra en la Tabla N° 2. Una vez verificados los supuestos de homocedasticidad y esfericidad, se puede decir que existe un efecto en las mediciones de LDH a través del tiempo ($F(2,196)=135.241$, $p<0.001$). No existe efecto entre la interacción de la edad y las mediciones de LDH ($F(2,196)=0.524$, $p=0.593$), ni de los valores por sexo ($F(1,98)=0.810$, $p=0.370$).

En el Gráfico N° 2, se puede apreciar que no existen diferencias significativas entre las medias de LDH por sexo evaluadas en los diferentes momentos. Sin embargo, al hacer las comparaciones *Post-Hoc* obtenemos que existen diferencias significativas de las medias de LDH del Día 8 con respecto a los Día 1 (IC95% Diferencia de Medias 126,175 a 178,550, $p_{Bonferroni}<0.001$) y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias 130,299 a 182,674, $p_{Bonferroni}<0.001$), no existiendo diferencia significativa entre las medias de LDH del

Tabla 2. Resumen estadístico de los resultados de LDH (UI/L)

	LDH								
	Día 1			Día 8			Día 15		
	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos
N	52	48	100	52	48	100	52	48	100
Media	231,4	214,8	223,4	389,8	361,2	376,0	222,2	215,8	219,1
Desviación Típica	114,3	81,1	99,6	157,3	106,4	135,4	111,0	96,8	103,9
Mínimo	89	89	89	189	126	126	86	89	86
Máximo	768	369	768	825	621	825	575	499	575
p de Shapiro-Wilk	< 0,001	0,016	< 0,001	< 0,001	0,693	< 0,001	< 0,001	0,004	< 0,001

Gráfico 2. Intervalo de confianza del 95% y Medias de LDH por sexo y según el día de medición (1,8 o 15)

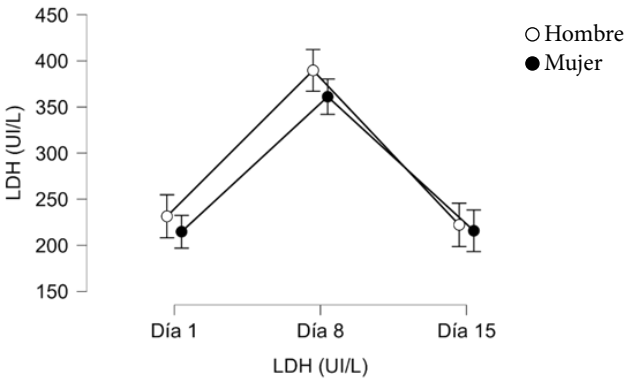
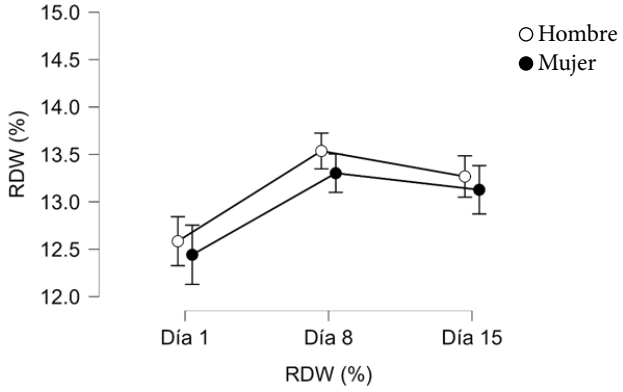


Gráfico 3. Intervalo de confianza del 95% y Medias de RDW por sexo y según el día de medición (1,8 o 15)



Día 1 y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias -22,063 a 30,312, $p_{Bonferroni}$=1.000), respectivamente.

Los resultados del RDW se presentan en la Tabla N° 3. Para el RDW, no se cumple el supuesto de esfericidad (prueba Mauchly W=0,817, X2(1)= 19,645; p<0,001) y se corrige con Greenhouse-Geisser para contrastar en el ANOVA mixto. Se puede decir que existe un efecto en las mediciones de RDW a través del tiempo (F(1,69;165,634)=30.932, p<0.001). No existe efecto entre la interacción de la edad y las mediciones de RDW (F(1,69;165,634)=0,085; p=0,874), ni de los valores por sexo (F(1;98)=0,860; p=0,356).

Al realizar las comparaciones *Post Hoc*, se observa que existen diferencias significativas entre las medias del Día 1 y Día 8 (IC95% Diferencia de Medias -1.196,-0.616, $p_{Bonferroni}$ <0.001) y entre Día 1 y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias -0.974,-0.394, $p_{Bonferroni}$ <0.001), pero sin existir diferencias significativas entre las medias Día 8 y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias -0.068,0.512, $p_{Bonferroni}$=0.198). Estos resultados se muestran en la gráfica N°3.

En el caso de la PCR, el resumen estadístico se muestra en la Tabla N° 4. Dado que no se cumple el supuesto de esfericidad (prueba Mauchly W=0,872, X2(1) = 13,265, p<0,001) y se corrige con Greenhouse-Geisser para contrastar en el ANOVA mixto. Una vez verificados los supuestos de homocedasticidad y esfericidad, se puede decir que existe un efecto en las mediciones de PCR a través del tiempo (F(1,773;173,788)=272,368; p<0,001). No existe efecto entre la interacción de la edad y las mediciones de PCR (F(1,773;173,788)=0,347; p=0,682), ni de los valores por sexo (F(1;98)=0,011; p=0.917).

En el Gráfico 4, se puede apreciar que no existen diferencias significativas entre las medias de PCR por sexo evaluadas en los diferentes momentos.

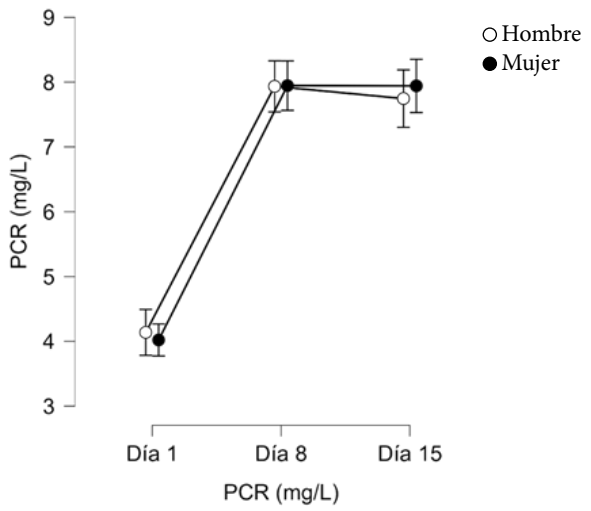
Tabla 3. Resumen estadístico de los resultados de RDW (%)

	RDW (%)								
	Día 1			Día 8			Día 15		
	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos
N	52	48	100	52	48	100	52	48	100
Media	12,585	12,442	12,516	13,537	13,302	13,424	13,267	13,127	13,200
Desviación Típica	0,709	0,596	0,658	1,358	1,230	1,297	1,406	1,360	1,379
Mínimo	11,500	11,500	11,500	11,900	11,900	11,900	11,700	11,800	11,700
Máximo	14,600	14,200	14,600	16,800	17,500	17,500	17,200	17,300	17,300
p de Shapiro-Wilk	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Tabla 4. Resumen estadístico de los resultados de PCR (mg/dL)

	PCR (mg/dL)								
	Día 1			Día 8			Día 15		
	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos	Hombre	Mujer	Todos
N	52	48	100	52	48	100	52	48	100
Media	4,137	4,020	4,081	7,936	7,947	7,841	7,747	7,943	7,841
Desviación Típica	1,344	1,461	1,395	1,747	1,688	2,173	2,317	2,026	2,173
Mínimo	1,900	1,230	1,230	4,260	4,380	4,260	3,660	4,250	3,660
Máximo	6,780	7,260	7,260	12,300	12,990	12,990	16,340	12,300	16,340
p de Shapiro-Wilk	0,004	0,980	0,973	0,461	0,973	0.138	0,001	0,553	0,008

Gráfico 4. Intervalo de confianza del 95% y Medias de PCR por sexo y según el día de medición (1,8 o 15)



Sin embargo, al hacer las comparaciones *Post-Hoc* obtenemos que existen diferencias significativas de las medias de PCR del Día 1 con respecto a los Día 8 (IC95% Diferencia de Medias -4,318 a -3,407, $p_{\text{Bonferroni}}$ <0.001) y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias -4,222 a -3,311, $p_{\text{Bonferroni}}$ <0.001), no existiendo diferencia significativa entre las medias de PCR del Día 8 y Día 15 (IC95% Diferencia de Medias -0,360 a 0,552, $p_{\text{Bonferroni}}$=1.000).

Discusión

La pandemia por el virus del síndrome respiratorio agudo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), agente causal de la COVID-19 (nombre derivado de Coronavirus Disease, y el año 2019 donde fue reportada por primera vez (1)) sigue siendo considerada una emergencia de salud pública a nivel global, aún a pesar de cumplir 3 años desde la declaración de la misma por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y aun cuando el mundo parece haber superado el pico de la misma, siguen reportándose un número importante de casos y muertes relacionadas a la misma (19). Por esto es importante continuar investigando desde todas las áreas posibles para contribuir al conocimiento de esta enfermedad y tener más herramientas al momento de su diagnóstico y terapéutica.

El papel del laboratorio va más allá del simple diagnóstico etiológico, pues, se relaciona con la vigilancia epidemiológica usando las pruebas "in vitro" para evaluar la gravedad de la enfermedad, definir pronóstico, y realizar el seguimiento de los pacientes y evaluar los posibles ajustes terapéuticos necesarios. En una de las primeras revisiones bibliográficas a comienzo de la pandemia, Giuseppe Lippi y Mario Plebani (2020), exponen las características clínicas ya definidas para COVID-19; en esta carta al editor, ellos muestran una tabla de las anormalidades más representativas encontradas en el laboratorio clínico relacionadas con la enfermedad (20). Ellos hacen referencia a un estudio publicado por Pan y colaboradores donde reportan las anormalidades con mayor frecuencia y muestran valores elevados de Proteína C Reactiva (PCR), Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), Lactato Deshidrogenasa (LDH) y Dímero D (21). Adicionalmente, en otras revisiones se observaron aumentos de la alalina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina,

creatinina, procalcitonina, glóbulos blancos y neutrófilos, pero menor recuento linfocitario (20).

En investigaciones anteriores se ha podido dilucidar que hay un aumento de ciertas moléculas relacionadas con procesos inflamatorios y asociados a cascada de coagulación (3, 7, 9, 22), y si bien es cierto que se han asociado a peor pronóstico y, por lo tanto, se han usado como predictores de la evolución de la enfermedad, también se registran elevaciones persistentes, pasada la fase aguda, en el tiempo; incluso con independencia del resultado o evolución clínica de la fase aguda, es decir, lo primeros 14 días (22-25).

En nuestro estudio encontramos que, los pacientes estudiados mostraron una elevación de prácticamente todos los valores inflamatorios estudiados (LDH, PCR, RDW y Dímero D), en especial en la fase aguda, lo cual se relaciona con la fisiopatología de la COVID-19, sin embargo, los valores de LDH regresan a los valores iniciales alrededor del día 14, no así con los valores de PCR, RDW y Dímero D.

El RDW, es una estimación cuantitativa de la heterogeneidad del volumen de los glóbulos rojos, generalmente conocida como anisocitosis y, su aumento depende de la variación del volumen de los glóbulos rojos y/o una reducción en el volumen corpuscular medio (MCV) (26). Nosotros encontramos diferencia estadísticamente significativa sólo entre el día 1 y 8; pero no así, entre el día 8 y 15, sin embargo, se mantuvo elevado y con significancia estadística entre el día 1 y 15. En cuanto a la relación de este valor y la posible relevancia a nivel clínico, Lorente y cols. encontraron que el RDW puede ser utilizado como biomarcador predictor a la mortalidad, debido a que, hallaron que aquellos pacientes que no sobrevivieron presentaban valores de RDW mayores a los sobrevivientes, y adicionalmente establecen un punto de corte en valores mayores a 13% de este parámetro como un factor ligado a mayor mortalidad (27). Si bien es cierto que nuestro estudio no fue diseñado ni tiene como objetivo asociar el comportamiento de RDW a algún desenlace clínico, creemos importante resaltar esta conclusión prevista en la literatura, como aliciente para su posible estudio en investigaciones futuras.

Por su parte, la Lactato Deshidrogenasa (LDH), se comporta de acuerdo con lo esperado y descrito en la literatura, con incremento marcado en la fase aguda, relacionado con su papel como biomarcador de daño celular producto de la inflamación, regresando a la normalidad pasada esta fase; excepto en casos donde haya enfermedad severa y/o se prolongue el cuadro clínico (3,10,11).

Por su parte, las concentraciones de la Proteína C Reactiva (PCR) observadas se mantienen dentro del rango establecido (<8mg/L)(28) ,aunque, con un valor bastante cercano al límite (4,081 mg/L en día 1, y 7,481 mg/L en día 8 y día 15), por lo tanto, aunque se observa un aumento desde el momento inicial, los pacientes mantuvieron durante todo el lapso evaluado, en promedio, una concentración dentro de los límites normales a pesar de no regresar a niveles de PCR iniciales o previos a su infección. Se describen en la literatura un ascenso más brusco en las fases iniciales, y sobre todo en pacientes con un cuadro más severo y un descenso durante la fase de convalecencia; asimismo, se describen niveles más o menos constantes y, menos elevados, en aquellos pacientes que no ameritan hospitalización respecto a aquellos que sí (29).

En el caso del Dímero D, se presenta evidencia de una elevación sobre los valores de referencia, es decir, por encima de 500 ng/mL, observada en el día 8 y que se mantiene a lo largo del período agudo, los primeros 14 días, y más allá del mismo siendo evidenciable en las muestras tomadas en el día 15. Esto se encuentra en la misma línea de lo hallado en otros estudios, que reportan persistencia de elevación del Dímero D, incluso meses después de la infección y con independencia de si se acompañan o no, de elevación de otros parámetros paraclínicos (22-25,29).

Habiéndose encontrado que el Dímero D puede mantenerse persistentemente elevado en un porcentaje nada despreciable de pacientes, incluso alrededor del 25% de los mismos o 1 de cada 4 pacientes (22), cabe preguntarse qué consecuencias o cuales son las causas asociadas a este escenario. Esta interrogante fue planteada por Meisinger y cols. en un estudio sobre 411 individuos, donde encontraron que el grupo de pacientes que presentaba valores elevados de Dímero D era, en promedio, de mayor edad y con mayor historial previo de episodios de trombosis venosa profunda (TVP), lo cual a priori cobra sentido, sin embargo, ellos mismos establecen que hay demasiadas diferencias demográficas entre ambos grupos y, que dichos resultados pueden ser producto de sesgo muestral, por lo que no dilucidan ningún factor específico y de forma contundente como causal de dicha elevación prolongada, aunque postulan a la edad y el historial previo como factores a estudiar en otras investigaciones

diseñadas para esto (24). Ante la interrogante de si la elevación prolongada del Dímero D se relacionaba con alguna consecuencia clínica o paraclínica, no encontraron diferencias en relación a la persistencia de síntomas entre ambos grupos (Dímero D elevado vs Dímero D normal), pero sí encontraron que en aquellos pacientes donde persistía elevación de Dímero D, había más riesgo de encontrar elevación de otros parámetros inflamatorios como, por ejemplo: conteo de leucocitos y concentraciones de PCR (24). Lehmann y cols. por otra parte, estudiaron la posible relación entre esta elevación persistente de Dímero D, y su impacto sobre la función pulmonar, encontrando que, aquellos que presentan esta elevación persistente mostraron, en promedio, menor presión parcial de oxígeno en gases arteriales, así como un mayor gradiente de presión de oxígeno alveolar-arterial (25).

Si bien el objetivo de este trabajo, era únicamente describir el comportamiento de ciertos parámetros de laboratorio en pacientes con COVID-19, no deja de ser importante resaltar no sólo la tendencia evidenciada, sino abrir el compás a futuras investigaciones utilizando un diseño que permita esclarecer su potencial impacto clínico y sus posibles implicaciones respecto a la terapéutica asociada al COVID-19, además de esclarecer los mecanismos moleculares que ayuden a explicar y entender los motivos de la persistencia en la elevación del Dímero D, recomendación además compartida por varios estudios en la literatura(22,24).

En conclusión, existen algunos biomarcadores inflamatorios que permanecen elevados en el tiempo, luego de la fase aguda de la enfermedad, lo que podría demostrar que persiste una inflamación residual activa posiblemente ligada a diferentes eventos posteriores, conocidos como afecciones persistentes al COVID-19 y/o afecciones posteriores al COVID-19; llamado inicialmente en la literatura como COVID-19 prolongado (30).

Sobre este aspecto, aún no hay evidencia contundente, ya que si bien es cierto que los biomarcadores inflamatorios han sido relacionados con un mayor riesgo de COVID-19 prolongado, otros estudios no han logrado probar o establecer dicha conexión de forma contundente (31). Algunos autores apuntan a que dichos resultados mixtos sean debidos a que existen muchas vías fisiopatológicas que confluyen en la patología de la COVID-19, donde además entrarían en juego el perfil individual de cada paciente y como se desarrolló la fase aguda de la enfermedad en cada uno, por lo que no queda claro qué es lo que detonaría la persistencia en la elevación de biomarcadores y/o la persistencia de síntomas de la COVID-19 característica del COVID-19 prolongado, sabiendo además que en otros cuadros, como las enfermedades autoinmunes, los biomarcadores fluctúan a lo largo del cuadro clínico y de manera individual en cada paciente(31).

Adicionalmente, podemos concluir que es necesario la realización de estudios diseñados para esclarecer los mecanismos moleculares involucrados en la persistencia de alteración de ciertos parámetros inflamatorios y como estos se manifiestan en relación con la evolución clínica variante entre los distintos pacientes afectados por COVID-19, y el papel que pueden jugar en la prevención y tratamiento de COVID-19 prolongado.

Agradecimientos

Los autores quisieran hacer un agradecimiento especial a los pacientes que accedieron a formar parte de este trabajo. A Liurys Laneska Azuaje Aguilera técnico medio asistente del laboratorio LICBIOMOL por su colaboración y apoyo técnico.

Declaración de divulgación o conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de interés real o potencial, incluidas las relaciones financieras, personales o de otro tipo con otras personas u organizaciones dentro de los 3 años posteriores al inicio del trabajo presentado que podría influir de manera inapropiada en su trabajo.

Referencias

1. Vieira LMF, Emery E, Andriolo A. COVID-19 - Diagnóstico Laboratorial para Clínicos [Internet]. 2020. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1590/scielopreprints.411
2. Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, Padros I Valls R, Pallares Lopez R, Palanques-Tost E, *et al.* Association of red blood cell distribution width with mortality risk in hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection. JAMA Netw Open [Internet]. 2020;3(9):e2022058. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22058
3. Sánchez-Villegas P, Daponte Codina A. Modelos predictivos de la epidemia de COVID-19 en España con curvas de Gompertz. Gac Sanit [Internet]. 2021;35(6):585-589. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.05.005

4. Nava-Muñoz Á, Gómez-Peña S, Fuentes-Ferrer ME, Cabeza B, Victoria A, Bustos A. Neumonía COVID-19: relación entre la radiografía de tórax inicial y los datos analíticos. Radiol (Engl Ed) [Internet]. 2021;63(6):484-494. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2021.06.001
5. Seyhan EC, Özgül MA, Tutar N, Ömür I, Uysal A, Altin S. Red blood cell distribution and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease. COPD [Internet]. 2013;10(4):416-424. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2012.758697
6. Pouladzadeh M, Safdarian M, Choghakabodi PM, Amini F, Sokooti A. Validation of red cell distribution width as a COVID-19 severity screening tool. Future Sci OA [Internet]. 2021;7(7):FSO712. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2144/fsoa-2020-0199
7. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. Med Intensiva (Engl Ed) [Internet]. 2021;45(1):42-55. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.006
8. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost [Internet]. 2020;18(4):844-847. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/jth.14768
9. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, Pai S, McPherson RA. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. Lab Med [Internet]. 2016;47(2):90-102. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/labmed/lmw001
10. Gupta GS. The lactate and the lactate dehydrogenase in inflammatory diseases and major risk factors in COVID-19 patients. Inflammation [Internet]. 2022;45(6):2091-2123. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s10753-022-01680-7
11. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. Int J Lab Hematol [Internet]. 2020;42 Suppl 1(S1):11-18. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13229
12. Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, *et al.* C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2020;7(5):ofaa153. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofaa153
13. Fernández P, Alberto G. ¿Es la comorbilidad cardiovascular la causante de la elevación de la proteína C reactiva en pacientes positivos a la COVID-19? Acta méd centro [Internet]. 2020 [citado el 6 de febrero de 2023];14(3):304-312. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272020000300304
14. Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, *et al.* C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. Intensive Care Med [Internet]. 2004;30(11):2038-2045. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2434-y
15. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. J Med Virol [Internet]. 2020;92(11):2409-2411. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26097
16. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2020;58(7):1135-1138. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0272
17. JASP Team (2021). JASP (Version 0.16) [Computer software]
18. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/.
19. Declaración acerca de la decimocuarta reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre la pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. Who.int. [citado el 6 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/news/item/30-01-2023-statement-on-the-fourteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic
20. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2020;58(7):1131-1134. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-019821.
21. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, *et al.* Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Radiology [Internet]. 2020;295(3):715-721. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200370
22. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, Martin-Loeches I, Bannan C, Nadarajan P, *et al.* Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. J Thromb Haemost [Internet]. 2021;19(4):1064-1070. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/jth.15267
23. de la Región de Murcia C de S. Banco de Preguntas Preevid: Elevación persistente del dímero D tras infección por SARS-CoV-2 [Internet]. Murciasalud.es. [citado el 6 de febrero de 2023]. Disponible en: http://www.murciasalud.es/preevid/24245
24. Meisinger C, Kirchberger I, Warm TD, Hyhlik-Dürr A, Goßlau Y, Linseisen J. Elevated plasma D-dimer concentrations in adults after an outpatient-treated COVID-19 infection. Viruses [Internet]. 2022;14(11). Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/v14112441
25. Lehmann A, Prosch H, Zehetmayer S, Gysan MR, Bernitzky D, Vonbank K, *et al.* Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from COVID-19. PLoS One [Internet].

2021;16(10):e0258351. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0258351

26. Patel HH, Patel HR, Higgins JM. Modulation of red blood cell population dynamics is a fundamental homeostatic response to disease: Modulation of red blood cell population dynamics. Am J Hematol [Internet]. 2015;90(5):422-428. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23982
27. Lorente L, Martín MM, Argueso M, Solé-Violán J, Perez A, Marcos Y Ramos JA, *et al*. Association between red blood cell distribution width and mortality of COVID-19 patients. Anaesth Crit Care Pain Med [Internet]. 2021;40(1):100777. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2020.10.013
28. McIntosh K. COVID-19: Clinical features [Internet]. UpToDate. 2022 [citado el 2 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features
29. Velavan TP, Kuk S, Linh LTK, Lamsfus Calle C, Lalremruata A, Pallerla SR, *et al*. Longitudinal monitoring of laboratory markers characterizes hospitalized and ambulatory COVID-19 patients. Sci Rep [Internet]. 2021;11(1):14471. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-93950-x
30. CDC. Afecciones persistentes al COVID-19 y afecciones posteriores al COVID-19 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado el 6 de febrero de 2023]. Disponible en: https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.htm
31. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infect Dis (Lond) [Internet]. 2021;53(10):737-754. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397

POLIMORFISMO GLY972ARG DEL GEN IRS1 EN PACIENTES CON OBESIDAD MORBIDA

Hellen Rangel[1], Gleinys Fernández[2], José Pestana[3],
Gustavo Benítez Pérez[4], María Fátima Garces[5].

[1]Licenciado en Bioanálisis. Profesor Instructor de la Cátedra de Bioquímica "B" de la Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. [2]Licenciada en Bioanálisis. Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. [3]Médico Cirujano, Especialista en cirugía bariátrica, Clínica Sanatrix, Chacao, Miranda. [4]Médico Cirujano, Dr. en Gerencia, Profesor Titular, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina. Jefe del Departamento de Cirugía HUC-UCV. [5]Licenciada en Bioanálisis, Doctor en Bioquímica. Profesor Titular. Cátedra de Bioquímica "A". Directora del Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.

Recibido para publicación 12 mayo 2023. Aceptado: 10 junio 2023

RESUMEN:
Introducción: Existen numerosos genes asociados a enfermedades metabólicas, entre estos se encuentran el gen codificante del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1) (rs1801278), que es un componente importante de la cascada de transducción de señales de la insulina y podría estar relacionado con las alteraciones de los parámetros bioquímicos asociados al síndrome metabólico. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre el polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 y la obesidad y/o resistencia a la insulina en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica del Hospital Universitario de Caracas. **Materiales y Métodos:** La población estuvo conformada por 96 individuos con obesidad mórbida y 125 individuos normopeso, como grupo control. Se realizaron mediciones antropométricas, determinaciones bioquímicas y moleculares. La determinación de los polimorfismos fue realizada mediante técnicas de PCR-RFLP. **Resultados y Discusión:** En los pacientes las concentraciones de glucosa, insulina, colesterol y triglicéridos disminuyeron posterior a la cirugía con una diferencia estadísticamente significativa. Los individuos con el genotipo heterocigoto Gly/Arg, del gen IRS1, presentaron concentraciones de insulina basal más elevados (30,67 ± 32,39), con una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los individuos con el genotipo Gly/Gly (15,10 ± 12,45 µUI/mL), presentando, además, los portadores de este genotipo mayor riesgo a presentar obesidad y resistencia a insulina (RI) (2,51 IC 95%=1,28-4,98). **Conclusión:** La cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz para la obesidad mórbida, los pacientes pierden peso rápidamente después de la cirugía y está vinculado a una mejora significativa en el control metabólico, disminuyendo las concentraciones de glucosa, insulina, colesterol total y triglicéridos e incrementando las concentraciones de HDL-C. Los resultados sugieren una posible asociación entre la presencia del genotipo Gly972Arg del gen IRS1 con obesidad y resistencia a la insulina.

Palabras clave: Cirugía bariátrica, Polimorfismo, IRS1, obesidad, resistencia a la insulina.

POLYMORPHISM GLY972ARG OF THE IRS-1 GENE IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY

ABSTRACT
Introduction: There are numerous genes associated with metabolic diseases, among these are the gene encoding insulin receptor substrate 1 (IRS1) (rs1801278), which is an important component of the insulin signal transduction cascade and could be related with alterations in biochemical parameters associated with metabolic syndrome. **Objective:** To evaluate the association between the Gly972Arg polymorphism of the IRS1 gene and obesity and/or insulin resistance in patients with morbid obesity undergoing bariatric surgery at the University Hospital of Caracas. **Materials and Methods:** The population was made up of 96 individuals with morbid obesity and 125 normal weight individuals, as a control group. Anthropometric measurements, biochemical and molecular determinations were carried out. The determination of polymorphisms was carried out using PCR-RFLP techniques. **Results and Discussion:** In the patients, the concentrations of glucose, insulin, cholesterol and triglycerides decreased after surgery with a statistically significant difference. Individuals with the heterozygous genotype Gly/Arg, of the IRS1 gene, presented higher basal insulin concentrations (30.67 ± 32.39), with a statistically significant difference compared to individuals with the Gly/Gly genotype (15, 10 ± 12.45 µIU/mL), also presenting carriers of this genotype with a higher risk of obesity and insulin resistance (IR) (2.51 95% CI=1.28-4.98). **Conclusion:** Bariatric surgery is an effective treatment for morbid obesity, patients lose weight rapidly after surgery and is linked to a significant improvement in metabolic control, decreasing concentrations of glucose, insulin, total cholesterol and triglycerides and increasing HDL-C concentrations. The results suggest a possible association between the presence of the Gly972Arg genotype of the IRS1 gene with obesity and insulin resistance.

Keywords: Bariatric surgery, Polymorphism, IRS1, obesity, insulin resistance.

Solicitar copia a: María Fátima Garces (mariafatimagarcesdasilva@gmail.com)

Introducción

La obesidad es un grave problema de salud pública porque es importante factor de riesgo para enfermedades no transmisibles, que son las de mayor carga de morbimortalidad en el mundo (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una enfermedad crónica no transmisible (ECNT) que inicia a edades tempranas, con un origen multicausal. En el 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso (39% de los hombres y un 40% de las mujeres %), de los cuales, más de 650 millones (13%) eran obesos (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) (2).

Según las cifras de la Federación Mundial de Obesidad mil millones de personas en todo el mundo, incluyendo 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 7 hombres, vivirán con obesidad para 2030, estimando que Bermudas, Estados Unidos, Puerto Rico y Repulica Dominicana encabezan la lista de los primeros países con obesidad, mientras Venezuela se encuentra entre los países con menor incidencia de obesidad con 32% (3).

El síndrome metabólico (SM) se considera un estado fisiopatológico crónico y progresivo, que representa a un grupo de factores de riesgo como dislipidemia aterógena (trastorno de los lípidos que favorece la ateroesclerosis), altas cifras de presión arterial (HTA), resistencia a la insulina (RI) con o sin hiperglicemia, obesidad abdominal, estado pro-trombótico y bajo grado de inflamación crónica, que incrementan el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) y enfermedad cardiovascular (ECV) (4).

Diferentes estudios muestran que el SM está influenciado por un fuerte componente genético, con gran variabilidad en diferentes grupos étnicos. Recientemente, se ha demostrado que el efecto de la interacción entre factores genéticos y ambientales es mayor que el de estos componentes por separado (5).

Dada la importancia y la gran diversidad de proteínas que participan en el transporte y en el metabolismo de los lípidos, es de esperar que cualquier defecto en los genes codificantes para estas proteínas constituyan condicionantes genéticos que pueden, o no, predisponer la aparición de dislipidemias y traer como consecuencia la aparición o desarrollo de enfermedades cardiovasculares (6).

Debido a la heterogeneidad genética que interviene en el desarrollo de la obesidad mórbida, se seleccionó de el gen IRS1 que codifica la proteína Sustrato del Receptor de Insulina 1 (IRS-1), localizado en el cromosoma 2 (2q36), cuyos polimorfismos afectan el equilibrio de los carbohidratos y/o de los lípidos y está asociado a SM. El IRS-1 se expresa de forma ubicua en los tejidos que son responsables de la producción y captación de glucosa, como el hígado, el músculo esquelético y las células β-pancreáticas. Almind y colaboradores (7) describieron por primera vez el polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 (rs1801278, Gly972Arg), caracterizado por la sustitución del nucleótido Guanina por Adenina en el exón 1, codón 972, el cual genera un cambio de aminoácido, glicina por arginina (Gly/Arg), en la posición 972 de la proteína IRS-1. En pacientes con DMT 2 este polimorfismo posee una frecuencia 3 veces mayor con respecto al grupo control (7).

La proteína IRS-1 actúa de intermediario entre el receptor de la insulina y la cascada de señales que determinan la incorporación a la membrana de la proteína GLUT-4, la cual es una proteína transportadora de glucosa, regulada por la insulina en cuya ausencia las membranas son impenetrables a la glucosa (7).

Por otro lado, algunos estudios han tratado de establecer la relación entre la presencia de polimorfismos de genes asociados a obesidad en pacientes sometidos a cirugía bariátrica (CB), la cual es recomendada por consenso, a pacientes con un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a los 40 kg/m^2 (obesidad mórbida) o en pacientes con un IMC igual o mayor 35 kg/m^2, con comorbilidades asociadas. Sin embargo, el cirujano desconoce con frecuencia los aspectos genéticos que debe considerar al momento de evaluar a un individuo obeso, principalmente si éste cuenta con antecedentes familiares o sospecha de alteraciones genéticas (8).

La herencia es responsable del 40-75% de todas las causas de obesidad, porcentaje modulado por la epigenética. A través de estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), una serie de variantes genéticas y polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en más de 120 genes se han relacionado con la conducta alimentaria, el gasto energético, la respuesta a la dieta o las intervenciones en el estilo de vida. Como cada variante por sí sola tiene poco efecto sobre el peso corporal, la predisposición genética está condicionada por la presencia simultánea de SNP en múltiples genes. La posibilidad de dilucidar la mejor combinación de SNP responsables de la variabilidad de la respuesta a CB en términos de pérdida de peso ofrece la oportunidad de diseñar estrategias de terapia individualizadas (9).

Es por esto que nos planteamos como objetivo en el presente estudio evaluar la asociación entre el polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 con la obesidad y/o resistencia a la insulina en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica en la Unidad de Cirugía Bariátrica y Metabólica (UNIBAROS) del Hospital Universitario de Caracas.

Métodos

Tipo y nivel de la investigación

El presente es un estudio descriptivo-correlacional, de cohorte de casos y controles. Los individuos participantes fueron pacientes operados de Cirugía Bariátrica de la Unidad de UNIBAROS, del Hospital Universitario de Caracas.

Aspectos éticos y administrativos

El estudio fue realizado en el Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad Central de Venezuela (U.C.V).

El protocolo del estudio se realizó bajo las normas de ética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en humanos y la declaración de Helsinki ratificada por la *29th World Medical Assembly*, Tokio 1995 (10). Contó con la aprobación del comité de Bioética de la institución y con el consentimiento informado de los participantes.

Población

La población en estudio quedó conformada por 96 adultos no relacionados entre sí, los cuales presentaban obesidad mórbida y fueron sometidos a cirugía bariátrica en el servicio de UNIBAROS del Hospital Universitario de Caracas (HUC) y se les extrajo muestras de sangre en el periodo comprendido entre enero 2015 a enero 2016.

Por otra parte, la población control estuvo conformada por 125 individuos aparentemente sanos, normopeso y no relacionados entre sí, de la Parroquia San Juan del Municipio Libertador, Distrito Capital que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron sujetos que poseían cardiopatía congénita y patología de base de tipo inmunológica.

Recolección y procesamiento de muestras sanguíneas

A los individuos seleccionados se les extrajo 10 mL de sangre en ayunas (10-12 horas aproximadamente), colectada en un tubo sin anticoagulante y un tubo con anticoagulante (EDTA). La muestra sin anticoagulante fue centrifugada a 600× g por 15 min y el suero obtenido fue congelado a -20 °C hasta su procesamiento. La muestra con anticoagulante fue centrifugada 600× g por 15 min para la extracción del ADN.

Determinación de los parámetros bioquímicos

Las muestras de suero fueron procesadas en el equipo Modular Analytics de Roche Diagnostics. Se determinaron las concentraciones de glucosa, triglicéridos, colesterol total y fraccionado. La concentración de insulina se determinó con la técnica de ELISA, empleando el estuche comercial Insulin ELISA tipo sándwich de la casa DRG Diagnostics.

Genotipificación

La extracción del ADN se realizó por el método de Bunce modificado (11), se midió la concentración de ADN en un biofotómetro (*BioPhotometer Plus eppendorf®*) a 260 nm de longitud y almacenado a -20°C hasta la amplificacion del ADN, la cual fue realizada por medio de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en un termociclador (*Lab cycler de senso Quest*, Alemania). La amplificación del polimorfismo *Gly972Arg* del gen IRS1 se realizó utilizando los iniciadores y el protocolo descrito por Ribalta, 2005 (12). Los iniciadores utilizados, *Forward:* 5'-CTTCTGTCAGGTGTCCATCC-3' y *Reverse:* 5'-TGGCGAGGTGTCCACGTAGC-3', abarcan una región de 263 pb. Se preparó un volumen final de reacción de 25µl, que contiene 0,4 µg de ADN genómico, 1,5 µM de MgCl, 0,2 µM de dNTPs, 0,5 mM de cada iniciador, 5 µl buffer de PCR 5x green (Promega) y 0,1 u Taq-Pol Promega. Las condiciones de la PCR fueron las siguientes: desnaturalización a 94°C por 10 minutos, seguido de 30 ciclos de desnaturalización de 94 °C por 1 minuto, alineamiento a 60°C por 1 minuto, extensión a 72 °C por 1 minuto y una extensión final a 72 °C por 10 minutos. Los productos amplificados se verificaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 2%, teñido con bromuro de etidio, y visualizados en el equipo Gel Doc™ XR+ System (Bio-Rad).

Posteriormente, los polimorfismos fueron detectados a través de la técnica RFLP (polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción), utilizando la enzima *BstOI*, para la digestión. Las muestras digeridas fueron separadas por electroforesis en gel de poliacrilamida y coloradas por tinción con nitrato de plata y visualizadas

en un sistema de fotodocumentación digital, equipo Gel Doc™ XR+ System (Bio-Rad).

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como la media (x), con la desviación estándar (DS), se empleó el programa excel 2007 (*copyright Microsoft office*, Washington, USA) para estadística descriptiva.

La resistencia a la insulina se determinó a través del modelo de registro homeostático (HOMA), la fórmula utilizada para realizar su cálculo es la siguiente: HOMAIR = Insulina (mU/L) x Glicemia (mmol/L)/22,5. El diagnóstico resistencia a la insulina es asignado a sujetos con un HOMA mayor a 2,5 (13).

Las frecuencias alélicas (FA) y genotípicas (FG) se obtuvieron por contaje directo a partir de los fenotipos asignados a cada individuo. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado con el programa MAXLIK para evaluar el modelo de equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W).

La asociación entre los alelos y genotipos del polimorfismo Gly972Arg con obesidad y/o resistencia a la insulina se estimó por la prueba chi-cuadrado usando tablas de contingencia 2x2. Los valores de *p* corregidos por Bonferroni (*pc*) se obtuvieron multiplicando los valores de p por el número total de variables analizadas y se consideraron significativos cuando $p < 0,05$ (14). La intensidad de la asociación se calculó como Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza del 95%. Los valores de probabilidad (*p*) se consideraron significativas cuando el valor era menor de 0,05 ($p<0.05$). El riesgo relativo con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) se calculó como odds ratio (OR) según la herramienta para el análisis de estudios de asociación (15).

Resultados

Características de la población estudiada

La población en estudio quedó conformada por 96 adultos no relacionados entre sí, con edades comprendidas entre 20 y 69 años, con una edad promedio de 43 años ± DS, los cuales presentaban obesidad mórbida y fueron sometidos a cirugía bariátrica en el servicio de UNIBAROS del Hospital Universitario de Caracas (HUC). De los 96 individuos incluidos, 6 (6,25%) eran hombres y 90 (93,75%) mujeres.

La población control estuvo conformada por 125 individuos aparentemente sanos, normopeso y no relacionados entre sí de la Parroquia San Juan del Municipio Libertador, Distrito Capital que aceptaron participar en el estudio, con edades comprendidas entre 20 y 69 años, con una edad promedio de 37 años ± DS, de los cuales 80 (64%) eran mujeres y 45 (36%) hombres.

Con respecto al Indice de Masa Corporal (IMC), los sujetos obesos antes y después de la operación presentaban un IMC mayor estadísticamente significativo ($p < 0,001$) que los sujetos del grupo control (44,54 ± 2,11; 30,95 ± 1,50; 23,23 ± 1,30 respectivamente). Por otra parte, el IMC después de la operación disminuyó significativamente ($p < 0,001$) con respecto a antes de la operación (30,95 ± 1,50 vs 44,54 ± 2,11).

Como se puede observar en la Tabla N° 1 la concentración de glucosa, insulina, colesterol total, HDL-c, LDL-c, VLDL-c y triglicéridos estaba elevada en los pacientes antes de la operación con respecto a la concentración determinada un año después de la

Tabla 1. Características bioquímicas de los sujetos en estudio

Parámetros	Control (n=125)	Obesos Preoperatorio (n=96)	Obesos Postoperatorio (n=96)
Glucosa Basal (mg/dL)	81,25 ± 7,47	103,31 ± 43,89*	81,78 ± 17,76†
Insulina Basal (µUI/mL)	7,65 ± 3,36	25,83 ± 36,75**	20,34 ± 23,81**
HOMA	1,53 ± 0,70	6,12 ± 13,61**†	3,92 ± 4,67**
TG (mg/dL)	69,66 ± 25,38	124,09 ± 46,74*	95,55 ± 35,31*†
Colesterol total (mg/dL)	140,30 ± 21,41	181,61 ± 32,99*	166,41 ± 28,38*‡
HDL-c (mg/dL)	43,92 ± 8,96	44,08 ± 9,18	53,22 ± 14,08*†
LDL-c (mg/dL)	82,98 ± 18,67	110,26 ± 33,43*	94,60 ± 27,49**†
VLDL-c (mg/dL)	13,02 ± 5,28	24,28 ± 9,94*	19,11 ± 7,06*†

* $p < 0,001$ con respecto al grupo control
†$p < 0,001$ con respecto al grupo preoperatorio
** $p < 0,01$ con respecto al grupo control
‡$p < 0,01$ con respecto al grupo preoperatorio

intervención quirúrgica, y a las concentraciones del grupo de controles normopeso.

Tipificación de la variante Gly972Arg del gen del sustrato del receptor de insulina 1 sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1).

En la Figura N° 1, se visualizan los productos amplificados correspondientes a la región del gen *Gly972Arg* del gen IRS1.

En la Figura N° 2 se visualiza el producto de digestión de los fragmentos amplificados por PCR del gen IRS1, con la enzima de restricción BstOI (Promega).

Estimación del equilibrio de Hardy Weinberg (H-W) para el polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1

La prueba de H-W se estimó para el sitio polimórfico estudiado, ya que se desconoce la fase gamética por ausencia de los datos familiares asociados a cada muestra. En el grupo control se pudo constatar la existencia de equilibrio de Hardy – Weinberg para la distribución genotípica del sitio polimórfico estudiado en el gen IRS1 ($X2 = 2,93$, $p = 0,087$)

Distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas de la variante *Gly972Arg* del gen IRS1 en los dos grupos de adultos estudiados

Como se observa en la Tabla N°2, en los dos grupos estudiados, sólo se observó la presencia de dos (Gly/Gly, Gly/Arg) de los tres genotipos posibles (Gly/Gly, Gly/Arg, Arg/Arg). Presentando el genotipo heterocigoto Gly/Arg una frecuencia incrementada en los adultos obesos con respecto al grupo control 0,34 vs. 0,17, respectivamente, OR: 2,51; IC 95%: 1,27-4,97; *p*: 0,002; *pc*: 0,004]. En contraste, se observó una frecuencia incrementada del genotipo homocigoto

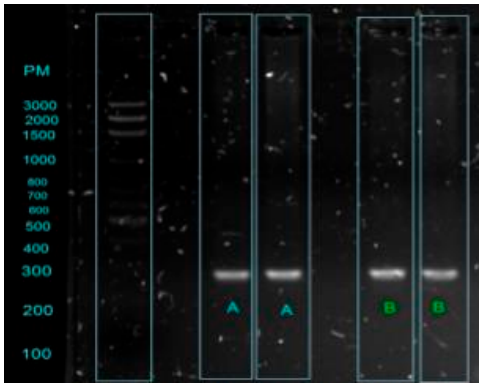


Figura N° 1. Productos amplificados por PCR del gen de IRS1. El carril 1 corresponde al marcador de tamaño molecular de 100 pb (Promega). Los carriles identificados como A y B corresponden a los productos amplificados del gen IRS1 (263 pb).

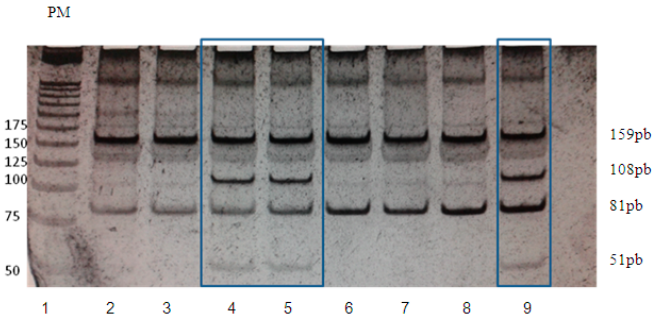


Figura N° 2. Producto de digestión del fragmento amplificado por PCR del gen de IRS1. El carril 1 corresponde al marcador de tamaño molecular (MP) de 25 pb (Promega). Los carriles encuadrados en un rectángulo corresponden a individuos que presentan el genotipo Gly/Arg, por la presencia de los fragmentos de 159 pb, 108 pb, 81 pb, 51 pb y 23 pb, el resto corresponden a individuos con el genotipo Gly/Gly, por la presencia de los fragmentos de 159 pb, 81 pb y 23pb. Los fragmentos de 23 pb difundieron completamente del gel y no se ven en la foto.

Tabla 2. Comparación de los diferentes genotipos y alelos del gen IRS1 en obesos con respecto al grupo control.

Grupos en estudio	Control (n=125)	Obesos (n=95)	Total (n= 220)	OR IC 95%	P	pc
Genotipo						
Gly/Gly	0.83 (104)	0.66 (63)	0.76 (167)	0.39 (0.20-0.78)	0.002	0.004
Gly/Arg	0.17 (21)	0.34(32)	0.24 (53)	2.51 (1.27-4.97)	0.002	0.004
Alelo						
Gly	0.92 (229)	0.83(158)	0.88 (387)	0.45 (0.24-0.84)	0.07	0.011
Arg	0.08 (21)	0.17(32)	0.12 (53)	2.20 (1.18-4.13)	0.07	0.011

NOTA: Los valores mostrados en paréntesis representan el número de veces que se repite el alelo o el número de individuos portadores del genotipo para el sitio polimórfico estudiado. La frecuencia está expresada en porcentaje.

Gly/Gly en el grupo control con respecto al grupo de adultos obesos [0,83 vs. 0,66; respectivamente; OR: 0,39; IC 95%: 0,20-0,78; $p<0.005$; pc: 0,004]. Sugiriendo que la presencia del genotipo Gly/Arg confiere un mayor riesgo de desarrollar obesidad. En contraste, el genotipo Gly/Gly confiere un efecto protector frente a la posibilidad de desarrollar obesidad.

Parámetros bioquímicos postoperatorio de los pacientes agrupados por el genotipo del gen IRS1

En la Tabla N° 3 se muestran los parámetros bioquímicos postoperatorio de los pacientes agrupados por genotipo, observándose en los pacientes con el genotipo Gly/Gly concentraciones significativamente menores de insulina con respecto a los pacientes con el genotipo Gly/Arg (15,10±12,45 µUI/mL y 30,67±32,39 µUI/mL respectivamente). Asimismo, los pacientes con el genotipo Gly/Gly presentan un índice HOMA significativamente menor (2,85 ± 2,36) con respecto a los pacientes con el genotipo Gly/Arg (6,08±6,32).

Tabla 3. Parámetros bioquímicos postoperatorio de los pacientes agrupados por el genotipo del gen IRS1

Parámetros	Gly/Gly (n=63)	Gly/Arg (n=32)
Glucosa Basal (mg/dL)	81,59 ± 15,47	82,22 ± 21,58
Insulina Basal µUI/mL	15,10 ± 12,45	30,67 ± 32,39*
HOMA	2,85 ± 2,36	6,08 ± 6,32*
TG (mg/dL)	92,74 ± 37,32	99,03 ± 31,39
Colesterol (mg/dL)	165,20 ± 28,13	168,80 ± 29,11
HDL-c (mg/dL)	54,86 ± 13,81	50,00 ± 14,29

* $p < 0,05$

Discusión

La obesidad es una enfermedad multifactorial y compleja, causada por la contribución e interacción de factores ambientales y genéticos (5,6). Actualmente, el bypass gástrico en Y de Roux (RYGB) es la terapia más eficaz para la obesidad grave. Sin embargo, la pérdida de peso después de la cirugía es muy variable y está influenciada genéticamente. Por tanto, la identificación de nuevos factores predictivos de respuesta al CB parece ser la estrategia a seguir para identificar a los mejores candidatos a la CB, optimizando así los recursos sanitarios (9).

En este estudio, se observó una disminución del IMC en un 30%, transcurrido un año de la CB, en concordancia a los resultados descritos por Auguet y colaboradores (16) y Gupta y colaboradores (17). Con respecto a los parámetros bioquímicos, observamos que las concentraciones de glucosa, insulina, colesterol total y triglicéridos estaban significativamente elevados en los pacientes antes de la operación con respecto a los valores obtenidos un año después de la intervención quirúrgica. Además, estos valores son significativamente elevados con respecto al grupo control. Por otra parte, los pacientes obesos, transcurrido un año de la intervención quirúrgica, presentaron una disminución del 19%, 24% y 24%, en las concentraciones de glucosa, triglicéridos y colesterol, respectivamente, observándose un 22% de incremento en la fracción de HDL-C. Estos resultados están en concordancia a los descritos en la literatura (18-23).

El gen sustrato de receptor de insulina 1 (IRS1) puede ser considerado un gen candidato en el que se podría establecer las bases genéticas para el desarrollo de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), resistencia a la insulina, obesidad, teniendo en cuenta su importante función biológica en el mecanismo de acción de la insulina (24). La asociación entre el polimorfismo Gly972Arg de IRS1 y la DM2 ha sido estudiada en distintas poblaciones y el papel de este SNP en la patogenia de la DM2 muestra gran variabilidad entre las mismas. Para algunas de ellas el alelo Arg972 se asocia con altas concentraciones de glucosa e insulina (24), en otras con alteración de la tolerancia a la glucosa (22), DM2 recien diagnosticada (25) y riesgo a desarrollar DM2 en población asiática y caucásica (26). Un metanálisis publicado en el año 2003, en el cual se incluyó 27 estudios independientes realizados en distintas poblaciones (mayoritariamente de origen caucásico), mostró un incremento en el riesgo de desarrollar DM2 en los sujetos portadores del alelo Arg972. Sin embargo, estudios posteriores, en los que se incluyó un número grande de casos y controles, no lograron corroborar estas asociaciones, por lo cual el papel de esta variante polimórfica en la patogénesis de la DM2 sigue siendo un aspecto controversial dependiendo del grupo poblacional estudiado (23).

En el presente estudio, la distribución de frecuencia del polimorfismo Gly972Arg se encontró en equilibrio de H-W, indicando que la población estudiada es genéticamente homogénea. El análisis de frecuencia mostró que una frecuencia significativamente incrementada del genotipo heterocigoto Gly/Arg en los adultos obesos con respecto al grupo control (0,34 vs. 0,17, respectivamente, OR: 2.51, IC 95%=1.28-4.98; p: 0.002; pc 0.004). En contraste, se observó una frecuencia significativamente incrementada del genotipo homocigoto Gly/Gly en el grupo control con respecto al grupo de adultos obesos (0.83 vs. 0.66, respectivamente, OR= 0.39, IC 95%=0.20-0.78; p: 0.002, pc=0.004]. Estos resultados sugieren que el genotipo Gly972Arg confiere un mayor riesgo de desarrollar obesidad y el genotipo Gly/Gly confiere un efecto protector frente a la posibilidad de desarrollar obesidad. Resultados similares fueron observados en otro estudio, realizado en Venezuela en niños pre púberes con obesidad (27). En mujeres polacas embarazadas obesas se observó asociación entre el polimorfismo Gly972Arg del IRS-1 y el riesgo de obesidad (28).

Varios estudios han encontrado asociación entre el polimorfismo Gly972Arg con DM2, resistencia a la insulina, obesidad y mal control glucémico. Huri y colaboradores, describieron en portadores del genotipo Gly/Arg un riesgo 4.5 mayor de desarrollar RI, asi como un riego de 6 con un desorden mayor en el metabolismo glucémico en pacientes con DM2, asociándose este polimorfismo a una deficiente utilización de la insulina y control de glucosa plasmática (29). Por otra parte, Martínez-Gómez, encontraron en individuos mexicanos una asociación entre el polimorfismo Gly972Arg y DM2 (30). Albegali y colaboradores encontraron asociación entre el polimorfismo rs1801278 del gen IRS-1 y la resistencia a la insulina en la DM2 en una población paquistaní (31). En un estudio realizado por Alharbi y colaboradores, se observó un incremento en la frecuencia del polimorfismo Gly/Arg en mujeres con diabetes gestacional comparado con las que no presentaban diabetes, por lo que asociaron el polimorfismo a una mayor probabilidad de desarrollar diabetes durante el embarazo (32).

Siendo IRS1 un gen candidato para el desarrollo de patologías como la RI, en el presente estudio se observó que un mayor porcentaje de pacientes resistentes a la insulina eran portadores del polimorfismo Gly/Arg. Además, los individuos portadores de este polimorfismo tuvieron un promedio de índice HOMA antes de la operación de 27,71 y luego de la intervención quirúrgica disminuyó a 6,08. Los pacientes portadores del genotipo Gly/Gly antes de operación tenían en promedio un índice HOMA de 4,29 y luego de la misma este valor disminuyó a 2,85. Esto puede deberse a que la obesidad está relacionada con la RI, y los pacientes al ser sometidos a la cirugía y disminuir su masa corporal, el índice HOMA y la concentración de insulina en sangre disminuirá consecuentemente. Por otro lado, los individuos portadores del alelo Gly/Arg presentaron concentraciones de insulina significativamente superiores a los portadores del alelo Gly/Gly.

Se determinó que existe una diferencia significativa en la insulina basal e índice HOMA entre los individuos estudiados según su genotipo. Siendo ambos parámetros mayores en el grupo de individuos con genotipo Gly/Arg antes y después de ser sometidos a la CB. La presencia de este genotipo podría conferir susceptibilidad al desarrollo de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo. Porzio y colaboradores, compararon la secreción de insulina en sujetos tolerantes a la glucosa y observaron que la secreción de insulina en individuos con el polimorfismo Gly/Arg era significativamente menor que los individuos con el genotipo silvestre Gly/Gly. Sugiriendo que el polimorfismo Gly972Arg en IRS1 se asocia con una disminución de la secreción de insulina en respuesta a glucosa, debido a que es posible que este polimorfismo cause resistencia a la insulina a nivel de las células β y contribuya a la etiología poligénica de la diabetes tipo 2 (33).

Los resultados sugieren una asociación del polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 con las alteraciones metabólicas (obesidad y RI) que se presentan en el SM, las cuales son consideradas marcadores de riesgo en el desarrollo de la DM2 y enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, la presencia de este polimorfismo facilita la identificación temprana de un marcador genético asociado a SM, por lo que se deben tomar medidas en los individuos para evitar el desarrollo de estas patologías y sus consecuencias, entre las que podemos citar los cambios en el estilo de vida (dieta baja en carbohidratos y grasas, realizar ejercicio, entre otras).

En un estudio realizado en hijos de pacientes diabéticos tipo 2, se encontró la variante Arg972 en IRS1 estaba asociada con un perfil aterogénico en dichos individuos. En donde los portadores del genotipo Gly/Arg de IRS1 muestran muchas características del síndrome de resistencia a la insulina, incluidos valores más altos para los triglicéridos en suero (P <0,01), de ácidos grasos

libres (P < 0,04) y presión arterial sistólica (p <0,04). Estos resultados sugieren que el genotipo Gly/Arg podría contribuir con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas asociadas con la diabetes tipo 2, mediante la producción de un conjunto de anormalidades metabólicas relacionadas con la resistencia a insulina (34). Esto es interesante, debido a que al ser heredable se debería incluir el estudio de polimorfismos en pacientes con obesidad (obesidad mórbida) y en en sus hijos para así predecir y reducir el riesgo de desarrollo de RI, DM2, y otras enfermedades cardiovasculares.

Cabe destacar, que la sustitución de Gly972Arg contribuye a la resistencia a la insulina y la susceptibilidad a la diabetes, probablemente debido a una mayor asociación de IRS-1 G972R con el receptor de insulina y la inhibición de la autofosforilación del receptor de insulina que conduce a una reducción de la señalización posterior a lo largo de la vía PI 3-quinasa (35). Marchetti y colaboradores, mostraron una reducción significativa de la sensibilidad de insulina (evaluada mediante la técnica de Clamp hiperinsulinemico) en los pacientes portadores de la variante Arg972 comparado con los pacientes con el genotipo (Gly/Gly). Además, portadores de la variante Arg972 presentaban varios rasgos del SM, incluyendo concentraciones elevadas de triglicéridos, ácidos grasos, relación colesterol total/HDL-C, y presión arterial (36). Estos resultados se encuentran en concordancia con estudios previos, donde se evidencia que los portadores de la variante Arg972 presentan un IMC, insulina en ayuna y triglicéridos significativamente más elevados, así como RI. (37,38).

Los resultados obtenidos concuerdan con lo expuesto anteriormente, donde se observa que el polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 está asociado con la presencia o mayor riesgo al padecimiento de RI y obesidad, aumentando el riesgo a desarrollar enfermedades cardiometabólicas, como DM2, dislipidemias y ateroesclerosis.

Es por ello, que es de vital importancia establecer lineamientos para la definición e identificación temprana de los factores de riesgo, considerados como "cardiometabólicos", en sus etapas iniciales e imperceptibles para los individuos que lo padezcan, para lograr una intervención precoz que permitan la prevención de su progresión y la aparición de las posteriores complicaciones en el estado de salud del individuo.

Los resultados obtenidos sugieren la asociación del polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 con la obesidad y la resistencia a la insulina, que es un factor de riesgo cardiometabólico que se presenta en el SM y es considerada como marcador de riesgo en el desarrollo de la DM2 y las enfermedades cardiovasculares. La presencia de este polimorfismo facilita la identificación temprana de un marcador genético asociado a la susceptibilidad a desarrollar SM, por lo que se deben tomar medidas preventivas para evitar el desarrollo de estas patologías y sus consecuencias, entre las que podemos citar los cambios en el estilo de vida (dieta baja en carbohidratos y grasas, realizar ejercicio, entre otras).

Conclusiones

El genotipo Gly/Arg, del polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1, confiere un mayor riesgo de desarrollar obesidad. En contraste, el genotipo Gly/Gly confiere un efecto protector frente a la posibilidad de desarrollar obesidad. Además, los individuos con el genotipo Gly/Arg presentan concentraciones de insulina e índice HOMA superiores a los individuos con el genotipo Gly/Gly, lo que les confiere más riesgo a presentar resistencia a la insulina.

Referencias

1. Malo-Serrano Miguel, Castillo M Nancy, Pajita D Daniel. La obesidad en el mundo. An Fac Med [Internet]. 2017;78(2):173-178. [citado 04 Marzo 2023]; Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000200011&lng=es. http://doi.org/10.15381/anales.v78i2.13213.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. Publicado Junio 2021. [citado 04 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
3. World Obesity Atlas 2022. [citado 04 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/World_Obesity_Atlas_2022_WEB.pdf
4. Carvajal Carvajal Carlos. Sindrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. Med Leg Costa Rica [Internet]. Publicado Marzo 2017 [citado 04 Marzo 2023]; 34(1):175-193. [citado 04 Marzo 2023]. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100175&lng=en.

5. Terán-García M, Bouchard C. Genetics of metabolic syndrome. Appl Physiol Nutr Metab 2007;32:89-114. https://doi.org/10.1139/h06-102.
6. Rodríguez N. Alteraciones en genes del metabolismo lipídico y enfermedad cardiovascular. Rev Lat HTA 2010;5:63-70. [citado 06 Marzo 2023]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642007000100002
7. Almind K, Bjorbaek C, Vestergaard H, Hansen T, Echwald S, Pedersen O. Aminoacid polymorphisms of insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Lancet 1993;342:828–832. https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92694-o.
8. Rivas A, Velázquez D. Importancia de los aspectos genéticos de la obesidad en la cirugía bariátrica. Medigraphic 2008;(9):170-177. [citado 06 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/endosco/ce-2008/ce084e.pdf
9. Ciudin A, Fidilio E, Gutiérrez-Carrasquilla L, Caixàs A, Vilarrasa N, Pellitero S, *et al.* A Clinical-Genetic Score for Predicting Weight Loss after Bariatric Surgery: The OBEGEN Study. J Pers Med. 2021;11(10):1040. https://doi.org/10.3390/jpm11101040.
10. The World Medical Association ethics unit declaration of Helsinki. [citado 21 enero 2023]. Disponible en: http://www.wma.net/e/ethicsunit..
11. Viso M, Rodríguez Z, Aponte L, Barboza A, Barreto P, Villamizar M, *et al.* Insulinorresistencia, obesidad y síndrome metabólico. Cohorte CDC de Canarias en Venezuela. Salus 2013;17(1):18-24. [citado 06 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.redalyc.org/pdf/3759/375933972005.pdf
12. Welsh KI and Bunce M. Molecular Typing for the MHC with PCR-SSP. Rev Immunogenet 1999;1:157-176. [citado 08 Marzo 2023]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11253945/
13. Ribalta J, Halkes C, Salazar J, Masana L, Cabezas M. Additive Effects of the PPAR_, APOE, and FABP-2 Genes in Increasing Daylong Triglycerides of Normolipidemic Women to Concentrations Comparable to Those in Men. Clinical Chemistry 2005;51:5:864–871. https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.044347.
14. Svejgaard A, Ryder LP. HLA and disease associations: Detecting the strongest association. Tissue Antigens. 1994;43:18-27. https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1994.tb02291.x.
15. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: A web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics 2006;22:1928-1929. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268.
16. Auguet T, Terra X, Hernández M, Sabench F, Porras JA, Orellana-Gavaldà JM, *et al.* Clinical and adipocytokine changes after bariatric surgery in morbidly obese women. Obesity 2014;22(1):188-194. https://doi.org/10.1002/oby.20470.
17. Gupta SR, Zhou Y, Wadden TA, Berkowitz R, Chao A. A Systematic Review of Genetic Correlates of Weight Loss After Bariatric Surgery. Obes Surg 2021;31:4612-4623. https://doi.org/10.1007/s11695-021-05585-6
18. Ocón J, García B, Benito P, Gimeno S, García R, López P. Efecto del bypass gástrico en el síndrome metabólico y en el riesgo cardiovascular. Nutr Hosp. 2010;25(1):67-71. [citado 08 Marzo 2023]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112010000100010&lng=es.
19. Gálvez Valdovinos R, Marín Santillán E, Funes Rodríguez F, Mendoza Rodríguez A, Arellano G, Flores Martínez J, *et al.* Estudio prospectivo comparativo de bypass gástrico laparoscópico vs gastrectomía vertical laparoscópica. Efectos sobre el síndrome metabólico. Resultados a un año. Cirujano General 2010;32(2):83-89. [citado 08 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/cirgen/cg-2010/cg102c.pdf
20. Ahima RS, Park HK. (2023). Bariatric Surgery. In: Ahima, R.S. (eds) Metabolic Syndrome. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12125-3_45-2
21. Domínguez Alvarado GA, Otero Rosales MC, Cala Duran JC, Serrano-Gómez S, Carrero Barragan TY, Domínguez Alvarado PN, *et al.* The effect of bariatric surgery on metabolic syndrome: A retrospective cohort study in Colombia. Health Sci Rep. 2023;6(2):e1090. https://doi.org/10.1002/hsr2.1090.
22. Baroni MG, D Andrea MP, Montali A, Pannitteri G, Barillá F, Campagna F, *et al.* A Common Mutation of the Insulin Recepor Substrate-1 Gene Is A Risk Factor for Coronary Artery Disease. Arteroscler Throm Vasc Biol 1999;19:2975-2980. https://doi.org/10.1161/01.atv.19.12.2975.
23. Burguette-García AI, Cruz-López M, Madrid-Marina V, López-Ridaura R, Hernández-Ávila M, Cortina B, *et al.* Association of Gly972Arg polymorphism of IRS1 gene with type 2 diabetes mellitus in lean participants of national health survey in Mexico: candidate gene study. Metab Clin Experimental. 2010;59:38-45. https://doi.org/ 10.1016/j.metabol.2009.07.007.
24. Yousef AA, Behiry EG, Allah WMA, Hussien AM, Abdelmoneam AA, ImamMH, *et al.* IRS-1 genetic polymorphism (R.2963G>A) in type 2 diabetes mellitus patients associated with insulin resistance. Appl Clin Genet. 2018;11:99-106. https://doi.org/10.2147/TACG.S171096.
25. Shakeri H, Khoshi A, Kaffash Bajestani M, Farahi A, Javadzadeh MS, Hosseini Z, *et al.* Association of IRS1 GLY971ARG gene polymorphism with insulin resistance in Iranian newly diagnosed diabetic adults. Acta Endocrinol (Buchar). 2019;15(3):317-322. https://doi.org/10.4183/aeb.2019.317
26. Li Q, Qiao Y, Wang C, Zhang G, Zhang X, Xu L. Associations between two single-nucleotide polymorphisms (rs1801278 and rs2943641) of insulin receptor substrate 1 gene and type 2

diabetes susceptibility: a meta-analysis. Endocrine. 2016;51(1):52-62. https://doi.org/10.1007/s12020-015-0770-z

27. Garcés MF, Fung M, Rivero M, Stekman H, Hernandez C, Lopez A, *et al*. Polimorfismo Gly972Arg del Gen sustrato de receptor de insulina 1 en pre-púberes con riesgo cardiometabólico. Arch Venez Puer Ped [Internet]. 2015;78(1):18-26. [citado 10 Marzo 2023]; Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492015000100005&lng=es.
28. Górska A, Wolek M, Czerny B, Uzar I, Seremak-Mrozikiewicz A, Olbromski P, *et al*. Polymorphism analysis of the Gly972Arg IRS-1 and Gly1057Asp IRS-2 genes in obese pregnant women. Reprod Biol. 2020;20(3):365-370. https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.05.002.
29. Huri HZ, Makmor-Bakry M, Hashim R, Mustafa N, Wan WN. Optimisation of glycaemic control during episodes of severe/acute hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Int J Clin Pharm 2012;34:863-870. https://doi.org/10.1007/s11096-012-9682-7
30. Martínez-Gómez L, Cruz M, Martínez-Nava G, Madrid-Marina V, Parra E, García-Mena J, *et al*. A replication study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG gene polymorphisms associated with type 2 diabetes in two different populations of Mexico. Ann Hum Genet 2011;75(5):612-620. https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2011.00668.x.
31. Albegali AA, Shahzad M, Mahmood S, Ullah MI. Genetic association of insulin receptor substrate-1 (IRS-1, rs1801278) gene with insulin resistant of type 2 diabetes mellitus in a Pakistani population. Mol Biol Rep. 2019;46(6):6065-6070. https://doi.org/10.1007/s11033-019-05041-w.
32. Alharbi K, Khan I, D Bazzi M, Al-Daghri N, Hasan T, Alnbaheen M, *et al*. A54T polymorphism in the fatty acid binding protein 2 studies in a Saudi population with type 2 diabetes mellitus. Lipids Health Dis 2014;1:13:61. https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-61.
33. Porzio O, Federici M, Hribal ML. The Gly972Arg amino acid polymorphism in IRS 1 impairs insulin secretion in pancreatic beta cells. J Clin Invest 1999; 104:357-364. https://doi.org/10.1172/JCI5870
34. Marini MA, Frontoni S, Mineo D, Bracaglia D, Cardellini M, De Nicolais P, *et al*. The Arg972 variant in insulin receptor substrate-1 is associated with an atherogenic profile in offspring of type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(7):3368-3371. https://doi.org/10.1210/jc.2002-021716.
35. McGettrick AJ, Feener EP, Kahn CR. Human insulin receptor substrate-1 (IRS-1) polymorphism G972R causes IRS-1 to associate with the insulin receptor and inhibit receptor autophosphorylation. J Biol Chem 2005;280:6441–6446. https://doi.org/10.1074/jbc.M412300200
36. Marchetti P, Lupi R, Federici M, Marselli L, Masini M, Boggi U, *et al*. Insulin secretory function is impaired in isolated human islets carrying the Gly(972)>Arg IRS-1 polymorphism. Diabetes. 2002;51(5):1419-1424. https://doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1419
37. Stumvoll M, Fritsche A, Volk A. The Gly972Arg polymorphism in the insulin receptor substrate-1 gene contributes to variation in insulin secretion in normal glucose tolerant humans. Diabetes 2001;50(Suppl. 1):882-885. https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.882.
38. Sesti G, Federici M, Hribal ML, Sbraccia P, Lauro D, Laura R. Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders. FASEB J 2001;15:2099-2111. https://doi.org/10.1096/fj.01-0009rev.

BIOSIMILARES DE INSULINA ¿QUÉ DEBEN SABER LOS MÉDICOS Y PACIENTES?

Sara Brito de González[1,2] .

[1]Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo", [2]Fenadiabetes.

Recibido para publicación 4 mayo 2023. Aceptado: 28 mayo 2023

RESUMEN:
El desarrollo de los productos biológicos dirigidos al tratamiento de ciertas patologías (cáncer, y diabetes, entre otras), ha revolucionado el manejo de enfermedades graves y crónicas. Pero los altos costos asociados a su producción restringen la disponibilidad y accesibilidad de dichos medicamentos. Esta situación ha dado origen a una alternativa que puede facilitar este tipo de tratamiento, que han sido llamados Biosimilares, los cuales son productos bioterapéuticos muy similares a un biológico ya autorizado, pero obtenidos a un menor costo. Estos productos para su aprobación y uso pasan por un proceso riguroso de comparación con el original. En 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una guía destinada a proporcionar "principios globalmente aceptables" para la evaluación de biosimilares. El uso de análogos de insulina, ha representado un gran avance en el manejo de la diabetes. Por lo tanto, ha habido un gran interés en los enfoques para aumentar la disponibilidad de preparaciones de insulina análoga para las personas con diabetes y pudieran ser lo biosimilares, una alternativa viable desde el punto de vista de economía y seguridad.

Palabras clave: Biológicos, Biosimilares, Insulinas.

INSULIN BIOSIMILERS WHAT SHOULD DOCTORS AND PATIENTS KNOW?

ABSTRACT
The development of biological products aimed at the treatment of certain pathologies (cancer, and diabetes, among others), has revolutionized the management of serious and chronic diseases. However, the high costs associated with their production restrict the availability and accessibility of such drugs. This situation has given rise to an alternative that can facilitate this type of treatment, which have been called Biosimilars, which are biotherapeutic products very similar to an already authorized biologic, but obtained at a lower cost. These products for their approval and use go through a rigorous process of comparison with the original. In 2009, the World Health Organization (WHO) published guidance intended to provide "globally acceptable principles" for the evaluation of biosimilars. The use of insulin analogues has represented a great advance in the management of diabetes. Therefore, there has been great interest in approaches to increase the availability of analog insulin preparations for people with diabetes and could be biosimilar, a viable alternative from the point of view of economics and safety.

Keywords: Biologicals, Biosimilars, Insulins.

Introducción

Los medicamentos biológicos (biológicos) son fármacos macromoleculares complejos que se fabrican a través de sistemas vivos. (1). La explosión en la evolución de estos medicamentos ha sido fundamental para abordar las estrategias de tratamiento con respecto al cáncer (anticuerpos monoclonales), las enfermedades autoinmunes, la diabetes (insulina humana) y la anemia (sustitutos de la eritropoyetina) entre otros (2). Además, la gama de terapias bioterapéuticas se sigue ampliado para incluir nanocuerpos, receptores solubles, inmunoterapias, vacunas sintéticas, inmunoconjugados, proteínas modificadas y otros. Estas terapias han surgido como resultado de las contribuciones de las nuevas tecnologías y una mejor comprensión de la producción de líneas celulares, la identificación de proteínas, la expresión y la ingeniería molecular (3)

Existen varias complejidades asociadas con los procesos de desarrollo y fabricación de productos biológicos moleculares complejos de gran tamaño que se producen utilizando los organismos vivos y tecnologías de ADN recombinante. La terapia biológica es costosa y supone una carga financiera sustancial para los sistemas de salud.

La accesibilidad limitada de los productos biológicos y la expiración inminente de las patentes de muchos de

Solicitar copia a: Sara Brito de González (sarafindel@hotmail.com)

estas moléculas que están en el mercado, ha significado una gran oportunidad para otra rama de la medicina: Los Biosimilares (4).

Un biosimilar es un producto bioterapéutico que es muy similar a un producto biológico ya autorizado (en adelante, la "referencia" o el "originador"), sin diferencias clínicamente significativas en calidad, eficacia o seguridad. Los biosimilares brindan opciones de tratamiento adicionales, y la evidencia sugiere que su introducción puede generar ahorros para los sistemas de atención médica y ampliar el acceso a los productos biológicos (5).

La complejidad inherente de los productos biológicos y sus procesos de fabricación significa que es muy poco probable que sea posible crear copias verdaderamente idénticas (6). Los biosimilares se autorizan a través de un proceso separado basado en comparaciones directas rigurosas con el producto original correspondiente, que incluyen estudios analíticos, de inmunogenicidad y estudios clínicos comparativos (7). El objetivo es demostrar que el producto biosimilar no tiene diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad y eficacia con respecto al producto de referencia.

El establecimiento de estándares apropiados para la biosimilitud sigue siendo un área importante para el debate científico, legislativo y regulatorio (8) Además existen variaciones regionales en las prioridades y los recursos de atención de la salud, los derechos de propiedad intelectual y las políticas regulatorias (9). El resultado neto son discrepancias y brechas en el marco regulatorio para la aprobación de biosimilares a nivel mundial (10).

La necesidad de educación sobre biosimilares, y las discrepancias mencionadas pueden ser confusas o preocupantes para los profesionales de la salud, los pacientes y otras partes interesadas, y podrían contribuir a reducir la confianza en la calidad, eficacia y confiabilidad de estos agentes biológicos (11).

Procesos regulatorios

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) fue la primera autoridad reguladora en establecer un marco para la aprobación de biosimilares y emitió directrices en 2005 (12). Desde entonces, la agencia ha publicado directrices para biosimilares generales y específicas de productos adicionales y ha aprobado más de 30 productos biosimilares (13). En la última década, se emitieron directrices en otros mercados estrictamente regulados, como Australia, Canadá, Japón, y los EE. UU. (4, 14-16). Además, en 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una guía destinada a proporcionar "principios globalmente aceptables" para la evaluación de biosimilares. Con el objetivo de ayudar a las autoridades reguladoras nacionales en otras regiones a otorgar licencias a los biosimilares propuestos, las directrices de la OMS se consideran un paso hacia la armonización global de los requisitos de aprobación de biosimilares (7).

El término medicamento "genérico" se utiliza para identificar medicamentos químicos de molécula pequeña que poseen una equivalencia estructural y terapéutica con un producto de referencia (generalmente uno cuyo período de patente ha llegado a su vencimiento). Por otro lado, los productos biológicos son más difíciles de caracterizar. Los productos biológicos son de cien a mil veces más grandes que los medicamentos sintéticos de molécula pequeña. Poseen varios cientos de aminoácidos que se combinan bioquímicamente en una secuencia definida, se producen utilizando organismos vivos y tecnologías de ADN recombinante (17).

Tal como lo define la FDA de los EE.UU., un producto biosimilar es un producto biológico que se aprueba en base a la demostración de que es muy similar a un producto biológico ya aprobado. (18). Estos productos se fabrican a través de procesos regulatorios estrictos y definidos después de haber sido sometidos a rigurosas evaluaciones comparativas analíticas, de inmunogenicidad y clínicas. Se debe demostrar que los productos biosimilares no tienen diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad y eficacia con respecto al producto de referencia.

Ciertos países, como Rusia, instauran su propia ley para la aprobación de biosimilares, pero cumpliendo con la normas internacionales ya mencionados. Los biosimilares que fueron aprobados dentro de estos países siguieron programas completos de desarrollo clínico, que son idénticos a los de los productos biológicos originales (19).

La adopción de estándares regulatorios aprobados a nivel mundial promovería la confianza del paciente y del médico en la prescripción y el consumo de medicamentos biosimilares, respectivamente. También es importante recomendar enfáticamente que los fabricantes discutan la necesidad de ensayos, registros y actividades de farmacovigilancia posteriores a la aprobación de los biosimilares. Tal acción podría servir

para eliminar cualquier incertidumbre restante sobre la biosimilitud obtenida de los datos recopilados del ensayo de Fase I (20).

A nivel mundial, se espera que los biosimilares desempeñen un papel clave en la mejora del acceso de los pacientes a las terapias biológicas y aborden las preocupaciones sobre el costo creciente de la atención médica. De hecho, en Europa se ha observado un aumento en el uso de productos biológicos y una reducción en los precios de los medicamentos después de la introducción de los biosimilares.

Biosimilares e Insulina

Entre las patologías que se benefician de las terapias biológicas, está la Diabetes Mellitus, cuya prevalencia ha venido creciendo exponencialmente desde hace varias décadas y el uso de insulina también ha aumentado drásticamente, en parte debido a la creciente comprensión de su papel en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (T2D). En todo el mundo, la prevalencia de la diabetes tipo 1 (T1D) es de 0,95 por cada mil personas, para un total de aproximadamente 7,5 millones de personas que requieren insulina en múltiples dosis diarias de la población mundial de 7.900 millones .Además, se estima que 30,2 millones de personas con DT2 reciben tratamiento con insulina en todo el mundo, utilizando más de 500 000 millones de unidades de insulina por año (21).

Muchas personas con diabetes usan insulina humana biosintética (BHI) producida por tecnología de ADN recombinante, las cuales están el mercado desde los años ochenta. Pero en el desarrollo de nuevas insulinas mejoradas aparecen los análogos de insulina y en 1996 estuvo disponible el primer análogo de insulina de acción rápida la insulina Lispro (22) y cuatro años más tarde, en 2000, se aprobó el primer análogo de acción prolongada, la insulina glargina (23). Aunque algunos consideran que las preparaciones de insulina humana son similares en eficacia y beneficio a los análogos de insulina, existe evidencia razonable que sugiere que los análogos de insulina son superiores. Por lo tanto, existe un gran interés en los enfoques para aumentar la disponibilidad de preparaciones de insulina análoga para las personas con diabetes, pero esto se ha visto limitado por los altos costos de estas preparaciones, por lo que la posibilidad del acceso a Biosimilares pudiera ayudar a que los pacientes reciban un producto con similares características al original a un menor costo.

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) sugirió tres niveles de similitud que se pueden usar en caracterizar productos farmacéuticos biológicos complejos como insulina, con el objetivo de ayudar a los prescriptores a ofrecer análogos de insulina biosimilares apropiados para personas con diabetes tratados con productos existentes más costosos.

La FDA define un biosimilar como un producto biológico de seguimiento que "muy similar al producto de referencia a pesar de diferencias menores en los componentes clínicamente inactivos", y no tener "diferencias clínicamente significativas con respecto al producto de referencia en seguridad, pureza y potencia"

Teniendo en cuenta estas consideraciones, los estudios sobre la eficacia de una variedad de preparaciones de insulina biosimilares muestran resultados satisfactorios. Un metanálisis de 14 ensayos controlados aleatorios con 6.188 participantes que recibieron formulaciones de insulina biosimilar de acción prolongada y corta en comparación con sus productos de referencia no mostró diferencias significativas en la HbA1c o el cambio de glucosa en ayunas a las 26 o 52 semanas, o en la hipoglucemia total o hipoglucemia grave, sin diferencias en estos resultados para los participantes del estudio con DT1 o DT2 analizados por separado. También se evaluó la inmunogenicidad de la insulina y no se informaron diferencias en la formación de anticuerpos contra la insulina entre los productos de referencia y cualquiera de las preparaciones de insulina biosimilares (24).

De acuerdo con las normas de realización del ensayo de los biosimilares de insulinas, como medicamentos biológicos, en la etapa no clínica, se evalúan las características fisicoquímicas de la molécula, incluidas la secuencia de aminoácidos, el tamaño, la carga, el punto isoeléctrico y la hidrofobicidad, las modificaciones postraduccionales, los datos sobre la conformación de macromoléculas, el grado de contaminación y los tipos de contaminantes. Y también la relación con el receptor de insulina y el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), evaluando así la actividad metabólica del biosimilar en comparación con el medicamento original (25).

Por otro lado, la fase clínica del ensayo se centra en la evidencia de la equivalencia terapéutica del biosimilar con el medicamento de referencia (medicamento original). El método más sensible es el ensayo de clamp euglucémico hiperinsulinémico (CEH) cruzado, doble ciego, con una inyección subcutánea única del bioanálogo (biosimilar) y el medicamento

original (medicamento de referencia) de la insulina. Durante el ensayo se examinan los perfiles "tiempo – concentración" y "tiempo – acción", lo que refleja la farmacocinética (FC) y la farmacodinámica (FD) del medicamento. En general, durante este ensayo se evalúa la inmunogenicidad del biosimilar en comparación con los medicamentos originales mediante la determinación de anticuerpos específicos.

La tercera fase del ensayo se centra en la evaluación de la eficacia clínica y la seguridad del biosimilar de insulina en comparación con el medicamento original, mediante la realización de un ensayo clínico aleatorizado, con un diseño "no inferioridad", con una estimación de la cantidad de hipoglucemias, dosis de insulina, eventos adversos (EA), si se logran los mismos objetivos de control glucémico. También se evalúa la concentración inicial y la dinámica de acumulación de anticuerpos anti-insulina (AAI) (26).

Sin embargo, la evidencia de bioequivalencia no significa que el medicamento sea intercambiable. Bioequivalencia e intercambiabilidad no son conceptos idénticos. La prueba de bioequivalencia con respecto a un medicamento original permite aprobar el biosimilar para el uso clínico.

En el aspecto clínico la intercambiabilidad significa, que el cambio del medicamento original al biosimilar no empeorará los hallazgos del tratamiento, y todos los efectos clínicos del medicamento original se reproducirán por un medicamento biosimilar. Esto permite, con menos pérdidas financieras, lograr los efectos clínicos comparables a los del medicamento de referencia (original). La intercambiabilidad del medicamento es determinada por los organismos reguladores (27).

En Europa, la institución responsable de evaluar las indicaciones de los biosimilares es la Agencia Europea del Medicamento, (EMA, por sus siglas en inglés) que junto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos, se encargan en general de que los biosimilares se aprueben bajo unas normas regulatorias muy estrictas. La EMA, la OMS y la FDA han desarrollado, junto con otras agencias reguladoras, una normativa específica para los medicamentos biosimilares (28).

Por primera vez la insulina glargina apareció en el mercado mundial en el año 2000, convirtiéndose en el análogo de insulina basal más utilizado en el mundo (29). La patente para producir la insulina glargina original expiró en Europa y en los Estados Unidos en el año 2014. Después de esto, varias compañías lanzaron la producción de biosimilares de insulina glargina, registrándolos en los países de la Unión Europea, Australia, Japón, el Reino Unido, los Estados Unidos, la Federación de Rusia y los países de la Comunidad de Estados Independientes (CEI).

La compañía de Eli Lilly en Estados Unidos, lanzó el biosimilar de la insulina glargina LY2963016 (Basaglar®), aprobado en Europa y en los Estados Unidos en el año 2015. Se han realizado los ensayos, que confirman bioequivalencia, eficacia y también seguridad inmunológica y clínica de este biosimilar. Los ensayos han demostrado la similitud en FC y FD, el alcance de los valores objetivo de glucemia, la frecuencia de hipoglucemia y la comparabilidad de dosis en comparación con la insulina original Lantus® (30,31).

El biosimilar de la insulina glargina MYL-1501D (Semglee®), fabricado por Mylan Pharmaceuticals Inc, EE, fue aprobado en los países Europeos en el año 2018. La bioequivalencia de este biosimilar de insulina glargina original fue probada durante un ensayo de FC y FD doble ciego, aleatorizado, cruzado, utilizando el clamp euglucémico, en 114 pacientes con DM tipo 1 (32).

También compararon la eficacia y la seguridad de la insulina Semglee® y la insulina glargina de referencia, en un ensayo abierto, aleatorizado de fase III de 52 semanas en 588 pacientes con DM tipo 1. Este ensayo no demostró diferencias clínicamente significativas en el nivel de reducción de HbA1c (el ensayo "no inferioridad"), hipoglucemias totales y nocturnas, reacciones locales y generalizadas, inmunoseguridad (33,34).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la insulina biosimilar de glargina MYL-1501D (Semglee®) en 2021, reconociéndola no sólo como biosimilar e inmunológicamente segura, sino también como intercambiable con la insulina glargina original (34). Esto significa, que el biosimilar tiene la misma eficacia clínica y seguridad que el medicamento de referencia; las mismas indicaciones y contraindicaciones de prescripción e igual dosis. Esto facilita el trabajo de los médicos durante la transición del medicamento original al biosimilar, sin necesidad de cambiar la dosis y aumentar la frecuencia de autocontrol (34,35).

En la Federación de Rusia la insulina glargina fue registrada para su uso en marzo de 2003. Después de la pérdida de exclusividad con la insulina Lantus®, en el territorio de la Federación de Rusia, la compañía

Geropharm comenzó a desarrollar y realizar el ciclo completo de producción del biosimilar de la insulina glargina GP40061 (RinGlar ®), que cumple con los requisitos de GMP e ISO 9001 (36).

Se comparó la FC y FD de la insulina GP40061 (RinGlar®) "GEROPHARM" Rusia con el análogo original de insulina glargina GmbH (Lantus®) Sanofi-Aventis, Alemania Deutschland, en dos centros: Institución Federal Estatal Presupuestaria del Centro Nacional Médico Endocrinológico de Investigación del Ministerio de Salud de la Federación de Rusia e Institución Federal Estatal Presupuestaria del Centro Nacional de Investigación Médica V.A. Almazov del Ministerio de Salud de la Federación de Rusia.

Este fue un ensayo aleatorizado cruzado, doble ciego, con participación de 42 pacientes con DM tipo 1 de 18 a 65 años de edad, realizado de acuerdo con los requisitos europeos y nacionales del estudio de los bioanálogos (biosimilares) con una definición del 80–125 % de los límites de equivalencia. La Comisión Estatal de Examen demostró que el biosimilar GP40061 (RinGlar®) y el análogo original de insulina Lantus® tenían perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos comparables. El intervalo de confianza para las relaciones geométricas del área bajo la curva de velocidad de infusión de glucosa del AUC GIR0–t del medicamento original y RinGlar® fue de 85–116 %, lo que confirma la alta similitud de la insulina RinGlar® con el medicamento original glargina (37).

También durante el ensayo se realizó un monitoreo de los eventos adversos (EA). En el grupo de biosimilar y en el grupo de medicamento original, se registraron 12 y 10 EA, respectivamente, lo cual no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos. También durante el ensayo se realizó un monitoreo de los eventos adversos (EA). Por lo tanto, según los resultados del ensayo realizado, cruzado, comparativo doble ciego, aleatorizado de FC y FD, utilizando el método de la hidroxietil almidón (HEA) en pacientes con DMT1, los medicamentos de insulina RinGlar® y Lantus® son equivalentes. La comparabilidad de estos medicamentos también se confirma según los datos de seguridad obtenidos.

El siguiente paso de estudio de la biosimilaridad de la insulina RinGlar® en comparación con el medicamento de referencia Lantus® fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico de fase III en grupos paralelos, controlado activamente, abierto de 26 semanas con participación de 180 pacientes con DM tipo 1 de 18 a 65 años de edad. La insulina RinGlar® y la insulina Lantus® se administraron 1 vez al día con una pluma precargada, la titulación de insulinas se realizó durante las primeras 4 semanas (38).

La frecuencia de respuesta inmune fue similar en GP-Gla y Sa-Gla (p = 1.000). Los grupos fueron similares en términos de otros puntos finales de seguridad. El cambio medio de HbA1c desde el inicio fue -0,66 % para GP-Gla y -0,77 % para Sa-Gla, y no difirió entre los grupos (p = 0,326). Las dosis de insulina, la glucosa plasmática en ayunas y los perfiles de glucosa de siete puntos fueron similares entre los grupos. Conclusión: GP-Gla y Sa-Gla demostraron una seguridad y eficacia similares.

En el mercado farmacéutico ruso, también se ha registrado un biosimilar de la insulina análogo de acción ultracorta aspart. Los resultados de los análisis del biosimilar de insulina aspart GP40071 (GP-Asp, GEROPHARM) (RinFast®) mostro su similitud física, química y funcional (FD *in vitro*) con el comparador medicamento original NovoRapid® Penfill® (Nov-Asp, Novo Nordisk) (39).

Desde el punto de vista clínico la seguridad y la eficacia de la insulina aspart GP40071 (GP-Asp) y NovoRapid® (NN-Asp) se compararon en un ensayo clínico aleatorizado, abierto, controlado, de 26 semanas de duración, de no menos eficacia que la fase III con control activo (40). En estos estudios, la insulina aspart GP40071 (RinFast®) demostró ser similar al medicamento original en términos de FC, FD y seguridad. La legislación rusa está sincronizada con los estándares europeos en lo que respecta a los enfoques para la demostración de la similitud de los medicamentos biosimilares de la insulina (40).

En Venezuela es el Instituto Nacional de Higiene" Rafael Rangel", organismo regulatorio para el registro de productos farmacéuticos en el país, al cual le corresponde con sus propias normas y de acuerdo con Normativas internacionales como las de la OMS poder autorizar el uso de productos biosimilares en nuestro país, como se ha hecho desde hace varios años.

Conclusiones

Dado que los productos biológicos originales requieren un extenso programa de investigación, estos medicamentos suelen ser bastante caros y muchos pacientes no pueden pagarlos sin programas de seguro. Los medicamentos biosimilares al partir del conocimiento científico del medicamento biológico

de referencia ya autorizado requieren menos estudios clínicos. Si un biosimilar es comparable en seguridad y eficacia a su producto de referencia, los datos son extrapolables. Al tomar como punto de partida resultados ya contrastados, se abarata el proceso de fabricación. De ahí que los biosimilares sean una opción terapéutica menos costosa y asequible a un mayor número de pacientes.

Referencias

1. Espiritu MJ, Collier AC, Bingham J. A 21st-Century Approach to Age-Old Problems: The Ascension of Biologics in Clinical Therapeutics. Drug Discov Today [Internet]. 2014;19(8):1109-1113. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.01.008.
2. Miller HI. Biotech is defining moments. Trends Biotechnol [Internet]. 2007;25(2):56-59. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2006.12.001
3. Bannas P, Hambach J, Koch-Nolte F. Nanobodies and Nanobody-Based Human Heavy Chain Antibodies as Antitumor Therapeutics. Front Immunol [Internet]. 2017;8:1603. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01603.
4. U.S. Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Biosimilarity to a Reference Product: Guidance for Industry. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; [Internet]. 2015 [citado 08 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product
5. Quintiles IMS, European Commission. The impact of biosimilar competition on price, volume, and market share - update [Internet]. 2017 European Commission [citado 08 Marzo 2023]. Disponible en: http://ec.europa.eu/growth/toolsdatabases/Newsroom /cf/itemdetail.cfm?item_id5 9146&lang5en.
6. Christl LA, Woodcock J, Kozlowski S. Biosimilars: The US regulatory framework. Annu Rev Med [Internet]. 2017;68:243-254. https://doi.org/10.1146/annurev-med-051215-031022.
7. Expert Committee on Biological Standardization, World Health Organization. Guidelines on Evaluationof Similar Biotherapeutic Products (SBPs). Geneva, Switzerland: World Health Organization; [Internet]. 2009 [citado 08 Marzo 2023]. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf. Accessed June 20, 2017.
8. Gascon P, Tesch H, Verpoort K, Rosati MS, Salesi N, Agrawal S, *et al*. Clinical experience with Zarzio in Europe: What have we learned? Support Care Cancer [Internet]. 2013;21:2925–2932. https://doi.org/10.1007/s00520-013-1911-7.
9. McCamishM, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. MAbs [Internet]. 2011;3:209-217 https://doi.org/10.4161/mabs.3.2.15005.
10. Heinemann L, Khatami H, McKinnon R, Home P. An overview of current regulatory requirements for approval of biosimilar insulins. Diabetes Technol Ther [Internet]. 2015;17:510–526. https://doi.org/10.1089/dia.2014.0362.
11. Cohen H, Beydoun D, Chien D Lessor T, McCabe D, Muenzberg M, *et al*. Awareness, knowledge, and perceptions of biosimilars among specialty physicians. Adv Ther [Internet]. 2017;33:2160–2172. https://doi.org/10.1007/s12325-016-0431-5.
12. Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. London, U.K.: European Medicines Agency; [Internet]. 2005 [citado 10 Marzo 2023]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf.
13. European Medicines Agency. European public assessment reports. European Medicines Agency [Internet]. [citado 10 Marzo 2023]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl5pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid5WC0b01ac058001d124.
14. Therapeutic Goods Administration, Department of Health, Australian Government. Biosimilar Medicines Regulation. Version 2.1. Canberra, Australia: Department of Health, Australian Government; [Internet]. 2018 [citado 10 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/biosimilar-medicines-regulation.pdf.
15. Health Canada. Guidance Document: Information and Submission Requirements for Biosimilar Biologic Drugs. Ottawa, Ontario, Canada: Health Canada; [Internet]. 2016 [citado 10 Marzo 2023]. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applicdemande/guides/seb-pbu/seb-pb 2016-eng.pdf.
16. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. Guideline for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-On Biologics. Tokyo, Japan: Ministry of Health, Labour and Welfare; [Internet]. 2009 [citado 10 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.pmda.go.jp/files/000153851.pdf.
17. Sekhon B, Saluja V. Biosimilars: An overview. Biosimilars [Internet]. 2011;1:1-11. https://doi.org/10.2147/BS.S16120
18. US FDA. Biosimilar Development, Review, and Approval; FDA: Rockville, MD, USA, [Internet]. 2017. [citado 10 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-development-review-and-approval
19. Kumar R, Sigala S. Biosimilars: Regulatory Status and Implications across the World. J. Pharm. [Internet]. 2016;4:1-14. https://doi.org/10.4172/2329-6887.S3-002
20. Webster CJ, Woollett GR. A "Global Reference" Comparator for Biosimilar Development. BioDrugs 2017;31:279-286. https://doi.org/10.1007/s40259-017-0227-4
21. Zachary T. Bloomgarden. Biosimilar insulin concepts.

Editorial. J Diabetes 2022;14:231-235. https://doi.org/10.1111/1753-0407.13267

22. Humalog (insulin lispro injection, USP [rDNA origin]) for Injection product information. [Internet]. 2022 [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020563s115lbl.pdf
23. LANTUS® (insulin glargine injection) for subcutaneous injection product information. 2022 [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021081s072lbl.pdf
24. Yang LJ, Wu TW, Tang CH, Peng TR. Efficacy and immunogenicity of insulin biosimilar compared to their reference products:a systematic review and meta-analysis. BMC Endocr Disord [Internet]. 2022;22(1):35. https://doi.org/10.1186/s12902-022-00944-5.
25. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1 Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP) [Internet]. [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf.
26. Ghosh S, Bose S, Gowda S, Mukhopadhyay P. Biosimilar insulins – What a clinician needs to know? Indian J Endocr Metab [Internet]. 2019;23:400-406. [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: ema.europa.eu/en/documents/scientific-
27. Sobre el procedimiento para determinar la intercambiabilidad de los medicamentos de uso médico. Resolución del Gobierno de la Federación de Rusia del 5 de septiembre de 2020 Nº 1360. El documento está disponible en el enlace [citado 15 Marzo 2023]. https://docs.cntd.ru/document/565687356. Fecha de acceso: el 14 de agosto de 2022.
28. Larráyoz B. Medicamentos biosimilares: Concepto, regulación y controversia en su utilización. [Internet] BITn: 2015. [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/DE53CC41-56A2-463D-8FFF-ADAAEF491149.
29. Hilgenfeld R, Seipke G, Berchtold H, Owens DR. The Evolution of Insulin Glargine and its Continuing Contribution to Diabetes Care. Drugs. [Internet]. 2014;74(8):911-927. https://doi.org/10.1007/s40265-014-0226-4PubMed: 24866023.
30. Linnebjerg H, Lam ECQ, Seger ME, Coutant D, Chua L, Chong CL, *et al.* Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and EU- and US-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies. Diabetes Care [Internet]. 2015;38(12):2226-2233. https://doi.org/10.2337/dc14-2623
31. Ilag LL, Deeg MA, Costigan T, Hollander P, Blevins TC, Edelman SV, *et al.* Evaluation of immunogenicity of LY2963016 insulin glargine compared with Lantus® insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus Diabetes Obes Metab [Internet]. 2016;18(2):159-168. https://doi.org/10.1111/dom.12584.
32. Heise T, Donnelly C, Barve A, Aubonnet P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic bioequivalence of proposed biosimilar MYL-1501D with US and European insulin glargine formulations in patients with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2020;22(4):521-529. https://doi.org/10.1111/dom.13919.
33. Blevins TC, Barve A, Sun B, Ankersen M. Efficacy and safety of MYL-1501D vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes after 52 weeks: Results of the INSTRIDE 1 phase III study. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2018;20(8):1944-1950. https://doi.org/10.1111/dom.13322.
34. Sun B, Sengupta N, Rao A, Donnelly C, Waichale V, Roy AS, *et al.* Similar immunogenicity profiles between the proposed biosimilar MYL-1501D and reference insulin glargine in patients with diabetes mellitus: the phase 3 INSTRIDE 1 and INSTRIDE 2 studies. BMC Endocr Disord [Internet]. 2021;21(1):129. https://doi.org/10.1186/s12902-021-00797-4.
35. Generics and biosimilars initiative biosimilars of insulin glargine [Internet]. [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.gabionline.net/biosimilars/general/Biosimilars-of-insulin-glargine
36. GEROPHARM's experience in the development of biotechnological products is in demand at the international level. Press releases. [Internet]. [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: http://www.medlinks.ru/article.php?sid=85083(access date:01/15/2022) (in Russ.).
37. Mayorov AY, Drai RV, Karonova TL, Avdeeva OI, Makarenko IE, Koksharova EO, *et al.* Evaluation of biosimilarity of RinGlar® (GEROPHARM LLC, Russia) and Lantus® (Sanofi–Aventis Deutschland GmbH, Germany) using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique in patients with type 1 diabetes: double–blind randomized clinical trial. Diabetes Mellitus [Internet]. 2020;23(4):304-315. https://doi.org/10.14341/DM10095
38. Karonova TL, Mosikian AA, Mayorov AY, Makarenko IE, Zyangirova ST, Afonkina OA, *et al.* Safety and efficacy of GP40061 compared with originator insulin glargine (Lantus®): a randomized open-label clinical trial. J Comp Eff Res [Internet]. 2020;9(4):263-273. https://doi.org/10.2217/cer-2019-0136.
39. Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, Mayorov A, Galstyan GR, Vikulova OK. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. Diabetes Mellitus [Internet]. 2021;24(1):76-79. [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739.
40. Karonova TL, Mayorov AY, Magruk MA, Zyangirova ST, Grigoryeva IV, Khmelnitski OK, *et al.* Safety and efficacy of GP40071 compared with origi¬nator insulin aspart (NovoRapid® Penfill®) in Type 1 diabetes mellitus. J Comp Eff Res. [Internet]. 2021;10(9):763-775. https://doi.org/10.2217/cer-2020-0208.

BIOQUÍMICA APLICADA PARA DIAGNÓSTICOS COMUNES

Jesús Manuel Rodríguez R.

[1]Médico neurocirujano, Doctor en Ciencias Políticas y Postdoctorado en Ciencias Sociales. Director de la Escuela de Medicina "José María Vargas", Profesor Titular de Neuroanatomía, Escuela de Medicina "José María Vargas" y de los Doctorados de Salud Pública y Ciencias Políticas, Universidad Central de Venezuela. Miembro Invitado de la Academia Nacional de Medicina y Numerario Sillón XV de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina.

Recibido para publicación 15 mayo 2023. Aceptado: 15 junio 2023

RESUMEN:
Las Ciencias de la Salud buscan establecer conclusiones que expresen el estado de salud -o de alteración- de una persona o comunidad desde varios puntos de vista y así promover su mantenimiento o su restauración. Parte de las investigaciones de las Ciencias presentes en la Medicina y sus Especialidades estudian los componentes moleculares del organismo, lo que luego conduce a explicar su deterioro y las posibles maneras de resolverlo. El conocimiento de la Bioquímica como ciencia básica al inicio de todas las carreras de Ciencias de la Salud es fundamental para entender las razones de la existencia de las diversas porciones del organismo y su funcionamiento (dados por los estudios morfológicos y fisiológicos), para el estudio etiológico de diversas alteraciones (por genética, fisiopatología y otras), para efectuar exámenes generales y especiales paraclínicos (niveles y pruebas, estudios de imágenes funcionales) y luego poder analizarlos de manera lógica y racional hasta llegar a un diagnóstico e incluso más allá: para explicar el porqué de acciones y de interacciones medicamentosas o de interferencias por presencia de otras patologías (estudiadas en Farmacología, Medicina Interna entre otras). De esta manera, contribuye a que los términos: criptogénico, esencial o idiopático, sean cada vez menos usados al irse cerrando la brecha de etiologías no determinadas; y a que sean posibles medidas de prevención que incluyen hechos tan cotidianos como la alimentación, ejercicios físicos, exposición a elementos naturales o las inmunizaciones. Se incluye información epigenética, trisomía 21, trastornos del espectro autista, errores innatos metabólicos, diabetes, hipertensión arterial, cardiopatías, cáncer, infertilidad en el varón, envejecimiento y otras.

Palabras clave: Bioquímica, ciencias básicas, docencia en salud.

APPLIED BIOCHEMISTRY FOR COMMON DIAGNOSES

ABSTRACT
Health Sciences seek to establish conclusions that express the state of health -or alteration- of a person or community from various points of view and thus promote its maintenance or restoration. Part of the investigations of the Sciences present in Medicine and its Specialties study the molecular components of the organism, which then leads to explain its deterioration and the possible ways to solve it. Knowledge of Biochemistry as a basic science at the beginning of all Health Sciences careers is essential to understand the reasons for the existence of the various portions of the organism and its functioning (given by morphological and physiological studies), for the study etiology of various alterations (due to genetics, pathophysiology and others), to carry out general and special paraclinical examinations (levels and tests, functional imaging studies) and then be able to analyze them in a logical and rational way until reaching a diagnosis and even beyond: to explain the reason for actions and drug interactions or interference due to the presence of other pathologies (studied in Pharmacology, Internal Medicine, among others). In this way, it contributes to the terms: cryptogenic, essential or idiopathic, being used less and less as the gap of undetermined etiologies closes; and that preventive measures are possible that include such everyday events as diet, physical exercise, exposure to natural elements or immunizations. It includes epigenetic information, trisomy 21, autism spectrum disorders, inborn metabolic errors, diabetes, high blood pressure, heart disease, cancer, male infertility, aging and others.

Keywords: Biochemistry, basic sciences, medical teaching.

Introducción

En los proyectos de investigación de los mecanismos biológicos de las enfermedades, la Bioquímica es un elemento importante que amplía conocimientos acerca de la noxa que luego conducen al desarrollo de nuevas formas de diagnosticar y/o tratar tales patologías: he allí la razón por la cual es precisa la completa comprensión de esta rama de la Química –que estudia la composición

Solicitar copia a: Jesús Manuel Rodríguez R (drjmrodriguezr@yahoo.es)

elemental de los seres vivientes- desde las primeras etapas de formación profesional.

En lo asistencial, la atención primaria de salud (APS, que sustituyó a la previa denominación de consulta ambulatoria al ser actualizada y mejorada) es una de las mayores beneficiadas en el desarrollo de las ciencias básicas de la salud en todos sus ámbitos; en las alteraciones prenatales (que pueden ser genéticamente determinadas y otras adquiridas en ese periodo como consecuencia de toxicidad, infecciones o complicaciones maternas), se han desarrollado una serie de pruebas para su detección lo más precoz posible como complemento de las consultas de control prenatal: tales herramientas se han tornado indispensables a medida que son descritas más noxas que antes se englobaban en diagnósticos sindromáticos más generales; de las enfermedades agudas, crónicas somáticas, nutricionales, inmunes y psíquicas puede decirse otro tanto, al igual que del mantenimiento de la salud dentro de parámetros promedio en las personas que no están enfermas o que están envejeciendo.

La presente revisión incluye aspectos bioquímicos de estados de salud y de alteraciones comunes, como lo son: principios epigenéticos, trisomía 21, trastornos del espectro autista, errores innatos metabólicos y relacionados, diabetes, hipertensión arterial, cardiopatías, cáncer, envejecimiento e infertilidad en el varón.

Principios epigenéticos

Una de las características más versátiles de los organismos vivos es la posibilidad que tienen de diferenciarse en su expresión génica a pesar de tener todas sus células el mismo ADN, esto hace que factores de herencia puedan ser influidos por el medio interno del organismo y en determinados momentos actuar, dejar de hacerlo, juntarse a otros o ser inaparentes en la función para la cual están codificados, con posibilidades de modificarse, de reversibilidad y también de dar origen a herencia fenotípica; esos mecanismos epigenéticos (responsables de esas modificaciones sin variar el ADN) son: metilación en las citosinas del ADN en sus dinucleótidos CpG, metilación, fosforilación, sumolización o acetilación de las proteínas (histonas) que forman el eje de arrollamiento del ADN dentro del cromosoma, y la actuación de micro ARN´s que interfieren y silencian la transcripción (copiado de un segmento de ADN por ARN mensajero, con la información codificada para alguna síntesis proteica y traslado hacia el sitio del citoplasma donde se elabora tal producto); importante señalar que en envejecimiento y en enfermedad, todos esos mecanismos epigenéticos están afectados.

El cáncer es un buen ejemplo en el cual se involucran los tres mecanismos epigenéticos antes mencionados mientras que el aumento de edad merma las metilaciones. Actualmente las alteraciones a ese nivel ya no se estudian secuenciando gen por gen para ubicar áreas de defectos –método Sanger-, sino haciendo secuenciaciones masivas; además las patologías relacionables son disímiles, desde varias formas de cáncer, hasta alteraciones severas progresivas de la comunicación. Noxas como la enfermedad de Alzheimer, que hasta hace poco era motivo de debate etiológico la proteína tau de los ovillos neurofibrilares con la proteína beta amiloide de las placas seniles y la vía colinérgica deteriorada, incorporó luego líneas de investigación (todas bioquímicas) en base no sólo a sus precursores genéticos o reguladores modificados por mutaciones (en cromosomas 1, 14, 19 y otros), sino a priones, nanoelementos, radicales libres, autoinmunidad alterada y muchos otros factores que al final su área de impacto es la densidad sináptica y calidad en el funcionamiento de la misma.

La transcripción (copia de código de síntesis en el núcleo celular y traslado al sitio de elaboración) se inicia por acción de los coactivadores acetiltransferasas de lisina CBB y P300. En el cromosoma 16 (p 13.3) se ubica el gen CREBBP, con codificación de la proteína de unión CBB, CREB o CREBBP, que acetila a histonas (actividad histona acetiltransferasa, tal como también la tiene la proteína P300) y otras proteínas (es decir, es un factor epigenético); cuando se produce la fecundación, ayuda a reconocer factores de transcripción y así contribuye a reorganizarse la cromatina (su parte más plegada tiene función de bromodominio, es decir, de reconocer restos acetilados de la lisina presente en las histonas, con esa unión de CBB con tales partes de histonas, se inicia la recomposición del orden cromatínico), luego, como morfógeno que es (molécula o proteína inductora de procesos morfogenéticos diferentes dependiendo del momento de su expresión), interviene en varios pasos de la embriogénesis (diferenciación, crecimiento). En el cromosoma 22 (q 13.2) se ubica el gen EP300, con la codificación de otra proteína coactivadora, la histona acetil transferasa EP300 (HAT P300 o P300), con las funciones acetiltransferasa y de reconocimiento de los restos de histonas mencionados para la CBB por

lo que también actúa organizando la cromatina; como morfógeno que también es, interviene en crecimiento, multiplicación y diferenciación celular inicial: por sus dos primeras funciones, de sus mutaciones resultan varios tipos de cáncer humanos.

Hace pocas semanas, autores han demostrado que ambos coactivadores y a la vez factores epigenéticos (porque sin modificar las secuencias de ADN desencadenan la expresión de algunos genes en determinados momentos del desarrollo), son importantes en el mantenimiento de la morfología y funciones neuronales –sinapsis y actividad eléctrica-, así que potencialmente podrían explicar, por su degeneración, cambios neuronales durante el envejecimiento. Nada de esto se habría logrado sin el hilo conductor de toda esa cadena de conocimientos: la bioquímica (1). Cuando cambios epigenéticos se dan de manera caótica o innecesaria, resultan en alteraciones que pueden afectar el inicio, desarrollo o envejecimiento de la vida humana, con alteraciones prenatales, envejecimiento prematuro, cáncer y otras.

Trisomía 21, espectro autista y enfermedades raras.

La Trisomía 21 es un defecto cromosómico individual por no disyunción meiótica materna con posibles causas en hipometilación del ADN: deficiencias de ácido fólico –de él deriva el ácido tetrahidrofólico THF que interviene en metilaciones y ayuda a sintetizar precursores de nucleótidos del ADN-, genes defectuosos codificantes de enzimas metionina sintetasa reductasa MTRR para metilación de homocisteína, y de metilentetrahidrofolatorreductasa MTHFR, etc.; con incidencia 1:600 neonatos vivos, constituye la causa más frecuente de retardo mental. Se describen otras alteraciones en el sindrome de Down: la síntesis de la proteína SNX27 (preservadora de receptores glutamato de la superficie neuronal relacionada a la cognición) es inhibida por un micro ARN denominado miR-155 cuya codificación está en el cromosoma 21, al haber no dos sino tres de esos cromosomas activos, una de las consecuencias es exceso de miR-155: ¿toxicidad por ello?, ¿merma exagerada en producción de SNX27 y sus consecuencias?; en modelos murinos se ha visto que si se restauran los niveles de esa proteína, se obtiene mejoría conductual y de aprendizaje por lo cual se abre una esperanza nueva para los afectados. Posiblemente otras codificaciones en exceso por ese tercer cromosoma sean responsables de las demás alteraciones propias del sindrome, sea a nivel de promover metástasis de cáncer de mama (por SNX27) como recientemente se plantea, o como ocurre con el gen que regula la producción de la glicoproteína precursora amiloide en estos afectados (también ubicado en el cromosoma 21) en los que la enfermedad de Alzheimer es muy frecuente al envejecer (2, 3).

Entre las anomalías del neurodesarrollo se describen las alteraciones infantojuveniles en la comunicación, allí figura el Trastorno del Espectro Autista como alta frecuencia, afecta posiblemente a uno de cada 100 personas, y de ellas, la mayoría son varones; ésta diferencia sexual ha sido en parte explicada hace pocas semanas, es debido a características propias del gen NLGN4 del cromosoma X y de su equivalente en el cromosoma Y. En efecto, ese gen lleva la codificación de las neuroliginas (proteínas de adhesión postsináptica que contribuyen a formar y preservar sinapsis al combinarse con la neurexina presináptica), pero el del X es más activo y se ubica en la superficie celular mientras que el del Y permanece en el retículo endoplásmico, en donde no actúa, por eso, si falla el gen NLGN[4] del cromosoma X del varón, no podrá ser sustituida la función por el equivalente en el Y, mientras que en las niñas, si uno falla, el otro equivalente lo sustituye (4).

Cuando se empezó a usar el sintagma "enfermedades raras" para las presentes hasta un caso por 2000 habitantes, las patologías incluidas eran poco encontradas en la práctica médica común; con las continuas adiciones por mejores diagnósticos, como grupo (cerca de 7000 hoy día!) afectan a casi el 10% de la población general. La mayoría con causa genética, sin tratamiento específico, incurables y muchas con tendencia a empeorar con el transcurso del tiempo, con preferencias etarias dependiendo de cada una en particular. El estudio genético a nivel molecular es el que ha permitido no solo mayor conocimiento sobre ellas sino que, al identificar en el exoma -área de códigos genómicos- factores de secuencias proteicas anómalos a consecuencia de mutaciones y otros cambios, señala caminos para el desarrollo de fármacos epigenéticos que, aunque la mayoría hoy día son medicamentos huérfanos –ya existen pero no es rentable producirlos- al menos se puede contar con ellos por ya estar probada su eficacia.

Los errores innatos metabólicos (EIM, considerados como parte de enfermedades raras, hay más de 800 descritos), ocurren a consecuencia de alteraciones autosómicas -recesivas en su mayoría- en genes

con codificaciones de síntesis de proteínas o de sus transportadores transcripcionales, que al afectar el funcionamiento de lisosomas, mitocondrias o peroxisomas (raramente a otros organelos), impiden las vías metabólicas normales para aminoácidos y ácidos orgánicos: la consecuencia es que no se produce lo necesario, se elaboran otros no apropiados o tóxicos y se acumulan éstos o sus metabolitos. En el caso de los EIM lisosomales, por ausencia o anomalías de las hidrolasas, no se logra catabolizar a glucosaminoglicanos, para ser excretados por la orina; la Enfermedad de San Filippo se expresa en la infancia, ocurre por la mutación del gen HGSNAT que interviene en el catabolismo del heparán sulfato, induciendo su acúmulo intracelular; clínicamente el afectado presentará deficiencias motrices y cognoscitivas; aunque no hay tratamiento específico, hace poco se ha logrado establecer modelos celulares para su mejor comprensión, lo que luego conducirá a medidas terapéuticas apropiadas (5). En la Enfermedad de Huntington (hereditaria autosómica dominante, neurodegenerativa poco frecuente, evidente mayormente cerca de edad de 35 años, evolución hasta muerte en unos 15 años) existe un problema bioquímico de base: depósito excesivo en núcleos estriados de huntingtina (proteína antiapoptósica codificada en el exón 1 del gen HTT ubicado en el brazo corto del cromosoma 4 que por mutación repite la tripleta CAG), cuyos residuos son tóxicos al igual que la ligadura entre esa proteína anormal resultante y una enzima (adenofosfatasa monofosfato cíclica) responsable del inicio de procesos de transcripción de otros genes, por lo que interrumpe gran cantidad de procesos metabólicos neuronales, acumulándose inclusiones amiloideas. La clínica resultante de ese número exagerado del trinucleótido señalado es: deterioro de movimientos voluntarios con rigidez, aparición de motricidad involuntaria espasmódica y distónica, dificultad deglutoria, trastornos del sueño, del comportamiento (depresión, manías, ira incontrolada) y de la memoria (6). Recientemente, en animales de experimentación y cultivos celulares humanos in vitro, se ha logrado detener esa presencia exagerada de la tripleta CAG con una nueva molécula (naftiridina-azaquinolona, de adenina y guanina), lo cual podría dar lugar a cambios de terapéutica próximos en esta patología inexorable hasta ahora[7].

Diabetes, hipertensión arterial, cardiopatías y cáncer.

Diabetes. Las ciencias básicas combinadas entre sí y con otras aplicadas han permitido avances en cuanto a modificar artificialmente rutas de señalización utilizando estímulos externos y así provocar liberación de hormonas por parte de células productoras manipuladas o diseñadas según las necesidades del organismo: ciertamente, una gran esperanza para control de la diabetes en primer término (7,8).

Hipertensión arterial. El aumento crónico de las cifras de presión arterial es uno de los padecimientos a largo plazo más frecuentes de la humanidad, es el campo de mayor estudio en el mundo médico, tanto de medios diagnósticos como de prevención y terapéutica; ésta última muy compleja por la etiología diversa que coloca como blancos farmacológicos de bloqueo a la enzima convertidora de angiotensina (ECA), a los canales de calcio o a los receptores beta en una realidad en la que hay grupos de pacientes que responden a unos y otros que no. La variación genética que tienen todos los seres vivos es responsable de buena parte de las diferentes respuestas que aparecen al administrarse medicamentos, sean éstas clínicamente apropiadas, esperadas o incluso adversas; al irse perfeccionando estudios genómicos y variaciones no hereditarias, se ha venido desarrollando investigación farmacológica que incluye impacto genético, y para producir sustancias cuya diana sea epigenética (9).

En cuanto a bioquímica en las cardiopatías (primera causa de muerte en el mundo), tanto en ellas mismas como sus factores de riesgo, continúan los avances partiendo de los estudios de sus componentes estructurales en donde se observa una vez más que no sólo los aspectos fundamentales de lípidos o de receptores de ECA sino las causas primarias de tales factores eminentemente clínicos, que son a consecuencia de deficiencias de origen en sus codificaciones proteicas, aún en estudios en los cuales parte de estos datos no hayan sido considerados, o en otros en los que nuevos elementos (también bioquímicos) se incorporan a la lista de predisponentes, como niveles elevados de ácido úrico asociado a sindrome metabólico (10,11).

La investigación básica oncológica ha sido medianamente afortunada en parte por realidades disímiles in vitro/in vivo, es decir, un laboratorio lleno de implementos y un paciente con cáncer son poco equivalentes, por lo que no siempre los epifármacos que resultan en el primer caso, sirve para el otro; por ello el reciente desarrollo de cultivos de los nuevos modelos de organoides para diversos tipos de cáncer podrían acercar más los esfuerzos empíricos a una realidad humana, pues dan lugar a proyectos como los de epigenética de los mismos(12,13), o las nuevas técnicas que manipulan los

receptores de factor de crecimiento epidérmico de los linfocitos T antitumorales, activándolos (14).

Infertilidad en el varón y envejecimiento.

Infertilidad por el varón. En las células humanas, el eje guía del ADN lo proveen proteínas denominadas histonas, excepto en la célula sexual masculina, que cuando se vuelve haploide, las sustituye por las más pequeñas protaminas, mantenidas en posición por enlaces disulfuro, ellas permiten reducir el volumen nuclear del espermatozoide en dos decenas de veces; una vez decapitado el mismo por la célula femenina durante la fecundación, vuelve a llenar el área que tenía originalmente al disolverse los puentes citados, lo que facilita la fosforilación de protaminas por la enzima serina treonina proteincinasa (SRPK1, codificada en gen homónimo) y así, las histonas retornan al lugar original al mismo tiempo que también se reorganiza la cromatina del óvulo: esa función de SRPK1 no era conocida, se especula si de sus alteraciones podrían depender causas masculinas de infertilidad (15).

En el envejecimiento ocurren cambios que se evidencian en el estado de salud integral de las personas, esto ha ido cobrando mayor importancia como consecuencia del aumento en la expectativa vital de la población, que desea tenerlo de manera saludable, es decir, con funciones preservadas. Recientemente se han encontrado en otras especies, cofactores que pueden provocar cambios en histonas o identificar modificaciones epigenéticas que afectan a mitocondrias neuronales (cuya relación con el envejecimiento es de antes conocida): tales proteínas al ser bloqueadas, detienen e incluso revierten parte de los cambios de memoria y de conducta por edad; esos cofactores equivalentes en humanos (denominados EHMT1 o proteína de gen homónimo ubicado en el cromosoma 9 q34.3, es la histona-lisina N-metiltransferasa 1 eucromática; y BAZB2, también de gen homónimo) son muy comunes en la mitad anterior de los lóbulos frontales y se incrementan con el transcurso de la vida. Por esta razón, estos hallazgos abren nuevos caminos en la investigación con miras no tanto a vivir más sino a vivir mejor (16).

Conclusiones

En Ciencias de la Salud, los hallazgos clínicos combinados con el conocimiento básico constitutivo y funcional son indispensables para una orientación de estudio racional; al ensamblarlos con la anamnesis, descarte de situaciones parecidas y apoyo en medios de diagnóstico apropiados, conducen a la elaboración de una conclusión diagnóstica, sea inicial o definitiva, pero que permite tomar decisiones en relación a acciones, omisiones o modificaciones necesarias para mantener o restaurar el estado biopsicosocial de las personas en su nivel apropiado. Es decir, que las materias básicas en la formación del personal de salud, tienen aplicación directa en el quehacer diario del ejercicio profesional y no constituyen, en modo alguno, una manera de enriquecimiento erudito prescindible en los programas docentes.

Hoy en día, gran parte de las investigaciones de las Ciencias presentes en la Medicina y sus Especialidades están encaminadas en favor del estudio de los componentes moleculares del organismo lo que luego conduce a explicar su deterioro y las posibles maneras de resolverlo. Gracias a los avances de la Bioquímica y ciencias directamente relacionadas en dilucidar la presencia y funciones básicas de esos constituyentes orgánicos -Fisiología, Genética, Inmunología-, o en pruebas diagnósticas y en terapéutica, los términos criptogénico, esencial o idiopático, son cada vez menos usados al irse cerrando la brecha de etiologías no determinadas; y son posibles cada vez más medidas de prevención que incluyen hechos tan cotidianos como la alimentación, ejercicios físicos, exposición a elementos naturales o las inmunizaciones.

Referencias

1. Lipinski M, Muñoz R, Del Blanco B, Márquez A, Medrano J, Caramés J, *et al.* KAT3-dependent acetylation of cell type-specific genes maintains neuronal identity in the adult mouse brain. Nat Commun 2020;11:2588. https://doi.org/10.1038/s41467-020-16246-0
2. Wang X, Zhao Y, Zhang X, Zhou Y, Ranscht B, Gage F, *et al.* Un nuevo mecanismo subyacente a la patogénesis del síndrome de Down. Mol Neurodegeneration 2013;8(Suppl 1):023. https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-S1-O23
3. harma P, Parveen S, Shah L, Mukherjee M, Kalaidzidis Y, Kozielski A, *et al.* El ensamblaje del retrómero SNX27 recicla MT1-MMP a invadopodia y promueve metástasis de cáncer de seno. J Cell Biol 2020;219(1):e201812098. https://doi.org/10.1083/jcb.201812098
4. Nguyen T, Wu K, Pandei S, Lehr A, Li Y, Bemben M, *et al.* A Cluster of Autism-Associated Variants on X-Linked NLGN4X Functionally Resemble NLGN4Y. Neuron. 2020;106(5):759-768. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.03.008.

5. Benetó N, Cozar M, Castilla L, Zetterdahl O, Sacultanu M, Segur E, *et al.* Neuronal and Astrocytic Differentiation from San Filippo C Syndrome iPSCs for Disease Modeling and Drug Development. J Clin Med 2020;9(3):644. https://doi.org/10.3390/jcm9030644.
6. Nakamori M, Panigrahi G, Pearson C, Lanni S. A slipped-CAG DNA-binding small molecule induces trinucleotide-repeat contractions in vivo. Nat Genet 2020;52:146-159. https://doi.org/10.1038/s41588-019-0575-8
7. Brier M, Dordick J. Remote activation of cellular signaling. Science 2020;368(6494):936-937. https://doi.org/10.1126/science.abb9122
8. Krawczyk K, Xue S, Buchmann A, Charpin G, Saxena P, Hussherr M, *et al.* Liberación de insulina celular electrogenética para el control glucémico en tiempo real en ratones diabéticos tipo 1. Science 2020;368(6494):993-1001. https://doi.org/10.1126/science.aau7187
9. Gil D, Georgakis M, Koskeridis F, Jiang L, Feng Q, Wei W, *et al.* Use of Genetic Variants Related to Antihypertensive Drugs to Inform on Efficacy and Side Effects. Circulation 2019;140(4):270-279. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038814
10. García R, Pérez M, Leal M, Sánchez M, Cano A, Ruiz F. Análisis de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica mediante historia clínica informatizada. Aten Fam 2019;26(2):48-51. https://doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2019.2.68828
11. Rodrigues C, Santana E, Moreira W. Ácido úrico como fator da risco para cardiopatías. Vita et Sanitas. 2020;14(1):25-38.
12. Cardoso A, Lobo J, Miranda V, Henrique R, Jerónimo C. Epigenetic alterations as therapeutic targets in Testicular Germ Cell Tumours : current and future application of 'epidrugs'. Epigenetics 2021;16(4):353-372. https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1805682
13. Joshi R, Castro M, Piñeyro D, Alvarez D, Arribas C, Esteller M. DNA methylation landscape of human cancer organoids available at the American type culture collection. Epigenetics 2020;12:1⊠11. https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1762398
14. Lozano T, Chocarro S, Martin C, Lasarte F, Del Valle C, Gorraiz M, *et al.* Genetic Modification of CD8+ T Cells to Express EGFR: Potential Application for adoptive T cell therapies. Front Immunol 2019;10. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02990
15. Gou L, Lim D, Ma W, Aubol B, Hao Y, Wang X, *et al.* Initiation of Parental Genome Reprogramming in Fertilized Oocyte by Splicing Kinase SRPK1-Catalyzed Protamine Phosphorylation. Cell 2020;180(6):1-16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.020
16. Yuan J, Chang S, Yin S, Liu Z, Cheng X, Liu X, *et al.* Two conserved epigenetic regulators prevent healthy ageing. Nature. 2020;579:118-122. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2037-y

INFORMACION PARA LOS AUTORES

Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas, publica artículos originales, revisiones, cartas al editor y comunicaciones breves relacionadas con biología humana, bioanálisis y áreas afines, que contribuyan al avance de la investigación y difusión científica.

Envío del Trabajo

El autor debe enviar un original del artículo, con una carta de presentación firmada por todos los autores como constancia escrita que han contribuido en el diseño, ejecución, análisis e interpretación de los datos, redacción del artículo y, en la revisión crítica del contenido del artículo original a ser publicado. Debe dejar constancia que el trabajo no ha sido publicado ni enviado a otra revista. También indicar el orden de los autores y el autor de correspondencia con su dirección y correo electrónico. Los autores cuando presentan el manuscrito, deben revelar todas las entidades financieras y las relaciones personales que puedan haber influido en el trabajo, es decir deben declarar explícitamente si existen o no conflicto de intereses.

La revista utiliza en forma preferencial el sistema electrónico, por lo tanto debe acompañar el envío de un CD, en "Word for Windows®", en cuya etiqueta se indique el nombre del autor principal.

Sistema de Arbitraje

Todos los artículos originales pasan por un proceso de arbitraje externo, realizado por tres árbitros con experticia en el tema específico. Las revisiones igualmente son evaluadas por especialistas. La decisión se tomará de acuerdo a la opinión de los árbitros aprobada por el Comité Editorial. La autoría del artículo y el arbitraje, son del dominio exclusivo del Comité Editorial. Los autores recibiránla opinión de los árbitros con las recomendaciones por parte del Comité en cuanto a modificaciones de forma y redacción. Las respuestas deben enviarse en un lapso prudencial, con una carta donde el autor señale las modificaciones realizadas y argumente aquellas que no considera adecuadas.

Normas Editoriales

Todas las partes del manuscrito deben estar escritas a doble espacio. Cada sección comenzará en página nueva, todas numeradas, con la siguiente secuencia: página del título, nombre completo de los autores (sin títulos profesionales), dirección de la(s) institución(es) donde fue realizado, y señalar con números consecutivos la que corresponde a cada autor.

Los artículos originales deben guardar la siguiente estructura:

Título en español e inglés (corto, no más de 15 palabras, 75 caracteres), Titulillo en español Resumen y Palabras Clave en español e inglés), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias. Cuadros e Ilustraciones. Cada sección debe comenzar en hoja aparte, así como también los cuadros e Ilustraciones con sus respectivos pies o epígrafe.

Resumen debe establecer los objetivos del estudio, los procedimientos básicos (selección, métodos de observación y análisis) los hallazgos más importantes, proporcionar datos específicos y, significación estadística y las conclusiones principales sobre la base de los resultados del estudio.

No debe contener referencias ni siglas que no estén identificadas. El límite máximo son 250 palabras y no debe ser estructurado. Al final del resumen deben estar 3 a 10 palabras clave, que incluyan descriptores en inglés, de la lista del "Medical Subject Headings (MeSH) y en español de la lista de "descriptores en Ciencias de la Salud" (DECS).

Introducción expresa el propósito del artículo, los antecedentes internacionales y nacionales, mediante referencias actualizadas. En el últimopárrafo de la introducción debe aparecer en forma clara y precisa el objetivo del estudio.

Metodología describa claramente como se eleccionaron los sujetos que participaron en el estudio, edad, sexo y otras características importantes. En los manuscritos de revisión se incluirá una sección en la que se describan los métodos utilizados para localizar, seleccionar o extraer los datos.

Los estudios con humanos deben dejar constancia escrita de la aprobación por parte del Comité de Ética de la institución donde se realizó la investigación, así como el consentimiento de los individuos que participaron y, evitar en todo momento que puedan ser identificados, tener especial cuidado con las fotografías. Cuando se trate de experimentos con animales, mencione si se cumplieron las normas de la institución acerca del cuidado y uso de animales en el laboratorio.

Describa los métodos estadísticos con detalle suficiente para que puedan verificarse los resultados. Defina los términos, las abreviaturas y los símbolos estadísticos. Cuando sea posible, cuantifique los resultados y preséntelos con indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (como intervalos de confianza).

Resultados. Presente los resultados en el texto, cuadros, ilustraciones y figuras en una secuencia lógica. No repita en el texto la información que contienen los cuadros y figuras, sólo destaque lo más importante. Utilice en esta sección el tiempo pretérito.

Discusión. Destaque los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que se derivan de los resultados. Cuídese de no repetir la información ya presentada en las secciones anteriores. Relacione las observaciones con la de otros estudios internacionales y nacionales, incorporando en la discusión el análisis de las referencias bibliográficas actualizada relacionadas con el estudio. Establezca el nexo entre las conclusiones y los objetivos del estudio, y cierre la discusión con la conclusión más importante del estudio o con la propuesta de nuevas hipótesis, cuandoestén justificadas.

Las Revisiones pueden ser solicitadas por el Editor preferentemente a especialistas sobre un tema de importancia científica en la actualidad, pero también se aceptan revisiones de autores, las cuales seguirán el proceso de arbitraje externo En la revista también se publican reportes cortos de hallazgos de interés para el ámbito de la revista, así como casos clínicos cuya ocurrencia sea un verdadero hallazgo.

Las cartas al editor, por lo general están referidos a comentarios de artículos recientes publicados en la revista y su extensión no debe ser mayor a dos páginas.

Cuadros. Cada cuadro debe escribirse a doble espacio, sin líneas verticales ni horizontales internas y en hoja aparte. Numérelos consecutivamente con números arábigos y asigne un título breve en minúscula. Cada columna llevará un encabezamiento corto o abreviado. En las notas al pie se explicarán todas las abreviaturas no usuales empleadas en el cuadro. Si incluye datos publicados o inéditos o de otra fuente, obtenga la autorización para reproducirlos y conceda el reconocimiento al autor. No incluya más de 5 cuadros, máximo de 5 columnas y 8 filas.

Ilustraciones (Figuras) Las figuras deben estar dibujadas en forma profesional (archivos electrónicos de las figuras en formato JPEG o GIF). Se numeran en forma consecutiva con números arábigos. Las fotografías deben ser en blanco y negro, con buen contraste, en papel satinado con las siguientes medidas 127x173 mm, sin exceder 203x 254 mm. Ubicar una por página, título breve y una leyenda que facilite la comprensión del contenido.

Agradecimientos Aparecen al final del texto, allí se incluyen las colaboraciones que deben ser reconocidos pero que no justifican la autoría, ayuda técnica, apoyo financiero y material y las relaciones que puedan suscitar conflicto de intereses.

Referencias. Las referencias bibliográficas dan el soporte científicoal estudio realizado, por lo tanto deben ser recientes, preferiblemente de los últimos cinco años. Las referencias internacionales y nacionales constituyen antecedentes del estudio que se está publicando, de esta manera, también reconocemos la labor de los investigadores venezolanos que han aportado al tema en estudio. Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden como se mencionan por primera vez en el texto. Cite cuidadosamente en el texto, cuadros y figuras todas las referencias con un número entre paréntesis. Cuide que la escritura reproduzca fielmente el artículo original y vigile la escritura en inglés, para evitar cometer errores al transcribir la información.

Las referencias bibliográficas en Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas, siguen el estilo de las normas de Vancouver. (http://www.icmje.org.). Abrevie los títulos de las revistas de acuerdo con el estilo del Index Medicus y consulte la lista de revistas indizadas en (http://www.nlm.nih.gov). No se aceptan como referencias resúmenes. Los artículos aceptados pero que todavía no se han publicado, se indican como "en prensa", con la información de la revista donde fue aceptado.

Ejemplos de referencias:

Artículos de revista

Enumere los primeros seis autores y añada la expresión "*et al*"

1. Artículo de revista ordinario

Bremer AA, Byrd RS, Auinger P. Racial trends in sugar sweetened beverage consumption among US adolescents: 1988-2004. Int J Adolesc Med Health 2011; 23(3):279-86.

Libros

2. Individuos como autor:

Casademunt J. Sobrepeso y obesidad infantil. Barcelona: Editorial Océano; 2005.

3. Editores como autor:

Alemán M, Bernabeu-Mestre JB, editores. Bioética y Nutrición. Alicante. Universidad de Alicante: Editorial Agua Clara; 2010.

4. Capítulo de libro:

López de Blanco M, Landaeta-Jiménez M. Los estudios de crecimiento y desarrollo físico en Venezuela. En: Fano V, Del Pino M, Cano S, compiladores.

Ensayo sobre crecimiento y desarrollo presentado al Dr. Horacio Lejarraga por sus colegas y discípulos. Buenos Aires: Paidos; 2011. p. 431-454

Material electrónico

5. Artículo de revista en Internet:

Vázquez de la Torre MJ, Vázquez Castellanos JL, Crocker Sagastume R. Hipertensión arterial en niños escolares con sobrepeso y obesidad. Respyn [Serie en Internet] 2011 Jul-Sep

[citada 5 nov 2011]; 12(3): [6 pantallas]. Se consigue en: URL: http://www.respyn.uanl.mx/xii/3/articulos/Hipertension_arterial.htm.

Para otros ejemplos de formato de referencias bibliográficas, los autores deberían consultar la página web: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Para cualquier otro tipo de información se sugiere consultar: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication Updated April 2010. http://www.icmje.org.

Antes de enviar el artículo, revise cuidadosamente las instrucciones a los autores y verifique si el artículo cumple con los requisitos editoriales de la revista Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas.

Artículo de revisión:

El artículo de revisión facilita la actualización y revisión de un aspecto científico, realizado por especialistas en el tema: ofrece al lector interesado una información condensada sobre un tema, realiza interpretaciones y adelanta explicaciones en tópicos específicos relacionados al área del Bioanálisis.

El número máximo de autores es cuatro. El artículo requiere de, al menos, 40 referencias con prioridad de los últimos cinco (5) años. En caso de que esto no sea posible, deben especificarse las razones (tópicos muy poco frecuentes o muy poco investigados previamente). El texto deberá expresar con claridad las ideas a ser desarrolladas, y tratara de transmitir un mensaje útil para la comprensión del tema central del artículo de revisión.

Las secciones básicas del artículo de revisión son: página inicial, resumen, (en español y en inglés), introducción, texto, referencias bibliográficas. El cuerpo de las revisiones es libre, aunque es conveniente subdividirlo en secciones.

El autor o los autores de un artículo de revisión deben plasmar su interpretación crítica de los resultados de la revisión bibliográfica con claridad y precisión, y dejar siempre la inquietud sobre aquellos tópicos del tema que requieren una mayor o más profunda investigación. La extensión de los artículos de revisión no debe ser mayor de 6000 palabras, excluyendo las referencias.

ESPECIALISTAS
SOCIEDAD VENEZOLANA DE BIOANALISTAS

Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

CONTENTS

Vol. 26 - No 1 2023

EDITORIAL
María Fátima Garcés..... 1

ORIGINAL ARTICLE:
Behavior of inflammatory parameters in patients with SARS-CoV-2 infection in the period 2020-2021
Saúl Villasmil Bastidas, José Uribe Padrón, Miriam Villasmil Bastidas, Luis Duarte, Leonardo Acosta Perez, Blanca Villamizar Aldana, Yacelli Bustamante Siberio..... 2

Polymorphism GLY972ARG of the IRS-1 GENE in patients with morbid obesity
Hellen Rangel, Gleinys Fernández, José Pestana, Gustavo Benítez Pérez, María Fátima Garces..... 12

REVISION ARTICLE:
Insulin biosimilers what should doctors and patients know?
Sara Brito de González..... 22

Applied biochemistry for common diagnoses
Jesús Manuel Rodríguez R..... 29

INFORMATION FOR THE AUTORS..... 35

Diseño y diagramación: Ana María Reyes, digivi@gmail.com
Soporte Web: Nexus Radical, Altemar Pérez, aperez@estudiopro.com