

## Editorial

Resistencia a la insulina, prediabetes y microbiota  
*Francisco Pérez B.*

## Artículo Original

Influencia de la seropositividad contra adenovirus-36 sobre riesgo de obesidad y resistencia a la insulina en población infanto-juvenil de la Región de la Araucanía  
*Roberto Brito, Jorge Sapunar, Nicolás Aguilar-Farías, Juan Navarro- Riquelme, Mónica Pavez, Álvaro Cerda.*

Cetoacidosis diabética como debut de diabetes mellitus inmunomediada en paciente en tratamiento con inhibidores de checkpoint  
*Gabriela Meneses, Victoria Novik, Daniela Navarrete, Alejandro Acevedo G.*

## Artículo de Revisión

Microcarcinoma papilar de tiroides: Vigilancia activa. Revisión de la bibliografía  
*Ulises Parada, Valentina EliceGUI, Carolina Guarneri, Gabriela Mintegui, Rubens Neirotti.*

## Caso Clínico

Tiroiditis subaguda posterior a la administración de la vacuna COVID-19. Presentación de tres Casos Clínicos  
*Alejandra Lanás, Francisco Cordero, Ángela Garrido, Lissel Wes, María Pía Cid, Claudia Cortes.*

## Ética, Humanismo y Sociedad

Cuando ayudar hace daño  
*José Carlos Bermejo*

## Comentario Literatura Destacada

Consumo de aspartamo y otros edulcorantes artificiales y riesgo de cáncer en el estudio multicaso-control *español* (MCC-Spain)  
*Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.*

## Instrucciones a los autores

## Editorial

Insulin Resistance, prediabetes and microbiota  
*Francisco Pérez B.*

## Original Articles

Influence of adenovirus 36 seropositivity on the risk of obesity and insulin resistance in a population of children and adolescents from the Region de la Araucanía  
*Roberto Brito, Jorge Sapunar, Nicolás Aguilar-Farías, Juan Navarro- Riquelme, Mónica Pavez, Álvaro Cerda.*

Diabetic ketoacidosis as debut of immune-mediated diabetes mellitus in a patient in treatment with immune checkpoint inhibitors  
*Gabriela Meneses, Victoria Novik, Daniela Navarrete, Alejandro Acevedo G. Gabriela Meneses, Victoria Novik, Daniela Navarrete, Alejandro Acevedo G.*

## Review article

Papillary thyroid microcarcinoma: Active surveillance. Literature review  
*Ulises Parada, Valentina EliceGUI, Carolina Guarneri, Gabriela Mintegui, Rubens Neirotti.*

## Clinical case

Subacute thyroiditis following COVID-19 vaccine administration. Presentation of three Clinical Cases  
*Alejandra Lanás, Francisco Cordero, Ángela Garrido, Lissel Wes, María Pía Cid, Claudia Cortes.*

## Ethics, Humanism and Society

When helping hurts  
*José Carlos Bermejo*

## Comments Outstanding Literature

Consumption of aspartame and other artificial sweeteners and risk of cancer in the Spanish multicase-control study (MCC-Spain)  
*Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.*

## Instructions to authors

# Endocrinología y Diabetes

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

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

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

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

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

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

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

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

**Dirección Postal Revista SOCHED**

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

Teléfono: (56) 2 2223 0386

(56) 2 2753 5555

Fax: (56) 2 2753 5556

Email: [revendodiab@soched.cl](mailto:revendodiab@soched.cl)

**Producción**

Editora Publimpacto

Robinson Crusoe 1150 of. 904, Las Condes

Santiago de Chile

Teléfono: +56 9 7861 9516 / +56 9 5969 6286

Email: [pganag@gmail.com](mailto:pganag@gmail.com) / [paulinaganap@gmail.com](mailto:paulinaganap@gmail.com)

# Endocrinología y Diabetes

## Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

## Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

## Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

## Secretaria

Srta. Jennifer Dixon Gatica

## Comité Editorial Asesor

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

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

## Comité Editorial Asesor Regional

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

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

## Comité Editorial Asesor Internacional

Dr. Antonio Fontanellas  
Dr. Luis Mauricio Hurtado L.  
Dr. Camilo Jiménez  
Dr. José Alfredo Martínez  
Dr. Rodolfo Rey  
Dr. Alfredo Reza Albarrán  
Dr. Juan Francisco Santibáñez

Centro de Investigaciones Médicas Avanzadas (CIMA).  
Universidad de Navarra, Pamplona. España.  
Unidad de Cirugía General y Clínica de Tiroides. Hospital  
General de México. D.F. México.  
Departamento de Neoplasias Endocrinas y Desórdenes  
Hormonales. División de Medicina Interna. The University of  
Texas. Anderson Cancer Center. Houston, USA.  
Catedrático de Nutrición. Departamento de Fisiología y Nutrición.  
Universidad de Navarra, Pamplona. España.  
Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE-CONICET),  
División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez,  
Buenos Aires. Argentina.  
Profesor de Endocrinología y Medicina Interna. Universidad  
Nacional Autónoma de México (UNAM), Instituto de la Nutrición  
Salvador Zubirán, D.F. México.  
Professor of Research Institute for Medical Research. University  
of Belgrade. Belgrado, Serbia.

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



#### **Directorio 2022-2024**

##### **Presidente**

Dra. Francisca Ugarte P.

##### **Past Presidente**

Dr. Germán Iñiguez V.

##### **Vicepresidente**

Dra. Claudia Campusano M.

##### **Secretaria General**

Dr. René Díaz T.

##### **Tesorera**

Dra. M. Gabriela Sanzana G.

##### **Directores**

Dra. Maite Candia S. (Representante GES)  
Dra. María Pía Cid R. (Representante Área Norte)  
Dra. Claudia Godoy C. (Representante Pediatría)  
Dr. Francisco Guarda V. (Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)  
Dra. Carolina Guzmán N. (Representante Área Occidente)  
Dra. Claudia Munizaga M. (Representante Área Centro-Sur)  
Dra. Paulina Ormazábal L. (Representante Ciencias Fundamentales)  
Dra. Carolina Sepúlveda R. (Rep. Hospitales Institucionales y Clínicas Privadas)  
Dr. Jesús Véliz L. (Representante Área Oriente)  
Dr. Antonio Zapata P. (Representante Provincia No GES)

##### **Invitada**

Dra. Danisa Ivanovic-Zuvic S. Representante Becados

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

##### **Comité Científico**

##### **Comité de Investigación**

##### **Comité de Ética**

##### **Comité de Socios**

##### **Comité de Docencia**

##### **Comité Página web**

#### **Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes**

Secretaria de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.  
Teléfono : (56) 2 2223 0386 - (56) 2 2753 5555 - Fax (56) 2 2753 5556  
Bernarda Morín · 488 piso 3, Providencia, Santiago – Chile  
Email: soched@soched.cl  
www.soched.cl

# Endocrinología y Diabetes

## Contenido

### Editorial

Resistencia a la insulina, prediabetes y microbiota  
*Francisco Pérez B.*

### Artículo Original

Influencia de la seropositividad contra adenovirus-36 sobre riesgo de obesidad y resistencia a la insulina en población infanto-juvenil de la Región de la Araucanía  
*Roberto Brito, Jorge Sapunar, Nicolás Aguilar-Farías, Juan Navarro- Riquelme, Mónica Pavez, Álvaro Cerda.*

Cetoacidosis diabética como debut de diabetes mellitus inmunomediada en paciente en tratamiento con inhibidores de checkpoint  
*Gabriela Meneses, Victoria Novik, Daniela Navarrete, Alejandro Acevedo G.*

### Artículo de Revisión

Microcarcinoma papilar de tiroides: Vigilancia activa. Revisión de la bibliografía  
*Ulises Parada, Valentina Elicegui, Carolina Guarneri, Gabriela Mintegui, Rubens Neirotti.*

### Caso Clínico

Tiroiditis subaguda posterior a la administración de la vacuna COVID-19. Presentación de tres Casos Clínicos  
*Alejandra Lanas, Francisco Cordero, Ángela Garrido, Lissel Wes, María Pía Cid, Claudia Cortes.*

### Ética, Humanismo y Sociedad

Cuando ayudar hace daño  
*José Carlos Bermejo*

### Comentario Literatura Destacada

Consumo de aspartamo y otros edulcorantes artificiales y riesgo de cáncer en el estudio multicaso-control español (MCC-Spain)  
*Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.*

### Instrucciones a los autores

## Content

### 113 Editorial

Insulin Resistance, prediabetes and microbiota  
*Francisco Pérez B.*

### 114 Original Articles

Influence of adenovirus 36 seropositivity on the risk of obesity and insulin resistance in a population of children and adolescents from the Region de la Araucanía  
*Roberto Brito, Jorge Sapunar, Nicolás Aguilar-Farías, Juan Navarro- Riquelme, Mónica Pavez, Álvaro Cerda.*

121

Diabetic ketoacidosis as debut of immune-mediated diabetes mellitus in a patient in treatment with immune checkpoint inhibitors  
*Gabriela Meneses, Victoria Novik, Daniela Navarrete, Alejandro Acevedo G. Gabriela Meneses, Victoria Novik, Daniela Navarrete, Alejandro Acevedo G.*

### 124 Review article

Papillary thyroid microcarcinoma: Active surveillance. Literature review  
*Ulises Parada, Valentina Elicegui, Carolina Guarneri, Gabriela Mintegui, Rubens Neirotti.*

### 130 Clinical case

Subacute thyroiditis following COVID-19 vaccine administration. Presentation of three Clinical Cases  
*Alejandra Lanas, Francisco Cordero, Ángela Garrido, Lissel Wes, María Pía Cid, Claudia Cortes.*

### 134 Ethics, Humanism and Society

When helping hurts  
*José Carlos Bermejo*

### 136 Comments Outstanding Literature

Consumption of aspartame and other artificial sweeteners and risk of cancer in the Spanish multicase-control study (MCC-Spain)  
*Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.*

### 138 Instructions to authors

## Resistencia a la insulina, prediabetes y microbiota

### *Insulin Resistance, prediabetes and microbiota*

La resistencia a la insulina es uno de los principales factores que participan en el desarrollo de diabetes tipo 2 (DM2). Desde hace más de 15 años que se ha relacionado a la salud intestinal con el desarrollo de DM2. Varios estudios metagenómicos han ido describiendo las características de la microbiota intestinal y el metabolismo de nutrientes. Se ha establecido que hasta un 10% del metabolismo de hidratos de carbono que contribuye en términos de extracción de energía proviene de la función de las bacterias intestinales. A pesar de los años que lleva este conocimiento, no existe un mecanismo claro que explique estas diferencias entre el metagenoma de un diabético y de una persona sin diabetes. Recientemente, se ha publicado en la revista Nature una interesante investigación que ha vuelto a poner en la discusión el análisis de la microbiota, como blanco de posibles intervenciones y la relación entre cierto tipo de bacterias y la disminución de la resistencia a la insulina. El estudio utilizó un enfoque multiómico en humanos combinando datos de la metagenómica fecal con la metabolómica del huésped generando importantes datos de perfil transcricional que permiten identificar perfiles altamente específicos de la microbiota de cada individuo. Se logró identificar que los hidratos de carbono fecales, en particular algunos monosacáridos consumidos por el huésped, aumentan en individuos con resistencia a la insulina y se asocian con un perfil inflamatorio particular del huésped.

Este análisis genético y metabólico del microbioma fecal humano describió una asociación entre una mayor resistencia a la insulina y un exceso de carbohidratos en las heces, producidos por la presencia de bacterias del orden *Lachnospiracea*. Además, se describió que bacterias de tipo *Bacteroidetes* se encontraban asociadas a una menor resistencia a la insulina y carbohidratos en las heces. En paralelo se desarrolló un estudio en modelo de ratón obeso donde se observó que *Alistipes indistinctus* era capaz de reducir los niveles de glucosa en sangre y resistencia a la insulina. Ambos resultados, han sugerido que la presencia de *Lachnospiraceae* podría ser utilizado como un posible biomarcador de prediabetes y que, a su vez, los probióticos que contengan *A. indistinctus* podrían ser utilizados como herramientas terapéuticas en la prevención y tratamiento de estadios de prediabetes. Sin duda son resultados muy promisorios, pero que aún requieren de ensayos controlados a mayor escala.

Prof. Francisco Pérez B.  
**Editor Científico**

### Referencias

1. Qin J, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 2012; 490: 55-60.
2. Thingholm LB, et al. Obese individuals with and without type 2 diabetes show different gut microbial functional capacity and composition. Cell Host Microbe. 2019; 26: 252-264.
3. Takeuchi T, et al. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance. Nature. 2023 agosto 30; 621: 389-420. Doi: 10.1038/s41586-023-06466-x.

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Influencia de la seropositividad contra adenovirus-36 sobre riesgo de obesidad y resistencia a la insulina en población infanto-juvenil de la Región de la Araucanía

Roberto Brito<sup>1</sup>, Jorge Sapunar<sup>2</sup>, Nicolás Aguilar-Farías<sup>3</sup>, Juan Navarro-Riquelme<sup>4</sup>, Mónica Pavez<sup>5</sup>, Álvaro Cerda<sup>6</sup>.

## *Influence of adenovirus 36 seropositivity on the risk of obesity and insulin resistance in a population of children and adolescents from the Region de la Araucanía*

**Resumen:** La infección previa por el adenovirus-36 (Ad-36) se ha asociado con el proceso adipogénico y el control glicémico en modelos experimentales de cultivos celulares y animales. En humanos, la presencia de anticuerpos contra Ad-36 ha mostrado aumentar el riesgo de obesidad y, paradójicamente, mejorar el control glicémico en diferentes poblaciones. Se evaluó la influencia de la seropositividad contra Ad-36 sobre riesgo de obesidad, el perfil lipídico y glicémico en una población de niños en edad escolar. Métodos: Doscientos ocho individuos de entre 9 y 13 años se agruparon según estado nutricional como normopeso (IMC z-score de -1 a +1), con sobrepeso (IMC z-score de +1 a +2) y con obesidad (IMC z-score > +3). Se evaluaron medidas antropométricas, desarrollo puberal según Tanner y parámetros bioquímicos (perfil lipídico, glucemia e insulina) y la seropositividad contra Ad-36. Se determinó la resistencia a la insulina (RI) según criterio para la población infantil chilena. La seropositividad contra Ad-36 se determinó mediante ELISA. Resultados: Hubo una alta prevalencia de sobrepeso/obesidad en la población de estudio. La seropositividad contra Ad-36 fue del 5,4% en el grupo total, pero no se observó una asociación con el estado nutricional. No se encontró correlación entre la seropositividad contra Ad-36 y los parámetros del perfil lipídico. La insulina y la HOMA-RI fueron significativamente más bajas en el grupo Ad-36 (+) ( $p < 0,001$ ), no habiendo sido reportados casos de RI en el grupo Ad-36 (+) en nuestra población. Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la infección previa por el adenovirus-36 afecta la secreción de insulina y la resistencia a la insulina, como se ha descrito anteriormente, sin embargo, no se observa correlación con el desarrollo de la obesidad infantil en la población pediátrica del sur de Chile. Palabras clave: Adenovirus-36; Infectoobesidad; Obesidad infantil; Resistencia a la insulina.

**Abstract:** Previous infection with Adenovirus-36 (Ad-36) has been associated with adipogenic process and glycemic control in experimental models of cell culture and animals. In humans, the presence of antibodies against Ad-36 has been shown to increase the risk of obesity and, paradoxically, improve glycemic control in different populations. The influence of Ad-36 seropositivity on obesity risk, lipid and glycemic profile was evaluated in a population of school-age children. Methods: Two hundred eight individuals aged 9 to 13 years were grouped according to their nutritional status as normal weight (BMI z-score from -1 to +1), overweight (BMI z-score from +1 to +2) or obese (BMI z-score from -1 to +1). z-score > +3). Anthropometric measurements, pubertal development according to Tanner stage, biochemical parameters

1. Tecnólogo Médico. Centro de Excelencia en Medicina Traslacional CEMT-BIOREN. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
2. Médico endocrinólogo. MCentro de Excelencia en Medicina Traslacional CEMT-BIOREN, Centro de Investigación en Epidemiología Cardiovascular y Nutricional EPICYN, Departamento de Medicina Interna. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
3. Kinesiólogo. Departamento de Educación Física, Deporte y Recreación. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
4. Médico pediatra. Departamento de Pediatría y Cirugía infantil. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
5. Tecnólogo Médico. Centro de Excelencia en Medicina Traslacional CEMT-BIOREN, Departamento de Medicina Interna. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
6. Tecnólogo Médico. Centro de Excelencia en Medicina Traslacional CEMT-BIOREN, Centro de Investigación en Epidemiología Cardiovascular y Nutricional EPICYN. Departamento de Ciencias Básicas. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.

### Apoyo Financiero:

1. Fondo de Investigación UNETE (Proyecto # UNT15-004) del Convenio de Desempeño Regional, FRO 1301, Universidad de La Frontera.
2. Fondo de Investigación de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED #2021-04).

\*Correspondencia: Álvaro Cerda, PhD  
Email: alvaro.cerda@ufrontera.cl  
Departamento de Ciencias Básicas Universidad de La Frontera.  
Centro de Excelencia en Medicina Traslacional  
Av. Alemania 0458. Temuco, Chile.

Recibido: 28-06-2023.

Aceptado: 21-08-2023.

*(lipid profile, glycemia and insulin) and seropositivity against Ad-36 were evaluated. Insulin resistance (IR) was determined according to criteria for the Chilean child population. Seropositivity against Ad-36 was determined by ELISA. Results: There was a high prevalence of overweight/obesity in the study population. Seropositivity against Ad-36 was 5.4% in the total group, but no association with nutritional status was observed. No correlation was found between Ad-36 seropositivity and lipid profile parameters. Insulin and HOMA-RI were significantly lower in the Ad-36 (+) group ( $p < 0.001$ ), and no cases of RI were reported in the Ad-36 (+) group in our population. Conclusions: Our results suggest that previous adenovirus-36 infection affects insulin secretion and insulin resistance, as previously described, however, no correlation is observed with the development of childhood obesity in the pediatric population. from southern Chile.*

**Keywords:** Adenovirus-36; Infectobesity; Childhood obesity; Insulin Resistance.

## Introducción

La obesidad es un grave problema de salud pública y es factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECVs), diabetes tipo 2 (DM2) y cáncer, siendo las principales causas de muerte en los países desarrollados<sup>1</sup>. Aunque estos efectos se presentan durante la vida adulta, los factores de riesgo que los promueven pueden detectarse a edades tempranas<sup>2</sup>. La obesidad infantil se ha convertido en un problema emergente a nivel mundial, incluso en países donde la desnutrición solía ser el principal problema en el pasado. Se sabe que el 80% de los niños con sobrepeso u obesidad se convierten en obesos en la vida adulta<sup>3</sup>. En este contexto, Chile presenta un alto nivel de obesidad infantil, siendo el país latinoamericano con mayor prevalencia de obesidad infantil-juvenil, con un 27,3% de sobrepeso y un 31,0% de obesidad<sup>4</sup>.

La obesidad infantil se define mediante el puntaje Z del IMC (Índice de Masa Corporal), que corresponde a una normalización de los datos del IMC ajustados a la edad biológica y al sexo, lo que permite la comparación de grupos heterogéneos. La etiología de la obesidad es compleja, producto de la interacción de factores genéticos y ambientales, como el estilo de vida sedentario, la dieta inadecuada, los factores socioculturales y psicológicos<sup>5</sup>. Uno de los factores ambientales menos estudiados y de gran interés es la infectobesidad, que estudia la contribución de agentes infecciosos en el desarrollo de la obesidad, debido a su papel en estimular la proliferación y diferenciación de las células adiposas<sup>6</sup>.

El adenovirus-36 (Ad-36) ha demostrado estimular la diferenciación adipogénica y facilitar el transporte de glucosa en modelos experimentales de cultivos celulares de preadipocitos murinos y células humanas<sup>7</sup>. Mientras que, en modelos de experimentación animal ha demostrado inducir la ganancia de peso, promoviendo un aumento de grasa corporal e induciendo obesidad, además de llevar a una mejora en el control glicémico<sup>8</sup>. Los adenovirus humanos son virus de ADN de doble cadena implicados en infecciones del tracto respiratorio superior y el tracto gastrointestinal, siendo

comunes en niños debido a su falta de inmunidad adquirida<sup>9</sup>. En humanos, el Ad-36 produce una infección autolimitada y cuya seropositividad se ha correlacionado con mayor riesgo de obesidad en adultos en diferentes poblaciones. El más reciente metaanálisis que evaluó estudios transversales y de casos y controles en diferentes poblaciones observó un mayor riesgo de obesidad en individuos seropositivos, con un Odds Ratio (OR) combinado para los diferentes estudios considerados de 1,84 (IC95%: 1,39 - 2,43)<sup>10</sup>. En la población adulta chilena, se ha reportado previamente una mayor prevalencia de anticuerpos contra Ad-36 en sujetos obesos en comparación con controles de peso normal, lo que sugiere que las personas previamente infectadas con Ad-36 tienen un mayor riesgo de obesidad en nuestra población (OR: 2,67; IC del 95%: 1,58-4,51,  $p < 0,001$ )<sup>11</sup>.

Por otro lado, se ha descrito la correlación entre la seropositividad contra Ad-36 y la obesidad infantil en diferentes poblaciones, sin embargo, no hay información en la población infantil chilena. El presente trabajo evaluó la influencia de la seropositividad contra Ad-36 sobre riesgo de obesidad, el perfil lipídico y glicémico en una población de niños en edad escolar del sur de Chile.

## Sujetos, Material y Métodos

### Población de estudio

Estudio de corte transversal que incluyó escolares de 4° a 6° año de enseñanza básica correspondiente a edades de 9 a 13 años, provenientes de la comuna de Carahue, Región de la Araucanía-Chile. Los sujetos de estudio fueron seleccionados a partir de seis escuelas, el muestreo fue aleatorio multi-etapa según la escuela, ubicación geográfica y el tamaño de matrícula, se incluyó población tanto urbana como rural. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética científica de la Universidad de La Frontera (Protocolos número 026/15 y 148/21). Los estudiantes aceptaron participar firmando el asentimiento informado que fue avalado por sus padres o adulto responsable mediante la firma de un consentimiento informado.

## ARTÍCULO ORIGINAL

**Evaluación clínica, medidas antropométricas y estado nutricional**

Se recolectaron datos biodemográficos y fue realizada una evaluación clínica pediátrica, incluyendo los principales aspectos clínicos, evaluación del desarrollo puberal y antropometría. Los participantes se categorizaron según desarrollo puberal (estadios de Tanner). Peso y altura fueron medidos por una balanza y estadiómetro, mientras que el estado nutricional fue determinado según el criterio percentilar del Centro para el Control de la Enfermedad Americano (CDC), mediante el cálculo del IMC z-score, normalizado por edad biológica. La circunferencia de cintura y de cadera fueron medidas con cinta métrica no extensible a nivel de ombligo y trocánteres respectivamente y con éstas se calculó la índice cintura/cadera (ICC). Las presiones arteriales sistólica y diastólica (PAS y PAD) fueron medidas con esfigmomanómetro pediátrico, registrándose el promedio de 2 mediciones consecutivas. Individuos con valores de PAS y PAD superiores al percentil 90 para su edad y sexo, según recomendación del National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP)<sup>12</sup>, fueron considerados hipertensos. La obesidad abdominal fue definida por una circunferencia de cintura superior al percentil 90 según edad y sexo.

**Determinaciones bioquímicas, definición de resistencia a la insulina y dislipidemias**

Muestras de sangre en ayuno de 10 a 12 horas fueron obtenidas mediante punción venosa las cuales fueron utilizadas para realizar las determinaciones bioquímicas y seropositividad contra el Ad-36. La concentración plasmática de glucosa, colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) fue determinada mediante métodos enzimático-colorimétricos. La concentración de colesterol VLDL (cVLDL) fue calculada como la quinta parte de la concentración de triglicéridos (TG/5), la concentración de cLDL fue calculada mediante la Formula de Friedewald y la concentración de colesterol no-HDL (c-noHDL) fue calculada como la diferencia entre el colesterol total y cHDL. La insulina fue determinada por quimioluminiscencia. Los análisis bioquímicos y hormonales fueron realizados en los instrumentos Roche-Cobas 331 y 411 (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza). Los valores de glucosa e insulina fueron usados para el cálculo del índice HOMA-IR (Homeostatic model assessment-insulin resistance). Para definir la presencia de resistencia a la insulina (RI) fue empleado el HOMA-IR utilizando el criterio para población pediátrica chilena propuesto por Barja et al.<sup>13</sup>, considerando el estadio de Tanner y el sexo de los individuos. La presencia de dislipidemia de acuerdo a criterios para población pediátrica fue definida como previamente descrito en trabajo de nuestro grupo<sup>14</sup>.

**Seropositividad contra el Ad-36**

Se realizó la determinación de la presencia de anticuerpos Anti-Ad-36 usando el kit Adenovirus-36 Antibody (AdV36-Ab) ELISA Kit (MyBiosource #MBS9310682, San Diego, CA, EU) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras

de suero fueron procesadas en duplicado y clasificadas como seronegativo y seropositivo al Ad-36 de acuerdo al valor de corte de absorbancia recomendado (0,15 DO).

**Análisis estadísticos**

Los resultados fueron analizados utilizando los softwares Minitab v.17 statistical software (Minitab Inc. State College, PA, EU) y Graphpad Prism v.8 (GraphPad Software, BO, EU). Fue realizado un análisis de normalidad para cada variable continua por el test de Kolmogorov-Smirnov y fue realizada la estadística descriptiva de las variables. Pruebas de Chi-cuadrado y prueba de Fisher fueron utilizadas para comparar variables categóricas. La comparación entre grupos fue realizada por t-test o ANOVA (una vía) seguido por test de Tukey para las variables con distribución normal. Las variables con distribución no paramétrica fueron comparadas por los tests de Mann Whitney o Kruskal-Wallis seguido por un test de Dunn. Se fijó la significancia estadística a un  $p < 0,05$ .

**Resultados**

Los parámetros biodemográficos, clínicos, antropométricos y bioquímicos, y la frecuencia de anticuerpos anti-Ad-36 de la población de estudio según el estado nutricional se presentan en la tabla 1. El sexo masculino predominó en el grupo de individuos con obesidad ( $p=0,029$ ). La presencia de dislipemia fue de 38% y la de RI de 19% en el grupo total, siendo condiciones significativamente más frecuentes en los grupos con sobrepeso y obesidad ( $p < 0,05$ ). La PAS fue mayor en obesos en comparación con el grupo con peso normal ( $p < 0,001$ ), mientras que para la PAD no se observó diferencia. Todos los parámetros antropométricos aumentaron gradualmente entre los niños con sobrepeso y obesidad ( $p < 0,001$ ), comparados con el grupo con peso normal.

Los individuos con obesidad tuvieron concentraciones más altas de triglicéridos, colesterol no-HDL y VLDL, mientras que el colesterol HDL fue más bajo en este grupo ( $p < 0,005$ ). Si bien no hubo diferencias en los valores de glicemia según estado nutricional, se observaron valores elevados de insulina y HOMA-IR en el grupo de sujetos con obesidad en comparación con sujetos con peso normal ( $p < 0,001$ ).

Se encontró una frecuencia del 5,4% de seropositividad al Ad-36 en la población en general. Los parámetros biodemográficos, clínicos, antropométricos y bioquímicos de la población de estudio según la presencia del anticuerpo Ad-36 se presentan en la tabla 2.

El grupo Ad-36(+) mostró una tendencia a menores valores de edad, que no alcanza la significancia estadística ( $p = 0,054$ ). La obesidad abdominal solo estuvo presente en el grupo seronegativo lo que concuerda con los resultados observados para la circunferencia de la cintura, el perímetro cervical y la circunferencia del brazo que fueron significativamente mayores en el grupo seronegativo.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos seropositivos y seronegativos en los parámetros bioquímicos

**Tabla 1.** Datos antropométricos, clínicos, metabólicos y serológicos de individuos normopeso, con sobrepeso y con obesidad.

Variables	Grupo Total (208)	Peso normal (60)	Sobrepeso (79)	Obesidad (69)	P-value
<b>Datos clínicos y biodemográficos</b>					
Edad, años	10,4±1,0	10,3±1,0	10,4±1,0	10,4±1,1	0,647
Estadio de Tanner [1-2/3-5], (%)	66,2 (137)	60,0 (36)	62,8 (49)	75,0 (51)	0,144
	/33,8 (70)	/40,0 (24)	/37,2 (29)	/25,0 (17)	
Sexo [M/F], (%)	48,3/51,7	35,0 (21)	50,6/49,4	58,0/42,0	0,029
	(101/107)	/65,0 (39)	(40/39)	(40/29)	
Dislipidemia (%)	38,3 (78)	24,6 (14)	34,2 (27)	54,4 (37)	0,002
Resistencia a la Insulina, (%)	19 (39)	5 (3)	15 (12)	35 (24)	<0,001
PAS, mmHg	109,6±18,6	105,3±18,4 <sup>a</sup>	107,6±18,3	115,7±18,1 <sup>b</sup>	<0,001
PAD, mmHg	61,5±16,7	63,9±17,8	57,8±13,8 <sup>ab</sup>	64,4±18,3	0,190
Hipertensión (%)	35,5 (55)	28,8 (13)	28,8 (17)	49,0% (25)	0,050
<b>Parámetros Antropométricos</b>					
IMC z-score	1,50±0,67	0,35±0,55 <sup>b</sup>	1,42±0,28 <sup>b</sup>	2,58±0,40 <sup>c</sup>	<0,001
Obesidad Abdominal, (%)	26,4(55)	2,1 (1)	9,9 (8)	69,7 (46)	<0,001
Circunferencia de Cintura, (cm)	71,9±9,7	63,0±5,4 <sup>b</sup>	70,4± 5,8 <sup>b</sup>	81,2±7,9 <sup>c</sup>	<0,001
Índice Cintura-Cadera	0,85±0,08	0,82±0,05 <sup>b</sup>	0,85±0,04 <sup>b</sup>	0,88±0,12 <sup>b</sup>	<0,001
Perímetro Cervical, (cm)	30,9±2,6	28,6± 2,1 <sup>b</sup>	30, ±1,6 <sup>b</sup>	33,1±2,0 <sup>c</sup>	<0,001
Circunferencia de brazo, (cm)	22,6±2,8	20,5±1,9 <sup>b</sup>	22,3±2,0 <sup>b</sup>	25,1±2,4 <sup>c</sup>	<0,001
Grasa Corporal, (%)	28,4±8,7	21,7± 6,8 <sup>b</sup>	27,3± 5,7 <sup>b</sup>	36,4±7,1 <sup>c</sup>	<0,001
<b>Parámetros Bioquímicos</b>					
Colesterol Total, mg/dL	154±29	150±32	154±27	157±28	0,392
Triglicéridos, mg/dL	99±68	80±31 <sup>a</sup>	90±37 <sup>a</sup>	127±102 <sup>b</sup>	<0,001
Colesterol LDL, mg/dL	82±24	79±25	85±23	87±24	0,171
Colesterol HDL, mg/dL	51±13	54±14 <sup>a</sup>	52±12 <sup>a</sup>	46±13 <sup>b</sup>	<0,001
Colesterol no-HDL, mg/dL	103±30	97±27 <sup>a</sup>	103±25 <sup>a,b</sup>	112±30 <sup>b</sup>	0,003
Colesterol VLDL, mg/dL	20±14	16±6 <sup>a</sup>	18±8 <sup>a</sup>	26±21 <sup>b</sup>	<0,001
Glucosa, mg/dL	85±7	85±6	85±6	86±9	0,844
Insulina, µU/MI	14,1±9,4	10,1±5,5 <sup>a</sup>	13,5±8,2 <sup>b</sup>	18,0±11,6 <sup>c</sup>	<0,001
HOMA-IR	3,00±2,58	2,15±1,25 <sup>a</sup>	2,86±1,82 <sup>a</sup>	3,86±2,81 <sup>b</sup>	<0,001
<b>Serología</b>					
Anti-Ad-36, (%)	5,4% (11)	8,8% (5)	3,8% (3)	4,4% (3)	0,089

El número de individuos se indica entre paréntesis. Los datos categóricos se presentan como porcentaje y fueron comparados mediante la prueba de chi-cuadrado. Las variables continuas se muestran como media ± desviación estándar y fueron comparadas mediante ANOVA seguido del método de Tukey o Kruskal-Wallis seguido del método de Dunn para variables paramétricas y no paramétricas, respectivamente. Los niños fueron agrupados según su desarrollo físico en etapa Tanner 1-2 o 3-5. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, IMC: índice de masa corporal, LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad, VLDL: lipoproteína de muy baja densidad, HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina según el modelo de evaluación homeostática, Anti-Ad-36: serología positiva contra adenovirus 36 a, b, c: Diferentes letras en la misma línea representan diferencias significativas.

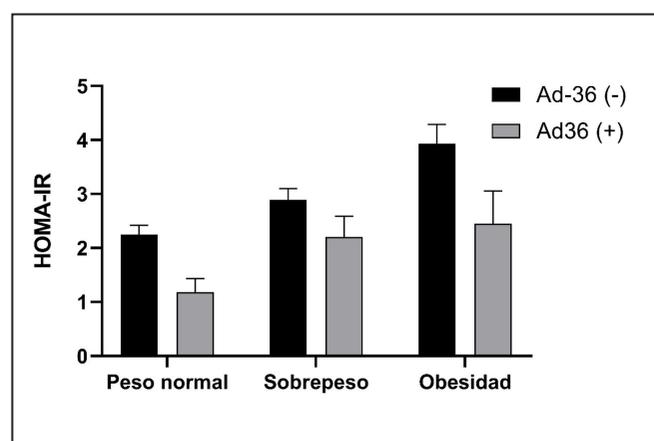
## ARTÍCULO ORIGINAL

**Tabla 2.** Principales características de la población de estudio según la presencia de anticuerpos contra Ad-36.

Variable	Ad-36 (+) (11)	Ad-36 (-) (194)	Valor-p
<b>Datos clínicos y biodemográficos</b>			
Edad, años	9,7±1,01	10,4±1,02	0,054
Estadio de Tanner [1-2/3-5], %	72,7 (8) / 27,3 (3)	66,2 (127) /33,9 (65)	0,647
Sexo [M/F], %	45,5 (5)/ 55,6 (6)	49,5 (96)/50,5 (98)	0,795
Dislipidemia %	36,4 (4)	38,2 (74)	0,906
PAS, mmHg	107,7±15,5	109,4±18,7	0,864
PAD, mmHg	67,0±18,4	61,2±16,7	0,642
Resistencia a la Insulina, %	0 (0)	20,1 (39)	0,029
<b>Parámetros Antropométricos</b>			
IMC z-score	1,12±0,90	1,53± 0,97	0,174
Obesidad Abdominal, %	0 (0)	28,0 (54)	0,008
Circunferencia de Cintura, cm	67,1±5,6	72,3±9,8	0,015
Perímetro Cervical, cm	28,6±2,1	31,0±2,6	0,009
Circunferencia de Brazo, cm	20,8±1,7	22,7±2,8	0,007
Grasa Corporal, %	24,0±7,5	28,8±8,8	0,084
<b>Parámetros Bioquímicos</b>			
Colesterol Total, mg/dL	153,3±17	154±29	0,895
Triglicéridos, mg/dL	99±54	100±69	0,953
LDL Colesterol, mg/dL	8813	84±24	0,346
HDL Colesterol, mg/dL	46±8	51±14	0,063
Colesterol no-HDL, mg/dL	107±13	103±29	0,347
VLDL Colesterol, mg/dL	21±12	20±14	0,833
Glucosa, mg/dL	83±5	85±7	0,134
Insulina, µU/mL	8,9±4,7	14,4±9,5	0,003
HOMA-IR	1,81± 0,86	3,07± 2,21	0,001

Nota: El número de individuos se encuentra entre paréntesis. Los individuos fueron agrupados según la seropositividad contra adenovirus 36 (Ad-36 (-) y Ad-36 (+) representan serología negativa y positiva, respectivamente). Los datos categóricos se presentan como porcentaje y se compararon mediante prueba de chi cuadrado. Las variables continuas se muestran como media ± desviación estándar y se compararon mediante prueba t o prueba U de Mann-Whitney para variables paramétricas y no paramétricas, respectivamente. SBP: Presión arterial sistólica, DBP: Presión arterial diastólica, BMI: índice de masa corporal, LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad, VLDL: lipoproteína de muy baja densidad, HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina según el modelo homeostático.

del perfil lipídico y glicemia ( $p > 0,05$ ). Interesantemente, la RI fue significativamente menos frecuente en el grupo seropositivo contra Ad-36 ( $p = 0,029$ ), dado que en este grupo con infección previa (Ad-36 (+)) no se reportaron sujetos con RI. Consecuentemente, insulina ( $p = 0,003$ ) y HOMA-IR (0,001) fueron significativamente menores en el grupo seropositivo. En la figura 1 se puede observar que la tendencia de menores valores del índice de resistencia insulínica HOMA-IR en sujetos Ad-36 (+) se mantienen independientemente del estado nutricional.



**Figura 1:** Influencia de la serología contra Adenovirus 36 sobre HOMA-IR según estado nutricional. Barras representan media y error estándar de la media. Ad-36 (-) y Ad-36 (+) denotan serología negativa y serología positiva contra adenovirus 36, respectivamente. HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina según el modelo de evaluación homeostática.

## Discusión

Las ECVs son la principal causa de muerte en los países desarrollados, y la aterosclerosis es el factor principal que contribuye a ello. Este proceso comienza en la infancia y progresa lentamente durante la adolescencia a una velocidad variable, dependiendo de diferentes factores de riesgo. En nuestra población de estudio, se observó una alta tasa de factores de riesgo cardiometabólicos, los cuales han sido ampliamente asociados con el desarrollo de lesiones ateroscleróticas tempranas<sup>2</sup>.

La infetobesidad, u obesidad de origen infeccioso, y en particular aquella relacionada al Ad-36, ha despertado interés en los últimos años como un nuevo factor ambiental de riesgo para el desarrollo de obesidad. Se destaca la capacidad de Ad-36 de favorecer la diferenciación adipogénica. El tejido adiposo está compuesto principalmente por adipocitos,

que provienen de células madre mesenquimales<sup>15</sup>. La diferenciación adipogénica es un proceso secuencial que requiere diversos factores de transcripción, genes de la proteína potenciadora de unión a CAAT (C/EBP) y el receptor activado por los proliferador de peroxisoma gamma (PPAR $\gamma$ ), que se consideran "interruptores maestros" del proceso adipogénico<sup>16</sup>. Investigaciones en líneas celulares murinas y humanas demostraron que la infección por Ad-36 provoca un aumento en la diferenciación adipogénica y un aumento de glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (GPDH)<sup>17</sup>.

La correlación entre la seropositividad al Ad-36 y la obesidad infantil ha sido descrita en diferentes poblaciones. En niños turcos, la seropositividad fue del 27,1% en el grupo de obesos y del 6% en el grupo no obeso, mientras que en adultos fue del 17,5% en el grupo con obesidad y 4% en el grupo no obeso, con una diferencia significativa en ambos grupos, lo que sugiere que el efecto del virus podría ser mayor en la población infantil<sup>18</sup>. En escolares coreanos, la seropositividad en el grupo con obesidad fue 28,57% frente al 13,56% en el grupo sin obesidad<sup>19</sup>. En niños suecos, la seropositividad se asoció con obesidad severa en mujeres, siendo 1,5-2 veces mayor que en el grupo de peso normal/sobrepeso/obeso<sup>20</sup>. En nuestra población, la seropositividad en el grupo de obesos fue del 4,4% y del 5,8% en el grupo no obeso, sin significancia estadística. Esto puede deberse al bajo número de individuos seropositivos, así como el alto impacto de otros factores obesogénicos. En otras poblaciones latinoamericanas la prevalencia de infantes seropositivos fue superior, en población brasileña del 15,8%<sup>21</sup> y en población mexicana del 73,8%<sup>22</sup>. Por lo anteriormente expuesto no es posible asegurar que el Adenovirus-36 no tenga un impacto en la obesidad en esta población. Por otro lado, una importante limitación del presente estudio es que la muestra fue seleccionada desde una única comuna, pudiendo nuestros resultados no ser representativos de la prevalencia de la infección previa con Ad-36 para nuestra población.

En población adulta se ha reportado una reducción paradójica en los lípidos séricos en humanos que portan anticuerpos anti-Ad-36. La seropositividad se ha correlacionado con niveles más bajos de colesterol y triglicéridos en participantes con obesidad de Estados Unidos<sup>23</sup>. En población coreana, se observaron niveles más bajos de triglicéridos en individuos de peso normal, con sobrepeso y obesos<sup>24</sup>. En población China Han no se ha encontrado esta asociación<sup>25</sup>. Un estudio en población infantil turca observó que los niños seropositivos al Ad-36 tuvieron menores niveles de adiponectina y mayores de IL-6. Sin embargo, no hubo impacto sobre los lípidos séricos<sup>26</sup>, mientras que en población estadounidense se observó que los niños seropositivos tuvieron mayores niveles de IL-6 y TNF $\alpha$ , por lo que se requiere más evidencia para establecer si existe una influencia de la infección viral en el metabolismo de los lípidos y el riesgo de dislipidemia.

Respecto a los estudios que correlacionan el control glicémico con la infección por Ad-36, se han publicado pocos estudios incluso en adultos. En adultos suizos, se ha informado de una menor frecuencia de DM2 y una mejor

## ARTÍCULO ORIGINAL

sensibilidad a la insulina, especialmente en mujeres<sup>20</sup>. Los autores describieron que la tolerancia normal a la glucosa era más frecuente en el grupo seropositivo que en el grupo seronegativo. Del mismo modo, en estudio que comparó índices de adiposidad y control glicémico en adultos previamente infectados con Ad-36 versus no afectados mostró una mayor adiposidad y una atenuación del deterioro del control glicémico en el grupo seropositivo<sup>20</sup>.

En la población infantil, la evidencia es más limitada. Se ha demostrado una asociación con un aumento en los lípidos séricos y la leptina, junto con una extraña disminución de la adiponectina<sup>26</sup>. En nuestro estudio, encontramos una relación entre la seropositividad al Ad-36 con menor insulina y HOMA-IR con un menor riesgo de RI, sin embargo, este cambio no tuvo impacto sobre la glicemia. El impacto de la seropositividad contra el Ad-36 sobre la glicemia en niños fue evaluada en población brasileña y mexicana donde tampoco se observó un impacto<sup>21,22</sup>; sin embargo, cabe destacar que alteraciones de la glicemia rara vez se observan durante la infancia, pues se presentan una vez que los mecanismos compensatorios de sensibilidad y secreción de insulina no son suficientes para mantener un estado euglicémico<sup>27</sup>.

Es probable que los efectos adipogénicos del virus aún no se hayan producido en los niños, aunque esto también puede deberse a la baja seropositividad en la población de estudio, acompañado de la presencia de una alta prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico. Por lo tanto, se requieren estudios que consideren un mayor tamaño de muestra para comprender el efecto de la infección por Ad-36 en esta población. Por otro lado, la alta prevalencia de obesidad en la población podría estar enmascarando el efecto del virus en el riesgo de obesidad.

### Agradecimientos

*Agradecemos a todos los participantes que contribuyeron voluntariamente a esta investigación. Esta investigación fue financiada por subvenciones del “Fondo de Investigación UNETE (UNT15-004) del Convenio de Desempeño Regional, UFRO 1301, Universidad de La Frontera” y la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED #2021-04).*

### Referencias

- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. Oct 2005; 366(9492): 1197-1209. doi:10.1016/S0140-6736(05)67483-1
- Bridger T. Childhood obesity and cardiovascular disease. *Paediatr Child Health*. 2009 Mar; 14(3): 177-182.
- Lobstein T, Baur L, Uauy R, TaskForce IIO. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*. 2004 May; 5(Suppl 1): 4-104. doi:10.1111/j.1467-789X.2004.00133.x
- JUNAEB Mapa Nutricional. Accessed 2 March, 2020. www.junaeb.cl
- Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, Goran MI, Sell SM. The etiology of obesity: Relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. *Am J Med*. Aug 1998; 105(2): 145-150.
- Dhurandhar NV. Infectobesity: obesity of infectious origin. *J Nutr*. 2001 Oct; 131(10): 2794S-2797S. doi:10.1093/jn/131.10.2794S
- Akheruzzaman M, Hegde V, Dhurandhar NV. Twenty-five years of research about adipogenic adenoviruses: A systematic review. *Obes Rev*. 2019; 20(4): 499-509. doi:10.1111/obr.12808
- Cancelier ACL, Rezin GT, Fernandes J, et al. Adenovirus-36 as one of the causes of obesity: The review of the pathophysiology. *Nutr Res*. 2021 Feb; 86: 60-67. doi:10.1016/j.nutres.2020.12.004
- Lynch JP, Fishbein M, Echavarría M. Adenovirus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Aug; 32(4): 494-511. doi:10.1055/s-0031-1283287
- Marjani A, Khatami A, Saadati H, et al. Association of adenovirus 36 infection and obesity; An updated meta-analysis of community-based studies. *Rev Med Virol*. 2022; 32(1): e2255. doi:10.1002/rmv.2255
- Sapunar J, Fonseca L, Molina V, et al. Adenovirus 36 seropositivity is related to obesity risk, glycemic control, and leptin levels in Chilean subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2020; 44(1): 159-166. doi:10.1038/s41366-019-0321-4
- Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics*. 1987 Jan; 79(1): 1-25.
- Barja S, Arnaiz P, Domínguez A, et al. Normal plasma insulin and HOMA values among Chilean children and adolescents. *Rev Med Chil*. 2011 Nov; 139(11): 1435-43. doi:S0034-98872011001100007
- Sapunar J, Aguilar-Farías N, Navarro J, et al. High prevalence of dyslipidemia and high atherogenic index of plasma in children and adolescents. *Rev Med Chil*. 2018 Dec; 146(10): 1112-1122. doi:10.4067/S0034-98872018001001112
- Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: A growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011 Sep; 12(11): 722-734. doi:10.1038/nrm3198
- Lee JE, Schmidt H, Lai B, Ge K. Transcriptional and Epigenomic Regulation of Adipogenesis. *Mol Cell Biol*. 2019; 39(11): e00601-18. doi: 10.1128/MCB.00601-18
- Vangipuram SD, Sheele J, Atkinson RL, Holland TC, Dhurandhar NV. A human adenovirus enhances preadipocyte differentiation. *Obes Res*. 2004 May; 12(5): 770-777. doi:10.1038/oby.2004.93
- Karamese M, Altöparlak U, Turgut A, Aydogdu S, Karamese SA. The relationship between adenovirus-36 seropositivity, obesity and metabolic profile in Turkish children and adults. *Epidemiol Infect*. 2015 Dec; 143(16): 3550-3556. doi:10.1017/S0950268815000679
- Na HN, Hong YM, Kim J, Kim HK, Jo I, Nam JH. Association between human adenovirus-36 and lipid disorders in Korean schoolchildren. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Jan; 34(1): 89-93. doi:10.1038/ijo.2009.207
- Almgren M, Atkinson R, He J, et al. Adenovirus-36 is associated with obesity in children and adults in Sweden as determined by rapid ELISA. *PLoS One*. 2012; 7(7): e41652. doi:10.1371/journal.pone.0041652
- Cancelier ACL, V Dhurandhar N, Peddibhotla S, et al. Adenovirus 36 infection and daycare starting age are associated with adiposity in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2021; 97(4): 420-425. doi:10.1016/j.jpeds.2020.08.002
- Parra-Rojas I, Del Moral-Hernández O, Salgado-Bernabé AB, Guzmán-Guzmán IP, Salgado-Goytia L, Muñoz-Valle JF. Adenovirus-36 seropositivity and its relation with obesity and metabolic profile in children. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013: 463194. doi:10.1155/2013/463194
- Broderick MP, Hansen CJ, Irvine M, et al. Adenovirus 36 seropositivity is strongly associated with race and gender, but not obesity, among US military personnel. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Feb; 34(2): 302-308. doi:10.1038/ijo.2009.224
- Na HN, Kim J, Lee HS, et al. Association of human adenovirus-36 in overweight Korean adults. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Feb; 36(2): 281-285. doi:10.1038/ijo.2011.102
- Zhou Y, Pan Q, Wang X, Zhang L, Xiao F, Guo L. The relationship between human adenovirus 36 and obesity in Chinese Han population. *Biosci Rep*. 2018; 38(4). doi:10.1042/BSR20180553
- Kocazeybek B, Dinc HO, Ergin S, et al. Evaluation of Adenovirus-36 (Ad-36) antibody seropositivity and adipokine levels in obese children. *Microb Pathog*. 2017 Jul; 108: 27-31. doi:10.1016/j.micpath.2017.04.034
- Al-Beltagi M, Bediwy AS, Saeed NK. Insulin-resistance in paediatric age: Its magnitude and implications. *World J Diabetes*. 2022 Apr 15; 13(4): 282-307. doi:10.4239/wjcd.v13.i4.282

## Cetoacidosis diabética como debut de diabetes mellitus inmunomediada en paciente en tratamiento con inhibidores de checkpoint

Gabriela Meneses J.<sup>1\*</sup>, Victoria Novik A.<sup>2</sup>, Daniela Navarrete M.<sup>3</sup>, Alejandro Acevedo G.<sup>4</sup>

### *Diabetic ketoacidosis as debut of immune-mediated diabetes mellitus in a patient in treatment with immune checkpoint inhibitors*

**Resumen:** Los inhibidores de checkpoint (ICP) son anticuerpos usados en inmunoterapia contra el cáncer. Uno de sus blancos de acción es el receptor de muerte celular programada-1 (PD-1), el cual es importante para mantener la tolerancia inmunitaria. Sin embargo, este mecanismo se asocia a riesgo de eventos adversos relacionados a la inmunidad que pueden afectar a múltiples órganos incluyendo el sistema endocrino. Se describe el caso inhabitual de un paciente que a los 18 meses de terapia con ICP debutó con cetoacidosis diabética (CAD).

**Palabras clave:** Cetoacidosis diabética; Diabetes mellitus inmunomediada; Endocrinopatías; Inhibidores checkpoint.

**Abstract:** Immune checkpoint inhibitors consist in antibodies used in immunotherapy against cancer. One of their targets is the programmed cell death-1 (PD-1) receptor, which is important in maintaining self-tolerance. However, this mechanism is associated with a risk for immune-related adverse events potentially affecting multiple organs, including the endocrine system. We describe the unusual case of a patient who, after 18 months of treatment with an immune checkpoint inhibitor, debuted with diabetic ketoacidosis.

**Keywords:** Diabetic ketoacidosis; Endocrinopathies; Immune checkpoint inhibitors; Immune mediated diabetes.

### Introducción

La inmunoterapia con inhibidores de checkpoint (ICP) consiste en anticuerpos monoclonales que desinhiben a los Linfocitos T CD4+ bloqueando su punto de control, potenciando la actividad de éstos contra las células tumorales<sup>1</sup>. Han mejorado el pronóstico de pacientes con neoplasias avanzadas. Sin embargo, existe el potencial de desarrollar efectos adversos relacionados a la inmunidad, que pueden afectar a prácticamente todos los órganos, incluyendo endocrinopatías infrecuentes, pero potencialmente graves<sup>2</sup>. Como también manifestaciones cutáneas (vitiligo y psoriasis), gastrointestinales (enterocolitis, pancreatitis, enfermedad celiaca), pulmonares (neumonitis, derrame pleural), del sistema nervioso (neuropatía periférica, meningitis aséptica, síndrome de Guillain-Barré, encefalopatía), hepáticas

1. Medicina Interna. Universidad de Valparaíso, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar.

2. Endocrinóloga y Diabetóloga. Facultad de Medicina UNAB sede Viña del Mar y Universidad de Valparaíso.

3. Endocrinóloga. Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar.

4. Oncólogo Oncocentro, Centro médico Oncocentro, Viña del Mar.

\*Correspondencia:

Gabriela Natalia Meneses Jarpa

gaby.mj@gmail.com

Becada Medicina Interna, Hospital Naval Almirante Nef, Universidad de Valparaíso. Viña del Mar, Chile.

*Conflicto de interés: no existe conflicto de intereses en este manuscrito.*

*Fuentes de financiamiento: recursos propios, no hubo apoyo financiero.*

Recibido: 31-05-2023.

Aceptado: 10-08-2023.

## ARTÍCULO ORIGINAL

(hepatitis), renales (glomerulonefritis), hematológicas (anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia), del sistema músculo-esquelético (artritis, dermatomiositis), cardíacas (pericarditis, cardiomiopatía) y oculares (uveítis, conjuntivitis, blefaritis)<sup>3</sup>.

Se describe el caso inhabitual de un paciente que a los 18 meses de terapia con ICP debutó con cetoacidosis diabética (CAD), además de presentar en el transcurso de su terapia, otras endocrinopatías.

### Presentación del caso clínico

Hombre de 58 años a quien en mayo del 2019 se le diagnosticó melanoma del muslo derecho etapa IIIb, irreseccable. No tenía antecedente de enfermedades autoinmunes. En agosto del 2019 inició su participación voluntaria en un estudio fase 3, que incluyó terapia con pembrolizumab. Al mes siguiente tuvo aparición de vitiligo en dorso de las manos, tórax, cara, cuello, cuero cabelludo, región inguinal y axilas.

A los 8 meses de tratamiento se diagnosticó hipotiroidismo subclínico con una hormona tiroestimulante (TSH) de 7,41 uIU/dL (VN 0,35-4,94), triyodotironina (T3) 1 ng/mL (VN: 0,58-1,59) y tiroxina libre (T4L) 0,93 ug/dL (VN: 0,9-2,3). Los anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea y antitiroglobulinas resultaron negativos.

En julio del 2020, presentó compromiso del estado general y mialgias. La medición de cortisol plasmático matutino fue de 0 nmol/L y la hormona adenocorticotrópica (ACTH) menor de 0,5 pg/mL, con nivel de testosterona total normal (8,25 nmol/L), diagnosticándose insuficiencia suprarrenal central. Se inició hidrocortisona en dosis de 30 mg al día, con buena respuesta.

Exámenes de control de octubre del 2020 revelaron TSH elevada (23,61 uIU/dL) con T3 y T4 bajas (0,44 y 3,44 respectivamente), por lo que se inició levotiroxina en dosis de 700 µg a la semana.

En febrero del 2021, a los 18 meses de inmunoterapia, presentó astenia, vómitos y polidipsia. Exámenes de laboratorio demostraron hiperglicemia (476 mg/dL) y cetonemia, se diagnosticó CAD que requirió hospitalización e inicio de insulinoterapia. Los marcadores inmunológicos de diabetes: anticuerpo antidescarboxilasa del ácido glutámico (GAD), anticuerpo anti-tirosin fosfatasa (IA-2), anticuerpo anti-insulina (IAA), anticuerpo anti células beta (ICA) y el auto anticuerpo transportador del zinc (ZnT8) resultaron todos negativos. También se midieron niveles de péptido C, resultando menor de 0,1 ng/mL (VN 0,9-7,1).

A la fecha, el paciente ha completado 53 ciclos de inmunoterapia, y mantiene tratamiento con análogos de insulina en esquema intensificado para su diabetes. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) de abril del 2022 fue de 11,3%.

En cuanto a su patología oncológica, se controla periódicamente con tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis, y se ha demostrado una respuesta parcial al tratamiento.

### Discusión

El melanoma es la patología con mayor asociación a endocrinopatías por ICP<sup>4</sup>. Los inhibidores de proteína de muerte

celular programada (PD-1) como pembrolizumab, tienen mayor incidencia de disfunción tiroidea, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis indolora<sup>5</sup>. A diferencia de otros efectos adversos asociados a la inmunidad, las endocrinopatías suelen ser permanentes y requieren tratamiento de por vida, por lo que se sugiere evaluación por especialista en todos estos pacientes<sup>6</sup>.

La incidencia de insuficiencia suprarrenal con pembrolizumab es menor al 1% y sus síntomas son inespecíficos, incluyendo: náuseas, fatiga, anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso e hipotensión. Niveles de cortisol sérico matinal y ACTH bajos sugieren insuficiencia suprarrenal secundaria. Se recomienda realizar estudio rutinario del eje hipofisario previo a cada dosis de inmunoterapia<sup>5</sup>.

El uso de PD-1 también se asocia a diabetes mellitus, con un 0,4% de incidencia de casos con pembrolizumab<sup>5</sup>. Es causada por la destrucción de células beta por células T auto reactivas<sup>7</sup>. La forma de presentación suele ser la CAD y debuta entre semanas a meses tras el inicio de la terapia. Los síntomas habituales consisten en poliuria, polidipsia, fatiga, pérdida de peso y deshidratación<sup>4</sup>. Nuestro paciente debutó 18 meses después del inicio de ICP. Los niveles de péptido C en estos pacientes son bajos o indetectables, al igual que nuestro paciente, y sólo en la mitad de los casos se detectan anticuerpos positivos<sup>2</sup>. La destrucción de células beta inducida por ICP es irreversible, y el tratamiento consiste en insulinoterapia.

Los pacientes que presentan una enfermedad autoinmune previo al inicio de ICP, o una enfermedad inmunomediada durante o incluso posterior a su uso, tienen mayor riesgo de desarrollar otra enfermedad autoinmune<sup>7</sup>. Por lo que se sugiere seguimiento estrecho de estos casos; algunos autores proponen realizar mediciones rutinarias de HbA1c y glicemia previo al inicio de tratamiento y durante su uso<sup>7</sup>, además de educar a los pacientes en cuanto a la aparición de síntomas de diabetes y otras endocrinopatías.

Este paciente presentó 3 complicaciones endocrinológicas que incluso requirieron suspensión de inmunoterapia por periodos. En lo que respecta al reinicio de ICP luego de uno o más eventos adversos, no existen recomendaciones específicas, por lo que se sugiere valorar los riesgos versus beneficios de cada caso, considerando alternativas terapéuticas y la severidad de otro potencial efecto adverso<sup>8</sup>.

Cabe señalar que la tasa de respuesta a tratamiento en los pacientes con melanoma parece ser mayor en aquellos que desarrollan eventos adversos relacionados a la inmunidad<sup>9</sup>. Un análisis demostró que pacientes con melanoma avanzado en tratamiento con PD-1 que presentaron eventos adversos asociados a la inmunidad grado 3 o mayor, tuvieron mejores resultados incluyendo tasa de supervivencia, comparando con pacientes que no desarrollaron ningún evento adverso<sup>10</sup>. Estos resultados sugieren que existen factores específicos del huésped que pudieran impactar en la habilidad de los pacientes de montar una respuesta inmune sistémica con estas terapias.

La glicemia de este paciente no fue en alza con el tiempo, sino que su debut fue agudo. El diagnóstico diferencial podría

haber sido insuficiencia suprarrenal que ya presentaba, por lo que fue una decisión acertada solicitar glicemia en sus exámenes de control.

### Conclusiones

La diabetes mellitus inmunomediada por terapia anti-PD-1 es un efecto adverso raro, pero potencialmente fatal. Debido a que se espera mayor uso de inmunoterapia en los años venideros, se debe estar al tanto del espectro de toxicidad de éstos y tomar una estrategia que incluya: prevención (según una evaluación inicial), detección precoz de eventos adversos manteniendo un alto índice de sospecha, tratamiento adecuado con derivación oportuna a especialistas considerando la suspensión de ICP temporal o definitiva en casos determinados, y monitorización cercana de los pacientes a quienes siempre se debe informar respecto de los potenciales efectos adversos.

### Referencias

1. Boussiotis VA. *Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway*, *New England Journal of Medicine*, 2016; 375(18): 1767-1778.
2. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. *Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Oncol*. 2018; 4(2): 173-182.
3. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, Cauquil C, Chanson P, Collins M, Durrbach A, Ederhy S, Feuillet S, François H, Lazarovici J, Le Pavec J, De Martin E, Mateus C, Michot JM, Samuel D, Soria JC, Robert C, Eggermont A, Marabelle A. *Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper*. *Ann Oncol*. 2016 Apr; 27(4): 559-574.
4. Al Ashi SI, Thapa B, Flores M, et al. *Endocrine toxicity and outcomes in patients with metastatic malignancies treated with immune checkpoint inhibitors*. *J Endocr Soc*. 2021; 5(8): 1-15.
5. Jeroen de Filette, Corina Emilia Andreescu, Filip Cools, Bert Bravenboer, Brigitte Velkeniers. *A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors*, *Hormone and Metabolic Research*, 2019; 51(03): 145-156.
6. Marin-Acevedo J, Chirila R, Dronca R. *Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities*, *Mayo Clin Proc*. 2019; 94(7): 1321-1329.
7. Katrien Clotman, Katleen Janssens, Pol Specenier, Ilse Weets, Christophe E M De Block, *Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus*, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018; 103(9): 3144-3154.
8. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, Cengizalp G, Vozy A, Laparra A, Varga A, Hollebecque A, Champiat S, Marabelle A, Massard C, Lambotte O. *Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients with Cancer*. *JAMA Oncol*. 2019 Sep 1; 5(9): 1310-1317.
9. Bastacky ML, Wang H, Fortman D, Rahman Z, Mascara GP, Brenner T, Najjar YG, Luke JJ, Kirkwood JM, Zarour HM, Davar D. *Immune-Related Adverse Events in PD-1 Treated Melanoma and Impact Upon Anti-Tumor Efficacy: A Real-World Analysis*. *Front Oncol*. 2021 Nov 26; 11: 749064.
10. Suo A, Chan Y, Beaulieu C, Kong S, Cheung WY, Monzon JG, Smylie M, Walker J, Morris D, Cheng T. *Anti-PD1-Induced Immune-Related Adverse Events and Survival Outcomes in Advanced Melanoma*. *Oncologist*. 2020 May; 25(5): 438-446.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Microcarcinoma papilar de tiroides: Vigilancia activa. Revisión de la bibliografía

Ulises Parada<sup>\*</sup>, Valentina Elicegu<sup>2</sup>, Carolina Guarneri<sup>1</sup>, Gabriela Mintegu<sup>3</sup>, Rubens Neirotti<sup>1</sup>.

## *Papillary thyroid microcarcinoma: Active surveillance. Literature review*

**Resumen:** El cáncer de tiroides ha aumentado en incidencia, sin embargo, la mortalidad se mantiene estable. Muchas de estas lesiones son a expensas de un microcarcinoma papilar de tiroides definido por la OMS como aquel carcinoma papilar de tiroides que en su diámetro máximo no sobrepasa los 10 mm. El avance de la imagenología sobre todo la ecografía de alta resolución y el hallazgo en pieza de anatomía patológica por lesiones benignas son las principales causas del aumento en el diagnóstico de esta entidad. La vigilancia activa surge entonces como alternativa de manejo para pacientes portadores de microcarcinoma papilar con bajo riesgo de progresión, obteniendo resultados oncológicos comparables. Independiente de su tratamiento el pronóstico de estos pacientes es excelente con sobrevida cercana al 100% en 10 años. A pesar de lo dicho la morbilidad de las distintas opciones terapéuticas es muy distinta. Será fundamental buscar elementos clínicos y paraclínicos que permitan tomar una decisión práctica, con el fin de determinar qué pacientes con microcarcinomas papilares que podrán entrar en un protocolo de vigilancia activa. Esta revisión pretende examinar la bibliografía publicada al respecto como alternativa de manejo, y su eventual aplicación en Uruguay.

**Palabras clave:** Microcarcinoma papilar de tiroides; Vigilancia activa.

1. Cirujano. Círculo Católico de Obreros del Uruguay. Montevideo, Uruguay.
2. Residente. Cirugía Círculo Católico de Obreros del Uruguay. Montevideo, Uruguay.
3. Endocrinología y Metabolismo. Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

\*Correspondencia:  
Ulises Parada  
ulisesparada@montevideo.com.uy

**Abstract:** Thyroid cancer has increased in incidence; however, mortality remains stable. Many of these lesions are at the expense of papillary thyroid microcarcinoma defined by the WHO as papillary thyroid carcinoma that in its maximum diameter does not exceed 10 mm. The advance of imaging, especially high-resolution ultrasound and the finding of benign lesions in pathological anatomy specimens are the main causes of the increase in the diagnosis of this entity. Active surveillance arises then as a management alternative for patients with papillary microcarcinoma with low risk of progression, obtaining comparable oncologic results. Regardless of their treatment, the prognosis of these patients is excellent with a survival rate close to 100% in 10 years. In spite of what has been said, the morbidity of the different therapeutic options is very different. It will be essential to look for clinical and paraclinical elements that will allow making a practical decision, in order to determine which patients with papillary microcarcinomas will be able to enter an active surveillance protocol. This review aims to examine the literature published on this subject as a management alternative, and its eventual application in Uruguay.

**Keywords:** Active surveillance; Micro papillary carcinoma of the thyroid.

Recibido: 20-06-2023.  
Aceptado: 21-08-2023.

## Introducción

El cáncer de tiroides ha aumentado en incidencia, sin embargo, la mortalidad se mantiene estable<sup>1,2</sup>. Muchas de estas lesiones son a expensas de un microcarcinoma papilar de tiroides (MCP), definido por la OMS como aquel carcinoma papilar de tiroides que en su diámetro máximo no sobrepasa los 10 mm<sup>3</sup>. Esta definición no toma en cuenta si se trata de tumores con compromiso locorregional, presencia de adenopatías, o metástasis a distancia.

La mayoría de los casos se presenta como un hallazgo incidental, tanto en pruebas diagnósticas por imagen o en los estudios anatomopatológicos de piezas quirúrgicas, llevados a cabo por indicación diferente a esta patología. En nuestro país, Mintegui et al.<sup>4</sup> objetiva una incidencia de 4,2 casos al año de MCP, con tendencia al aumento en los últimos 40 años.

Se destaca que en un mismo término MCP se engloban 2 formas de presentación totalmente diferentes. Por un lado, al MCP indolente que no evoluciona al aumento de tamaño, ni progresión tumoral y por otro menos frecuentemente, al que se comporta de una manera más agresiva.

Estos tumores, han tenido a lo largo de la historia cambios en su tratamiento, que iban desde la tiroidectomía total con o sin vaciamientos linfáticos, yodo 131 complementario, a tratamientos menos agresivos como lobectomías.

La vigilancia activa (VA) surge como alternativa de manejo para grupos de bajo riesgo de progresión, con resultados oncológicos comparables. Consiste en aplicar por largo plazo, modalidades de diagnóstico periódicos y regulares, para evaluar los cambios en el estado de la enfermedad sin tratamiento hasta que la progresión de la misma resulte clínicamente evidente.

Independiente de su tratamiento el pronóstico de estos pacientes es excelente con sobrevida cercana al 100% en 10 años<sup>5</sup>. A pesar de lo dicho la morbilidad de las distintas opciones terapéuticas es muy distinta lo cual desarrollaremos a lo largo del texto. Esta revisión pretende examinar la bibliografía publicada acerca de la VA como alternativa de manejo, y su eventual aplicación en Uruguay.

## Importancia del tema

El avance de la imagenología sobre todo la ecografía de alta resolución y el hallazgo en pieza de anatomía patológica por lesiones benignas son las principales causas del aumento en el diagnóstico del MCP<sup>1</sup>.

La realización de cirugía "innecesaria" aumenta la morbilidad. Las complicaciones no son frecuentes en centros especializados, con un número alto de pacientes. La lesión recurrencial, e hipoparatiroidismo definitivo ocurre en solo el 1%<sup>6</sup>. Sin embargo, en lugares donde la cirugía tiroidea es realizada no sólo por cirujanos dedicados a esta patología, (como podría ser el caso de algunos sectores de nuestro país) estas incidencias aumentan, alcanzando cifras de 5% en lesiones recurrenciales, y 20% en hipoparatiroidismo definitivo<sup>4</sup>.

El diagnóstico de MCP constituye un problema terapéutico que no termina con el estudio anatomopatológico, como sucede con el nódulo tiroideo mayor al centímetro. Si bien en

el MCP la malignidad está determinada, el problema radica en diferenciar cuál será el que progresará y cuál no tendrá cambios o incluso desaparecerá.

En 1993, Miyauchi propuso observar, a pacientes de bajo riesgo (ampliaremos más adelante en el texto acerca de este importante concepto) en el Hospital de Kuma Japón. Este programa de observación sin cirugía llegó más tarde a denominarse "vigilancia activa". En 1995, el Instituto del Cáncer Hospital (CIH; Tokio) también inició un programa de seguimiento, para pacientes de bajo riesgo. Ambas instituciones han publicado datos prometedores utilizando grandes series de pacientes<sup>7</sup>.

Será fundamental buscar elementos clínicos y paraclínicos que permitan tomar una decisión práctica, con el fin de determinar qué pacientes con MCP podrán entrar en un protocolo de VA. Esto no implica bajo ningún concepto influir negativamente en la sobrevida de los pacientes sino todo lo contrario, disminuyendo los riesgos de la cirugía en MCP. Es conocido por estudios epidemiológicos que en su enorme mayoría no progresaron bajo seguimiento, y solo un 10 a 15% lo hará en los primeros 5 años<sup>8,9</sup>.

## Diagnóstico y su marco actual

El MCP de tiroides en su mayoría se presenta de manera asintomática, detectados incidentalmente por imágenes ecográficas sospechosas y confirmados por la citología<sup>1</sup>. Solo un pequeño porcentaje presentan síntomas como disfonía, adenopatías palpables y más raro aún, elementos de diseminación a distancia.

Es importante indagar factores de riesgo como la historia familiar de cáncer de tiroides, y antecedentes de irradiación de cuello.

La presencia de síntomas es un pilar diagnóstico, además define la conducta y establece un pronóstico. Los pacientes con MCP sintomático con metástasis en ganglios linfáticos y/o el grupo con parálisis de cuerdas vocales mostraron una recurrencia del 30% y una tasa de 74,1% de supervivencia a los 10 años, mientras que las MCP asintomáticos presentaron tasas correspondientes al 3% de recidiva y el 100% sobrevida, respectivamente<sup>9</sup>. La ecografía es un estudio técnico dependiente, inocuo, accesible que permite ver lesiones de hasta 2-3 mm tiene sensibilidad y especificidad cercana al 100% para la detección de nódulos tiroideos<sup>1,10</sup>. La clasificación se hace de acuerdo TI RADS determinando el riesgo de malignidad del nódulo que va en una escala de I a VI. Las características que orientan a malignidad son: nódulo único, tamaño, microcalcificaciones, bordes irregulares, pérdida del halo, y presencia de vascularización central. Permite además de valorar la característica de la glándula tiroidea, topografiar el nódulo lo cual va a tener implicancias terapéuticas, así como valorar la presencia de adenopatías.

El avance de la tecnología médica y su fácil accesibilidad hace que aumente la identificación de los nódulos tiroideos en general y particularmente de los subcentimétricos<sup>8,11</sup>.

La ecografía tiroidea no está indicada como método de *screening*, ya que los nódulos tiroideos son frecuentes sin que

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

ello implique necesariamente un tratamiento o tenga alguna implicación clínica. Por el contrario, genera ansiedad tanto en el médico como en el paciente<sup>12</sup>.

En la población mayor a 60 años la prevalencia de nódulos tiroideos es de 50-70% siendo malignos un 5 a 10%<sup>12</sup>.

Frente al hallazgo ecográfico de un nódulo menor o igual a 1 cm. ¿Se debe puncionar?

En los menores de 5 mm las guías de la ATA recomiendan no puncionar por su escasa probabilidad de invasión locorregional y a distancia. Los nódulos entre 5 y 10 mm solo se puncionan si presentan elementos de sospecha ya mencionados (microcalcificaciones, bordes irregulares pérdida del halo, etc.)<sup>13</sup>

La citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF) confirma el diagnóstico de MCP. El sistema Bethesda establece 6 categorías que agrupan lesiones según su potencial de malignidad, donde la categoría VI corresponde a carcinoma, con riesgo de malignidad mayor al 95%<sup>10</sup>.

Elementos que orientan a malignidad en la citología son: formación de papilas, cuerpo de Psammoma, núcleos en ojos de la huérfana Annie y pseudo inclusiones citoplasmáticas. También podemos realizar la punción y citología de adenopatías sospechosas, así como el lavado de la aguja con identificación de tiroglobulina que nos permitan conocer el estatus ganglionar.

En Uruguay, se ha publicado un trabajo que demuestra una sensibilidad de 96% y especificidad de 98% en cuanto a rendimiento diagnóstico histopatológico del nódulo<sup>10</sup>.

### **Historia natural: características MCP**

Miyauchi<sup>7</sup>, plantea como hipótesis que la mayoría MCP no crecen y los que lo hagan, será en forma lenta (meses o incluso años). Este planteo surge de la diferencia entre la incidencia MCP en autopsias y en estudios de cribado y la prevalencia de carcinoma de tiroides (mayor al centímetro) la cual es francamente menor. Especuló, que como solo una minoría crecería, un seguimiento atento, estricto, riguroso podría detectar los MCP que progresaron. La cirugía “de rescate” después de la detección de los signos de progresión de MCP, permitiría controlar el carcinoma sin afectar sobrevida, sabiendo que la cirugía inmediata podría resultar en más daños que beneficios<sup>14</sup>.

Si se piensa al cáncer tiroideo como una enfermedad evolutiva simplemente y siguiendo un razonamiento “lógico” (cualquier cáncer avanzado es por supuesto un pequeño cáncer al principio) los MCP serían en todos los casos enfermedades iniciales de carcinomas papilares, que, al ser diagnosticados en etapas más tempranas, su tratamiento quirúrgico precoz mejoraría su pronóstico. Sin embargo, esto no es aplicable debido a que la enorme mayoría de estos micro tumores no invade y más aún, ni siquiera aumentará de tamaño. Sabiendo esto: ¿sería necesaria entonces la cirugía inmediata a todos los pacientes?, conociendo varios estudios de grandes series que apoyan lo dicho<sup>5,14,15</sup>.

Ahora bien ¿Qué características tienen los MCP que hacen su historia natural tan particular? (Cáncer que no invade y no crece)

En cuanto a su crecimiento se sabe que a medida que

aumentan de tamaño se van encapsulando y se produce cierta fibrosis y esclerosis en el nódulo que van limitando su crecimiento. Saber qué nódulo va crecer e invadir y cuál no cambiará de tamaño, es el gran reto de esta entidad. Hoy en día nos basamos en elementos clínicos, imagenológicos, citológicos y anatomopatológicos e incluso genéticos para definir su conducta. Se estima que la progresión de esta entidad bajo VA se observa entre un 1 a 15% según las series<sup>7</sup>. La no existencia hasta la fecha de un método de certeza evolutiva del MCP da nacimiento a la VA, la cual tiene un rol fundamental identificando pacientes de bajo riesgo, evitando cirugías innecesarias y su morbilidad, sin cambiar la recidiva ni la sobrevida de los pacientes<sup>16</sup>.

### **¿Qué elementos son tenidos en cuenta a la hora de tomar decisiones terapéuticas?**

#### **1. Clínica**

Desde el punto de vista clínico sin lugar a duda la presencia de síntomas como disfonía o adenopatías orienta a una conducta quirúrgica. Debemos recordar cómo se planteó con anterioridad que la mayoría de estos pacientes son asintomáticos. Por tanto, este punto si bien puede ser determinante, son muy pocos los que se presentan sintomáticos, llevando a que impacte poco a la hora de determinar conductas en la mayoría de los MCP.

Otros factores importantes en la toma de decisiones son: edad menor de 40 años (presentan más riesgo de crecimiento) antecedentes personales de irradiación en cabeza y/o cuello, antecedentes familiares de cáncer papilar tiroideo.

#### **2. Imagenología: Ecografía tiroidea**

Como hemos señalado es el método imagenológico por excelencia para diagnóstico, seguimiento del nódulo y guía para punción. El aumento de tamaño, la topografía cercana al trayecto del nervio laríngeo recurrente (NLR) y la presencia de adenopatías sospechosas (que deben ser puncionadas y confirmadas) son elementos a favor de la cirugía. Por el contrario, la presencia de macrocalcificaciones, ausencia de modificaciones en el tamaño, topografía lejana al trayecto del NLR y sin adenopatías estaría a favor de la VA.

Otros métodos diagnósticos que pueden ayudar sobre todo en caso particulares son la tomografía computada y la resonancia nuclear magnética, para identificar la cercanía con NLR y la tráquea. Esta relación es importante ya que no serían los mejores candidatos para iniciar VA debido a que su crecimiento podría conllevar a una cirugía gravadas de mayor morbimortalidad (resección traqueal y/o NRL).

En la figura 1 se muestra a modo esquema como valorar el posible compromiso traqueal según el ángulo formado por el nódulo y la tráquea<sup>5</sup>.

#### **3. Citología (PAAF)**

¿Debe solicitarse a todos los pacientes con nódulos subcentimétricos? Si bien no existe un protocolo único de diagnóstico la recomendación de la ATA<sup>13</sup> sugiere no puncionar nódulos menores o iguales a 5 milímetros. Esta conducta se debe a la muy baja probabilidad de invasión locorregional y a

distancia de dichos nódulos en caso de ser MCP. Sin embargo, los mayores a 5 mm se puncionan en caso de tener sospecha por elementos clínicos e imagenológicos.

Existen elementos en la citología que alejan a la indicación de VA, como la presencia de variantes de mayor riesgo. Estos son: variante de células altas, (ya que se presentan en un porcentaje significativamente mayor de tumores multicéntricos y mayor tamaño tumoral) y esclerosante difusa (por presentar mayor índice de invasión extratiroidea y metástasis ganglionares locoregionales) El principal problema radica en que es difícil la sospecha y diagnóstico confirmatorio únicamente por PAAF<sup>7,17</sup>.

**4. Marcadores moleculares**

Si bien se cree que la respuesta a este problema está en un futuro en marcadores moleculares, actualmente no podemos predecir que MCP aumentará y dará metástasis y cuales no cambiarán, con elevado grado certeza.

De todas formas, es un elemento importante a tener en cuenta en la toma de decisiones en aquellos centros que cuentan con los mismos. Conocemos marcadores asociados a mal pronóstico como Ki-67, mutación de gen BRAF, promotor TERT entre otros. En la actualidad, no se encuentran disponibles en todos los centros y su costo es elevado, con un bajo impacto a nivel de salud pública. Tanto es así que uno de los factores que influyen en el nacimiento de la VA es justamente no contar con marcadores disponibles que puedan predecir con certeza el crecimiento o no del MCP.

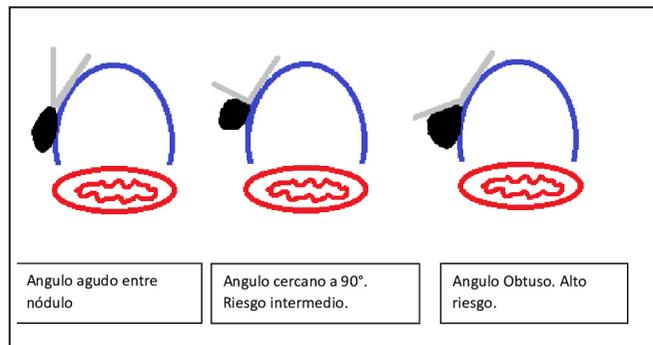


Figura 1: Perfil ideal VA.

**Manejo**

De lo expuesto hasta el momento, podemos decir que la dificultad del manejo y la terapéutica no culmina demostrando la malignidad, sino determinar cuál de esos MCP tendrá potencial para invadir.

El tratamiento será manejado con equipo interdisciplinario con experiencia en patología tiroidea, fundamentalmente individualizado, teniendo en cuenta elementos a favor o en contra de cada opción terapéutica, según las características del paciente, del nódulo, y su evolución<sup>5</sup>.

Las diferentes guías (ATA, JAES)<sup>13,17</sup> en las cuales no nos extenderemos dan lugar al manejo no operatorio bajo VA.

Para entrar en VA se tiene que cumplir con el concepto de MCP de bajo riesgo detallado en tabla 1.

La presencia de signos de progresión, que puede determinar un cambio en la conducta terapéutica frente al microcarcinoma tiroideo son: aumento de tamaño >3 mm o nódulo >12 mm y/o compromiso ganglionar o metástasis a distancia. La presencia de alguno de estos durante la vigilancia activa son elementos que llevan a suspender y optar por una conducta quirúrgica.

La figura 2, esquematiza el manejo de los MCP.

La multicentricidad tumoral y los antecedentes familiares del carcinoma de tiroides no son contraindicaciones para la VA. Se resume en la figura 3 el perfil ideal la misma.

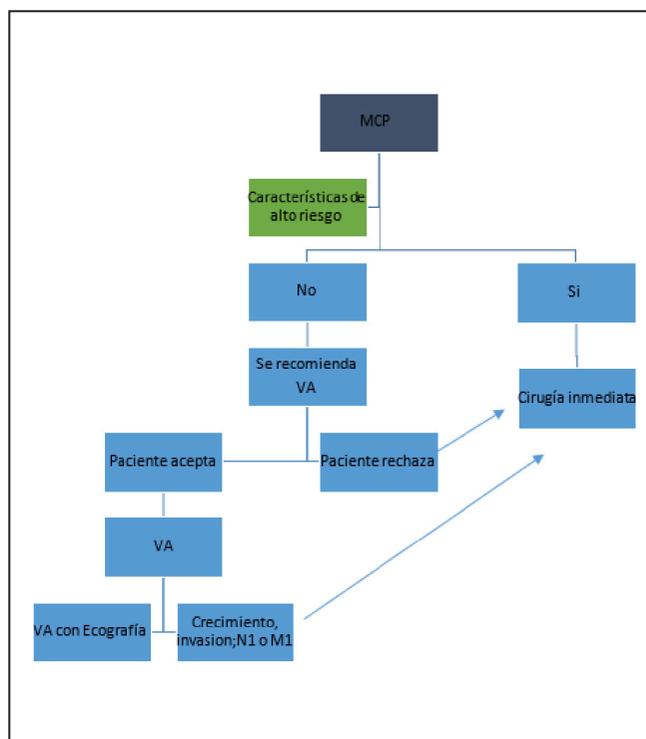


Figura 2: Algoritmo de manejo de MCP.

- Pacientes asintomáticos.
- Mayor de 60 años.
- Sin factores de riesgo previos (antecedentes personales o familiares).
- Tumor alejado de tráquea o NLR.
- Ecografía Doppler color, con poca vascularización y macrocalcificaciones.
- PAAF: Citología tumor bien diferenciado.
- Paciente no cancerofóbico.
- Manejo por equipo interdisciplinario.

Figura 3: Resumen, perfil ideal para plantear VA.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Tabla 1.** Evaluación del riesgo del MCP.

	Alto riesgo	Bajo riesgo
Citología	Células altas, variantes esclerosante difusa	Bien diferenciado (Excepto variantes agresivas)
Elación con NRL y tráquea	Cercano	Alejado
Adenopatías	Si	No
Metástasis a distancia	Si	No
Elemento de progresión	Si	No

### **¿Qué condiciones debemos tener en cuenta para manejar a estos pacientes dando seguridad y confiabilidad?**

#### **1. Equipo interdisciplinario**

Se debe contar con un equipo interdisciplinario dedicado a la patología tiroidea, formado por endocrinología, citología, laboratorio, cirugía general, imagenología, anatomía patológica, medicina nuclear, anestesia.

Los pacientes deben ser discutidos en forma integral abarcando todas las posibilidades diagnósticas y terapéuticas de cada una de las especialidades actuantes.

La VA también genera ansiedad en el médico tratante (responsabilidad, incertidumbre), por lo que el manejo en equipo interdisciplinario es fundamental para disminuirla, dando como resultado una mayor eficacia en la terapéutica.

#### **2. Manejo individualizado**

Cada tratamiento debe ser adaptado al paciente teniendo en cuenta los elementos a favor y en contra de la VA y de la cirugía inmediata (CI).

#### **3. Selección de los pacientes**

Los pacientes de bajo riesgo son los que podrán entrar en un plan de VA. Por el contrario, los pacientes de alto riesgo deben manejarse con CI.

#### **4. Manejo de la información**

La información debe ser lo más objetiva posible, estableciendo los pros y los contras de cada conducta. La comprensión de la

enfermedad ayuda al paciente a calmar la ansiedad y mejora la adherencia al tratamiento.

#### **5. Decisión del paciente**

Es un punto clave. Los pacientes que no pueden tolerar la idea de tener una lesión con potencial invasivo en cierta medida “azaroso” puede que repercuta a tal punto que altere su calidad de vida. Estos pacientes no pueden ser manejados con VA, debido a su cancerofobia. En un artículo realizado en el 2019 en el Hospital de Clínicas de Buenos Aires, Argentina, se valora la VA en pacientes con MCP, fue aceptada solo por un 25% del total<sup>9</sup>.

#### **6. Experto**

Además del manejo en equipo interdisciplinario, cada uno de sus integrantes debe ser especializado en la patología tiroidea. De esta forma se le brinda al paciente una mayor solidez diagnóstica y terapéutica disminuyendo la morbimortalidad.

#### **7. Seguimiento**

Los pacientes que sean seleccionados para VA deben contar con una estructura de seguimiento institucional que facilite la adhesión al mismo, con acceso a la paraclínica y equipo tratante que permitan la rápida toma de decisiones.

Seguimiento clínico, pero sobre todo basado en la ecografía realizada seis meses después del diagnóstico y luego una vez al año<sup>8</sup>.

Si bien no existe un protocolo único, el mismo debe ser adaptado a cada paciente. El resto de exámenes paraclínicos surgirá de la propia evolución del paciente.

## Conclusiones

Los datos apoyan que la vigilancia activa en los microcarcinomas papilar tiroideos de bajo riesgo debe ser la modalidad de gestión de primera línea.

Porque solo un pequeño porcentaje de bajo riesgo progresa (10-15%).

La cirugía de rescate después que se detectan signos de progresión no muestra una recurrencia significativa, ni cambios en la sobrevida.

## Referencias

- Dideban S, Abdollahi A, Meysamie A, Sedghi S, Shahriari M. Thyroid papillary microcarcinoma: Etiology, clinical manifestations, diagnosis, follow-up, histopathology and prognosis. *Iran J Pathol*. invierno de 2016 (citado el 21 de abril de 2023); 11(1): 1-19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26870138/>
- Tunca F, Sormaz İC, İşcan AY, Şenyürek YG. Surgical treatment in papillary thyroid microcarcinoma. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp*. 2018 (citado el 21 de abril de 2023); 52(4): 244-248. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14744/SEMB.2018.45452>
- Moon JH, Kim J-H, Lee EK, Lee KE, Kong SH, Kim YK, et al. Study protocol of multicenter prospective cohort study of active surveillance on papillary thyroid microcarcinoma (MAeSTro). *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018 (citado el 21 de abril de 2023); 33(2): 278. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29947183/>
- Mintegui G, Casamayou F, Arciénega C, Mendoza B, Ronco A. Caracterización de pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides en el Hospital de Clínicas (UDELAR) en los últimos 10 años. *Rev Med Urug (Montev)*. 2021 (citado el 21 de abril de 2023); 37(4). Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-03902021000401204&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-03902021000401204&script=sci_arttext)
- Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, et al. Incidences of unfavorable events in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid by active surveillance versus immediate surgery. *Thyroid*. 2016 (citado el 21 de abril de 2023); 26(1): 150-155. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26426735/>
- López F, García-Cabo P, Fernández-Vañes L, Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Llorente JL. Microcarcinoma papilar de la glándula tiroides: controversias y manejo actuales. *Rev ORL*. 2021 (citado el 21 de abril de 2023); 12(4): 325-340. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2444-79862021000400005](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-79862021000400005)
- Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, Nakayama H, Masaki C, Shindo H, et al. Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma: Consensus statements from the Japan Association of Endocrine Surgery task force on management for papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid*. 2021 (citado el 21 de abril de 2023); 31(2): 183-192. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023426>
- Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, Patel S, et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 (citado el 21 de abril de 2023); 143(10): 015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859191/>
- Smulever A, Pitoia F. Active surveillance in papillary thyroid carcinoma: not easily accepted but possible in Latin America. *Arch Endocrinol Metab*. 2019 (citado el 21 de abril de 2023); 63(5): 462-469. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482955/>
- Guarneri C, Parada U, Fernández L, Taruselli R, Cazabán L. Rendimiento del Sistema Bethesda en el diagnóstico cito-patológico del nódulo tiroideo en un centro universitario (Hospital de clínicas) de Uruguay, diez años de experiencia. *Rev Med Urug (Montev)*. 2022 (citado el 21 de abril de 2023); 38(2). Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-03902022000201207&script=sci\\_arttext&tng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-03902022000201207&script=sci_arttext&tng=es)
- Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson J, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: A systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 (citado el 21 de abril de 2023); 99(8): 2834-2843. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24828487/>
- Burman KD, Wartofsky L. CLINICAL PRACTICE. Thyroid nodules. *N Engl J Med*. 2015 (citado el 21 de abril de 2023); 373(24): 2347-2356. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650154/>
- Haugen BRM, Alejandro EK, Biblia KC, et al. Pautas de manejo de la Asociación Americana de la Tiroides de 2015 para pacientes adultos con nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado: Grupo de trabajo sobre nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado de las pautas de la Asociación Americana de la Tiroides. *Tiroides*. 2016; 26(1): 1-133.
- Molinari E, Campopiano MC, Pieruzzi L, Matrone A, Agate L, Bottici V, et al. Active surveillance in papillary thyroid microcarcinomas is feasible and safe: Experience at a single Italian center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(3): e172-e180. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/31652318>
- Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, Nixon IJ, Angelos P, Williams MD, et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. *Head Neck*. 2018 (citado el 21 de abril de 2023); 40(4): 855-866. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29206325/>
- Oh H-S, Ha J, Kim HI, Kim TH, Kim WG, Lim D-J, et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma: A multi-center cohort study in Korea. *Thyroid*. 2018 (citado el 21 de abril de 2023); 28(12): 1587-1594. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30226447/>
- Takami H, Ito Y, Noguchi H (eds) 2010. Tratamiento del tumor tiroideo. Pautas clínicas japonesas. Springer, Tokio.

## CASO CLÍNICO

# Tiroiditis subaguda posterior a la administración de la vacuna COVID-19. Presentación de tres Casos Clínicos

Alejandra Lanás<sup>1,2\*</sup>, Francisco Cordero<sup>1,2</sup>, Ángela Garrido<sup>3</sup>, Lissel Wes<sup>3</sup>, María Pía Cid<sup>4</sup>, Claudia Cortes<sup>4</sup>.

## Subacute thyroiditis following COVID-19 vaccine administration. Presentation of three Clinical Cases

**Resumen:** La tiroiditis subaguda (TSA) es un trastorno inflamatorio autolimitado de la glándula tiroidea. Es más común en mujeres y se caracteriza por dolor cervical, síntomas inflamatorios sistémicos y disfunción tiroidea. La TSA se ha asociado a una infección viral previa, generalmente respiratoria o enteral. Múltiples virus se han relacionado con TSA. Desde mayo de 2020 se reportaron casos de TSA relacionados con la infección por SARS-CoV-2. Describimos 3 casos de SAT después de la vacuna COVID-19. Dos casos fueron inoculados con vacuna SARS-CoV-2 inactivada (CoronaVac) y uno con vacuna de ARNm Pfizer-BioNTech. Los síntomas clínicos comenzaron pocas semanas después de la inoculación. Presentaron dolor cervical anterior, fiebre, astenia y tirotoxicosis transitoria. En todos los casos la evolución fue favorable. Hasta donde sabemos, estos son los primeros casos de SAT posteriores a la vacuna COVID-19 descritos en Chile. Palabras clave: COVID-19; Tiroiditis; Tiroiditis subaguda.

1. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.
2. Clínica Dávila. Santiago, Chile.
3. Hospital Barros Luco. Universidad de Santiago. Santiago, Chile.
4. Hospital Clínico San Borja Arriarán y Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

**Abstract:** Subacute thyroiditis (SAT) is a self-limited inflammatory disorder of the thyroid gland. The disease is more common in women and is characterized by neck pain, systemic symptoms, and thyroid dysfunction. SAT It has been associated with viral, respiratory or enteral infection. Multiple viruses had been related to SAT. Since May 2020, cases of SAT related to SARS-CoV-2 infection were reported. We describe 3 cases of SAT following COVID-19 vaccine. Two cases were inoculated with inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) and one with mRNA vaccine Pfizer-BioNTech. The clinical symptoms began few weeks after inoculation. They presented with neck pain, fever, general malaise and transient thyrotoxicosis. All cases recovered spontaneously. To our knowledge, these are the first cases of SAT following COVID-19 vaccine described in Chile. Keywords: COVID-19; Subacute thyroiditis; Thyroiditis.

\*Correspondencia:  
Alejandra Lanás  
alanas@hcuch.cl

### Introducción

La tiroiditis subaguda (TSA), también llamada tiroiditis granulomatosa o tiroiditis de Quervain, es un trastorno inflamatorio autolimitado de la glándula tiroidea<sup>1,2</sup>. Esta patología es más común en mujeres y se caracteriza por dolor cervical, fiebre, astenia y disfunción tiroidea<sup>1,2</sup>. Comienza con una fase de tirotoxicosis inicial, debido a la liberación de hormona tiroidea preformada de las células foliculares tiroideas dañadas, seguida de una fase hipotiroidea que suele durar entre uno a tres meses<sup>2</sup>. La mayoría de los pacientes regresan al eutiroidismo espontáneamente y la recurrencia es rara<sup>3</sup>.

Recibido: 12-07-2023.  
Aceptado: 17-08-2023.

El diagnóstico de TSA generalmente se basa en el cuadro clínicos; no obstante, los exámenes de laboratorio y las imágenes tienen un rol en apoyar el diagnóstico. En la fase aguda, son comunes la elevación de la velocidad de eritrosedimentación (VHS), la proteína C reactiva (PCR) y el recuento de glóbulos blancos elevados. Los anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb) están ausentes. Durante la fase inicial, la captación de yodo se encuentra reducida o ausente, mientras que la ecografía tiroidea muestra áreas hipoeoicas asociadas con una vascularización baja<sup>1,2</sup>.

La TSA se ha asociado a la presencia de una infección viral previa<sup>4</sup>. Se han descrito múltiples virus implicados. Los más frecuentemente relacionados son influenza, adenovirus, coxsackie, Epstein-Barr y citomegalovirus<sup>4</sup>. Se cree que la respuesta inmune celular puede jugar un papel importante en la patogénesis de esta condición<sup>5</sup>.

En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) como una pandemia. El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus<sup>2</sup> (SARS-CoV-2), es causado por, un virus de ARN que pertenece a la familia coronaviridae<sup>6</sup>. Diversas anomalías tiroideas se han relacionado con la COVID-19<sup>7</sup>. En mayo de 2020 se notificó el primer caso de TSA relacionado con la infección por SARS-CoV-2<sup>8</sup>. En los meses siguientes se notificaron nuevos casos de TSA posterior a COVID-19<sup>9,10</sup>. En los casos descritos el cuadro clínico característico de hipersensibilidad tiroidea y tirotoxicosis, aparecieron pocas semanas después del inicio de los síntomas respiratorios. Aunque no se puede asegurar la causalidad, el patrón temporal sugirió un vínculo causal entre la infección por SARS-CoV-2 y TSA.

Desde febrero de 2021 se realizó en Chile una campaña nacional de vacunación para prevenir el COVID-19<sup>11</sup>. El programa nacional de vacunación inicialmente incluía las vacunas CoronaVac y BNT162b2, posteriormente se agregaron las vacunas ChAdOx1 nCoV-19 y Ad5-nCoV recombinante. En agosto de 2021, momento el cual observamos estos casos, se habían administrado 24,8 millones de dosis de vacunas, lo que corresponde al 80% de la población objetivo efectivamente inmunizada. El 78% de las vacunas recibidas en esquemas completos son con la vacuna CoronaVac<sup>12</sup>.

## **Presentamos tres casos clínicos de SAT tras la vacunación contra el COVID-19**

### Casos Clínicos

#### **Caso 1**

Mujer de 36 años, previamente sana. Consultó tres semanas después de la primera dosis de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (CoronaVac) con dolor cervical intenso, fiebre y palpitations. En el examen físico estaba taquicárdica y presentaba dolor a la palpación tiroidea. Dentro de los exámenes destaca TSH suprimida con T4 libre y T3 elevadas (Tabla 1). La PCR estaba elevada y el recuento de leucocitos era normal. Los anticuerpos anti tiroperoxidasa (TPOAb) y antireceptor de TSH (TRAb) fueron negativos. La ecografía tiroidea mostró múltiples áreas hipoeoicas difusas. La captación tiroidea de yodo radiactivo fue del 0,6% a las 24 horas (normal 7-26%). Se

diagnosticó TSA y se indicó antiinflamatorios no esteroidales. La paciente presenta escasa respuesta por lo cual se indica prednisona, presentado una buena respuesta posterior. Después de cuatro semanas estaba hipotiroidea y se inició levotiroxina debido a los síntomas asociados. Dos meses después se suspende levotiroxina y permanece eutiroidea.

#### **Caso 2**

Varón de 71 años con antecedentes de dislipidemia y nódulo tiroideo. Su último control médico había sido hace 3 meses, estando eutiroideo y presentaba en la ecografía tiroidea un nódulo sospecha. Consulta por dolor cervical intenso irradiado a la mandíbula, asociado a fiebre y astenia. Tres semanas antes había recibido la segunda dosis de CoronaVac. En el examen físico, la tiroides estaba aumentada de tamaño de forma difusa y con sensibilidad difusa. La TSH estaba suprimida con T4I y T3 normales (Tabla 1). TPOAb y TRAb fueron negativos. VHS, PCR estaban elevadas y presentaba leucocitosis. Se diagnosticó TSA y el paciente inició tratamiento sintomático. Ante la escasa respuesta a antiinflamatorios no esteroidales se indica prednisona con buena respuesta, con resolución de los síntomas luego de en 2 días. Dos meses después se encuentra asintomático, con parámetros inflamatorios normales y eutiroideo.

#### **Caso 3**

Mujer de 35 años, sin antecedentes mórbidos, que consulta por cervicalgia, malestar general y mialgias. Cuatro semanas antes había recibido la primera dosis de la vacuna BNT162b2. Al examen físico presentaba temblor de manos y dolor intenso a la palpación tiroidea. En los exámenes de laboratorio, TSH estaba baja con T4 y T3 normales (Tabla 1). TPOAb y TRAb fueron negativos. La PCR estaba elevada y el recuento de glóbulos blancos normal. La ecografía tiroidea mostró múltiples áreas hipoeoicas difusas. La captación tiroidea de yodo radiactivo fue del 0,5% a las 24 horas. Se realizó el diagnóstico de TSA. Se indicó naproxeno con escasa respuesta, por lo que posteriormente se cambió a prednisona. Seis semanas después evoluciona con hipotiroidismo y por sintomatología severa asociada se decide el inicio de levotiroxina.

## **Discusión**

Presentamos tres casos clínicos de TSA posterior a la administración de la vacuna contra el COVID-19. Ninguno de los pacientes tenía disfunción tiroidea previa. Todos los casos cursaron con características clínicas clásicas de TSA, dolor cervical anterior, síntomas inflamatorios sistémicos y tirotoxicosis transitoria, los cuales se iniciaron 3 a 4 semanas después de la inoculación. Los exámenes complementarios apoyaron este diagnóstico.

Desde el comienzo de la pandemia de COVID-19, varios artículos han descrito el impacto de COVID-19 en la tiroides<sup>7,13</sup>. Los coronavirus son virus de ARN. El genoma del SARS-CoV-2 codifica 11 marcos de lectura abiertos (ORF). ORF2 codifica la glicoproteína de la superficie de la espiga, la proteína de entrada viral y el determinante antigénico clave, que se une

## CASO CLÍNICO

**Tabla 1.** Características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico de Tiroiditis Subaguda.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (años)	36	71	35
Sexo	Mujer	Hombre	Mujer
Vacuna	CoronaVac	CoronaVac	BNT162b2
Tiempo de presentación	3 semanas posterior a la primera dosis	3 semanas posterior a segunda dosis	4 semanas posterior a la primera dosis
TSH (mIU/L)	0.03	0.07	0.1
T4L (ng/dL)	2.73	1.22	1.2
PCR (mg/L)	38	14	12.7

TSH= Tirotropina (Normal 0.45-5 mIU/L)

T4L= T4 libre (Normal 0.8-1.6 ng/dL)

PCR= Proteína C reactiva (Normal 0-5 mg/L)

a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) del huésped<sup>14</sup>. ACE2 se encuentra en los neumocitos en las vías respiratorias y también en los órganos endocrinos, incluida la tiroides<sup>13</sup>.

En marzo 2020 se describen el primer caso de TSA post COVID-19. Desde esa fecha hay decenas de casos publicados<sup>8,9,10,13</sup>. En la mayoría de estos casos, los síntomas clínicos de TSA aparecieron unas semanas después del inicio de los síntomas respiratorios. En la mayoría de los casos descritos la asociación se ha hecho en base a la relación temporal y no siempre existe confirmación serológica. Existen pocos casos con confirmación anatómo-patológica y/o partículas virales en el tejido tiroideo<sup>8,9,10,13,15</sup>.

La patogenia de la TSA no se comprende por completo, pero se ha asociado con infecciones virales en individuos genéticamente predispuestos<sup>4</sup>. Los más frecuentemente relacionados son influenza, adenovirus, coxsackie, Epstein-Barr y citomegalovirus<sup>4</sup>. Se presume que la lesión tiroidea es el resultado del reconocimiento cruzado de antígenos virales y de células huésped por parte de células T citotóxicas<sup>5</sup>.

Ha habido informes anteriores que relacionan TSA con la vacuna inactivada contra la influenza<sup>16,17,18</sup>. También hay un informe después de la vacunación contra la hepatitis B<sup>19</sup>. Recientemente se ha informado TSA después de la administración de la vacuna COVID-19<sup>20,21,22,23</sup>. De manera

similar a lo que sucedió en nuestros casos, los pacientes presentaron tirotoxicosis y clínica clásica de TSA poco tiempo después de la administración de la vacuna COVID-19.

En nuestros casos, dos fueron inmunizados con vacuna CoronaVac y uno con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). También en los otros casos recientemente descritos se habían administrado diferentes tipos de vacunas<sup>20,21,22,23</sup>. Esto podría indicar que no es un efecto adverso del tipo de vacuna en sí, sino de la respuesta inmunomediada generada contra el virus. Aunque la fisiopatología no está clara, podemos plantear la hipótesis de que la respuesta inmunitaria después de la vacunación podría desencadenar el reconocimiento cruzado de células T entre antígenos de células virales.

También se han descrito nuevas presentaciones de la enfermedad de Graves tras la vacunación<sup>24</sup>. Esta evidencia también orienta que las vacunas contra el COVID-19 pueden desencadenar una respuesta inmune y provocar trastornos de la tiroides.

En ninguno de los casos se realizó PCR para SARs-CoV-2 y tampoco se realizaron estudios serológicos. Aunque ninguno de ellos presentó síntomas de infección por SARs-CoV-2 en las semanas precedentes, no podemos descartar una infección asintomática previa por este u otro virus. Entendemos que esto es una limitación y no podemos asegurar la causalidad en estos casos, pero la temporalidad de los hechos sugiere una posible asociación.

### Conclusión

Describimos tres casos bien documentados de TSA después de la vacuna COVID-19. Aunque no podemos asegurar que la vacuna contra la COVID-19 tenga un papel etiológico en estos casos, dada la secuencia temporal sugiere un nexo causal. Creemos que los médicos deben ser conscientes de esta posible asociación.

### Referencias

1. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003; 348(26): 2646-2655.
2. Samuels MH. Subacute, Silent, and Postpartum Thyroiditis. *Med Clin North Am.* 2012; 96(2): 223-233.
3. Fatourehchi V, Aniszewski JP, Fatourehchi GZE, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(5): 2100-2105.
4. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: An update. *Virology.* 2009; 6: 5.
5. Kojima M, Nakamura S, Oyama T, Sugihara S, Sakata N, Masawa N. Cellular composition of subacute thyroiditis. An immunohistochemical study of six cases. *Pathol Res Pract.* 2002; 198(12): 833-837.
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-1720.
7. Speer G, Somogyi P. Thyroid complications of sars and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Endocr J.* 2021; 68(2): 129-136.
8. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis after Sars-COV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(7): 2367-2370.
9. Álvarez Martín MC, Del Peso Gilzans C. HLA. Tiroiditis subaguda De Quervain tras infección por SARS-CoV-2. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020; 2(Dec): 30244-30245.
10. Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: An endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones.* 2021; 20(1): 219-221.

11. Jara A, Undurraga EA, González C, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med.* 2021; 1-11. <https://deis.minsal.cl/>
12. Chen W, Tian Y, Li Z, Zhu J, Wei T, Lei J. Potential Interaction between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review. *Endocrinol (United States).* 2021; 162(3): 1-13. doi:10.1210/endo/bqab004
13. Tregoning JS, Brown ES, Cheeseman HM, et al. Vaccines for COVID-19. *Clin Exp Immunol.* 2020; 202(2): 162-192. doi:10.1111/cei.13517
14. Pujol A, Gómez LA, Gallegos C, Nicolau J, Sanchis P, González-Freire M, López-González ÁA, Dotres K, Masmiquel L. Thyroid as a target of adjuvant autoimmunity/inflammatory syndrome due to mRNA-based SARS-CoV2 vaccination: from Graves' disease to silent thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2022 Apr; 45(4): 875-882. doi: 10.1007/s40618-021-01707-0.
15. Altay FA, Güz G, Altay M. Subacute thyroiditis following seasonal influenza vaccination. *Hum Vaccines Immunother.* 2016; 12(4): 1033-1034. doi:10.1080/21645515.2015.1117716
16. Girgis CM, Russo RR, Benson K. Subacute thyroiditis following the H1N1 vaccine. *J Endocrinol Invest.* 2010; 33(7): 506. doi:10.1007/BF03346633
17. Passah A, Arora S, Damle NA, Reddy KS, Khandelwal D, Aggarwal S. Occurrence of Subacute Thyroiditis following Influenza Vaccination. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Sep-Oct; 22(5): 713-714. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_237\_18. Erratum in: *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Nov-Dec; 22(6): 867. PMID: 30294587; PMCID: PMC6166570.
18. Toft J, Larsen S, Toft H. Subacute thyroiditis after hepatitis B vaccination. *Endocr J* 1998; 45: 135; PMID: 9625459
19. İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Post-vaccination ASIA Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 May 27; dgab373. doi: 10.1210/clinem/dgab373.
20. Şahin Tekin M, Şaylısoy S, Yorulmaz G. Subacute thyroiditis following COVID-19 vaccination in a 67-year-old male patient: A case report. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Jul 1: 1-3. doi: 10.1080/21645515.2021.1947102.
21. Oyibo SO. Subacute Thyroiditis After Receiving the Adenovirus-Vectored Vaccine for Coronavirus Disease (COVID-19). *Cureus.* 2021 Jun 29; 13(6): e16045. doi: 10.7759/cureus.16045. PMID: 34235030; PMCID: PMC8242270.
22. Schimmel J, Alba EL, Chen A, Russell M, Srinath R. Letter to the Editor: Thyroiditis and Thyrotoxicosis After the SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *Thyroid.* 2021 May 24. doi: 10.1089/thy.2021.0184.
23. Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Domiguez MP, Medina G, Sánchez Valadez TI, Jara LJ. Two Cases of Graves' Disease Following SARS-CoV-2 Vaccination: An Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *Thyroid.* 2021 May 3. doi: 10.1089/thy.2021.0142.

## Cuando ayudar hace daño

José Carlos Bermejo<sup>1\*</sup>.

### *When helping hurts*

*Paradójico, pero una relación de ayuda, o que pretendía ser de ayuda, puede no serlo, ser inútil o incluso perjudicial, tanto para el ayudante como para el ayudado. No solo por intención inadecuada, sino por los mismos riesgos de la relación y por la misma naturaleza de la condición humana y las características de las relaciones de ayuda.*

La tendencia más espontánea en los espacios donde se piensa y se trabaja sobre counselling y otras formas de relación de ayuda, es la de dar por descontado que una buena relación de ayuda produce resultados positivos y de mejoría para el ayudado, sin un alto precio personal sobre el ayudante. Esta idea puede reforzar el altruismo y la buena voluntad de ayudantes, pero puede ser un supuesto necesitado de algún tipo de exploración, contraste y verificación.

#### **La relación inútil**

En la literatura sobre counselling, son conocidos los estudios de Eysenk (mediados del siglo XX), sobre la ineficacia de los tratamientos terapéuticos. Aun reconociendo y criticando los prejuicios y métodos de Eysenk, sus conclusiones han sido preocupantes, en cierto sentido. En realidad, no prueban que la psicoterapia sea inútil. Pero no apoyan la hipótesis de la efectividad de todos los tratamientos. Con o sin tratamiento, los pacientes mejoran en las mismas proporciones.

También otros autores, como Truax y Carkhuff han realizado trabajos cuyas conclusiones eran que los efectos de la intervención terapéutica eran similares a los del azar en el vivir normal sin tratamiento, lo que se conoce como “mejoría espontánea”.

Contra estos trabajos y conclusiones se han hecho muchas críticas: lo que se mide, la diferencia de los terapeutas, el concepto de mejoría espontánea, el tipo de estudios realizados y su eventual distorsión.

Más sería es la consideración de Bergin, quien observó que además de haber personas que, en el proceso de la relación de ayuda, habían mejorado, había otros que habían empeorado. La conclusión era: ¡la psicoterapia puede hacer daño y de hecho lo hace! La realidad mostrada por los estudios e investigaciones es que el impacto del counselling puede tener unas consecuencias positivas o negativas, pero en modo alguno puede considerarse como neutro. El counselling es realmente para mejorar o empeorar, como, por otro lado, sucede en todas las relaciones significativas, tal como nos dice Marroquín en su trabajo La relación de ayuda en Robert R. Carkhuff.

Como consecuencia de este tipo de investigaciones, Carkhuff insiste en que

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

\*Correspondencia:  
info@josecarlosbermejo.es

es necesario identificar bien las variables que facilitan el movimiento positivo y las que contribuyen al deterioro del ayudado. Esto mismo será lo que promueva la búsqueda de las actitudes que mejor contribuyen a que la relación de ayuda sea eficaz, y a que el terapeuta quede reforzado por encima de las técnicas que utilice, puesto que es su persona la que más influye en los resultados.

### **La relación dañina**

Más conocido es el asunto del daño y el riesgo que las relaciones de ayuda pueden tener para el propio ayudante. El comportamiento prosocial, la actitud empática, tienen un precio, provocan fatiga por compasión y, en casos límites, como es sabido, síndrome de burn out, debido al peligro de confundirse con el ayudado y sufrir vicariamente. Es difícil, como bromeaba Christina Maslach, entrar en un bote de pepinillos y no salir con sabor a pepinillo, como lo es también entrar en el mundo del sufrimiento del ayudado y salir indemne.

En ocasiones, por tanto, ayudar al otro, hace daño a uno mismo. Forma parte de "la trampa del mesías", definida por Carman Berry, que lleva también a pensar que "si no lo hago yo, no lo hace nadie", o lleva, en otras ocasiones, a olvidarse de uno mismo por ayudar a otros, o a no pedir ayuda cuando también el ayudante tendría que hacerlo para sí mismo.

Es conocida la enseñanza budista sobre la trampa del mesías. Un monje, imbuido de la doctrina budista del amor y la compasión por todos los seres, encontró en su peregrinar a una leona herida y hambrienta, tan débil que no podía ni moverse. A su alrededor, leoncitos recién nacidos gemían intentando extraer una gota de leche de sus secos pezones. El monje comprendió perfectamente el dolor, desamparo e impotencia de la leona, no solo por sí misma, sino sobre todo por sus cachorros. Entonces, se tendió junto a ella, ofreciéndose a ser devorado y así salvar sus vidas. Esta historia muestra con claridad el riesgo de la implicación excesiva en el sufrimiento ajeno en las relaciones interpersonales.

No son menos importantes las cuestiones éticas vinculadas con el comportamiento prosocial, por ejemplo, en el campo de las motivaciones. En efecto, un counsellor puede buscarse más a sí mismo que entrar en dinámica solidaria y altruista, pudiendo generar daño al cliente, de diferente naturaleza, incluida la económica, la dependencia..., etc. El círculo

virtuoso aparente puede transformarse en un círculo vicioso, no solo en el campo de las motivaciones, sino en numerosas implicaciones operativas y procedimentales de la relación de ayuda.

### **Daño al ayudado**

La situación más grave o severa es aquella que, en contextos de relación de ayuda, genera daño, no tanto por la inexperiencia o falta de pericia del counsellor, o por la naturaleza de la relación de ayuda, sino por razones éticas injustificables.

Algunos ayudantes que no tienen experiencia en un campo particularmente delicado (¡hay tantos!: adicciones, suicidio, víctima de abusos sexuales o de conciencia, bullying, duelos muy complejos, problemas espirituales...), tienen, en ocasiones, el deber ético de derivar a expertos para no ser maleficentes con sus ayudados.

Actitudes narcisistas por parte de algunos counsellors, o problemas con los equipos de trabajo, pueden generar consecuencias de daño a los clientes, abusando de ellos económicamente o tratándolos con mirada reduccionista o incompleta, por falta de trabajo interdisciplinar.

Estilos culpógenos, moralizantes, excesivamente investigadores o superficialmente interpretativos, estilos directivos o consoladores de superficie... también pueden generar malestar en el ayudado, al no ser comprendido empáticamente y acompañado en el adecuado empoderamiento, desde la autenticidad de la persona del ayudante.

Con razón, el counselling insiste, después de muchas consideraciones sobre la eficacia de la relación de ayuda, en la importancia de las variables actitudinales del ayudante, que se consideran lo fundamental en la relación de ayuda. Es la persona del ayudante la que, después de los recursos del ayudado, se constituye en el elemento terapéutico más importante.

En todo caso, más allá de todos los peros y salvedades a la eficacia y eventuales daños de la relación de ayuda, habrá que reconocer que las personas somos relacionales. Y que pedir ayuda humaniza, y que ofrecerla, libre de motivaciones espurias, humaniza. Somos mejor en relación compasiva que en apatía o soledad. Si es verdad que "hay amores que matan", también es verdad que sin amor (relación de ayuda), no podemos vivir.

## Comentario de literatura destacada

# Consumo de aspartamo y otros edulcorantes artificiales y riesgo de cáncer en el estudio multicaso-control español (MCC-Spain)

Francisco Pérez B<sup>1</sup>, Gabriel Cavada Ch<sup>2</sup>.

## Consumption of aspartame and other artificial sweeteners and risk of cancer in the Spanish multicase-control study (MCC-Spain)

**Consumption of aspartame and other artificial sweeteners and risk of cancer in the Spanish multicase-control study (MCC-Spain). Palomar. Cros A, et al. Int J Cancer. 2023 Sep 1; 153(5): 979-993. doi: 10.1002/ijc.34577**

En el mes de julio de 2023, la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), anunció que el edulcorante aspartamo, presente en una gran variedad de matrices alimentarias era “posiblemente cancerígeno para los seres humanos”. Dicho comunicado, además de causar impacto internacional, surgió luego de la evaluación de más de 1.300 estudios previos. No obstante, la misma OMS confirma que el consumo habitual de aspartamo es seguro, si se consume en dosis adecuadas.

Estos dos mensajes en apariencia contradictorios se basan en el conocimiento desde el punto de vista toxicológico y biológico. La IARC solo valora si un determinado agente podría potencialmente causar cáncer, pero no cuantifica ni el riesgo para la salud, la dosis sobre la cual se incrementa el riesgo. El concepto posible cancerígeno indica que todavía hay limitaciones en cuanto a pruebas científicas consistentes.

En este sentido, durante septiembre de este año, se publica un interesante estudio multi-céntrico en España que entrega algunos indicios de esta posible asociación. En dicho estudio se reclutaron 1.881 casos de cáncer colorrectal, 1.510 casos de cáncer de mama, 972 casos de cáncer de próstata, 351 casos de cáncer gástrico y 109 casos de leucemia linfocitaria crónica y se compararon con 3629 controles poblacionales (años 2008-2013).

El consumo de edulcorantes artificiales y bebidas endulzadas artificialmente, se evaluó mediante un cuestionario auto-reporte de frecuencia de alimentos (FFQ). También se determinaron los cuartiles específicos por sexo entre los controles para comparar consumidores moderados (<tercer cuartil) y altos consumidores ( $\geq$  tercer cuartil) frente a no consumidores (categoría de referencia), distinguiendo los productos que contienen aspartamo y otros AS.

El estudio no detectó asociaciones entre el consumo de aspartamo u otros edulcorantes artificiales y cáncer. Entre los participantes con diabetes, el consumo elevado de edulcorantes se asoció con cáncer colorrectal (OR = 1,58; IC del 95%: 1,05-2,41; P tendencia = 0,03) y el cáncer de estómago (OR = 2,27 [0,99-5,44]; P tendencia = 0,06).

1. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) y Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.  
2. Escuela de Nutrición Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

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

## Comentario de literatura destacada

El consumo elevado de aspartamo se asoció con cáncer de estómago (OR = 2,04 [0,7-5,4], P tendencia = 0,05) mientras que se observó un riesgo menor para el cáncer de mama (OR = 0,28 [0,08-0,83], tendencia de P = 0,03).

Los autores advierten cautela respecto a los resultados dado el reducido número de pacientes, por ejemplo, con diabetes. No obstante, advierte de una posible mayor asociación entre el consumo elevado de aspartamo y edulcorantes con ciertos tipos de cáncer entre los pacientes con diabetes.

Potencialmente, cualquier sustancia puede ser perjudicial para el ser humano a partir de cierta dosis y este concepto puede aplicar desde el consumo excesivo de agua, hasta factores ambientales como la radiación solar, efecto que sería evidenciable de acuerdo a la dosis utilizada. En el caso del aspartamo, una lata de gaseosa sin azúcar contiene entre 200 y 300 mg de este aspartamo, por lo que una persona adulta de unos 70 kg tendría que ingerir más de 9-14 latas al día para superar la ingesta diaria admisible (IDA). Si bien la mayoría de los consumidores no se acerca a este límite (que sigue el principio de precaución), la sumatoria de este compuesto a través de otras matrices alimentarias, podría aproximar al

consumidor a este límite.

### **Análisis Estadístico del Estudio**

El estudio es muy interesante y contingente a la discusión actual del uso de endulzantes y su asociación con distintos tipos de cáncer. Desde el punto de vista metodológico, el estudio está bien diseñado, con objetivos claros y conclusiones de acuerdo con los objetivos planteados. La metodología de análisis estadístico es adecuada y se describe claramente. Se le sugiere al lector la interpretación de los Odds Ratio ajustados, dada la inherente variabilidad de variables demográficas según los distintos tipos de cáncer estudiados, sólo con la prevención de que los estudios de casos y controles tienden a tener sesgo de memoria respecto a la evocación de las exposiciones, sin embargo, el artículo intenta controlar este sesgo con la aplicación de encuestas alimentarias, que según lo descrito, intentan evocar finamente las cantidades y frecuencia de consumo de los endulzantes estudiados. Así, pueden incorporarse los resultados del estudio al acervo de conocimiento que se está generando acerca de la asociación entre el uso de endulzantes artificiales y distintos tipos de cáncer.

## Instrucciones a los autores

### Alcance y política editorial

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

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

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

### Forma y preparación de manuscritos

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

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

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

Referencias, Tablas y Figuras

En este conteo los "Artículos de Investigación" no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los "Artículos de Revisión" 3.500 palabras. Los "Casos Clínicos" no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2 tablas y figuras y no más de 20 referencias. Las "Cartas al Editor" no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 tabla o figura.

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

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

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

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

#### 3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

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

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

- 3) Nombre del o los Departamentos, Servicios e Instituciones de pertenencia de dicho autor en el tiempo de la realización del trabajo; señale con letras minúsculas en superíndice a los autores que no sean médicos para identificar su título profesional, grado de doctorado en ciencias (PhD) o la calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.
- 4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia o a quién solicitar separatas. Debe incluir número de fax y correo electrónico.
- 5) Origen del apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación ("grants"), equipos, drogas, o todos ellos. Debe mencionarse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos y en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. Los autores deberán adjuntar el formulario uniforme para declaración de conflictos de intereses elaborado por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) y actualizado el 2010. Una versión en español del formulario se puede obtener en el sitio web [www.soched.cl](http://www.soched.cl)

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

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

### 3.2 Resumen

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

Es recomendable que los autores proporcionen una traducción al inglés del resumen, que incluya el título del trabajo; para quienes no estén en

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

### 3.3 Introducción

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

### 3.4 Sujetos y Material y Métodos

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

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

Señale los fármacos y compuestos químicos

## Instrucciones a los autores

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

Identifique a los pacientes mediante números correlativos y no use sus iniciales ni los números de sus fichas clínicas.

Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para evaluar los resultados.

### 3.5 Resultados

Presente sus resultados siguiendo una secuencia lógica que facilite su comprensión en el texto y en las tablas y figuras. Los datos que no están incorporados en el texto pueden mostrarse en tablas o figuras, pero no en ambas a la vez.

En el texto, destaque las observaciones importantes, sin repetir los datos que se presentan en las tablas o figuras. No mezcle la presentación de los resultados con la discusión de su significado, la cual debe incluirse en la sección de Discusión, propiamente tal.

### 3.6 Discusión

Debe atenerse al análisis crítico de los resultados obtenidos en este trabajo y no transformarlo en revisión general del tema. Discuta únicamente los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que se proponen a partir de ellos. No repita en detalle datos que aparecen en «Resultados». Haga explícitas las concordancias o discordancias de sus hallazgos y señale sus limitaciones, comparándolas con otros estudios relevantes, identificados mediante las citas bibliográficas respectivas.

Relacione sus conclusiones con los propósitos del estudio según lo que señaló en la «Introducción». Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en otros trabajos aún no terminados. Plantee nuevas hipótesis cuando le parezca adecuado, pero califíquelas claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

Relacione sus conclusiones con los propósitos del estudio según lo que señaló en la «Introducción». Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en otros trabajos aún no terminados. Plantee nuevas hipótesis cuando le parezca adecuado, pero califíquelas claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

### 3.7 Agradecimientos

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

### 3.8 Referencias

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

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

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

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

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

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

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

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

b) Para Capítulos de Libros.

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

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

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

### 3.9 Tablas

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

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

### 3.10 Figuras

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

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

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

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

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

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

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

Presente los títulos y leyendas de las figuras en una

## Instrucciones a los autores

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

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

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

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

### 3.11 Unidades de medida

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

### 3.12 Separatas

Las separatas deben ser solicitadas por escrito a la Revista, después de recibir la comunicación oficial de aceptación del trabajo. Su costo debe ser cancelado por el autor.

Guía de exigencias para los trabajos (Descargar aquí) y Declaración de responsabilidad de autoría. Ambos documentos deben ser entregados junto con el trabajo, cualquiera sea su naturaleza: artículo de investigación, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor, u otra, proporcionando los datos

solicitados y la identificación y firmas de todos los autores. En la Revista se publican facsímiles para este propósito (primer número del año), pudiendo agregarse fotocopias si fuera necesario por el gran número de autores. Cuando la revisión editorial exija una nueva versión del trabajo, que implique cambios sustantivos del mismo, los Editores podrán solicitar que los autores renueven la Declaración de Responsabilidad de Autoría para indicar su acuerdo con la nueva versión a publicar.

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

### Nueva sección

#### 3.14 Comentario de literatura destacada

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

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

1. ◇ Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.
2. ◇ El texto está escrito usando espacios de 1,5 pts., letra Time New Roman, tamaño 12, en hojas tamaño carta, numeradas secuencialmente.
3. ◇ El Título del trabajo se presenta en idioma castellano e inglés.
4. ◇ Los autores son presentados por su nombre, apellido paterno y en algunos casos inicial del apellido materno. El autor responsable ha sido identificado, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
5. ◇ Se explicita el lugar de pertenencia de cada uno de los autores al tiempo en que se realizó el trabajo.
6. ◇ Se explicita la presencia o ausencia de situaciones que signifiquen conflicto de intereses. Si las hay se explican las razones involucradas.
7. ◇ Se explica la o las fuentes de financiamiento del trabajo.
8. ◇ Se ha respetado el límite máximo de palabras permitido por esta Revista: 2.500 palabras para los "Artículos de Investigación"; 1.500 palabras para los "Casos Clínicos"; 3.500 palabras para los "Artículos de Revisión", 1.000 palabras para "Cartas al Editor".
9. ◇ Se ha respetado el uso correcto de abreviaturas
10. ◇ Se han seleccionado de 3 a 5 palabras claves en español e inglés.
11. ◇ a) Incluye un Resumen de hasta 300 palabras, en castellano. b) Incluye traducción al inglés del Resumen (opcional).
12. ◇ Las citas bibliográficas, libros, revistas o información electrónica, se presentan de acuerdo al formato exigido por la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, el cual se explicita en las Instrucciones a los Autores.
13. ◇ Las referencias incluyen sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Estas referencias no incluyen trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas, publicados bajo la forma de libros de resúmenes.
14. ◇ a) Si este estudio comprometió a seres humanos o animales de experimentación, en "Sujetos y Métodos" se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas.  
b) Se adjunta el certificado del Comité de Ética institucional que aprobó la ejecución del protocolo.
15. ◇ La escritura del trabajo fue organizada de acuerdo a las "Instrucciones a los Autores".
16. ◇ Las Tablas y Figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción en imprenta.
17. ◇ Si se reproducen Tablas o Figuras tomadas de otras publicaciones, se adjunta autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.
18. ◇ Las fotografías de pacientes y las Figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas. Se adjunta el consentimiento informado de los pacientes o de su representante legal, para la publicación de fotografías que incluyan la cara.
19. ◇ Se indican números telefónicos, de fax y el correo electrónico del autor que mantendrá contacto con la Revista.

---

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

Teléfono \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_

## Instrucciones a los autores

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO \_\_\_\_\_

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

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

### Tabla: Códigos de Participación

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

Nombre y firma de cada autor

Códigos de Participación

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

Envío de manuscritos:

Los trabajos deben enviarse por vía electrónica a [revendodiab@soched.cl](mailto:revendodiab@soched.cl)

## Instrucciones a los autores

## Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

## Instrucciones a los autores

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

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



[www.soched.cl](http://www.soched.cl)