Revista Chilena de
Endocrinología y Diabetes

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Publicación Oficial

Vol. 6 N° 4
Octubre 2013

Sumario

Editorial
Indicadores cienciométricos y actividad científica en Chile.
pág. 139

Artículo Original
Carcinoma tiroideo papilar oncocítico variante *"Warthin-like tumor"*. Caso clínico y revisión de la literatura.
pág. 140

Caso Clínico
Síndrome de Cushing por ACTH ectópica. Revisión a propósito de dos casos clínicos.
pág. 143

Artículo de Revisión
Síndrome de Cushing secundario a secreción ectópica: Un desafío diagnóstico.
pág. 147

Artículo por Invitación
El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2.
pág. 155

Summary

Editorial
Scientometric indicators and scientific activity in Chile.
pp. 139

Original Article
Oncocytic variant of papillary thyroid carcinoma with lymphocytic stroma (Warthin-like variant): Report of one case.
pp. 140

Case Report
Cushing syndrome caused by ectopic acth secretion. Report of two cases.
pp. 143

Review Article
Cushing syndrome secondary to ectopic secretion: A diagnostic challenge.
pp. 147

Invited Reviews
The role of intestinal microbiota in the development of obesity and type-2 diabetes.
pp. 155

Revista Chilena de
Endocrinología
y Diabetes

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes (Rev. chil. endocrinol. diabetes)

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 al 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: "Instrucciones para los Autores", y que están también disponibles en la página electrónica de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes www.soched.cl.

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

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

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

Suscripciones:

Sin costo para los Socios de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.

Todo cambio de dirección deberá comunicarse oportunamente. La Revista no se responsabiliza por la pérdida de ejemplares debido al no cumplimiento de esta disposición.

Dirección Postal Revista SOCHED
Bernarda Morín 488, 3er piso, Providencia, Santiago, Chile.
Tel: (56) - 02 - 2223 0386
(56) - 02 - 2753 5555
Fax: (56) - 02 - 2753 5556
E-mail: revendodiab@soched.cl

Producción
Editorial IKU Ltda.
Manquehue Sur 520 Of. 328, Las Condes.
Santiago de Chile.
Tel/Fax (2) 2212 63 84
E-mail: mcristina@editorialiku.cl

Revista Chilena de
Endocrinología y Diabetes

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Editor
Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico
Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico
Dr. Gabriel Cavada Chacón

Traducción al inglés
Dr. Daniel Bunout Barnet

Secretaria
Srta. Katterine Aravena Hernández

Comité Editorial Asesor

Dr.	Fernando Cassorla G.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra.	Andreína Cattani O.	Dpto. Pediatría Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra.	Ethel Codner D.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dr.	Oscar Contreras O.	Dpto. Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr.	Carlos Fardella B.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra.	Cecilia Jhonson P.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra.	Gladys Larenas Y.	Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.
Dr.	Claudio Liberman G.	Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dr.	Rodrigo Macaya P.	Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr.	Alberto Maiz G.	Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra.	Elisa Marusic B.	Unidad Fisiopatología Universidad de los Andes.
Dra.	Verónica Mericq G.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dr.	Fernando Munizaga C.	Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.
Dr.	Santiago Muzzo B.	Dpto. Pediatría INTA, Universidad de Chile.
Dr.	Pedro Pineda B.	Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dr.	José A. Rodríguez P.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr.	José Luis Santos M.	Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra.	María J. Serón-Ferré	Lab. Cronobiología Universidad de Chile.
Dra.	Teresa Sir P.	Lab. Endocrinología y Metabolismo Hospital San Juan de Dios.
Dra.	Paulina Villaseca D.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Comité Editorial Asesor Regional

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

Comité Editorial Asesor Internacional

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

SOCIEDAD CHILENA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES

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

Directorio 2012 - 2014

Presidente
Dr. Gilberto González V.

Past Presidente
Dr. Néstor Soto I.

Vicepresidente
Dr. Jorge Sapunar Z.

Secretario General
Dr. Francisco Cordero A.

Tesorera
Dra. Francisca Ugarte P.

Directores

Dr. Miguel Arredondo O.	(Representante Ciencias Fundamentales)
Dr. Patricio Davidoff G.	(Representante Clínicas Privadas y Hospitales Privados)
Dra. Vivian Gallardo T.	(Representante Pediatría)
Dra. Marisol García M.	(Representante Área Oriente)
Dra. Beatriz Jiménez R.	(Representante Área Occidente)
Dr. Dra. Alejandra Lanas M.	(Representante Área Norte)
Dra. Victoria Novik A.	(Representante Provincia No GES)
Dr. Felipe Pollak C.	(Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)
Dra. Paulina Silva A.	(Representante Área Centro-Sur)
Dr. Carlos Stehr G.	(Representante GES)

Invitado

Dr. Felipe Valenzuela P.	(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.
Tel. (2) 2223 0386 - (2) 2753 5555 Fax (2) 2753 5556
Bernarda Morín 488, 3er piso, Providencia. Santiago, Chile
e-mail: soched@soched.cl
www.soched.cl

Contenido

Editorial
Indicadores cienciométricos y actividad científica en Chile.
Francisco Pérez B. 139

Artículo Original
Carcinoma tiroideo papilar oncocítico variante "*Warthin-like tumor*".
Caso clínico y revisión de la literatura.
Patricio Salman M. y Antonieta Solar G. 140

Caso Clínico
Síndrome de Cushing por ACTH ectópica. Revisión a propósito de dos casos clínicos.
Daniela Eisen J., Paulina Silva A.,
Soledad Hidalgo V. y Néstor Soto I. 143

Artículo de Revisión
Síndrome de Cushing secundario a secreción ectópica: un desafío diagnóstico.
Jacques Young y María Consuelo Espinosa O. 147

Artículo por Invitación
El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2.
Martin Gotteland 155

Ética Humanismo y Sociedad
¿Cómo lo vas a celebrar?
José Carlos Bermejo 163

Historia de la Endocrinología
William Maddock Bayliss.
Francisco Pérez B. 165

Comentarios de Bioestadística
Tamaño de muestra para estudios diagnósticos.
Gabriel Cavada Ch. 166

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos 167

Noticias desde SOCHED 167

Instrucciones a los Autores 168

Índice de Autores 2013 176

Índice de Temas 2013 176

Content

Editorial
Scientometric indicators and scientific activity in Chile.
Francisco Pérez B. 139

Original Article
Oncocytic variant of papillary thyroid carcinoma with lymphocytic stroma (warthin-like variant): Report of one case.
Patricio Salman M. and Antonieta Solar G. 140

Case Report
Cushing syndrome caused by ectopic acth secretion.
Report of two cases.
Daniela Eisen J., Paulina Silva A.,
Soledad Hidalgo V. and Néstor Soto I. 143

Review Article
Cushing syndrome secondary to ectopic secretion: a diagnostic challenge.
Jacques Young and María Consuelo Espinosa O. 147

Invited Reviews
The role of intestinal microbiota in the development of obesity and type-2 diabetes.
Martin Gotteland 155

Ethics, humanism and society
How did you celebrate?
José Carlos Bermejo 163

History of Endocrinology
William Maddock Bayliss.
Francisco Pérez B. 165

Comments of Biostatistics
Gabriel Cavada Ch. 166

Calendar of courses, symposia and meetings 167

News from SOCHED 167

Instructions to Authors 168

Index of Authors 2013 176

Topic Index 2013 176

Editorial

Indicadores cienciométricos y actividad científica en Chile

Scientometric indicators and scientific activity in Chile

Hace unas semanas se realizó en Santiago la presentación del informe sobre los indicadores de la actividad científica Chilena 2011, estudio elaborado por SCIMAGO y que mostró la evolución de esta actividad en distintas disciplinas científicas.

La cienciometría es la ciencia que estudia la producción científica con el fin de medir y analizar el impacto de esta producción en una determinada localidad considerando la comunidad de investigadores que la componen. En la práctica, la cienciometría suele ser una medida de las publicaciones científicas de un país. Un aspecto muy importante de este tipo de análisis cienciomético es de orden académico, donde se cuantifican desde el número de doctores titulados hasta la cantidad de computadores y número de horas invertidas en docencia.

La lectura y exposición del informe anual reveló interesantes cambios en la literatura científica actual a nivel mundial donde se destacaron varios aspectos:

- Chile como el cuarto país en producción científica en Latinoamérica, donde Brasil ocupa el primer lugar concentrando un 56% de la producción científica regional. Además, a nivel mundial la producción científica ha sido comandada por Asia (China), Oriente Medio (Irán) y Latinoamérica (Brasil).
- Se estima que para el año 2018, China tendrá un mayor volumen de publicaciones y producción científica que U.S.A.
- Un aspecto importante a destacar en Chile es la colaboración internacional en la generación de artículos, es decir, autores chilenos que comparten autoría con grupos internacionales. Esta cifra alcanza un 51%, ponderación que debe ser analizada en detalle, puesto que valores mayores indican dependencia internacional, lo que no es un buen indicador.
- En el ámbito más particular de las disciplinas, las publicaciones nacionales están potenciadas en primer lugar por el área de ciencias biológicas y biomedicina, en segundo término por Ciencias de la Tierra y en un creciente tercer lugar por Ciencias Sociales.

Sin embargo, el informe también reveló algunas tendencias en el área de las publicaciones que pudieran ser no muy buenas para el país de cara al futuro, esto al ordenar a determinadas revistas de acuerdo al concepto "excelencia". En este aspecto Colombia que tiene el quinto lugar en Latinoamérica, ha tenido una mejor evolución en "excelencia" y podría, de mantenerse la tendencia, desplazar a Chile del cuarto lugar. En este aspecto la producción científica en Chile se ha concentrado en los últimos años en revistas ubicadas en el cuarto quintil de excelencia, esto se ejemplifica mejor pensando en que Chile, el año 2005, repartía sus publicaciones en 56% en quintil uno y 8% en quintil cuatro. El año 2012, la concentración de publicaciones fue de un 40% en quintil uno y 18% en quintil cuatro. Esto quiere decir que la comunidad científica está publicando más, pero en revista de menor exigencia. Las razones para este comportamiento pueden ser variadas y entre ellas se ha mencionado a la mayor masa crítica de nuevos investigadores que necesitan publicar en el corto plazo, a un mayor número de revistas disponibles para redirigir los artículos y a nuevas políticas de incentivo y financiación.

Por último, el informe corrobora los datos que indican que el 88% de la producción científica Chilena está ligada a las universidades. Esta situación es un desafío para la industria que posee un bajo impacto en la investigación ligada a esta productividad.

En términos país, la investigación universitaria se concentra en Santiago, principalmente en la Universidad de Chile y Universidad Católica. En regiones es liderada por la Universidad de Concepción, y las zonas de Valparaíso, Temuco y Maule.

Dr. Francisco Pérez B.
Editor

Rev. chil. endocrinol. diabetes 2013; 6 (4): 140-142

Artículo Original

Carcinoma tiroideo papilar oncocítico variante *"Warthin-like tumor"*. Caso clínico y revisión de la literatura

Patricio Salman M.[1] *y Antonieta Solar G.*[2]

Oncocytic variant of papillary thyroid carcinoma with lymphocytic stroma (Warthin-like variant). Report of one case

[1]Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
[2]Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:
Dr. Patricio Salman Mardones
Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Lira 85, 5° piso, Santiago, Chile.
E-mail: patosalman@hotmail.com

Recibido: 26 de julio de 2013
Aceptado: 20 de agosto de 2013

Recently, an oncocytic variant of papillary thyroid carcinoma with lymphocytic stroma, called Warthin-like tumor, has been described. Its evolution is similar to the usual papillary carcinoma. We report a 61 years old female with a multinodular goiter and a predominant nodule in the right lobe. A fine needle aspiration biopsy was compatible with a papillary thyroid carcinoma. A total thyroidectomy was performed and the pathological examination revealed a Warthin tumor of 2.2 cm. The patient was treated posteriorly with radioiodine and after six months of follow up, there is no evidence of disease.

Key words: *Carcinoma papilartiroides, oncocítica, Warthin-like.*

Introducción

El carcinoma papilar se tiroides (CPT) es la neoplasia maligna más común de la glándula tiroides. La variante más frecuente del CPT es la usual. La variedad oncocítica cuenta aproximadamente con el 10% de los casos de CPT[1]. En 1995 se describió un grupo de pacientes con un carcinoma papilar tiroideo con cambios oncocíticos en su epitelio acompañado de una importante infiltración linfoide. A esta variante se le denominó carcinoma papilar tiroideo oncocítico con estroma linfocítico o "*Warthin-like tumor*" del tiroides, debido a su semejanza con el tumor de la glándula salival[2]. El objeto es presentar el caso de una paciente con esta neoplasia, que después del tratamiento hasta la fecha se encuentra sin evidencias de persistencia de enfermedad y además revisar la literatura sobre este poco común tumor tiroideo y sus implicancias pronósticas.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, 61 años, con antecedentes de hipertensión arterial y dislipidemia. Estando asintomática, en control médico se pesquisa TSH disminuida por lo que fue derivada a endocrinología. Al examen físico destacaba a la palpación tiroidea un nódulo derecho, duro, móvil, no doloroso. El perfil hormonal confirma un hipertiroidismo subclínico (TSH 0,07 µUI/mL y T4L 1,33 ng/dL). Se solicita ecotomografía tiroidea que demuestra un bocio multinodular destacando un nódulo dominante en el lóbulo derecho, hipoecogénico, mal delimitado, asociado a gruesas calcificaciones, de 17,9 x 27,1 mm, con flujo al doppler color (Figura 1 y 2). Se realizó un cintigrama tiroideo que evidenció un nódulo hipercaptante en el lóbulo derecho con supresión parcial del resto del parénquima glandular; probablemente responsable del hipertiroidismo subclínico. Se solicita PAF del nódulo dominante cuyo resultado fue compatible con un carcinoma papilar tiroideo. La paciente se somete a tiroidectomía total, la cual se realizó sin incidentes. El resultado de la biopsia fue un carcinoma papilar, unifocal, variedad oncocítica tipo Warthin de 2,2 x 1,7 cm; el tumor no se extendía a tejidos peritiroideos, ni alcanzaba los bordes quirúrgicos, pero sí se observaban permeaciones vasculares tumorales (Figura 3). Recibió 100 mCi de yodo radioactivo (con TSH 90,12 µUI/mL, T4L 0,21 ng/dL, Tiroglobulina 2,8 ng/mL y

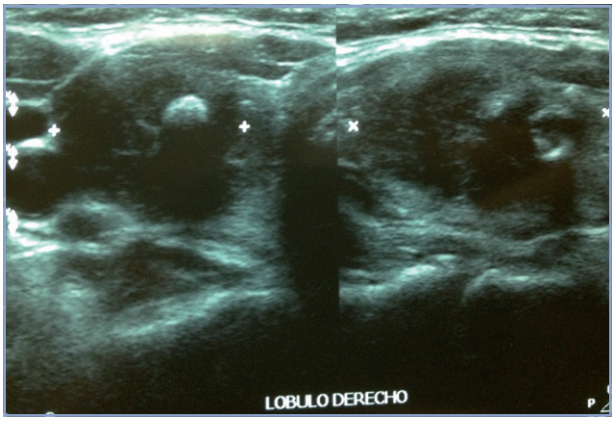


Figura 1. Tumor mal delimitado, con gruesas calcificaciones.

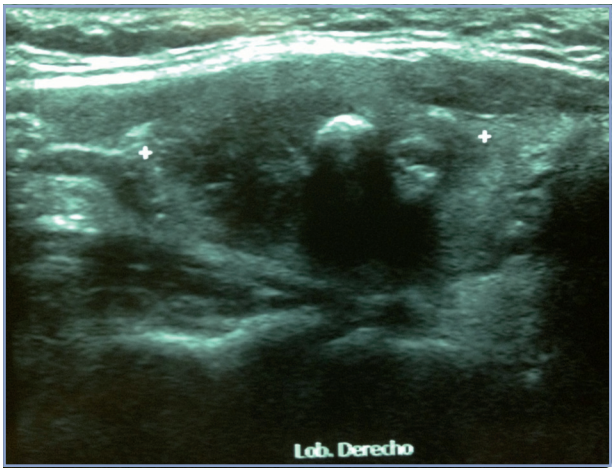


Figura 2. Tumor mal delimitado, con gruesas calcificaciones.

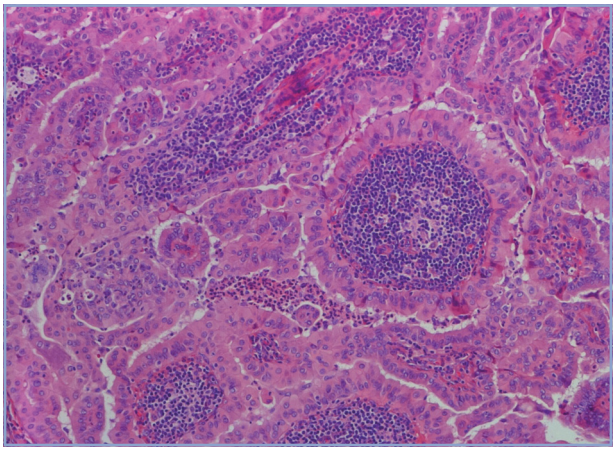


Figura 3. Se observan cortes transversales de estructuras papilares con infiltrado inflamatorio predominantemente linfocitario ocupando y ensanchando sus ejes fibrovasculares. El revestimiento epitelial es de células oncocíticas, cilíndricas, de citoplasma abundante, eosinófilo, granular. Núcleos ubicados en el tercio medio, grandes, sobrepuestos, claros, de contornos irregulares, con uno que otro pliegue.

anticuerpos antitiroglonbulina 1 UI/mL). La exploración sistémica evidenció una moderada a intensa captación en región anterior del cuello en relación al lecho tiroideo; el resto del cuerpo se apreciaba de distribución normal y no se evidenciaban imágenes sugerentes de metástasis extracervicales. La paciente inicia tratamiento con levotiroxina. En el control de los 6 meses la paciente se encontraba en buenas condiciones generales y asintomática, la ecografía cervical no mostraba evidencia de recidiva local, la tiroglobulina estaba indetectable (< 0,5 ng/mL) y los anticuerpos antitiroglobulina se mantenían negativos (1 UI/mL).

Discusión

El CPT es la forma de carcinoma tiroideo más frecuente y generalmente tiene un pronóstico más favorable que otros cánceres. Dentro de este grupo se han descrito otras variantes morfológicas. Es importante reconocerlas ya que algunas de ellas tienen un curso más agresivo y pronóstico menos favorable que la variedad usual, tales como la variante de células altas y la esclerosante difusa. Otra con curso más agresivo es el carcinoma papilar variante oncocítica. En 1995, Apel et al., describieron un subtipo de esta última (13 casos) que se caracterizaba por arquitectura papilar, células de Hürtle y un importante infiltrado de células linfocíticas en el estroma de las papilas. Ellos describieron este tumor como "*Warthin-like*" debido a su semejanza con el tumor salival que lleva ese nombre[2,3]. Otro rasgo habitualmente encontrado es su asociación con tiroiditis de Hashimoto en el resto de la glándula tiroidea.

El diagnóstico diferencial de esta nueva variante está dado por el carcinoma de células de Hürtle y el carcinoma papilar variante células altas. Respecto al primero, éste no tiene las características clásicas en el núcleo que define a un carcinoma papilar, ni tampoco tiene un infiltrado linfocitario importante. Respecto al segundo, la variante de células altas si bien tienen cambios oncocíticos, tiene la propiedad de que sus células son al menos el doble de altas que anchas, su núcleos son polarizados hacia la base y en ellos las características nucleares de carcinoma papilar son prominentes en particular los pliegues nucleares y la pseudoinclusiones, que se encuentran en abundancia, la claridad nuclear puede ser poco evidente[4,5]. Otros autores postulan que el CPT "*Warthin-like tumor*" sería un híbrido entre CPT variante oncocítica y la variante de células altas[6,7]. También está asociado a la mutación *RET/PTC* apoyando la hipótesis que este tumor deriva de un CPT[8].

Desde su primera descripción, en la literatura sólo se han publicado series de pacientes y reportes aislados. Las características generales descritas son que esta variante afecta principalmente a mujeres, como nuestra paciente, donde está descrita una relación mujer: varón de 8: 1, con mayor de incidencia en la quinta década de la vida, un diámetro que generalmente es mayor a 2 cm (como nuestra paciente), habitualmente unilateral, asociado a tiroiditis de Hashimoto en el resto de la glándula y la mayoría sin metástasis ganglionares

cervicales ni a distancia[4,5,9].

El diagnóstico citológico, a través de una PAF, habitualmente es compatible con un CPT. No obstante, su interpretación puede ser difícil. Por ejemplo, en una serie de casos se describió que la PAF preoperatoria había sido compatible con tiroiditis linfocitaria y células atípicas. Así, el diagnóstico definitivo se establece con la pieza operatoria donde se demuestran las características histológicas ya descritas propias de este tumor[5]. Nuestra paciente cumplía con una PAF compatible con CPT y luego la biopsia definitiva con un CPT variedad oncocítica tipo "*Warthin-like tumor*". Un hecho interesante es que una proporción importante de estos tumores son parcialmente quísticos en el examen macroscópico (y eventualmente también pudiera ser apreciado como sólido-quístico a la ecotomografía tiroidea)[10].

Respecto al pronóstico de este tumor, no es posible tener una conclusión definitiva debido a la escasez de casos publicados y al seguimiento limitado que existen de ellos. Sin embargo, la literatura disponible evidencia que se trataría de un carcinoma con un pronóstico favorable, semejante al CPT variedad usual. Las explicaciones de este comportamiento biológico indolente no están claras, considerando que se trata de una variante oncocítica, pero se especula que pudiera estar relacionado su pronóstico con la importante infiltración linfocitaria. Ésta representaría una respuesta inmune del huésped sobre el tumor[3,5-8,11,12]. No obstante, está descrito un reporte de caso de una paciente de 74 años con esta variante histológica, pero que además presentaba cambios anaplásicos asociados, con infiltración tumoral local y metástasis a distancia, falleciendo a los meses de la cirugía[9]. Si bien nuestra paciente lleva sólo 6 meses desde su tratamiento, se encuentra a la fecha sin evidencia de persistencia de enfermedad y está en seguimiento continuo. En el mismo sentido, no hay recomendaciones específicas sobre el enfrentamiento de esta variante de CPT, pero se puede recomendar por la información disponible, que debiera tener un manejo similar al cáncer tiroideo diferenciado papilar variedad usual.

En resumen, presentamos el caso de una paciente sexo femenino con un CPT variedad oncocítica tipo "*Warthin-like tumor*" que posterior a tiroidectomía total y yodo radioactivo posterior a los 6 meses está sin evidencia clínica, imagenológica ni bioquímica de persistencia de enfermedad. Esta variante de CPT es un tumor descrito recientemente en la literatura, que tiene particularidades histológicas que le dan su nombre y que tendría un pronóstico favorable a semejanza del CPT variedad usual, pero se necesitan más casos y seguimientos a largo plazo para tener una conclusión más definitiva.

Referencias bibliográficas

1. Montone K, Baloch Z, LiVolsi V. 2008. The thyroid Hürthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions. A surgical pathology and cytopathology review. Arch Pathol Lab Med 132: 1241-1250.
2. Apel R, Asa S, LiVolsi V. 1995. Papillary Hürthle cell carcinoma with lymphocytic stroma. "Warthin-like tumor" of the thyroid. Am J Surg Pathol 19: 810-814.
3. Paker I, Kokenek T, Yilmazer D, Seker G, Alper M. 2012. Oncocytic variant of papillary thyroid carcinoma with lymphocytic stroma (Warthin-like variant): report of a case with fine needle aspiration cytology and review of the literature. Cytopathology 23: 208-410.
4. Urano M, Abe M, Kuroda M, Mizoguchi Y, Horibe Y, et al. 2001. Warthin-like tumor variant of papillary thyroid carcinoma: Case report and literature review. Pathology international 51: 707-712.
5. Baloch Z, LiVolsi V. 2000. Warthin-like papillary carcinoma of the thyroid. Arch Pathol Lab Med 124: 1192-1195.
6. Vera-Sempere F, Prieto M, Camañas A. 1998. Warthin-like tumor of the thyroid: A papillary carcinoma with mitochondrion-rich cells and abundant lymphoid stroma. A case report. Pathol Res Pract 194: 341-347.
7. Sarkady E, Sápi Z, Tóth V, Kiss S. 1999. Warthin-like tumor of the thyroid-a case report. Pathology oncology research 5 (4): 315-317.
8. D´Antonio A, De Chiara A, Santoro M, Chiappetta G, Losito N. 2000. Warthin-like tumour of the thyroid gland: RET/PTC expression indicates it is a variant of papillary carcinoma. Histopathology 36: 493- 498.
9. Yin Lam K, Yau Lo C, Wei W. 2005. Warthin tumor-like variant of papillary thyroid carcinoma: A case with dedifferentiation (anaplastic changes) and aggressive biological behavior. Endocrine pathology vol 16 n° 1: 83-90.
10. Kim H, Myssiorek D, Heller K, Zahurullah F, Bhuiya T. 2006. Warthin-like tumor of the thyroid gland: An uncommon variant of papillary thyroid cáncer. Ear, nose & throat journal 85: 56-59.
11. Ludvíková M, Ryška A, Korabečná M, Rydlová M, Michal M. 2001. Oncocytic papillary carcinoma with lymphoid stroma (Warthin-like tumour) of the thyroid: a distinct entity with favourable prognosis. Histopathology 39: 17-24.
12. Baloch Z, LiVolsi V. 2000. New described tumours of the thyroid. Current diagnostic pathology 6: 151-164.

Síndrome de Cushing por ACTH ectópica. Revisión a propósito de dos casos clínicos

Daniela Eisen J.[1], Paulina Silva A.[2], Soledad Hidalgo V.[2] y Néstor Soto I.[2]

Cushing syndrome caused by ectopic ACTH secretion. Report of two cases

Twelve percent of Cushing syndromes (CS) are caused by ectopic ACTH secretion. We report two cases of the condition. A 57 years old woman with an ectopic CS caused by a bronchial carcinoid tumor. After the tumor excision, the patient had a favorable evolution. A 63 years old woman consulting for cough, dyspnea and weight loss causes by a small cell lung cancer. The patient presented hyperglycemia, hypokalemia and metabolic alcalosis. The laboratory showed a severe hypercortisolism with elevated ACTH levels. The metabolic condition did not subside after the first course of chemotherapy and the patient died due to an infectious complication.

Key words: *Cushing syndrome, ectopic ACTH, small cell lung cancer.*

[1]Residente Medicina Interna, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Universidad de Chile-Campus Centro.
[2]Unidad Endocrinología y Diabetes, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Correspondencia:
Dra. Daniela Eisen J.
Servicio Medicina Interna, Hospital Clínico San Borja Arriarán.
Teléfono: 562-2-5748601.
E-mail: eisendaniela@gmail.com

Recibido: 31 de agosto de 2013
Aceptado: 16 de septiembre de 2013

Introducción

El síndrome de Cushing (SC) originado por secreción ectópica, no hipofisiaria, de ACTH (SCAE) es infrecuente, representando aproximadamente el 12% de los SC[1]. Cerca de la mitad de los SCAE corresponden a tumores pulmonares, tales como el carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP) y el carcinoide bronquial[2,3]. Otras fuentes incluyen el carcinoide tímico y pancreático, feocromocitoma, gastrinoma, cáncer medular de tiroides y otros tumores neuroendocrinos[4].

A continuación presentamos dos casos clínicos de tumores pulmonares productores de ACTH, de distinto tipo histológico, que presentaron un cuadro clínico y evolución diferentes. Se discuten los elementos de diagnóstico y opciones de tratamiento.

Caso 1

Paciente mujer de 57 años, con antecedentes de diabetes mellitus 2 de difícil manejo, diagnosticada 8 años previos, cardiopatía coronaria, hipertensión arterial, dislipidemia mixta, obesidad y esteatosis hepática no alcohólica. Presentaba historia de 8 años de aumento de peso progresivo e hirsutismo.

Fue derivada desde el Hospital de Punta Arenas con los siguientes exámenes: Cortisol plasmático AM: 14,97 µg/dl (5-25), Cortisol PM: 16,53 µg/dl (5-25), Cortisol libre urinario en 24 h: 890 µg/24 h (20-90), Cortisol post-dexametasona 1 mg: 11,8 µg/dl, ACTH: 39,6 pg/ml (< 46), PRL, TSH y T4 libre dentro de rangos normales. Radiografía de columna lumbar con fractura por aplastamiento de L1-L2. Tomografía computada (TC) de abdomen y de silla turca sin hallazgos patológicos.

Al ingreso destacaba PA: 150/90, IMC 35 kg/m^2, facies cushingoide, hirsutismo de predominio facial, dorso de búfalo, cifosis dorsal y atrofia muscular generalizada. Laboratorio: colesterol total 241 mg/dl, triglicéridos 687 mg/dl, glicemia 320 mg/dl, cortisol plasmático matinal 18 µg/dl, ACTH basal: 58 pg/ml (10-46) y prueba de supresión con 8 mg de dexametasona: 19,1 µg/dl. Resonancia nuclear magnética (RNM) de silla turca y TC de abdomen no muestran hallazgos patológicos. La TC de tórax describe en el segmento lingular inferior del lóbulo superior izquierdo, a nivel periférico, una imagen nodular de 15 mm, bien delimitado que realza heterogéneamente el contraste (Figura 1). En la fibrobroncoscopía no se evidenciaron lesiones y la citología resultó negativa para células neoplásicas.

Durante la hospitalización requirió altas dosis de insulina NPH 200 U/día más refuerzos pre-prandiales de insulina regular, alcanzando 4 U/kg/día. Además presentó hipertrigliceridemia de difícil control.

Casos Clínicos

Figura 1.

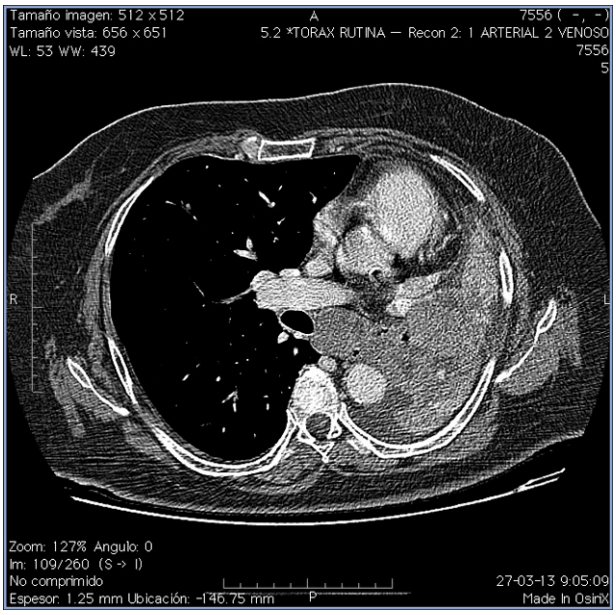


Figura 2.

Se derivó al Instituto Nacional del Tórax, realizándose una toracotomía exploradora que evidenció nódulo de 15 mm sin compromiso del parénquima adyacente. La lesión se resecó completamente y el estudio anatomopatológico informó lesión compatible con tumor neuroendocrino, con cromagranina positiva en 30%, sinaptofisina positiva sobre el 90% y pancitoqueratina positiva en 70% de las células neoplásicas. Estos hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos apoyan el diagnóstico de tumor carcinoide.

Se produjo una regresión clínica y bioquímica del cuadro. La ACTH plasmática postoperatoria fue de 28,2 pg/ml y cortisol plasmático matinal de 5,2 µg/dl. La diabetes evolucionó favorablemente, con disminución progresiva del requerimiento de insulina hasta suspensión completa 4 días después de la resección tumoral.

Caso 2

Mujer de 63 años, con antecedentes de tabaquismo crónico (30 paquete/año), depresión mayor y enfermedad pulmonar obstructiva crónica diagnosticada dos meses previo al ingreso. Consultó por 3 meses de tos con estrías de sangre, disnea progresiva y baja de peso de 9 kilos. Además refería poliuria, polidipsia y polifagia. Al momento del ingreso se presentó con apremio respiratorio, taquipnea y uso de musculatura accesoria. En el examen físico destacaba disminución del murmullo pulmonar en la base del hemicampo izquierdo y sibilancias bilaterales. Exámenes de laboratorio iniciales: glicemia 382 mg/dl, kalemia 2,9 mEq/L y alcalosis metabólica no compensada, resto de exámenes normales. La radiografía de tórax mostraba una atelectasia masiva del pulmón izquierdo. En el TC de tórax se observó una lesión pulmonar de aspecto tumoral hiliar izquierda con una gran atelectasia postobstructiva y derrame pleural ipsilateral (Figura 2). La biopsia por fibrobroncoscopía informó un cáncer pulmonar de células pequeñas. Durante la hospitalización se logró un buen control de los síntomas respiratorios; sin embargo, la paciente evolucionó con severas alteraciones hidroelectrolíticas e hiperglicemia resistente al manejo con dosis crecientes de insulina. Se planteó la presencia de un síndrome de Cushing paraneoplásico, por lo que se midió cortisol plasmático matinal: 67 µg/dL (VN < 25), Cortisol libre urinario 24 h = 21.411 µg/24 h (VN = 9-110), ACTH = 100 pg/ml (20-60).

Se inició manejo con ketoconazol (200 mg c/8 h), espironolactona (50 mg c/8 h), insulina NPH hasta 100 U/día más refuerzos de insulina regularen dosis promedio 3 U/kg/día y cargas diarias de hasta 10 g de cloruro potasio asociado a sulfato de magnesio por vía venosa central. Con objetivos paliativos se decidió administrar un primer ciclo de quimioterapia con *cisplatino 136* más *etopósido 170*. Sin embargo, paciente evolucionó con mala respuesta metabólica y posterior desarrollo de complicaciones infecciosas.

Se discutió el caso en el comité de ética y tras acuerdo con la paciente y familia se decide limitar el esfuerzo terapéutico, quedando con hospitalización domiciliaria para manejo del dolor. Falleció una semana posterior al alta.

Discusión

En Chile se han publicado dos series de pacientes con SC, con una frecuencia de 6 y 15% respectivamente, siendo el CPCP, carcinoide bronquial, carcinoide pancreático y carcinoma maligno de timo las etiologías reportadas. Lo que se asemeja a lo descrito en la literatura internacional[5,6].

Las manifestaciones clínicas varían considerablemente según la etiología, tal como se evidencia en los casos presen-

tados, en que el primero debutó como un clásico SC, mientras que el segundo se sospechó en el contexto de la severa hipokalemia asociada a diabetes mellitus. La severidad de la hipokalemia está determinada por el exceso de cortisol que provoca una sobresaturación de la enzima *11-betahidroxiesteroide deshidrogenasa II*, que normalmente lo convierte en su metabolito inactivo, la cortisona[7]. Este fenómeno es más frecuente en el CPCP debido a que en estos casos los niveles de ACTH y cortisol tienden a ser mayores[3].

El diagnóstico de hipercortisolismo dependiente de ACTH se hace mediante la medición del cortisol libre urinario en 24 h y ACTH plasmática. Si bien lo característico es que ambos se encuentren elevados, la ACTH puede, en algunos casos, ser normal[2]. Para diferenciar Enfermedad de Cushing de Cushing Ectópico (CE) se realiza el test de supresión con dosis altas de dexametasona (8 mg), teniendo un mejor resultado cuando se suma a otros métodos diagnósticos como el test de estimulación con CRH, ya que en ocasiones, especialmente en tumores carcionides, se puede observar una respuesta de supresión similar a la que se ve en la enfermedad de Cushing. Descartar la localización hipofisiaria con cateterización de los senos petrosos constituye el método más sensible y específico en la actualidad, sin embargo, su disponibilidad es limitada y sus resultados dependen del operador. En la serie del National Institute of Health (NIH), con 90 casos de SCAE, 21% tiene una respuesta de supresión con dexametasona o CRH y sólo hay un falso positivo con la CSP[2].

Las imágenes radiológicas para localización de tumor primario deben ser utilizadas posteriores al estudio endocrinológico. Muchas veces es difícil ubicar el tumor, reportándose entre un 12,5 y un 18,8 de casos ocultos (Tabla 1). Frente a la sospecha de un CE el estudio debe iniciarse con una radiografía de tórax y completarse con una TC o RNM de tórax y/o abdomen, considerando que alrededor del 40% de los tumores se encuentra en el pulmón. El octreoscan (cintigrama marcado con octeotrido) es una alternativa de mayor costo, baja sensibilidad y que no ha demostrado identificar lesiones no diagnosticadas previamente con las técnicas de imágenes tradicionales[2,3]. La tomografía por emisión de positrones con análogos de somatostatina marcados con Ga68 puede ser de utilidad en el diagnóstico de localización[8].

El pronóstico se correlaciona con el tipo de tumor subyacente. El CPCP, los carcinoides tímicos, el cáncer medular de tiroides y los gastrinomas se presentan generalmente diseminados al diagnóstico y se asocian a mayor mortalidad a corto plazo[2]. Carcinoides pulmonares, pancreáticos o apendiculares, así como tumores neuroendocrinos de localización mediastínica tienen una mayor sobrevida[2]. Complicaciones del hipercortisolismo como infecciones o tromboembolismo pueden empeorar el pronóstico.

Respecto al manejo, el tratamiento quirúrgico definitivo de la neoplasia constituye la alterativa de elección. En los casos en que esto no se logra y previo a la cirugía, el control de la secreción de cortisol puede obtenerse con medidas farmacológicas como el uso de ketoconazol, metopirona o mitotane. La adrenalectomía es una alternativa para pacientes con mala respuesta a la terapia farmacológica.

Tabla 1. Etiología, clínica, laboratorio y pronóstico según grandes series SCAE

	NIH	SBH
Características epidemiológicas		
Número de pacientes	90	40
Edad promedio (rango)	37,6 años (8-72)	45,9 años (15-80)
Etiologías		
Carcinoide tímico	5,5%	5%
Carcinoide bronquial	38%	30%
Carcinoide pancreático	1,1%	7,5%
Feocromocitoma	5,5%	2,5%
Gastrinoma	6,6%	-
Cáncer pulmonar de células pequeñas	3,3%	17,5%
Cáncer medular de tiroides	2,2%	7,5%
Desconocido/oculto	18,8%	12,5%
Presentación clínica		
Debilidad muscular	82%	65%
Aumento de peso	70%	48%
Hipertensión	78%	60%
Hipokalemia	71%	70%
Trastornos psiquiátricos	53%	54%
Diabetes	50%	37,5%
Hiperpigmentación	19%	
Laboratorio (promedios)		
Kalemia (mEq/L)	3,8	2,4-2,9
ACTH (pg/ml)	163	358
Cortisol libre urinario (µg/24 h)	3.340	
Supresión con test supresión con 8 mg dexametasona (falsos negativos)	10%	9%
Estudio radiológico (sensibilidad)		
TC + RNM	91,7%	82%
TC tórax		77%
Pronóstico		
Sobrevida general	78% a 26 meses	37,5% a 60 meses
Sobrevida CPCP	0% a 26 meses	0% a 60 meses
Sobrevida Carcinoide Bronquial	91% a 26 meses	

NIH: National Institute of Health. SBH: St. Bartholomew's Hospital of London.

Conclusión

El SCAE es una entidad heterogénea cuyas manifestaciones clínicas y pronóstico dependen del tipo de tumor secretor de ACTH y de los efectos dados por el hipercortisolismo. Su diagnóstico se sospecha al confirmar un SC ACTH dependiente y diferenciarlo de Enfermedad de Cushing. La locali-

zación puede ser difícil e incluso en algunos casos no logra evidenciarse. El tratamiento debe ser quirúrgico pudiendo complementarse con medidas farmacológicas orientadas a disminuir los niveles de cortisol.

Referencias bibliográficas

1. Porterfield JR, Thompson GB, Young WF Jr, Chow JT, Fryrear RS, van Heerden JA, et al. 2008. Surgery for Cushing's syndrome: an historical review and recent ten-year experience. World J Surg May 32 (5): 659-677.
2. Illias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Weslwy RA, Nieman LK. 2005. Cushing´s syndrome dueto ectopic corticotropin secretion: twenty years experience at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 90: 4955-4962.
3. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. 2006. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 91: 371-377.
4. Forga L, Anda E, Martínez de Esteban JP. 2005. Síndromes hormonales paraneoplásicos. An Sist Sanit Navar 28.
5. Contreras P, Araya V. 1995. Cushing syndrome: review of a national caseload. Rev Med Chile; 123; 350-362.
6. González G, Arteaga E, Rodríguez JA, López JM, Michaud P, Codner E. 1990. Cushing's syndrome: the diagnostic and treatment problems in 27 cases. Rev Med Chile 118: 979-987.
7. Arteaga E, Fardella C, Campusano C, Cárdenas I, Martínez P. 1999. Persistent hypokalemia after successful adrenalectomy in a patient with Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: possible role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibition. J Endocrinol Invest 22: 857-859.
8. Vucetich N, Carvajal D, Besa C, Jarufe N, Norero E, Fardella C. 2011. Utilidad del PET/CT con análogos de somatostatina marcados con Ga68 en el diagnóstico de síndrome de Cushing secundario a tumor neuroendocrino pancreático. Rev Chil Endocrinol Diabetes; 4: 201-204.

Artículo de Revisión

Síndrome de Cushing secundario a secreción ectópica: un desafío diagnóstico

Jacques Young[1] y María Consuelo Espinosa O.[2]

Cushing syndrome secondary to ectopic: diagnostic challenge

The diagnosis of Cushing Syndrome secondary to Ectopic ACTH secretion constitutes a challenge to the endocrinologist. The goal is to make a differential diagnosis of Cushing's disease and localize the ACTH-secreting tumor, to achieve quick and effective management of a disease that can be fatal. The mainly diffuculties are the limited data due to their low prevalence and the wide variety of the origin tumors. Therefore, a comprehensive and multidisciplinary study is needed, analyzing each particular case. This article reviews the diagnostic alternatives, their strengths and weaknesses, proposing an algorithm that contributes to our clinical practice.

Key words: *Cushing Syndrome, Neuroendocrine Tumors, Adrenocorticotropic Hormone.*

[1]Servicio de Endocrinología y enfermedades de la reproducción, Hospital Bicêtre, París.
[2]Sección de Endocrinología Clínica Alemana. Sección de Endocrinología, Servicio de Medicina, Hospital Padre Hurtado.

Correspondencia:
M. Consuelo Espinosa O.
E-mail: espinosa.consue@gmail.com

Recibido: 18 de octubre de 2013
Aceptado: 21 de octubre de 2013

Introducción

El Síndrome de Cushing secundario a Secreción Ectópica (SCE) es una causa poco frecuente, pero potencialmente grave de hipercortisolismo ACTH dependiente. Su etiología más frecuente es un tumor neuroendocrino (TNE). Las series publicadas demuestran una prevalencia de 10 a 20% de los casos de Síndrome de Cushing (SC) ACTH dependientes[1-9]. Puede producir la muerte, tanto por los efectos hipercatabólicos, metabólicos e inmunológicos secundarios una secreción severa de cortisol, como por la enfermedad de base.

El SCE plantea 4 desafíos simultáneos al endocrinólogo:

1. Confirmación del diagnóstico.
2. Manejo rápido del hipercortisolismo a fin de mejorar estado general del paciente y prepararlo para el tratamiento definitivo de su enfermedad de base.
3. Tratamiento inmediato de las complicaciones asociadas.
4. Localización del tumor productor de ACTH, precisando su naturaleza y agresividad, para plantear el plan terapéutico multidisplinario.

El objetivo de esta breve revisión es aportar elementos de la literatura que permitan el mejor manejo de estos pacientes.

Etiología

Los tumores ectópicos secretores de ACTH son diversos desde el punto vista de su histología y localización, lo que dificulta su diagnóstico[5,6,9,10,11] (Tabla 1). Sin embargo, cerca de la mitad de los casos se ubican en el tórax. En cuanto a la histología de estos tumores bronquiales existen 4 grandes tipos histológicos: Carcinoides típicos (TNE bien diferenciados), Carcinoides atípicos (TNE menos diferenciados) y TNE pobremente diferenciados de células grandes y pequeñas[11-15].

La frecuencia relativa de cada uno de estos grupos es variable según la antigüedad del estudio y el modo de reclutamiento de los pacientes, dependiendo de si son series endocrinológicas u oncológicas. En las publicaciones endocrinológicas los tumores carcinoides son mucho más prevalentes que los carcinomas bronquiales de células pequeñas, estos últimos considerados como el prototipo de SCE paraneoplásico. En un estudio multicéntrico reciente sobre SCE en niños y jóvenes los TNE bien diferenciados son la causa más frecuente, al igual que en adultos[16].

La pérdida de diferenciación se correlaciona con la agresividad tumoral, por lo que los carcinomas bronquiales de células grandes y pequeñas no constituyen un problema diagnóstico, sino presentan gran dificultad en la exeresis quirúrgica y el tratamiento coadyuvante. Por el contrario, los carcinoides bronquiales típicos pueden presentar un comportamiento cercano a la benignidad, son de pequeño tamaño (lo que puede dificultar su localización) y de crecimiento lento.

El cuadro clínico depende del grado de conservación de las características fenotípicas de la célula corticotropa[17,18]. Es

Artículo de Revisión

Tabla 1. Causas de SCE en diferentes series

Autor Año	Liddle 1969	Aniszwewski 2001	Ilias 2005	Isidori 2006	Tabarin 2007	Ejaz 2011
Pacientes n	104	106	90	40	22	43
Etiología n (%)						
Carcinoide bronquial típico	5 (4,8)	26 (24,5)	35 (38,9)	12 (30)	9 (40)	9 (21)
CBCP	52 (50)	12 (11,3)	3 (3,3)	7 (17,5)	3 (13,6)	9 (21)
Carcinoide timo	11 (10,6)	5 (4,7)	5 (5,6)	2 (5)	3 (13,6)	3 (6,9)
CMT	2 (1,9)	9 (8,5)	2 (2,2)	3 (7,5)	1 (4,5)	5 (11,6)
TNE GEP	14 (13,5)	18 (17)	8 (8,9)	5 (12,5)	2 (9)	6 (14)
Feocromocitoma	4 (3,8)	3 (2,8)	5 (5,6)	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)
Otros	7 (6,7)	24 (22,6)	30 (33,3)	7 (17,5)	3 (13,6)	7 (16,2)
Oculto	7 (6,7)	17 (16)	17 (18,9)	5 (12,5)	n.d.	4 (9,3)

CBCP: carcinoma bronquial de células pequeñas; CMT: carcinoma medular de tiroides; GEP gastroenteropancreático,;n.d.: no disponible.

decir, de la transcripción y maduración de la pro-opiomelanocortina (POMC) y de la presencia de receptores que regulan la secreción de ACTH (receptores de CRH, receptores V3 de la vasopresina y receptores de glucocorticoides). Por esta razón, los tumores carcinoides típicos pueden responder a la administración de análogos de la vasopresina, CRH o dexametasona *in vivo* e *in vitro*, tal como en la enfermedad de Cushing (EC)[1,2,5,6,19]. Esto explica las limitaciones de los test dinámicos al momento de distinguir entre EC y SCE.

En resumen, los TNE bien diferenciados son los que poseen el mayor problema diagnóstico, ya que pueden permanecer ocultos en las imágenes durante años y tener un patrón de secreción similar a lo observado en la EC.

Presentación clínica

Existen 2 formas de presentación clásicas: En el estudio de un SC ACTH dependiente o en un paciente oncológico con diagnóstico de neoplasia conocida, en el que aparece hipertensión arterial, hiperglicemia, hipokalemia, equimosis o empeoramiento del estado general.

A diferencia de la EC, que afecta principalmente a las mujeres, el SCE afecta de igual forma a hombres y mujeres[1]. La edad de presentación promedio es similar a la de la EC, aproximadamente 45 años[11-20].

Clínicamente el SC es más intenso en el SCE, con mayor expresión de catabolismo (amiotrofia), edema de extremidades inferiores, hipokalemia con alcalosis metabólica, diabetes mellitus, hipertensión arterial y osteoporosis[1-9]. En el registro europeo de SC se encontró alta prevalencia de hirsutismo, diabetes mellitus y fracturas vertebrales con una frecuencia mayor a lo observado en EC (92% *vs* 63%, $p < 0,05$; 74% *vs* 33%, $p < 0,01$; 44% *vs* 25%, $p < 0,05$ respectivamente)[20]. La ganancia de peso está ausente en cerca de la mitad de los casos, existiendo pérdida ponderal en 10 a 20% de los casos[11]. La melanodermia es más frecuente que en la EC. En cerca del 50% de los casos hay infecciones oportunistas (cándida, herpes), las cuales empeoran el pronóstico[7,21]. Las trombosis venosas se documentan hasta en un 14% de los casos[11]. Como se ha mencionado, estos síntomas se asocian generalmente a tumores poco diferenciados, en cambio, la presentación clínica de un TNE bien diferenciado se asemeja más a la EC[1-9,22].

La sobrevida está dada tanto por el tumor de origen como por las complicaciones del hipercortisolismo. En la serie oncológica del M.D. Anderson, que incluyó un 21% de carcinoma de células pequeñas, la mortalidad fue de 62,8%, siendo la progresión de la enfermedad y las infecciones oportunistas las principales causas de muerte (sobrevida promedio de 32 meses)[11]. En cambio, en la serie del National Institute of Health (NIH), que incluyó sólo un 3,3% de pacientes con carcinoma de células pequeñas, la mortalidad fue de 21%[5].

Exámenes basales

El cortisol libre urinario (CLU) y la ACTH se encuentran en promedio más elevados en el SCE que en la EC. Sin embargo, existe una superposición de valores en ambas patologías, por lo que sólo son útiles valores muy elevados. La hipokalemia se observa hasta en un 72% de los casos[11].

La anamnesis junto con el examen físico y los exámenes de laboratorio basales son de gran utilidad diagnóstica. La probabilidad de EC en una mujer de edad media que presenta un SC de instalación progresiva, con kalemia normal y CLU y ACTH moderadamente elevados, es cercana a 95%, con una especificidad entre 75 y 80%[23]. A la inversa, aproximadamente un 20% de los SCE se presentan de manera similar a la EC. De lo que se deduce que los estudios diagnósticos de segunda línea deberían tener una especificidad mayor al 90% para ser realmente útiles.

Se ha intentado medir la POMC, la beta endorfina y la relación LPH/ACTH plasmáticas (productos intermediarios de la secreción de ACTH), para relacionarla a la madura-

ción de la célula productora de ACTH y así distinguir entre EC y SCE. Sin embargo, existe superposición de valores[24-26]. Serían útiles en determinar la agresividad del tumor, tanto hipofisiario como ectópico.

Estudios dinámicos

Se sugiere utilizarlos como un complemento a la clínica y los exámenes de laboratorio basales para diferenciar entre EC y SCE. Poseen un valor diagnóstico débil, ya que se basan en estudios con un escaso número de pacientes portadores de SCE y los puntos de corte no son reproducibles en los diferentes laboratorios. Por otra parte, se debe tener en cuenta la gran variabilidad secretoria espontánea de cada paciente, por lo que es importante evaluar previamente el perfil de secreción espontánea de ACTH, cortisol plasmático y CLU del paciente, en varias muestras e idealmente hospitalizado. La realización de estos exámenes es engorrosa y lenta, por lo que no deben retardar el tratamiento del hipercortisolismo y sus complicaciones en el contexto de un paciente que puede agravarse rápidamente.

Test de frenación con dexametasona a dosis altas (Liddle)

En su forma clásica (8 mg/d en 2 días con una disminución de al menos del 50% del CLU) o en su forma rápida (8 mg a la medianoche con disminución de al menos del 50% del cortisol plasmático a las 8 AM), tiene una frecuencia de falsos positivos para EC que varía según el punto de corte entre 3% a más del 30%[8,12,19,23]. Asimismo, los falsos positivos en un carcinoide típico varían entre frecuencias muy bajas hasta la mitad de los pacientes[1-9,22]. Por otra parte, también existen falsos negativos, es decir, una EC que no frena[1-9]. Se han publicado numerosos estudios cuyo objetivo es determinar el punto de corte óptimo. En un estudio del NIH, la frenación del CLU de 90% determina una especificidad cercana al 100%, pero una sensibilidad de sólo 69%[5]. Otros estudios demuestran una utilidad mediocre, con una sensibilidad de 81% y una especificidad de 67%, siendo inferior a la combinación de clínica y exámenes basales[23]. Los grupos que aún recomiendan este test se basan en la importancia de realizarlo en un centro altamente especializado, con puntos de corte propios y considerando principalmente el cortisol plasmático más que el CLU[5-6,27-28].

Test de estimulación con CRH

Consiste en la estimulación por CRH en forma iv y la medición de la respuesta de la ACTH y el cortisol. Es un test caro, no disponible en Chile. Un meta-análisis mostró una sensibilidad de 80% y una especificidad de 90% para el diagnóstico de EC, siendo mayor cuando la respuesta es exagerada. Muchos grupos continúan recomendándolo en asociación al test de frenación con dexametasona a dosis altas[1-9,30,31].

Test de estimulación por desmopresina

El test consiste en administrar 10 µg de desmopresina (DDAVP) iv, midiendo la respuesta de ACTH a los 0,10, 20 y 30 min. El DDAVP es un agonista del receptor V2 de la vasopresina a nivel renal y presenta una afinidad débil por los receptores V1 (vasculares y hepáticos) y V3 (hipofisiarios). Contrariamente a lo observado en sujetos sanos, los tumores hipofisiarios secretores de ACTH expresan V2 y V3. Un aumento de ACTH de al menos 6 pmol/l orienta a EC. Sin embargo, un 30% de los tumores ectópicos expresan también receptores V3, por lo que su sensibilidad y especificidad son bajas (82% y 85-90% respectivamente)[17,32,33].

Test de estimulación por metopirona

La metopirona es un inhibidor de la conversión de 11-deoxicortisol en cortisol, produciendo la consiguiente disminución del cortisol plasmático y del feedback negativo hipofisiario. Este test presenta las mismas debilidades que el test de dexametasona[10].

Cateterismo de senos petrosos

Se basa en la gradiente de concentración de ACTH entre el sistema de drenaje de la hipófisis, es decir, de los senos petrosos (SP) y el sistema venoso periférico[34]. Debe ser realizado por un equipo experimentado[35]. La tolerancia del procedimiento es aceptable y puede ser realizado incluso en el contexto de un paciente grave y/o ante la urgencia de comenzar un tratamiento. Las complicaciones en centros especializados son menos del 0,5%[35]. Los niveles hormonales basales de ACTH demuestran una gradiente superior a 2 en la EC e inferior a 1,4 en el SCE. Sin embargo, según este criterio, 5 a 20% de los pacientes con EC no será diagnosticado[34]. La estimulación por CRH aumenta la sensibilidad, presentando una gradiente mayor o igual a 3 en EC y menor a 2 en SCE. En centros especializados, con un gran número de pacientes la especificidad es cercana al 95%, constituyendo el mejor examen para el diagnóstico etiológico del SC ACTH dependiente[1-9,36]. Las interpretaciones erradas son generalmente falsos negativos, es decir, baja gradiente en casos portadores de EC, debido a variantes anatómicas del sistema venoso y a la ubicación incorrecta de los catéteres[34-36]. Por lo tanto, la ausencia de gradiente no diagnostica necesariamente un SCE y si no existe ninguna lesión ectópica identificada, el seguimiento de imágenes deberá realizarse también a nivel hipofisiario. Por el contrario, los falsos positivos son raros. Estos pueden explicarse por una secreción de cortisol intermitente, por secreción de CRH del TNE o por tratamiento con fármacos anticortisólicos, por lo que es indispensable que el paciente se encuentre en hipercortisolismo al momento del examen[37]. En los países en que la CRH no está disponible, como en Chile, la DDAVP ha demostrado resultados comparables[38,39].

Imágenes

La localización más frecuente de los TNE productores de SCE es toráxica (más del 50% de los casos), por lo que un scanner de tórax es la primera imagen a realizar. Debido al pequeño tamaño y a la localización próxima a los vasos pulmonares de los carcinoides bronquiales, el radiólogo debe

buscar dirigidamente esa zona, mediante un TAC helicoidal con cortes finos (menor a 1,2 mm)[40]. Los carcinomas medulares de tiroides son fácilmente identificados por la ecografía. Si el estudio es negativo, se debe continuar con TAC o RM abomino-pelviana, siendo los TNE de esta localización generalmente de mayor tamaño y por lo tanto, fácilmente identificables en las imágenes convencionales. En casos graves, se realiza una imagen de tórax, abdomen y pelvis en primera línea. En esta primera etapa se localizan 2/3 de los casos. La ecografía endoscópica pancreática es discutible, ya que los tumores pancreáticos secretores de ACTH rara vez permanecen ocultos[1].

En una segunda etapa se podría indicar un octreoscan (In 111- pentreotide), cintigrama que capta los receptores de somatostatina tipo 2. Este examen puede pesquisar carcinoides bronquiales hasta de 6 mm. El beneficio como examen aislado del octreoscan es inferior al de las imágenes convencionales, por lo que se debe tener precaución al diagnosticar imágenes cintigráficas que no tienen representación en TAC o RM[5,6,41,42]. Muchos autores no recomiendan su indicación en pacientes con TAC o RM negativos, ya que no aportaría mayor información. En la serie del MD Anderson el octreoscan fue negativo en todos los pacientes con tumor oculto a las imágenes convencionales[11].

Al complementar imágenes anatómicas (RM o TAC) con imágenes funcionales se mejora el valor predictivo positivo (VPP) para localizar el SCE. En una revisión de 30 pacientes con SCE, el VPP de la RM y TAC aumentó al combinarlas con el octreoscan (de 66 y 74% a 91 y 100% respectivamente)[40]. El F-DOPA-PET tiene un alto VPP al combinarlo con imágenes anatómicas (100%), sin embargo, tiene baja sensibilidad (55%) y no está disponible en nuestro medio[40].

El PET-FDG es útil en tumores menos diferenciados y más agresivos[43]. Está indicado en la etapificación de cáncer bronquial o en feocromocitoma. En tumores ocultos no mejora su localización, ya que estos metabólicamente son menos activos[11,40].

A pesar de un estudio de localización extenso hasta cerca de un 20% de los SCE permanecen ocultos, siendo generalmente carcinoides bronquiales que pueden evidenciarse en meses o incluso en más de 10 años[1-9,11]. En la serie del NIH el diámetro promedio de los carcinoides bronquiales era de 11 mm y la localización luego del inicio del SC en promedio fue a los 5,2 años[5]. Actualmente, los tumores realmente ocultos son cada vez menos, debido a la mejoría de las imágenes y la especialización de los centros de referencia.

En estos casos, se sugiere tratar el hipercortisolismo y controlar con imágenes cada 6 meses. La repetición del octreoscan es discutible[42]. Cabe destacar, que existe la hiperplasia tímica secundaria a un tratamiento eficaz del hipercortisolismo que puede simular un TNE del timo[44].

Por otra parte, la RM hipofisiaria es un examen accesible y ampliamente utilizado para descartar un adenoma corticotropo, sin embargo, tiene las desventajas de que los adenomas son muchas veces difíciles de visualizar (tamaño promedio 4-5 mm) y de la alta prevalencia de adenomas no funcionantes menores de 5 mm[45]. La sensibilidad en las distintas series va de 50 a 70% y los falsos positivos, de 0 a 20%[5,6,23]. Por lo tanto, una RM positiva no afirma el diagnostico de EC, principalmente cuando el tamaño es menor a 5 mm.

Proceso diagnóstico

Actualmente, no existe un algoritmo diagnóstico único para determinar la etiología del SC ACTH dependiente. Proponemos un estudio práctico, analizando en conjunto todos los elementos diagnósticos (clínica, laboratorio e imágenes) y considerando tanto su disponibilidad en nuestro medio, como sus fortalezas y debilidades.

Se deben distinguir 2 situaciones clínicas diferentes:

La primera, en la cual el paciente no presenta riesgo vital y puede ser estudiado en forma exhaustiva, sin apremio (Figura 1). En este paciente con diagnóstico apropiado de SC ACTH dependiente (clínica compatible, hipercortisolismo y ACTH no disminuida), es conveniente repetir los exámenes hormonales basales, tanto para asegurar el diagnóstico como para poder interpretar de mejor manera los tests dinámicos. En cuanto a estos estudios, se sugiere realizar los que estén disponibles según el centro y la experiencia clínica, teniendo en cuenta sus limitaciones particulares. Los tests de estimulación deberían ser realizados en primer lugar (CRH-DDAVP) y posteriormente los test de frenación para disminuir errores de interpretación. La RM hipofisiaria puede ser realizada al mismo tiempo. Si se demuestra una imagen hipofisiaria significativa, es decir, compatible con adenoma y de un tamaño que arbitrariamente se ha estimado en mayor o igual a 5 ó 6 mm, acompañada de tests dinámicos concordantes, la cirugía debe ser discutida por un equipo multidisciplinario (endocrinólogos, neurocirujanos, neuroradiólogos, etc.). En el caso de que no exista imagen significativa y sin embargo, la clínica, los exámenes de laboratorio y los test dinámicos orientan a una EC, se discutirá en un equipo multidisciplinario la posibilidad de realizar una exploración quirúrgica hipofisiaria. Esto consiste en realizar una adenomectomía, cuando el cirujano identifica el tumor, o una hipofisectomía (2/3 posteriores, lugar donde habitualmente se encuentran adenomas productores de ACTH) cuando no lo observa. Esta conducta en manos de expertos mejora el pronóstico y no produce más complicaciones que la cirugía de un tumor identificado previamente por RM[46,47]. Si en la RM no se observa imagen o ésta no es significativa y los test dinámicos son discordantes o no compatibles con EC, se continúa el estudio con scanner de tórax con cortes finos y luego de abdomen y pelvis (TAC T-A-P). En caso de observar una imagen sugerente, se discutirá en equipo multidisciplinario la resección del TNE. La utilidad del octreoscan a este nivel es moderada, por lo que deberá ser realizado según su disponibilidad. En caso de no encontrar imagen, se sugiere realizar un cateterismo de SP (algunos grupos lo realizan en todos los pacientes, aunque se encuentre imagen sugerente). El octreoscan en este caso aporta poca información. Si el cateterismo es concordante

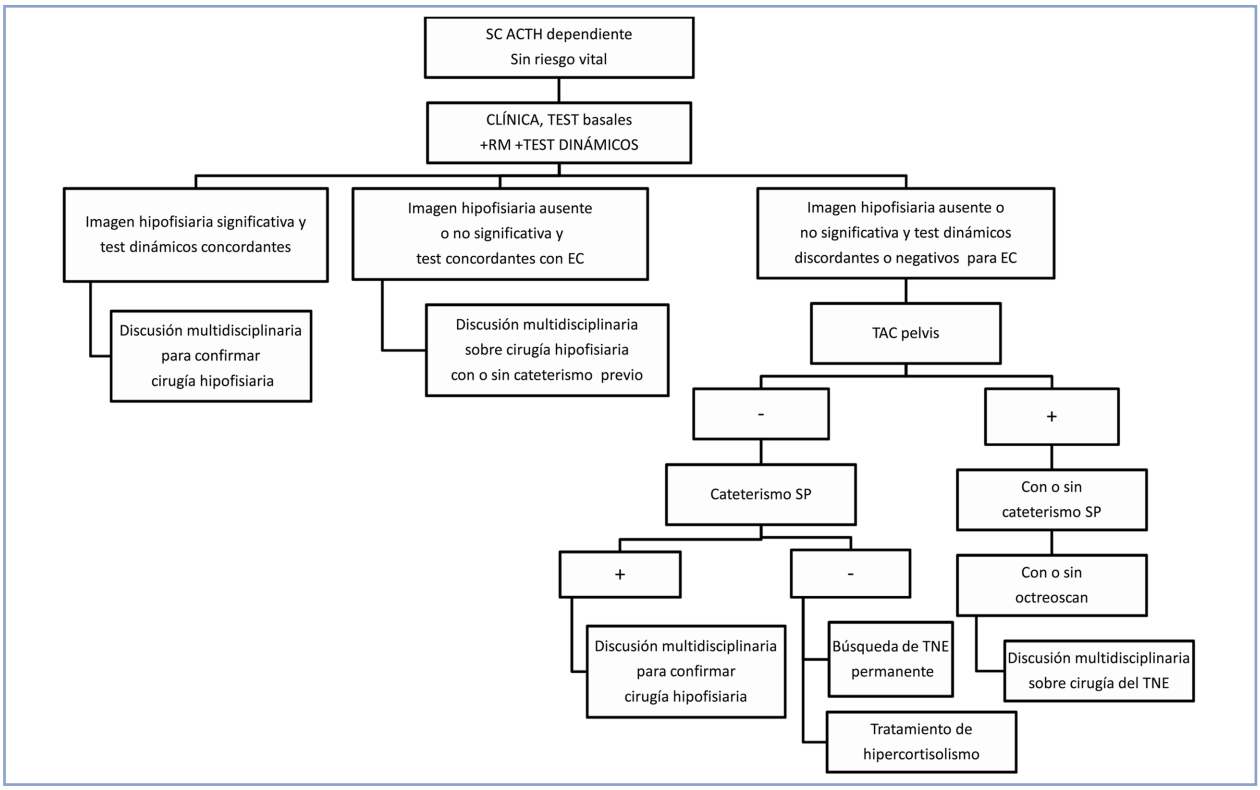


Figura 1.

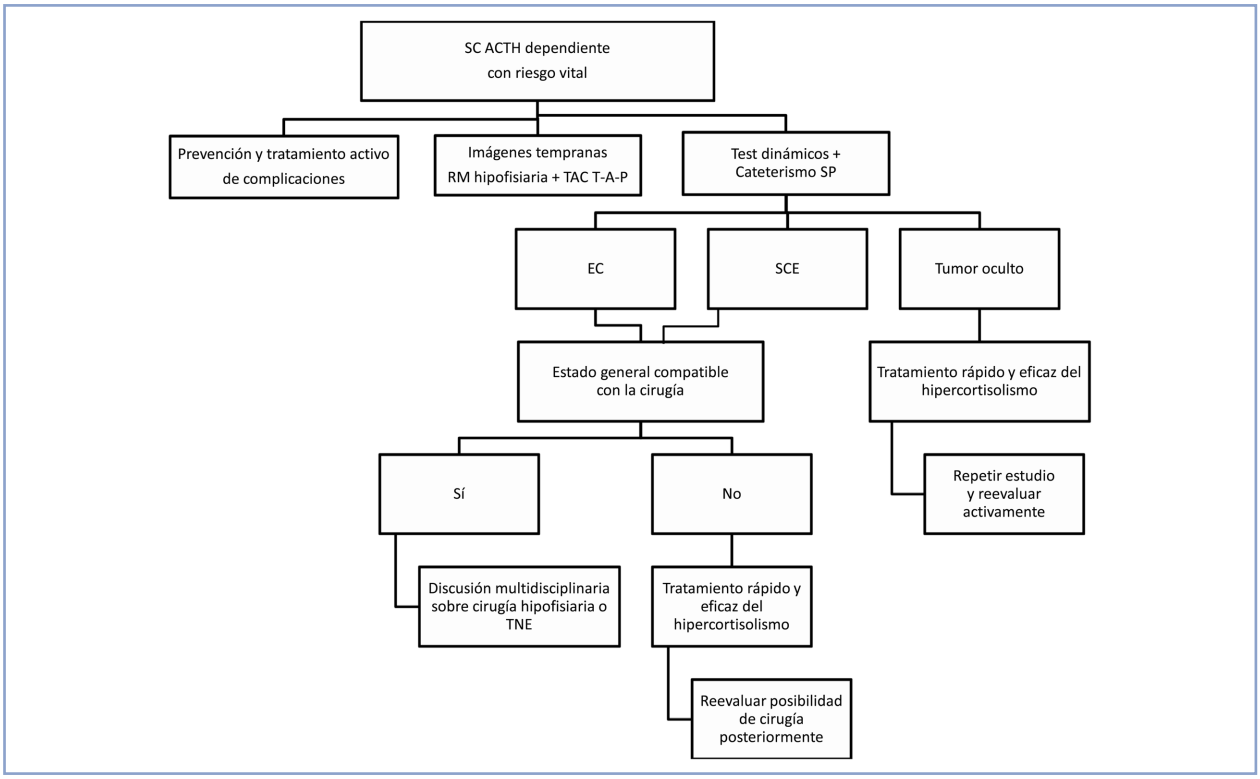


Figura 2.

con EC, se discutirá la cirugía hipofisaria en equipo multidisciplinario. Si el cateterismo es negativo y fue técnicamente bien realizado, se debe efectuar una búsqueda de tumor ectópico sistemática a largo plazo y además, tratar el hipercortisolismo en sus diferentes modalidades. Es importante destacar la importancia del tratamiento médico, ya que si es bien tolerado puede constituir una herramienta muy útil en el manejo sintomático y profiláctico de complicaciones.

La segunda situación clínica se refiere al paciente con riesgo vital, en el cual es importante que el estudio sea rápido y efectivo, y se realice en concomitancia con la prevención y el tratamiento activo de las complicaciones del hipercortisolismo (Figura 2). Los test dinámicos y las imágenes pueden ser realizados al mismo tiempo. El cateterismo de SP en este caso generalmente no presenta mayor riesgo que el habitual, siempre que la prevención y el tratamiento de las complicaciones sea adecuado. Posteriormente, con el diagnóstico de EC o SCE, se discutirá la posibilidad de la cirugía dependiendo de la gravedad del paciente. Si ésta no es posible, se debe tratar medicamente el SC, escogiendo idealmente el fármaco con el efecto más rápido y eficaz posible. Una vez que el paciente esté estabilizado, se debe re-evaluar la posibilidad de la cirugía.

En caso de que el tumor permanezca oculto, se debe igualmente tratar el hipercortisolismo, revisar el estudio ya efectuado, repetirlo en caso necesario y mantener controles clínicos e imagenológicos seriados.

Conclusión

El diagnóstico de SCE es complejo, ya que es un síndrome poco frecuente que puede estar ligado a gran variedad de tumores y sus síntomas se pueden confundir con aquellos del tumor de origen. Además, las series publicadas son escasas, por lo que no existen puntos de corte específicos a nivel de los exámenes de laboratorio que lo diferencien claramente de una EC. Su localización puede ser difícil por tratarse generalmente de tumores pequeños, requiriendo un estudio imagenológico exhaustivo. Por otra parte, su morbi-mortalidad es alta en algunos casos, por lo que se requiere un manejo rápido y eficaz a fin de evitar complicaciones agudas. Creemos que el algoritmo diagnóstico propuesto constituye una guía que puede aplicarse a nuestra realidad local.

En resumen, el proceso diagnóstico del SCE es un desafío para el endocrinólogo y debe ser exhaustivo, apoyado en un equipo multidisciplinario y basado en las posibilidades y experiencia de cada centro, analizando cada caso en forma particular.

Referencias bibliográficas

1. Beuschlein F, Hammer GD. 2002. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 31: 191-234.
2. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, et al. 1994. Ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. Endocr Rev 15: 752-787.
3. Becker M, Aron DC. 1994. Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 23: 585-606.
4. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. 1998. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev 19: 647-672.
5. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. 2005. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 90: 4955-4962.
6. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznek RH, et al. 2006. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 91: 371-377.
7. Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M, Cavagnini F. 1999. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. J Clin Endocrinol Metab 84: 440-448.
8. Boscaro M, Arnaldi G. 2009. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 94: 3121-3131.
9. Aniszewski JP, Young WF Jr, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. 2001. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotropic hormone secretion. World J Surg 25: 934-940.
10. Tabarin A. 2007. Sécrétion ectopique d'ACTH. Diagnostic et thérapeutique. En: Chanson P, Young J. Traité d'endocrinologie. Paris, Editorial Flammarion 339.
11. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, Hu MI, Waguespack SG, Jiménez C, et al. 2011. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. Cancer 117: 4381-4389.
12. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB Jr, Nieman L. 1991. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. Am J Surg Pathol 15: 529-553.
13. Hage R, de la Rivière AB, Seldenrijk CA, van den Bosch JM. 2003. Update in pulmonary carcinoid tumors: a review article. Ann Surg Oncol 10: 697-704.
14. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. 2004. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer 11: 523-535.
15. Baudin et al. 2008. Tumeurs neuroendocrines thoraxiques et digestives. En: Baudin, Ducreux. Tumeurs neuroendocrines thoraxiques et digestives. Paris, Editorial Springer-Verlag.
16. More J, Young J, Reznik Y, Raverot G, Borson-Chazot F, Rohmer V, et al. 2011. Ectopic ACTH syndrome in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 96: 1213-1222.
17. De Keyser Y, et al. 2001. Adrenal disorders. En: Margioris N, Chrousos G. Adrenal disorders. Totowa, New Jersey. Editorial human press 165.
18. Messager M, Carrière C, Bertagna X, de Keyzer Y. 2006. RT-PCR analysis of corticotroph-associated genes expression in carcinoid tumours in the ectopic-ACTH syndrome. Eur J Endocrinol 154:

159-166.
19. Florkowski CM, Wittert GA, Lewis JG, Donald RA, Espiner EA. 1994. Glucocorticoid responsive ACTH secreting bronchial carcinoid tumours contain high concentrations of glucocorticoid receptors. Clin Endocrinol (Oxf) 40: 269-274.
20. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. 2011. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. Eur J Endocrinol 165: 383-392.
21. Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. 2000. Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. J Clin Endocrinol Metab 85: 42-47.
22. Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B, Staats BA. 1992. The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. Ann Intern Med 117: 209-214.
23. Aron DC, Raff H, Findling JW. 1997. Effectiveness *versus* efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 82: 1780-1785.
24. Tabarin A, Corcuff JB, Rashedi M, Angibeau R, Caille JM, Ducassou D, et al. 1992. Multihormonal response to corticotropin-releasing hormone in inferior petrosal sinus blood of one patient with Cushing's disease: comparison with in vitro secretion of the tumoral corticotropes. Acta Endocrinol (Copenh) 127: 284-288.
25. Raffin-Sanson ML, Massias JF, Dumont C, Raux-Demay MC, Proeschel MF, Luton JP, et al. 1996. High plasma proopiomelanocortin in aggressive adrenocorticotropin-secreting tumors. J Clin Endocrinol Metab 81: 4272-4277.
26. Kuhn JM, Proeschel MF, Seurin DJ, Bertagna XY, Luton JP, Girard FL. 1989. Comparative assessment of ACTH and lipotropin plasma levels in the diagnosis and follow-up of patients with Cushing's syndrome: a study of 210 cases. Am J Med 86: 678-684.
27. Flack MR, Oldfield EH, Cutler GB Jr, Zweig MH, Malley JD, Chrousos GP, et al. 1992. Urine free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome. Ann Intern Med 116: 211-217.
28. Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, Morris DG, Jenkins P, Chew SL, et al. 2003. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 88: 5299-5306.
29. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. 2002. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 87: 1640-1645.
30. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler GB Jr. 1993. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 77: 1308-1312.
31. Malchoff CD, Orth DN, Abboud C, Carney JA, Pairolero PC, Carey RM. 1988. Ectopic ACTH syndrome caused by a bronchial carcinoid tumor responsive to dexamethasone, metyrapone, and corticotropin-releasing factor. Am J Med 84: 760-764.
32. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. 2008. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 93: 1526-1540.
33. Terzolo M, Reimondo G, Alì A, Borretta G, Cesario F, Pia A, et al. 2001. The limited value of the desmopressin test in the diagnostic approach to Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 54: 609-616.
34. Tabarin A, Greselle JF, San-Galli F, Leprat F, Caille JM, Latapie JL, et al. 1991. Usefulness of the corticotropin-releasing hormone test during bilateral inferior petrosal sinus sampling for the diagnosis of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 73: 53-59.
35. Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, Dacie JE, Thakkar C, Afshar F, et al. 1999. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. J Clin Endocrinol Metab 84: 487-492.
36. Lindsay JR, Nieman LK. 2005. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 34: 403-421.
37. Young J, Deneux C, Grino M, Oliver C, Chanson P, Schaison G. 1998. Pitfall of petrosal sinus sampling in a Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin-corticotropin releasing hormone (ACTH-CRH) secretion. J Clin Endocrinol Metab 83: 305-308.
38. Deipolyi AR, Hirsch JA, Oklu R. 2013. Bilateral inferior petrosal sinus sampling with desmopressin. J Neurointerv Surg 5: 487-488.
39. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Jaquet P, Conte-Devolx B, Girard N, et al. 2007. Desmopressin test during petrosal sinus sampling: a valuable tool to discriminate pituitary or ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol 157: 271-277.
40. Zemskova MS, Gundabolu B, Sinaii N, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, et al. 2010. Utility of various functional and anatomic imaging modalities for detection of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors. J Clin Endocrinol Metab 95: 1207-1219.
41. Torpy DJ, Chen CC, Mullen N, Doppman JL, Carrasquillo JA, Chrousos GP, Nieman LK. 1999. Lack of utility of (111). In-pentetreotide scintigraphy in localizing ectopic ACTH producing tumors: follow-up of 18 patients. J Clin Endocrinol Metab 84: 1186-1192.
42. Tabarin A, Valli N, Chanson P, Bachelot Y, Rohmer V, Bex-Bachellerie V, et al. 1999. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in patients with occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. J Clin Endocrinol Metab 84: 1193-1202.
43. Pacak K, Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Nieman LK. 2004. The role of [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and [(111)In]-diethylenetriaminepentaacetate-D-Phe-pentetreotide scintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors causing Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 89: 2214-2221.
44. Tabarin A, Catargi B, Chanson P, Hieronimus S, Corcuff JB,

Laurent F, et al. 1995. Pseudo-tumours of the thymus after correction of hypercortisolism in patients with ectopic ACTH syndrome: a report of five cases. Clin Endocrinol (Oxf) 42: 207-213.

45. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. 1994. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. Ann Intern Med 120: 817-820.
46. Salenave S, Gatta B, Pecheur S, San-Galli F, Visot A, Lasjaunias P, et al. 2004. Pituitary magnetic resonance imaging findings do not influence surgical outcome in adrenocorticotropin-secreting microadenomas. J Clin Endocrinol Metab 89: 3371-3376.
47. Sheth SA, Mian MK, Neal J, Tritos NA, Nachtigall L, Klibanski A, Biller BM, Swearingen B. 2012. Transsphenoidal surgery for cushing disease after nondiagnostic inferior petrosal sinus sampling. Neurosurgery 71: 14-22.

Artículo por Invitación

El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2

Martin Gotteland, PhD.

The role of intestinal microbiota in the development of obesity and type-2 diabetes

The intestinal microbiota (IM) is a complex consortium including a great number of bacteria, fungi, yeasts, virus and phages. The harmonic crosstalk between the IM, the epithelia barrier and the local immune system determine gut homeostasis in the healthy subject. The IM plays a key role in regulating energy harvest, energy expenditure, fat storage and food intake in the host. Increasing evidence suggests that bacterial composition, functional genes and metabolic activities of the IM are altered in the subjects with obesity or type-2 diabetes (T2D). It appears that dietary fat is also an important factor which affects the IM composition as well as the gut barrier function and the plasma levels of LPS. This metabolic endotoxemia would contribute to the development of systemic low grade inflammation, insulin resistance and T2D. The development of dietary (prebiotics, probiotics) and therapeutic (antibiotics, microbiota transplantation) tools to reestablish the homeostasis of the IM constitute interesting new strategies for the prevention or management of obesity and T2D.

Key words: *Microbiota, gut, probiotic, diabetes.*

Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Apoyo Proyecto Fondecyt: 1120290

Correspondencia:
Prof. Martin Gotteland
Dpto. de Nutrición, Facultad de Medicina, Independencia 1027, Universidad de Chile.
E-mail: mgottela@med.uchile.cl

Introducción

La microbiota intestinal (MI) es un consorcio complejo de más de 1.000 géneros/especies de bacterias además de un gran número de levaduras, virus y fagos aún poco estudiados[1,2]. Los principales filos bacterianos que entran en la composición de la MI son los Firmicutes y los Bacteroidetes que representan alrededor del 90% de las bacterias totales, y las Actinobacteria; otros filos sub-dominantes tales como las Proteobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia también están presentes (Figura 1). Se estima que alrededor de 10^{14} microrganismos, en su gran mayoría (> 99,9%) anaeróbicos, están albergados en el tubo digestivo, principalmente en su parte terminal, el colon. El genoma colectivo de esta microbiota, denominado "microbioma", tiene más de 5 millones de genes es decir 150 veces más que el propio genoma humano. La secuenciación de este metagenoma derivado de muestras fecales mediante técnicas de alto rendimiento se utiliza actualmente en forma regular para analizar la MI en remplazo de la caracterización individual de los microrganismos. La MI forma con su huésped humano una estrecha simbiosis que es producto de cientos de miles de años de evolución conjunta: ella ejerce funciones metabólicas, nutricionales y de defensa que son indispensables al ser humano mientras que este le entrega nutrientes y condiciones adecuadas para su desarrollo. A pesar de que la composición bacteriana de la MI varia de un sujeto sano a otro, el perfil de genes funcionales asociado a cada microbiota tiende a ser similar. Esto significa que una misma función (la fermentación de ciertos polisacáridos por ejemplo) puede ser desarrollada por poblaciones bacterianas distintas[3]. Esta redundancia funcional, que probablemente refleja la convergencia evolutiva de taxones no relacionados en el marco del ecosistema digestivo humano, torna muy difícil definir en que consiste una "microbiota saludable". La MI influencia profundamente la expresión de genes en la mucosa intestinal, en particular aquellos implicados en la defensa del organismo, la regulación de la función intestinal de barrera, la vascularización de la mucosa, los procesos de digestión/absorción de nutrientes y la glicosilación de las proteínas y lípidos constituyentes de las membranas celulares de los enterocitos/colonocitos[4]. Se estima que la actividad metabólica de la MI es equivalente a la del hígado; esto esta ilustrado por el hecho que gran parte de los metabolitos encontrados a nivel circulante o en la orina son de origen bacteriano. Prácticamente todas las moléculas que llegan al colon, tanto las endógenas y dietarías como las xenobióticas pueden ser meta-

Artículo por Invitación

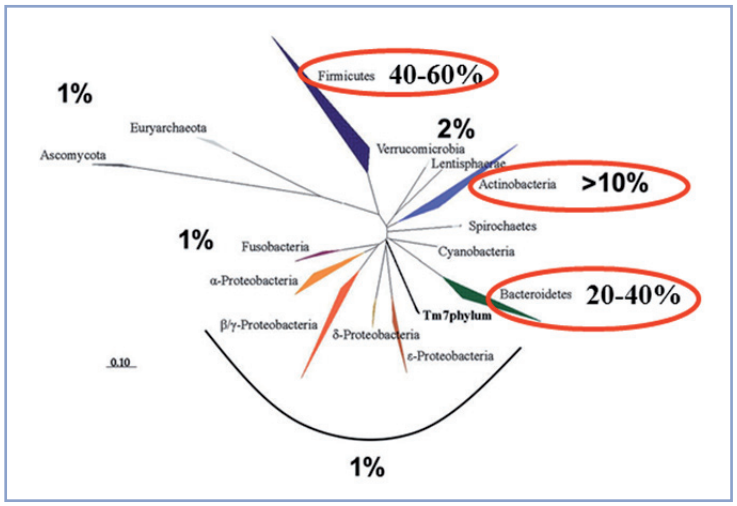


Figura 1. Los principales filos bacterianos que entran en la composición de la microbiota intestinal en el ser humano. Los Firmicutes y los Bacteroidetes representan el 90% de la MI.

bolizadas por la MI, debido a la gran heterogeneidad de actividades enzimáticas expresadas por las poblaciones bacterianas presentes[2]. Debido a su impacto fisiológico sobre el resto del cuerpo humano, la MI es actualmente reconocida como un órgano más del superorganismo humano y, como muchos otros órganos, puede ser trasplantada de un individuo a otro. En la actualidad, dichos trasplantes se realizan principalmente para el manejo de los pacientes con infección reiterativas por *Clostridium difficile* o en aquellos con enfermedades inflamatorias crónicas del intestino[5].

La distribución de la MI a lo largo del tubo digestivo no es homogénea sino que sigue una gradiente próximo-distal; las concentraciones de microrganismos, bajas en el duodeno, aumentan paulatinamente en el yeyuno y el íleo hasta alcanzar sus máximos en el colon (Figura 2). Paralelamente, existe también una gradiente de permeabilidad epitelial (un componente esencial de la función intestinal de barrera): el epitelio duodenal es muy permeable lo que contribuye al intercambio rápido de agua y electrolitos entre lumen y compartimento sistémico que ocurre durante el periodo post-prandial para restablecer la iso-osmolaridad del contenido luminal al plasma[6]. Sin embargo, esta permeabilidad epitelial disminuye progresivamente en el yeyuno e íleo (lo que significa que se incrementa la función intestinal de barrera) y llega a su mínimo en el colón, lo que le permite al epitelio colónico hacer frente a la alta densidad de microrganismos presentes a este nivel (Figura 2). Finalmente, existe también en el tubo digestivo una gradiente de inmunidad: la densidad y tamaño de los folículos linfoides y de las placas de Peyer, que agregan gran parte de las células inmunes presentes en la mucosa, aumentan desde el intestino proximal hasta el colon (Figura 2)[6]. La homeostasia del ecosistema digestivo está determinada por el equilibrio harmonioso entre estos tres componentes: microbiota, permeabilidad intestinal e inmunidad local. Cualquier factor o evento que afecte uno de estos componentes repercute sobre los demás e impacta negativamente sobre el organismo entero. Un gran número de enfermedades del sistema digestivo (diarrea, EICI, síndrome de intestino irritable), del sistema inmune (alergia, diabetes de tipo 1, esclerosis múltiple), del sistema nervioso central (autismo, esquizofrenia) o metabólicas (obesidad y DM2) están asociadas con alteraciones de la MI, de la función intestinal de barrera y de inmunidad local digestiva, aun si no se sabe con certeza si dichos cambios son causas o consecuencias de estas patologías (Figura 3). El concepto de prebiótico y probiótico ha sido desarrollado en el marco de la MI; ambos compuestos pueden ser considerados como herramientas nutricionales de interés para restablecer el equilibrio de la MI en los individuos cuya enfermedad está asociada con alteraciones de esta[7].

Rescate de energía por la MI y producción de ácidos grasos volátiles

Una de las principales funciones de la MI es su capacidad de extraer la energía proveniente de la fibra dietética, es decir de los hidratos de carbono no digestibles en el intestino delgado (almidón resistente, poli- y oligosacáridos), volviéndola disponible para el organismo y evitando su pérdida en las deposiciones. La fermentación de estos sustratos por la MI libera ácidos grasos volátiles (AGVs), principalmente acetato, propionato y butirato, cuya concentración total puede alcanzar los 130mM en el colon proximal; estos AGVs luego son absorbidos, permitiendo el salvataje de energía[8,9]. La importancia de este fenómeno es ilustrada por los ratones axénicos que, al carecer de MI, deben consumir 30% más de alimento que los animales convencionales (con microbiota) para lograr un crecimiento comparable. En el ser humano se estima que 7 a 10% del aporte calórico diario proviene de este proceso[10]. El acetato, en particular, representa un substrato preferencial para la gluconeogénesis y la síntesis de colesterol y de triglicéridos. Además, de su papel en el rescate de energía, los AGVs pueden estimular receptores de ácidos grasos libres acoplados a proteína G: el acetato activa en forma preferencial el FFAR2 (GPR43) mientras que el propionato estimula tanto el FFAR2 como el FFAR3 (GPR41)[11]. Estos receptores están implicados en la regulación del apetito y del metabolismo energético. La estimulación de FFAR2 promueve el almacenamiento de energía mediante el aumento de la adipogenesis, la inhibición de la lipolisis en los adipocitos y la disminución del gasto energético. Los animales "*knockout*" para Gpr41 o Gpr43 tienen menor ganancia de peso, mayor sensibilidad a la insulina, menos triglicéridos hepáticos y colesterol plasmático cuando son alimentados con una dieta hipergrasa, comparado con los animales silvestres[12]. Por otra parte, la administración de una dieta suplementada con el prebiótico oligofructosa en ratas disminuye el consumo de alimentos y la masa grasa epididimal de los animales debido a la disminución de la liberación de grelina, y a la mayor

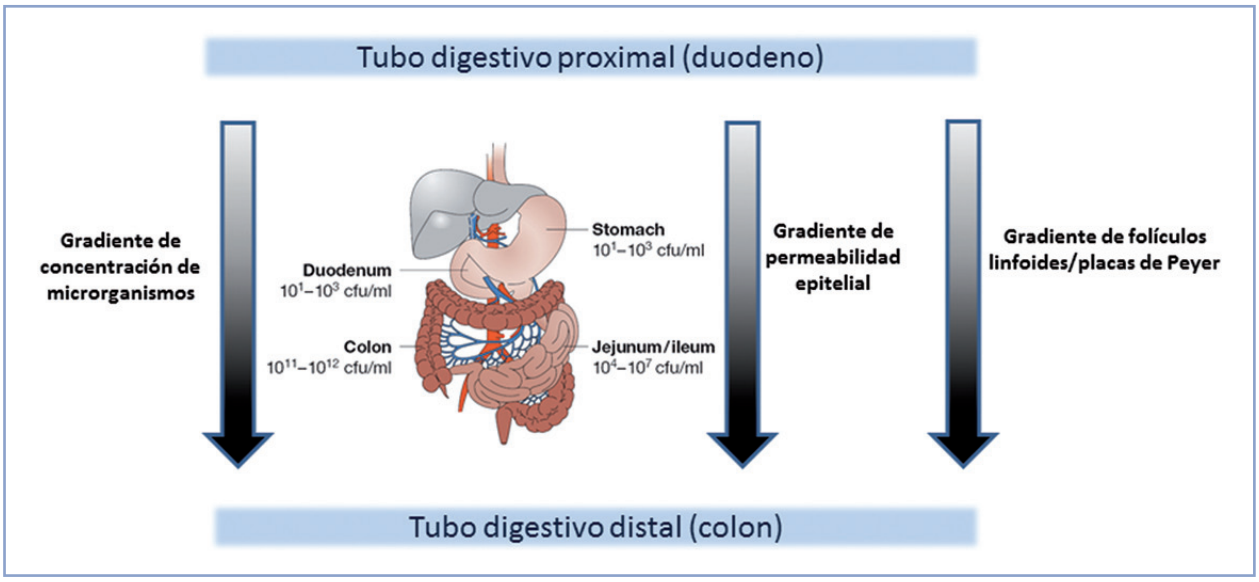


Figura 2. En el tubo digestivo del ser humano existe una gradiente próximo-distal de distribución de la MI y de las células inmunocompetentes y una gradiente de permeabilidad epitelial. De esta forma, las concentraciones de microrganismos y de células inmunes en la mucosa son mayores en el colon que en el intestino proximal, y el epitelio colónico es más impermeable que el epitelio intestinal. Estos tres componentes deben funcionar en forma harmónica para asegurar la homeostasis del ecosistema digestivo.

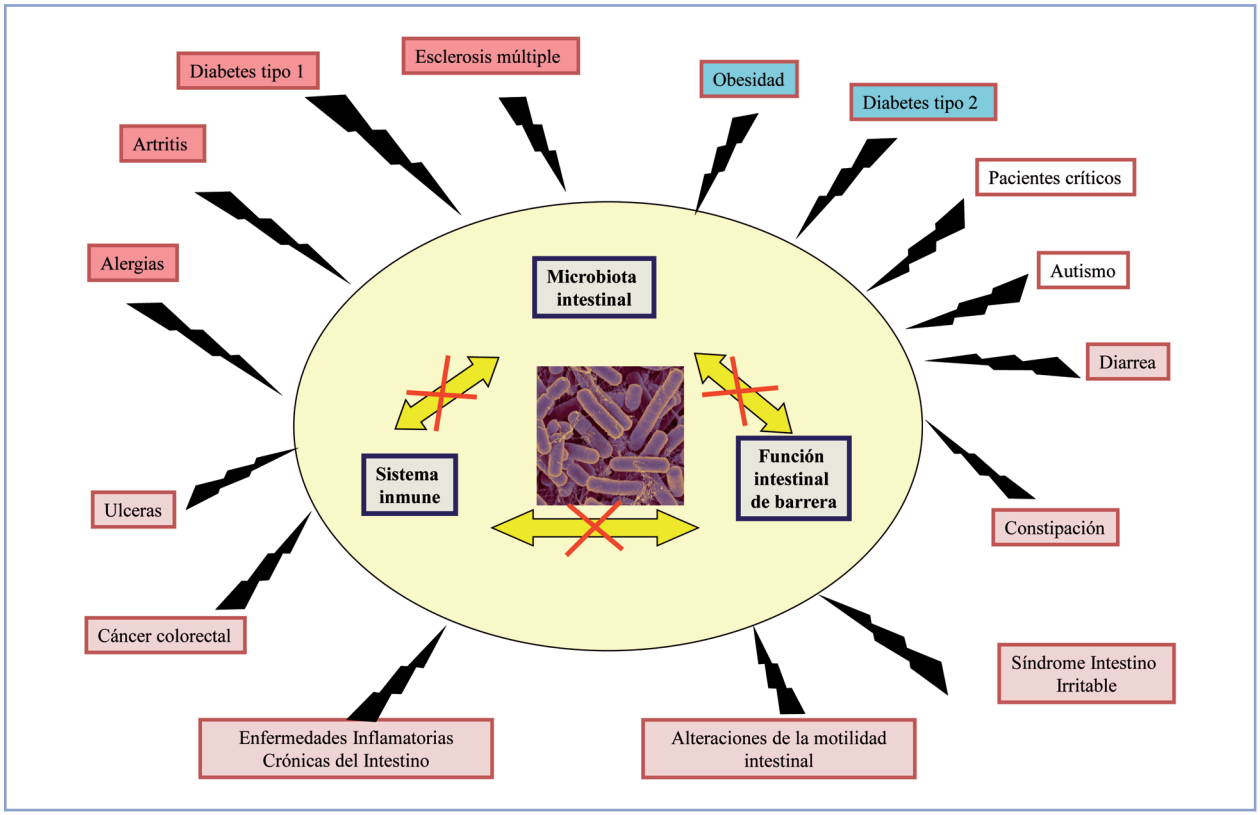


Figura 3. En muchas patologías, tanto digestivas como de origen inmune, metabólicas o del sistema nervioso se han descritas alteraciones de la MI, de la función intestinal de barrera y del sistema inmune local. Aún no esta claramente determinado si estos cambios son causas o consecuencias de estas patologías.

liberación de GLP-1 y PYY por las células enteroendocrinas L del epitelio ileal y colónico[13]. La densidad de células enteroendocrinas L en el epitelio del colon proximal aumenta debido a la mayor expresión de los factores de diferenciación neurogenina-3 y NeuroD14 por acción de los AGVs provenientes de la fermentación de la oligofructosa[14]. El consumo de este prebiótico mejora también la glicemia e insulinemia en ayuno de ratas diabéticas e inhibe el apetito de animales alimentados con una dieta hiper-grasa[15]. Ensayos clínicos realizados en sujetos sanos han confirmado estos hallazgos, mostrando que el consumo de oligofructosa también modula las concentraciones plasmáticas de grelina, GLP-1 y PYY en el ser humano, disminuyendo los cambios post-prandiales de glicemia y la sensación de hambre en estos sujetos[16,17]. Estos resultados sugieren que la incorporación de prebióticos a la dieta puede ser una estrategia interesante para controlar el apetito mediante la modulación de la MI.

La MI como un factor favorecedor del almacenamiento de grasa

El papel de la MI como un factor favorecedor del almacenamiento de grasa en el organismo ha sido propuesto a partir de los estudios pioneros realizados el equipo de J. Gordon en ratones axénicos[18], es decir animales criados desde varias generaciones en un aislador estéril y que no tienen MI. A pesar de consumir 30% más de alimento que los animales convencionales de la misma edad y peso, estos ratones axénicos tienen 42% menos grasa corporal. Su convencionalización (proceso de trasplante de la MI de ratones convencionales donantes a ratones axénicos recipientes) aumenta, en sólo 10 días, su grasa corporal total en un 57% y disminuye correlativamente su consumo de alimentos. Estos animales presentan también una elevación significativa de su glicemia, insulinemia y leptinemia y un incremento de 2,3 veces de su contenido hepático de triglicéridos, debido a la mayor expresión de la acetil-CoA carboxilasa y de la sintetasa de ácidos grasos. La vascularización de la mucosa intestinal de los animales se incrementa luego de la convencionalización, aumentando de dos veces el transporte intestinal y la captación hepática de monosacáridos, comparado con los axénicos[19]. A este fenómeno hay que agregar el rescate colónico de energía a partir de la fibra dietética que genera AGVs utilizados como substratos para la lipogenesis *de novo* a nivel hepático[18]. Los adipocitos de los animales convencionalizados son de mayor tamaño que aquellos de los ratones axénicos, debido a que la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) aumenta un 122% en el tejido adiposo y un 100% en el corazón de estos animales, comparados con los axénicos. La mayor actividad LPL se debe a la inhibición por la MI de la Fiaf ("Fasting-Induced Adipocyte Factor"), una hormona expresada constitutivamente en la mucosa intestinal de los ratones axénicos y que actúa como inhibidor circulante de la LPL[18]. La inhibición de la Fiaf por la MI sería una respuesta evolutivamente conservada puesto que también ha sido descrita durante la convencionalización del pez cebra. La Fiaf, por lo tanto, puede ser considerada como un factor clave en la capacidad de la MI de promover el almacenamiento de grasa en los adipocitos del huésped. La inhibición de la LPL por la Fiaf explica porque los niveles de triglicéridos circulantes bajan en los animales convencionales después de la administración intragástrica de aceite de oliva mientras permanecen elevados en los axénicos. En consecuencia, los ratones axénicos alimentados con una dieta hiper-grasa son más resistentes al desarrollo de la obesidad que los animales convencionales[21,22]; esto se debe además al hecho que tienen una mayor tasa de oxidación de ácidos grasos en su músculo esquelético. La importancia de la interrelación MI/Fiaf ha sido confirmada por el hecho que ratones axénicos "knock-out" para la Fiaf pierden su resistencia a la obesidad mientras que ratones convencionales transgénicos que hiper-expresan Fiaf son más resistentes a la obesidad.

Estos resultados sugieren que, en el marco de la co-evolución MI/huésped, la estimulación del almacenamiento de grasa pudo haber representado una ventaja selectiva para el ser humano en épocas ancestrales cuando era más difícil conseguir alimentos y las hambrunas eran más frecuentes. La MI podría, por lo tanto, ser otro factor asociado al fenotipo ahorrativo del ser humano.

La microbiota intestinal de los sujetos obesos o/y con DT2

Comparado con ratones normopeso, la MI de ratones obesos ob/ob muestra concentraciones de Firmicutes aumentadas en más de un 50% mientras que las de Bacteroidetes disminuyen correlativamente[23]. A pesar de que las concentraciones colónicas de AGVs sean mayores en los ratones obesos, la cantidad de energía excretada en sus deposiciones es menor, indicando que el proceso de extracción y absorción de energía a partir de los alimentos es más eficiente en el animal obeso que en el normopeso[23]. Tal situación podría deberse a que el número de genes bacterianos dedicados a la hidrólisis de polisacáridos es mayor en la MI de los animales obesos que en la de los normopeso. Cabe destacar que los ratones axénicos normopeso convencionalizados con MI de ratones obesos almacenan más grasa corporal y ganan más peso que aquellos convencionalizados con MI de ratones normopeso[23]. Estas observaciones indican que la mayor capacidad de extracción de energía y de almacenamiento de grasa es una característica transmisible en la cual participa la microbiota. La MI del ser humano obeso se comporta en forma similar a la del ratón obeso: el porcentaje de Firmicutes es mayor y el de Bacteroidetes menor, en comparación con los normopeso[24]. El seguimiento de la MI de voluntarios obesos quienes recibieron una dieta hipocalórica durante un año muestra que a medida que los sujetos pierden peso, la proporción de Firmicutes disminuye mientras que aumenta la de Bacteroidetes[24]. En sujetos normopeso alimentados

con una dieta normo- o hipercalórica, se ha observado que un aumento del 20% de los Firmicutes y una disminución del mismo orden de los Bacteroidetes se asocia con un incremento diario del salvataje de energía equivalente a 150 kcal[25]. Estimulados por estas observaciones, numerosos estudios realizados en los últimos años han tratado de dilucidar la compleja interrelación entre MI y obesidad en el ser humano. Si bien estos estudios han confirmado la existencia de disbiosis (alteración de la MI) en los obesos, aún no existe un consenso acerca de las poblaciones bacterianas responsables del desarrollo de la obesidad[1-3]. En termino general la MI de los sujetos obesos presenta una menor biodiversidad que la de los sujetos normopeso. Aquellos individuos con menor biodiversidad tienden a presentar mayor adiposidad, resistencia insulínica, dislipidemia y un fenotipo inflamatorio más pronunciado comparado con aquellos con alta biodiversidad [26]. Algunos autores han propuesto que la presencia en la MI de concentraciones altas de *Staphylococcus aureus* y bajas de *Bifidobacterium* spp. en la infancia podría predecir la futura aparición de sobrepeso u obesidad[27].

La presencia de disbiosis también ha sido descrita en animales y sujetos con DM2, los cuales en términos generales tenderían a tener menor abundancia de *Bifidobacterium* spp. y *Faecalibacterium prausnitzii*, conocidos por tener actividad anti-inflamatoria. En un estudio reciente combinando análisis metagenómico y clínico (Metagenome-Wide Association Study MGWAS), Karlsson et al, caracterizaron el metagenoma bacteriano fecal de 145 mujeres europeas sanas, pre-diabéticas o diabéticas utilizando una plataforma de secuenciación de alto rendimiento ("shotgun sequencing") que generaba secuencias de ~100 nucleótidos[28]. Identificaron secuencias que actuaban como firma ("signature") de grupos de genes correlacionados (metagenomic clusters) con funciones determinadas, y compararon la frecuencia de estas "signatures" en los sujetos sanos y con DM2. Encontraron que la menor abundancia de clostridia productoras de butirato (*Roseburia intestinalis* y *Faecalibacterium prausnitzii*) era altamente discriminante del DM2, en acuerdo con lo descrito por Qin et al. en un estudio metagenómico anterior realizado en China[29]. Sin embargo, varias asociaciones diferían entre ambos estudios como, por ejemplo en el caso de los sujetos con DM2, el enriquecimiento en *L. gasseri* y *S. mutans* observado solo en el estudio europeo y el enriquecimiento en Proteobacteria observado sólo en el estudio chino. En base a sus resultados, Karlsson et al desarrollaron un modelo matemático cuya capacidad predictiva permitió identificar con éxito aquellas mujeres pre-diabéticas. Sin embargo, la aplicación de dicho modelo predictivo a la cohorte china fue menos exitosa, probablemente debido a las diferencias en los clusters metagenómicos utilizados como "signatures" y que diferían entre poblaciones Europea y China a causa de sus diferencias genéticas y de hábitos de vida. Mas allá de su eventual interés predictivo, la importancia de este tipo de estudios reside en que la información que genera pueda facilitar la selección y/o el diseño de una microbiota cuya composición se acerque lo más posible a lo que podría ser una microbiota "sana", y que luego pueda ser utilizada para "resetear" la MI de individuos en situaciones patológicas[30]. Este punto esta ilustrado por el reciente ensayo clínico de Vrieze et al.[31], que mostró que el trasplante de MI de donantes normopeso sanos a recipientes con síndrome metabólico mediante sonda nasoduodenal mejora su sensibilidad a la insulina. Los autores asocian este mejoramiento al aumento de las concentraciones intestinales de bacterias productoras de butirato y de este AGV, el cual podría regular el metabolismo glucídico y lipídico estimulando el eje intestino-cerebro-hígado a través del sistema nervioso entérico.

Microbiota, dieta alta en grasa y estado inflamatorio

En oposición con la hipótesis que asocia obesidad y disbiosis, otros autores han propuesto que los cambios de MI observados en el sujeto obeso podrían no deberse a la obesidad *per se* sino que a la mayor cantidad de grasa consumida. Utilizando como modelo ratones "knockout" para RELM-ß (Resistin-like molecule-β), los cuales son más resistentes a la obesidad que los ratones silvestres cuando son alimentados con una dieta alta en grasa, Hildelbrandt et al[32], mostraron que dicha dieta aumenta los Firmicutes y Proteobacteria en la MI de los animales mientras disminuye correlativamente los Bacteroidetes, independientemente del fenotipo obeso o no-obeso de los animales. Estos hallazgos indican que el contenido en grasa de la dieta, y no el fenotipo obeso del individuo, es el factor determinante en los cambios en la MI observados en el sujeto obeso. El impacto del contenido en grasa de la dieta sobre la MI y el desarrollo de inflamación de bajo grado ha sido estudiado en profundidad por Cani et al.[33]. Estos autores demostraron que la administración de una dieta alta en grasas a ratones por cuatro semanas altera su MI, aumentando las bacterias gram-negativas de su MI a expensas de las gram-positivas. Dicha dieta también afecta la función intestinal de barrera de los animales, inhibiendo la expresión de proteínas constitutivas de las uniones estrechas que unen a las células epiteliales intestinales entre si y aumentando la permeabilidad epitelial[34,35]. Este evento podría ser mediado por la estimulación del Receptor CB1 del sistema endocanabinoide por parte de determinadas poblaciones bacterianas[36]. Kim et al.[37], han observado un aumento de las enterobacteria en la MI de ratones alimentados con una dieta hipergrasa; el LPS de estas bacterias gram-negativas tiene una actividad endotóxica más de 100 veces más intensa que la de los bacteroides, lo cual podría explicar porque, a pesar de estar en concentraciones más bajas que los bacteroides, las enterobacterias podrían tener un efecto pro-inflamatorio mayor en caso de ingresar a la circulación. Los autores observan también que este cambio de la MI se asocia con una mayor grado de fosforilación de Akt y FOXO3 en la mucosa colónica de los ratones, y además con un aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias, de la inducción del Toll-like receptor 4 (TR4), iNOS y COX-2, y de la activación de NF-kB. Estos

distintos eventos causan una inflamación colónica y posteriormente la alteración de la función de barrera[37], lo cual se traduce en el incremento en 2 a 3 veces en las concentraciones plasmáticas de lipopolisacárido (LPS), un evento denominado "endotoxinemia metabólica". Es posible que este fenómeno sea también favorecido por la disminución de la actividad fosfatasa alcalina del epitelio intestinal en los sujetos obesos puesto que el papel de esta enzima es detoxificar el LPS que se une al epitelio; la fosfatasa alcalina puede ser inhibida tanto por la grasa dietaría como por la MI[36]. Los animales con endotoxemia metabólica muestran un incremento de su glicemia e insulinemia en ayunas y un aumento de su peso corporal y de su masa grasa y hepática mientras los niveles de citoquinas proinflamatorias (TNF-α, IL-6, IL-1β, MIP-1) y de marcadores de estrés oxidativo aumentan, tanto en el plasma como en los tejidos adiposo, hepático y muscular. Gran parte de estas alteraciones no son detectadas al administrar antibióticos a los animales, o al utilizar ratones "knockout" para el CD14 (el receptor de LPS), mientras son reproducidas por la infusión subcutánea crónica de LPS[34,35]. Estos hallazgos confirman, por lo tanto, el papel de la MI y en particular de las bacterias gram-negativas y de su LPS en el desarrollo del estado de inflamación y de resistencia insulínica. La administración dietaría de oligofructosa, que estimula el crecimiento de las poblaciones gram-positivas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en el colon, en ratones obesos ob/ob protege frente a la alteración de permeabilidad intestinal, disminuyendo la endotoxinemia y el subsecuente aumento de marcadores plasmáticos y tisulares de estrés oxidativo y de inflamación. El efecto protector sobre la función intestinal de barrera es probablemente mediado por la generación de AGVs en el colon durante la fermentación del prebiótico. Estos compuestos estimularían la liberación, por las células enteroendocrinas L del epitelio intestinal, de GLP-2, una hormona digestiva con actividad trófica para la mucosa intestinal[38]. Estos resultados sugieren que la disminución de los niveles plasmáticos de LPS podría ser una estrategia interesante para controlar los procesos inflamatorios asociados con las enfermedades metabólicas. Sin embargo, considerando los estudios previamente descritos, una limitación para su extrapolación al ser humano es la cantidad suprafisiológica de grasa presente en la dieta de los animales utilizados (70%), que es muy superior a aquella aportada por una dieta normal, aún en sujetos obesos. No obstante, los estudios de Erridge et al, realizados en voluntarios sanos han descrito que la administración de una comida con un alto contenido de grasa aumentaba las concentraciones plasmáticas de LPS, contribuyendo al desarrollo de un estado inflamatorio post-prandial y a la activación de las células endoteliales de los sujetos[39]. En forma similar, Amar et al, observaron una correlación entre endotoxinemia y el consumo de energía y de grasa en un estudio realizado en 200 varones[40]. Por otra parte, la alteración de la función intestinal de barrera como un eventual factor favorecedor del paso de LPS en el individuo obeso ha sido analizada en algunos estudios, pero con resultados contradictorios[41-43]. Los niveles de ARNr 16S en sangre, como un reflejo de la presencia de "bacteriemia metabólica", han sido determinado en 3.280 sujetos en el marco de un estudio longitudinal sobre resistencia insulínica[44]. Las concentraciones de ARNr 16S detectadas al inicio del estudio, en su mayoría provenientes de Proteobacteria, eran mayores en aquellos sujetos con adiposidad abdominal que desarrollaron un DM2 durante el periodo de 9 años de seguimiento del estudio, indicando que este parámetro eventualmente podría ser utilizado como un nuevo biomarcador del riesgo de DM2.

Toll Like Receptors, microbiota intestinal y alteraciones metabólicas

Los Toll like receptors (TLR) son receptores del sistema inmune innato que reconocen patrones moleculares asociados a microrganismos patógenos o a comensales de la MI (MAMPs, Microbe-Associated Molecular Patterns), y que están ubicados en la membrana apical o el citoplasma de las células del epitelio intestinal. Su activación induce una repuesta, por ejemplo la liberación de péptidos antimicrobianos o el aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias y de quimioquinas, cuya calidad e intensidad puede variar considerablemente según el patrón molecular que la inició y si este proviene o no de un patógeno. Los TLRs, por lo tanto, son un factor clave en el dialogo entre la MI y el organismo y en la mantención del equilibrio de la MI, evitando el sobrecrecimiento de patógenos y su eventual translocación hacia el compartimento sistémico[44]. Su importancia para la homeostasia del ecosistema digestivo esta ilustrada por los animales "*knockout*" que han sido desarrollados para los distintos TLRs. En el caso de los ratones "*knockout*" para TLR5 (TLR5-/-) (un TLR que reconoce la flagelina de las bacteria), estos animales sufren de hiperfagia y desarrollan un síndrome metabólico con obesidad, hiperlipidemia, hipertensión y resistencia insulinica[45]. Si bien la restricción calórica disminuye su grado de obesidad, no mejora la resistencia insulinica, indicando que ambas alteraciones ocurren en forma independiente en estos animales. El hecho que el trasplante de MI desde animales TLR5 -/- hacia animales silvestres (TLR5+/+) axénicos reproduzca la hiperfagia y las alteraciones metabólicas en los animales recipientes sugería que los cambios que afectan la MI en los TLR5-/- no son un epifenómeno, sino que un factor contribuyente al desarrollo de las alteraciones metabólicas. En acuerdo con estos resultados, la administración de antibióticos a los animales TLR5 -/- normaliza su consumo de alimentos y mejora su síndrome metabólico. Resultados muy similares han sido descritos con ratones TLR2-/- (que reconoce entre otros el ácido lipoteicoico de las bacterias gram-positivas)[46]. En estos animales, el desequilibrio de la MI produce las mismas alteraciones metabólicas que en los animales TLR5 -/-, pero sin hiperfagia y con una obesidad más tardía, además de un aumento de la permeabilidad intestinal y de las concentraciones plasmáticas de LPS. Estas alteraciones pueden ser reproducidas en animales silvestres mediante el trasplante de MI.

Conclusiones

Durante los diez últimos años la caracterización y el conocimiento de la MI del ser humano han progresado en forma considerable. Actualmente, la MI es considerada como un actor importante en la regulación del metabolismo energético del organismo, en particular a través del rescate colónico de energía a partir de la fibra dietética y de la regulación del almacenamiento de grasa por los adipocitos. La MI de los obesos y de los pacientes con DM2 está alterada, comparada con aquella de los individuos sanos, y sería más eficiente en la extracción de energía a partir de los alimentos. El aporte de grasa dietaría también altera la composición de la MI, aumentando poblaciones bacterianas gram-negativas y alterando la función intestinal de barrera. Estos eventos conllevan al aumento de las concentraciones plasmáticas de LPS y el consiguiente desarrollo de un estado inflamatorio de bajo grado que facilita la aparición de resistencia insulínica y DM2.El trasplante de MI de sujetos sanos a pacientes con síndrome metabólico normaliza su resistencia insulínica, ilustrando la importancia de la MI en la regulación del metabolismo glucídico y lipídico.

Referencias bibliográficas

1. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. Gastroenterology 2009; 136: 65-80.
2. Morales P, Brignardello J, Gotteland M. 2010. La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. Rev Med Chile 138: 1020-1027.
3. Shen J, Obin MS, Zhao L. 2013. The gut microbiota, obesity and insulin resistance Molec Aspects Med 34: 39-58.
4. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. 2001. Molecular analysis of commensal host microbial relationships in the intestine. Science 291: 881-4.
5. Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. 2013. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. Gastroenterology 145: 946-53.
6. Turner JR. 2009. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nat Rev Immunol 9: 799-809.
7. Brunser O, Gotteland M. Prebiotics and probiotics in human health: an overview. I: "Bioactive foods in health promotion: probiotics and prebiotic." Watson R and Preedy V, Ed. Academic press, Kidlingto, UK. 2010.
8. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. 1987. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. Gut 28: 1221-1227.
9. Wong JMW, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJA. 2006. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. J Clin Gastroenterol 40: 235-243.
10. McNeil NI. 1984. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. Am J Clin Nutr 39: 338-342.
11. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L. 2003. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. J Biol Chem 278: 11312-11319.
12. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F. 2008. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. Proc Natl Acad Sci USA 105: 16767-16772.
13. Delzenne NM, Cani PD, Daubioul C, Neyrinck AM. 2005. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. Br J Nutr 93 Suppl 1: S157-S161.
14. Cani PD, Hoste S, Guiot Y, Delzenne NM. 2007. Dietary nondigestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. Br J Nutr 98: 32-37.
15. Cani PD, Neyrinck AM, Maton N, Delzenne NM. 2005. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of Glucagon-Like Peptide-1. Obes Res 13: 1000-1007.
16. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D. 2009. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. Am J Clin Nutr 90: 1236-1243.
17. Parnell JA, Reimer RA. 2009. Weight loss during oligofructosa supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. Am J Clin Nutr 89: 1751-1759.
18. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A. 2004. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci USA 101: 15718-15723.
19. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. 2002. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. Proc Natl Acad Sci USA 99: 15451-15455.
20. Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad CS, Gopalacharyulu PV, Yetukuri L, Islam S. 2010. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. J Lipid Res 51: 1101-1112.
21. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. 2007. Mechanisms underlying the resistance to diet induced obesity in germ-free mice. Proc Natl Acad Sci USA 104: 979-984.
22. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. 2005. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci USA 102: 11070-11075.
23. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature 444: 1027-1031.
24. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein K, Gordon JI. 2006. Human gut microbes associated with obesity. Nature 444: 21-28.
25. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. 2011. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. Am J Clin Nutr 94: 58-65.
26. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G. 2013. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature 500: 541-546.
27. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. 2008. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. Am J Clin Nutr 87: 534-538.
28. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ,

Fagerberg B, et al. 2013. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. Nature 498: 99-103.
29. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S. 2012. Metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature 490: 55-60.
30. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, Dallinga-Thie GM, Zoetendal EG, de Vos WM. 2012. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 14: 112-120.
31. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF. 2012. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology 143: 913-916.
32. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, et al. 2009. Highfat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. Gastroenterology 137: 1716-1724.
33. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D.2007. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 56: 1761-1772.
34. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne1 NM. 2008. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in highfat diet–induced obesity and diabetes in mice. Diabetes 57: 1470-1481.
35. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM. 2007. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxinaemia. Diabetologia 50: 2374-2383.
36. Everard A, Cani PD. 2013. Diabetes, obesity and gut microbiota. Best Pract Res Clin Gastroenterol 27: 73-83.
37. Kim KA, Gu W, Lee IA, Joh EH, Kim DH. 2012. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. PlosOne 7: e47713.
38. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O. 2009. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2 driven improvement of gut permeability. Gut 58: 1091-1103.
39. Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ. 2007. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. Am J Clin Nutr 86: 1286-1292.
40. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, Fauvel J, Alessi MC. 2008. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. Am J Clin Nutr 87: 1219-1223.
41. Brignardello J, Morales P, Díaz E, Romero J, Brunser O, Gotteland M. 2010. Pilot study: alterations of intestinal microbiota in obese humans are not associated with colonic inflammation or disturbances of barrier function. Aliment Pharmacol Ther 32: 1307-1314.
42. Leber B, Tripolt NJ, Blattl D, Eder M, Wascher TC, Pieber TR, et al. 2012. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: an open level, randomized pilot study. Eur J Clin Nutr 66: 1110-1115.
43. Verdam FJ, Fuentes S, de Jonge C, Zoetendal EG, Erbil R, Greve JW, et al. 2013. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. In press in Obesity [doi: 10.1002/oby.20466].
44. Amar J, Serino M, Lange C, Chabo C, Iacovoni J, Mondot S, Lepage P, et al. 2010. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. Diabetologia 54: 3055-3061.
45. Hooper LV, McPherson AJ. 2010. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. Nat Rev Immunol 10: 159-169.
46. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S. 2010. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. Science 328: 228-231.
47. Caricilli AM, Picardi PK, de Abreu LL, Ueno M, Prada P, Ropelle ER. 2011.Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice. Plos Biol 9: e1001212.

¿Cómo lo vas a celebrar?

Dr. José Carlos Bermejo
Religioso Camilo. Director del Centro de Humanización de la Salud. Tres Cantos, Madrid España.

How did you celebrate?

Esta es una pregunta que el coaching dialógico que estoy estudiando propone entre la batería de preguntas apropiadas para acompañar a una persona a desarrollar al máximo sus potencialidades y alcanzar sus retos personales con la ayuda de un coach: ¿cómo lo vas a celebrar? ¿Será que si no se programa la celebración, el reto atrae con menos intensidad? ¿Será que si no se celebra, no se ha terminado el círculo de un proceso de trabajo de desarrollo personal? En las diferentes formas de relación de ayuda, la dimensión celebrativa ha de ocupar su lugar.

Pero, ¿qué es celebrar?

Cuando se habla de celebración tendemos a imaginar fiestas alegres, movidas, en las que se olvidan por un momento las dificultades de la vida metiéndonos en una atmósfera de música, baile, bebidas y conversaciones agradables.

Sin embargo, celebrar es mucho más que esto. La celebración, como escribía Henri Nouwen, es posible sólo donde amor y temor, alegría y dolor, sonrisas y lágrimas, puedan coexistir. Celebración es aceptación de la vida en la conciencia cada vez más clara de su preciosidad, y la vida es preciosa, valiosa, no solo porque se puede ver, tocar y gustar, sino también porque un día ya no la tendremos.

En la celebración confluyen de modo armónico las tres dimensiones del tiempo: el pasado que se recapitula, que se recuerda, que se hace vivo en el presente y el futuro al que se proyecta y que se espera. Esta estructura consciente de la historicidad supone vivir sanamente lo celebrado, positivo o negativo que sea y, por lo tanto, invita a acompañar a quien se encuentra envuelto por tales misterios.

Así, el conocido poeta Rilke, no intentando sustraerse a la amenaza de lo terrible, sino afirmándolo y traduciéndolo, escribe:

"Di, oh poeta, ¿qué haces tú? -Yo celebro.
Pero lo mortífero y lo prodigioso,
¿cómo lo resistes, cómo lo soportas? -Yo celebro.
Pero lo sin nombre, lo anónimo,
¿cómo lo llamas, oh poeta, no obstante? -Yo celebro...
¿Y por qué la quietud y la impetuosidad
como la estrella y la tormenta te conocen? -Porque yo celebro".

Ayudar a celebrar

No creo que estemos en crisis de celebraciones. Hace poco, en un país de Centroamérica, me contaban como cuando llegan las remesas de dólares de los emigrantes que trabajan y mantienen así la familia, nada más recibirlo, muchas personas van a celebrarlo al restaurante, con la paradoja también de gastar, con cierta frecuencia, la mitad de lo recibido, para vivir después en la precariedad y olvidando quizás cuánto ha costado en el país lejano, ganar ese dinero.

No faltan tendencias, pues, que invitan hoy a celebrarlo todo, incluso desproporcionadamente en cuanto a recursos y formas. Recuerdo también el cartel de un restaurante donde se anunciaba: "se celebran separaciones y divorcios".

¿Será que todo hay que celebrarlo? ¿Podrá estar inflacionada la celebración? ¿O sólo algunas, mientras que otras han caído en el desuso? Escuchaba también recientemente una buena conferencia sobre el perdón desde el punto de vista psico-espiritual. La conferenciante afirmaba: "Lo que no se celebra, se desvanece". Sí, se refería al perdón, aunque no alcance la categoría de reconciliación o la naturaleza de celebración religiosa.

Creo que hemos de acompañar en el sufrimiento a celebrar sanamente. Y acompañar en el éxito a que las celebraciones no sean tan superficiales que se conviertan en embrión de sufrimientos posteriores.

La sana celebración tiene mucho que ver con el mundo simbólico. Esta palabra proviene de la tradición en la que se utilizaba una tablilla de recuerdo que el anfitrión regalaba a su huésped como signo de hospitalidad y que rompía en dos. Conservaba una mitad y regalaba la otra al huésped para que, si al cabo de un tiempo volvía a la casa un descendiente pudieran reconocerse juntando las dos partes. Etimológicamente, pues, *symbollum* viene de *sym* y *ballein*, donde el prefijo *sym* significa *con* y *ballein* es un verbo que significa arrojar. El *symbollum* tiene un significado de reunir, algo que pone en conexión o comunica dos partes para (com) partir.

En las relaciones de ayuda, un objetivo importante consiste en acompañar a unir lo separado, a simbolizar lo que no puede ser expresado siempre con palabras, a condensar significados profundos en partes que se juntan. En este sentido, los ritos hacen un particular uso de los símbolos porque ayudan a conectar mundos interiores, relaciones entre per-

sonas, significados que el corazón comprende con su razón mejor que la razón intelectiva. Así, *¿cómo lo vas a celebrar?* Parece una pregunta adecuada para momentos significativos de la vida de las personas.

¿Celebrar la dimensión negativa?

Pero, ¿también la dimensión negativa se celebra? La experiencia nos dice, por ejemplo, que la dimensión simbólico-celebrativa es de particular importancia al final de la vida. La tradición ha sido sabia a la hora de ritualizar el acompañamiento a los enfermos avanzados y al final de la vida y a los que viven el duelo, si bien hoy es frecuente la pérdida de los ritos y la no sustitución por otros elementos cargados de contenido válido para acompañar a vivir sanamente en medio de las dificultades.

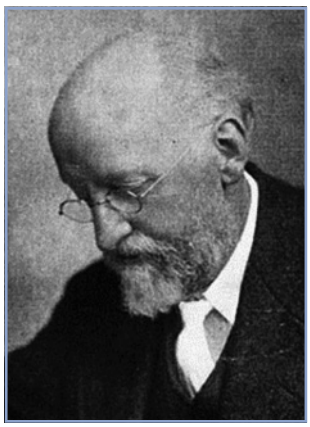
Sí, podemos hablar incluso de *celebrar la muerte.* Quizás esto significa aceptarla como un misterio que nos llama a vivir en comunión, que afecta a diferentes partes de la sociedad que se pueden unir *simbólicamente* en torno al misterio. Sería, pues, algo así como concelebrar el misterio de la vida que llega a su fin y que está invadida por el amor.

En relación al duelo, Louis-Vincent Thomas dice: "El hombre se define como un animal que practica ritos funerarios", porque el rito existe para dar sentido a lo que nos sucede, sentido tanto a nuestra propia muerte como a la muerte del otro. El rito es lo proprio del ser humano. Su ausencia es una ausencia de humanidad.

Y el rito, por muy creativo que quiera ser, habría que pensarlo más personalizado que innovador. Porque el ritual, por definición, determina minuciosamente el tiempo, lugar, personas, actuaciones, palabras, gestos, objetos con los que rodear una experiencia importante que la persona vive comunitariamente. El rito es una celebración que se repite de la misma forma, siguiendo unas normas más o menos rígidas.

Doménico Cieri escribía: "Advertir la vida mientras se vive, alcanzar a vislumbrar su implacable grandeza, disfrutar del tiempo y de las personas que lo habitan, celebrar la vida y el sueño de vivir, ése es su arte".

William Maddock Bayliss



William Maddock Bayliss (Wolverhampton, 1860 - Londres, 1924) fue un extraordinario fisiólogo inglés que realizó importantes investigaciones sobre el papel del sistema vasomotor a nivel circulatorio. Bayliss realizó sus estudios en el University College of London, lugar donde después de graduarse enseñó fisiología entre los años 1888 y 1924.

Sus investigaciones durante la década de 1890 en relación al movimiento intestinal y la función de los plexos de Meissner y Anerbach, y sobre el papel que desempeña el sistema vasomotor en la circulación sanguínea, permitieron que Bayliss fuera reconocido mundialmente como una eminencia en el ámbito de la fisiología. Se le considera además, un pionero en el ámbito de la investigación integrada en diversos campos tales como la fisiología, la bioquímica y la fisicoquímica.

Uno de sus principales descubrimientos, junto a otro destacado científico como Ernest Starling fue el hallazgo de la secretina, molécula que regula la función pancreática y descubrimiento por el que más se le recuerda.

Esta hormona, extracto ácido de la mucosa intestinal actúa como catalizador de la secreción del jugo gástrico. La secretina es una hormona gastrointestinal y su descubrimiento en el año 1902 permitió acuñar el término «hormona» para designar a aquellas sustancias que son secretadas a la sangre y actúan sobre órganos alejados. La secretina, por tanto, se considera la primera hormona descubierta.

El experimento clave realizado por Bayliss y Starling consistió en la perforación del intestino de un perro anestesiado, en el que observaron que al mezclarse el ácido clorhídrico con restos de comida, inmediatamente se formaba una sustancia química en las células epiteliales del duodeno, a esta sustancia la designaron bajo el nombre de secretina. Esta sustancia, a través de la circulación de la sangre, entraba en contacto con el páncreas, el cual, a su vez, estimulaba la secreción de los jugos digestivos en el intestino a través del conducto pancreático. La secretina permite que el páncreas secrete un jugo digestivo rico en bicarbonato y bajo en enzimas. Éste estimula al estómago para que produzca pepsinógeno, zimogeno (precursor de la pepsina), esta misma digiera proteínas; y al hígado para que produzca la secreción de la bilis con más agua y bicarbonato. A partir de ese descubrimiento, Bayliss y Starling desarrollaron la teoría del control hormonal de las secreciones internas.

Entre sus escritos más importantes se encuentra “The Vasomotor system” (1923). Otras obras de Bayliss son “The Nature of Enzyme Action” (1908) y “Principles of General Phisiology (1915), obras hasta hoy consultadas por la validez de sus teorías. En el año 1922 fue galardonado con el título nobiliario de Sir, por el rey Jorge V.

Dr. Franciso Pérez B.
Editor

Comentarios de Bioestadística

Tamaño de muestra para estudios diagnósticos

Gabriel Cavada Ch.[1,2]
[1]*Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.*
[2]*División de Bioestadística, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.*

Una pregunta recurrente es el cálculo de un tamaño de muestra con el fin de realizar un estudio diagnóstico. Independientemente a si el estudio indagará sobre una discriminación para tamizaje o "screening" o el descarte de la enfermedad, la metodología para la determinación del tamaño muestral exige conocer o postular 3 proporciones o probabilidades: sensibilidad y especificidad del test diagnóstico, además, de la prevalencia de la enfermedad.

La sensibilidad es la probabilidad de tener un examen positivo cuando el sujeto está verdaderamente enfermo, es decir $P(+|Enfermo) = S$; la especificidad es la probabilidad de tener un examen negativo cuando el sujeto está verdaderamente sano, es decir, $P(-|Sano) = E$ y la prevalencia es la probabilidad de estar enfermo, $P(Enfermo) = p$. Con estas definiciones obtenemos la definición de Likelihood Ratio positivo (LR+), como la siguiente razón de probabilidades:

$$LR+ = \frac{P(+\,|\,Enfermo)}{P(+|\,Sano)} = \frac{S}{1-E}$$

Numerador y denominador contienen la probabilidad de igual evento, ser sujeto positivo, pero en poblaciones distintas: Enfermos y Sanos.

Por lo tanto en una primera instancia, para una significación α y potencia 1-β, bastará con calcular una tamaño de muestra para detectar la diferencia de proporciones: P_X y P_Y, donde P_X=S y P_Y=1-E, este problema se resuelve con la clásica fórmula:

$$n_{porgrupo} \geq \frac{\left(z_\alpha\sqrt{P_X(1-P_X)} + z_{1-\beta}\sqrt{P_Y(1-P_Y)}\right)^2}{(P_X - P_Y)^2}$$

Una vez obtenido este "n" lo entendemos como la cantidad mínima de sujetos enfermos que se deben conseguir, es decir *"*$n_{enfermos}$*"*. Ahora consideramos la prevalencia "*p*" de la enfermedad y escribimos la siguiente "regla de tres":

$$\frac{p}{1-p} = \frac{n_{enfermos}}{n_{sanos}}$$

De donde se obtiene el número de sanos mínimos a reclutar, que es:

$$n_{sanos} = \left(\frac{1-p}{p}\right) n_{enfermos}$$

Obviamente el número total de sujetos a reclutar es

$$n_{total} = n_{enfermos} + n_{sanos}$$

Por ejemplo: ¿Cuántos sujetos deben reclutarse para testear una prueba diagnóstica que se postula con 90% de sensibilidad, 80% de especificidad y la prevalencia de la enfermedad es de 10%, con significación del 5% y potencia del 80%?

1. Tamaño de muestra para detectar la diferencia entre S y 1-E, es decir entre 0,9 y 0,2: Solución en STATA versión 12.0

Estimated sample size for two-sample comparison of proportions

Test Ho: p1 = p2, where p1 is the proportion in population 1 and p2 is the proportion in population 2

Assumptions:

alpha	= 0,0500	(two-sided)
power	= 0,8000	
p1	= 0,9000	
p2	= 0,2000	
n2/n1	= 1,00	

Estimated required sample sizes:

n1	= 10
n2	= 10

Es necesario reclutar por lo menos 10 enfermos.

2. Como la prevalencia es de 10%, el número de sanos es:

$$n_{sanos} = \left(\frac{0,9}{0,1}\right) 10 = 90$$

3. Por lo tanto es necesario muestrear 10 + 90 = 100 sujetos para satisfacer el requerimiento.

El cómo muestrear estos sujetos es un problema metodológico que se abordará en el futuro.

Noticias

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

"XXIV Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes"
Fecha: 7 al 9 de noviembre de 2013
Lugar: Hotel Sheraton Miramar, Viña del Mar.
Secretaria Ejecutiva: Dra. Victoria Novik A.
Inscripciones: www.soched.cl

Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

- **ETA** (European Thyroid Association) www.eurothyroid.com
- **LAST** (Latin America Thyroid Society) www.last.org
- **ATA** (American Thyroid Society) www.thyroid.com
- **AACE** (American Association of Clinical Endocrinologists) www.aace.com
- **The Endocrine Society** www.endo-society.org
- **EANM** (European Association of Nuclear Medicine) www.eanm.org
- **SAEM** (Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo) www.saem.org.ar
- **SNM** (Society of Nuclear Medicine) www.snm.org
- **AAES** (American Associetin of Endocrine Surgeons) www.endocrinesurgery.org
- **AHNS** (American Head and Neck Society) www.headandneckcancer.org

Instrucciones a los autores

Alcance y política editorial

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

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

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

Forma y preparación de manuscritos

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

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

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

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

   El trabajo debe enviarse a las oficinas de la Revista en Bernarda Morín 488, 3er piso, Providencia, Santiago, en tres ejemplares idénticos de todo el texto, con las Referencias, Tablas y Figuras, acompañados por una copia idéntica para PC en CD. También se puede enviar por vía electrónica a revendodiab@soched.cl en archivos independientes manuscrito, tablas, figuras y guía de recomendaciones para los autores con sus respectivas firmas.

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

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

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

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

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

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

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

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

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

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

3.2 Resumen

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

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

3.3 Introducción

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

3.4 Sujetos y Material y Métodos

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

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

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

Señale los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, dosis y vías de administración. Identifique a los pacientes mediante números correlativos y no use sus iniciales ni los números de sus fichas clínicas.

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

3.5 Resultados

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

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

3.6 Discusión

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

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

7.7 Agradecimientos

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

3.8 Referencias

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

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

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

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

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

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

Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue «*et al*.». Limite la puntuación a comas que separen los 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, Lépez BQ y Vásquez LN. Miocardiopatía hipocalcémica secundaria a hipoparatiroidismo postiroidectomia. Caso clínico Rev Med Chile 2007; 135: 359-364.

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

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

Para otros tipos de publicaciones, aténgase a los ejemplos dados en los "Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas" del ICMJE.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

9.9 Tablas

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

3.10 Figuras

Considere figura a cualquier tipo de ilustración diferente a una tabla. Tenga presente que uno de los principales pa-

rámetros 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

3.11 Unidades de medida

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

4. 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.

5. Guía de exigencias para los trabajos 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.

6. Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses.

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

Guía de exigencias para los manuscritos

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 ENTREGADOS 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 el 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", y se adjuntan 3 copias del manuscrito completo, incluyendo fotografías, y una versión electrónica en CD.
16. ☐ Las Tablas y Figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción en imprenta.
17. ☐ Si se reproducen Tablas o Figuras tomadas de otras publicaciones, se adjunta autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.
18. ☐ Las fotografías de pacientes y las Figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas. Se adjunta el consentimiento informado de los pacientes o de su representante legal, para la publicación de fotografías que incluyan la cara.
19. ☐ Se indican números telefónicos, de fax y el correo electrónico del autor que mantendrá contacto con la Revista.

_____

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

Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____

Declaración de la responsabilidad de autoría

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 públicamente 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 directamente a:
REVISTA CHILENA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES
Bernarda Morín 488, 3º Providencia
Santiago - Chile

Abreviaturas

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

Abreviaturas

Término	Abreviatura o Sigla
Segundo	s
Semana	sem
Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida	SIDA
Sistema Nervioso Central	SNC
Somatostatina	SS
Subcutáneo	sc
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	DHEA-S
Testosterona	T
Tiroglobulina	Tg
Tirotropina	TSH
Tiroxina	T4
Tiroxina Libre	T4L
Tomografía Axial Computarizada	TAC
Tuberculosis	TBC
Ultravioleta	UV
Unidad Internacional	IU
Valor Normal o de referencia	VN
Velocidad de Sedimentación Eritrocítica	VHS
Versus	*vs*

Término	Abreviatura o Sigla
Virus de Inmunodeficiencia Humana	VIH
Vitamina D2, Ergocalciferol	Vit D2
Vitamina D3, Colecalciferol	Vit D3
1,25-dihidroxi-vitamina D2,	1,25 (OH)2 D2
1,25-dihidroxi-ergocalciferol	1,25 (OH)2 D2
1,25-dihidroxi-vitamina D3,	1,25 (OH)2 D3
1,25-dihidroxi-colecalciferol	1,25 (OH)2 D3
3,5,3'-triyodotironina	T3
3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa	rT3
3',5'-adenosina monofosfato cíclico	cAMP
17-hidroxi progesterona	17OHP
25-hidroxi-vitamina D2	25OHD2
25-hidroxi-ergocalciferol	25OHD2
25-hidroxi-vitamina D3	25OHD3
25-hidroxi-colecalciferol	25OHD3
24,25-dihidroxi-vitamina D3	24,25 (OH)2 D3
24,25-dihidroxi-colecalciferol	24,25 (OH)2 D3

Abreviaturas de Instituciones

American Diabetes Association	ADA
Food and Drug Administration (EEUU)	FDA
Instituto de Salud Pública (Chile)	ISP
Ministerio de Salud (Chile)	MINSAL
Nacional Institute of Health (EEUU)	NIH
Organización Mundial de la Salud	OMS
Organización Panamericana de la Salud	OPS
Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes	SOCHED

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

Indíce de Temas y Autores año 2013

Índice de Temas publicados en el año 2013

Aldosterona	3:99	Miastenia Gravis	1:12
Carcinoma tiroideo	4:140	Obesidad	4:155
CONACEM	1:23	Paratiroides	2:59
Diabetes tipo 1	1:15 ; 2:55	Síndrome de Cushing	4:147
Diabetes tipo 2	3:108	Síndrome de Ovario Poliquístico	2:69
Enfermedad de Addison	1:12	Struma Ovarii	3:93
Estadística	1:31; 2:81; 3:127; 4:166	Tabaco	3:115
Etica Médica	1:28; 2:78; 3:124; 4:164	Transexualidad	2:76
Hemodiálisis	2:49	Tiroiditis	1:12
Historia de le Endocrinología	1:30; 2:80; 3:126; 4:165		

Índice de Autores año 2013 (Números 1, 2, 3 y 4)

A
Aguilar F., Nicolás 99
Alvo A., Miriam 50
Aranda, Lorena 12

B
Bermejo, José Carlos 28, 78, 163, 124
Blanch, Alfonso 50

C
Cabané T., Patricio 59
Carrasco N., Fernando 6
Carvallo, Héctor 12
Cavada Ch., Gabriel 31, 81, 127, 166
Caviedes F., Pablo 59
Caviedes O., Raúl 59

D
De Bernardo, Lorena 12
Della Penna, Jorge 12
Devoto C., Enzo 76
Durruty A., Pilar 50

E
Echiburú L., Bárbara 69
Eisen J., Daniela 143
Elgueta S., Leticia 50
Erazo B., Marcia 115
Errea, Patricio 12
Espinosa E., Alejandra 6
Espinosa O., María Consuelo 147

F
Flores, Fabiola 50

G
Gac E., Patricio 59
Galgani F., José E. 6
Gómez G., Patricia 50
Gormaz A., Juan Guillermo 115
Gotteland, Martin 155

H
Hidalgo V., Soledad 143

L
Ladrón de Guevara H., Amanda 69
Leonelli N., Giannella 6
López N., Mercedes 59
López S., Gloria 50
López, José Manuel 23

M
Manzanares, Sabrina 12
Martínez H., J. Alfredo 108
Milagro Y., Fermín I. 108
Miranda S., Daniel 69
Moyano S., Leonor 59

N
Neira R., Víctor 99

O
Oviedo C., Sofía 59

P
Pérez B., Francisco 5, 15, 30, 49, 55, 80, 93, 126, 139, 165
Pirotta, Lucía 12
Pizarro A., Carolina 55

R
Ramírez P., Marcos 59
Romero O., Carmen 59
Rossi F., Ricardo 59

S
Salas P., Francisca 15, 55
Salazar A., Lorena 59
Salazar-Onfray, Flavio 59
Salman M., Patricio 140
Sanhueza, María 50
Santos M., José Luis 15
Sanzana G., María 50
Sapunar Z., Jorge 99
Segovia R., Erico 50
Silva A., Paulina 143
Sir-Petermann, Teresa 69
Solar G., Antonieta 140
Soto I., Néstor 143
Soto S., Johana 55

V
Vadillo, Cecilia 12
Vantman L., Nataly 69
Vargas R., Regina 50
Vásquez A., Tatiana 99
Vásquez O., Karla 6, 55
Vega A., Nadia 50
Vélez H., Alejandro 95

Y
Young, Jacques 147

Z
Zappa, Soledad 12

a: Artículo Investigación
b: Artículo Temático
c: Caso Clínico
d: Docencia
e: Estadística
f: Editorial
h: Humanismo e Historia
o: Otro