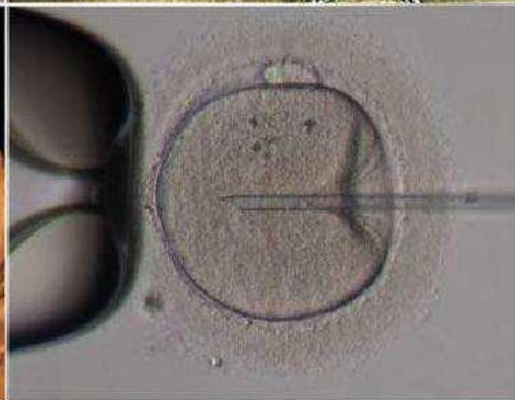
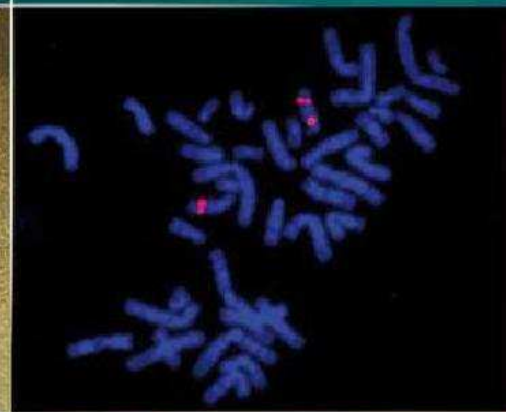


# Contacto Científico

Revista electrónica científica  
y académica de Clínica Alemana

Vol 3/ N° 4 / octubre 2013



### Editor en Jefe

Dr. Roque Sáenz

### Editores Asociados

Dr. David Figueroa

Dr. Pablo Lavados

Dr. Claudio Silva

### Comité Editorial

Dr. Stefan Danilla

Dr. Mario Fernández

QF. Alicia González

Dr. Alex Navarro

Dra. Verónica Olavarría

Cecilia Pacheco

Dr. Pablo Soffia

Mariela Wijnant

Dr. Masami Yamamoto

### Periodista y Gestión Editorial

Claudia Carranza

### Diseño y Diagramación

Jaime Castillo Talloni

## Contacto Científico

Revista electrónica científica y académica de Clínica Alemana.  
Publicación bimensual

### Misión

"Ser el medio oficial de difusión científico y académico de Clínica Alemana para la comunicación e intercambio de conocimientos, avances científicos y tecnológicos, con el fin de incrementar las competencias, habilidades, capacidades y todo aquello que mejore el cuidado de salud de las personas y contribuya al desarrollo del conocimiento médico en beneficio de la comunidad".

### Conflictos de interés y responsabilidades

El Editor en Jefe y miembros del Comité Editorial, declaran no tener conflictos de interés o soporte financiero de empresas relacionadas.

Los editores de esta publicación, harán todos los esfuerzos para evitar errores e imprecisiones en las opiniones, declaraciones, cifras y datos publicados en esta revista. Sin embargo, los autores de cada uno de los artículos publicados son responsables del material enviado.

Los trabajos publicados en esta revista, pueden contener opiniones personales de los autores, por lo que no busca constituirse en la única fuente o guía para buenas prácticas y/o para un tratamiento adecuado y seguro.

Por lo anterior, los editores y personas que participan en su revisión, edición y publicación, quedan exentos de toda responsabilidad por las consecuencias que pudiesen ocurrir, producto de imprecisiones o errores en cifras, datos u opiniones.

## Contenidos de esta edición

## Secciones

- 111 Editorial**  
Dr. Roque Sáenz
- 
- 113 Genética y Psiquiatría:  
Actualización en Genética del Trastorno Bipolar**  
Dr. Manuel Fuentes
- 
- 119 Aspectos generales de la Alergia Alimentaria (AA)**  
Dra. Patricia Roessler
- 
- 126 Radioterapia y daño colateral**  
Dra. Karen Goset
- 
- 130 ¿Es o no riesgoso suplementar con calcio en el climaterio?**  
Dra. Carina Fernández / Dr. Marco Antonio Levancini / Dr. Manuel Parra  
Dr. Mauricio Villarroel / Dr. Mauricio Fernández
- 
- 134 Caso clínico: Divertículo de Meckel complicado**  
Dr. Cristián Medina / Dr. Pablo Soffia
- 
- 137 Participación de Clínica Alemana ISUOG 2013, Sydney, Australia**  
Dr. Masami Yamamoto / Dr. Jorge Carrillo / Dr. Daniel Pedraza  
Dr. Alvaro Insunza / Dr. Julio Astudillo
- 
- 140 La importancia de la pregunta clínica**  
Cecilia Pacheco
- 
- 142 Analgesia multimodal de Opioides**  
QF. Pilar Zanetta / Dr. Hugo F. Miranda
- 
- 148 Quiz**  
Dr. Daniel Araos
- 
- 149 Perfil Profesional**  
Dr. Juan Hepp Kuschel
- 
- 157 Normas Editoriales**

Editorial  
Alerta  
Buenas Prácticas Clínicas  
Cartas al Editor  
Casos Clínicos  
Campañas y Revisión  
Contribución Original  
Controversias  
Cursos y Congresos  
Estado del Arte  
Ética Médica  
Farmacología  
Guías y Protocolos  
Investigación  
Lectura Crítica  
Links- Videos  
Medicina Traslacional  
Misceláneos  
Noticias  
Para su Paciente  
Perfil Profesional  
Perlas  
Publicaciones CAS-UDD  
Quiz  
Revisión Clínica  
Temas  
Tips para Publicar  
Trabajos Originales



## Editorial

### Hacer Cumbre

**Dr. Roque Sáenz F.**  
**Editor**

Cuando se desea ascender el K2 y hacer cumbre, hay una historia larga detrás. Se requiere de una preparación física, mental y logística profunda y prolongada.

Estudio de la geografía, accesos, grado de dificultad, climatología. Equipamiento de óptima calidad y última generación, entrenamiento

físico para condiciones extremas, de esfuerzo personal y grupal, al hacer un verdadero e imprescindible equipo, en cuerdas coordinadas y el contar con expertos en enfrentar la zona y en condiciones difíciles, entre otros.

El obtener destrezas imprescindibles para la escalada con alto grado de dificultad, lleva años y aprendizaje en etapas. Además se cuenta con la transferencia de conocimientos de los experimentados.

Todo este trabajo en estas altas cumbres, requiere del sustento de hombres capacitados, que permitan el ataque a la cumbre.

Se está allí algunos minutos, horas. Hay alegría, fotografías, poner la bandera del país que corresponde, filmaciones, comunicaciones para hacer saber la coronación de la expedición.



Los "Sherpas" con frecuencia han accedido a la cumbre varias veces, algunos hasta en 20 o 30 oportunidades. Pocos saben su nombre, no salen en las fotos, pero son felices, posibilitando a otros hacer cumbre.

Sin embargo, este objetivo en nuestra vida de alcanzar metas, a

veces propone otras nuevas metas, hacer otros 7000 u 8000. Lo que requiere repetir parte del proceso.

Cada una de estas cumbres alcanzadas, o incluso alguna en la cual nos hemos estacionado por un tiempo, requiere del descenso. Del descenso con seguridad y no fracasar cayendo por una fisura y perder todo lo hecho. Es necesario saber dosificar la energía, pensarlo previamente, guardar piernas y descender armónica y decentemente, para poder contarlo a los nietos, a las generaciones que nos suceden. Hay que saber descender y considerarlo desde el primer minuto.

Suerte al hacer cumbre y desciendan programadamente y con fuerzas suficientes, sabiendo que esto ocurrirá de todas maneras.

Nuestro descenso...



## Artículo de revisión

# Genética y Psiquiatría: Actualización en Genética del Trastorno Bipolar

Dr. Manuel Fuentes S.  
Unidad de Psiquiatría  
Departamento Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: mfuentess@alemana.cl

### Resumen

La investigación genética en psiquiatría es un área que ha tenido un fuerte desarrollo en los últimos años. Las enfermedades psiquiátricas son altamente prevalentes y generan una fuerte discapacidad en las personas que las padecen. Dentro de éstas, el trastorno bipolar es una enfermedad frecuente y de difícil tratamiento. Existen diversos estudios que han buscado marcadores genéticos que se relacionen con el riesgo de desarrollar la enfermedad, encontrándose cierta evidencia en el gen CACNA1C que codifica para un canal de Calcio voltaje dependiente. En cuanto a estudios farmacogenéticos, se ha avanzado en la búsqueda de biomarcadores que nos permitan predecir un viraje a manía al prescribir antidepresivos y definir qué pacientes responderán de mejor manera al uso de Litio como estabilizador del ánimo.

### Introducción

Las patologías psiquiátricas son enfermedades altamente frecuentes y que afectan fuertemente las actividades de la vida diaria. Se estima que al año 2020, serán la segunda causa de años de vida perdidos por discapacidad<sup>1</sup>. Desde el siglo pasado se han hecho importantes esfuerzos para entender la fisiopatología de estas enfermedades, muchos de ellos con escasos resultados. Los estudios genéticos han contribuido, en los últimos años, a esclarecer algunas de estas dudas. Desde el año 2007, la publicación de trabajos ha aumentado en forma importante, particularmente, los

que utilizan la técnica de Genome Wide Association (GWAS). Se han realizado estudios de riesgo de enfermedad y estudios farmacogenéticos. Los trastornos que han sido más estudiados, han sido el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el abuso o dependencia de sustancias, los trastornos de conducta alimentaria, la esquizofrenia, el trastorno depresivo mayor, y el trastorno bipolar<sup>2</sup>. Este último ha sido de especial interés, debido a su alta frecuencia (4 a 5% si se considera como espectro), su alta heredabilidad, su alto riesgo de suicidio y discapacidad funcional generada, además de requerir un tratamiento de largo aliento y con diversos efectos adversos a los medicamentos<sup>3,4</sup>.

### Genética del trastorno bipolar

El trastorno bipolar (antiguamente conocido como enfermedad maníaco depresiva), es un trastorno del ánimo que evoluciona en fases, se caracteriza por la aparición de fases depresivas y maníacas o hipomaníacas. La fase depresiva se caracteriza por ánimo depresivo, anhedonia (disminución de la capacidad de sentir placer), trastornos de sueño y apetito, disminución del deseo sexual y de la energía física entre otros síntomas. Por contraste, la fase maníaca se caracteriza por una exaltación del ánimo, disminución de la necesidad de dormir, aceleración del pensamiento, verborrea, ideas de grandiosidad, implicación excesiva en actividades de riesgo, síntomas que provocan un gran deterioro social y laboral e incluso llevan

frecuentemente a indicar hospitalización. Una hipomanía tiene síntomas similares a la manía, pero de menor intensidad y repercusión en la vida diaria<sup>5</sup>. Los trastornos bipolares se dividen en dos grandes tipos, el trastorno bipolar tipo I en el que existen fases maníacas y el trastorno bipolar tipo II en el que no existen manías, sólo fases hipomaníacas. En ambos tipos hay presencia de cuadros depresivos<sup>5</sup>. La patogenia del trastorno bipolar no está del todo clara, sin embargo, al ser una patología con una alta heredabilidad, la contribución de los estudios genéticos pudiese ser de gran importancia<sup>2</sup>.

## 1. Estudios de riesgo de enfermedad

### a) Epidemiología Genética Clásica

Es sabido que una historia familiar de trastorno bipolar es un importante predictor clínico de riesgo de bipolaridad, particularmente en pacientes que han presentado más de una fase depresiva a lo largo de su vida. Estudios clásicos en familias, gemelos y estudios de adopción han mostrado que existe una predisposición genética para desarrollar el trastorno<sup>6</sup>. Estudios en gemelos hablan de una heredabilidad que va de un 89 a un 93% y una concordancia en gemelos monocigóticos entre el 40 y el 70%<sup>7,8</sup>, lo que lo sitúa al nivel de la esquizofrenia y por sobre los trastornos de conducta alimentaria, las adicciones, la enfermedad de Alzheimer o incluso el cáncer de mama<sup>2</sup>.

### b) Estudios de Genética Molecular

Los avances en las técnicas de Biología Molecular, han permitido identificar algunas variantes genéticas asociadas con el riesgo de desarrollar la enfermedad. Se han hecho muchos estudios de genes candidatos, la mayoría sin resultados concluyentes. Los más estudiados han sido los genes COMT y BDNF, en los que se han encontrado algunas variantes alélicas que se relacionan con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad<sup>9</sup>. La mayor parte de los resultados proviene de estudios usando GWAS. La tabla 1 muestra los estudios hechos con GWAS que han obtenido resultados significativos. Las zonas que han mostrado mayor relación con la presencia del trastorno bipolar son las regiones que codifican para: ANK3 (Ankyrin 3), NCAN (Neurocan), CACNA1C (subunidad  $\alpha$  de un canal de Calcio voltaje dependiente) y ODZ4 (que codifica para un homólogo humano del gen ten-m de *Drosophila*)<sup>10</sup>. ANK 3 codifica para proteínas que regulan la movilidad celular, la activación, proliferación y estabilidad de membranas.

NCAN es una glicoproteína de la matriz extracelular con una fuerte expresión en el cerebro; anomalías en su función, se han relacionado con modelos animales de manía. ODZ4 codifica para una familia de proteínas de superficie celular llamadas teneurinas implicadas en la señalización de superficie y proliferación neuronal<sup>11,12</sup>. Los resultados más significativos que han logrado ser replicados son los de CACNA1C, que, como mencionamos previamente, codifica para una subunidad de un canal de calcio voltaje dependiente. CACNA1C es un alelo común en la población general (30%), su presencia aumentaría en un 18 % el riesgo de desarrollar un trastorno bipolar, lo que aún es modesto en términos de biomarcador para uso en población general. Sin embargo, a partir de este hallazgo se ha iniciado una interesante línea de estudio sobre las proteínas que regulan la actividad de este canal y los circuitos neuronales regulados por estas proteínas, lo que ya ha mostrado algunos resultados alentadores en cuanto a hipótesis de los mecanismos neurobiológicos que originan la enfermedad<sup>11</sup>.

A la luz de estos resultados preliminares, se vuelve cada vez más evidente que en enfermedades frecuentes en la población general, y con una herencia poligénica, como el trastorno bipolar, el uso de test predictivos deberá incorporar una serie de alelos más que uno en particular, y que esto será un complemento a los predictores clínicos usados por años. Es importante precisar, que la definición del fenotipo a estudiar es crucial para la obtención de resultados útiles y significativos. Es conocida la superposición en la susceptibilidad de riesgo genético existente en psiquiatría, por ejemplo, estudios en familias demuestran que el tener un familiar en primer grado con un diagnóstico de bipolaridad aumenta no sólo el riesgo de diagnóstico de un trastorno bipolar, sino también, de esquizofrenia, trastorno depresivo unipolar, abuso de sustancias o trastorno de pánico<sup>10</sup>. Esto ha planteado la inquietud de estudio de fenotipos intermedios y más específicos que la enfermedad con todos sus síntomas; tales como el síndrome psicótico atenuado, déficits neurocognitivos (ej: alteraciones en cognición social) y hallazgos con neuroimagen funcional<sup>13</sup>. O incluso, no centrar sólo el estudio a nivel genómico, sino también en el estudio de las proteínas en su estructura y función y como varían éstas con el tiempo y otras variables (proteómica) o en el estudio de los intermediarios metabólicos (metabolitos, hormonas y otras moléculas

de señal) lo que es conocido como metabólica.

## 2. Estudios Farmacogenéticos

La farmacogenética es una subdisciplina de la genética que estudia las variaciones hereditarias clínicamente significativas en la respuesta a drogas. En clínica, su interés principal es el estudio de la influencia de la variabilidad genética en la respuesta (eficacia y tolerancia) a los medicamentos<sup>14</sup>. En el caso del trastorno bipolar, las tres áreas de mayor desarrollo en cuanto a investigación farmacogenética son: la respuesta al litio, el viraje a manía producido por los antidepresivos y las reacciones dermatológicas severas producidas por los anticonvulsivantes. En este artículo nos referiremos a las dos primeras.

### a) Respuesta al uso de Litio

El litio es un fármaco que se utiliza para el tratamiento del trastorno bipolar, tanto para sus fases maníacas y depresivas, como para prevenir la aparición de éstas. A pesar de ser un fármaco antiguo (1949), a la necesidad de monitorizar su nivel plasmático en forma regular, a su potencial severa toxicidad en sobredosis y a que su uso en forma crónica provoca efectos adversos renales, tiroideos y paratiroideos, sigue siendo el fármaco gold standard para el tratamiento del trastorno bipolar<sup>15,16</sup>. Actualmente se usan criterios clínicos para decidir a qué pacientes es más conveniente indicarles litio como primera opción de tratamiento, sin embargo, muchas veces resultan imprecisos y retardan el inicio de la mejoría clínica. Debido a esto, ha surgido el interés de contar con un biomarcador que pueda ayudar en la elección correcta del tratamiento. Se han realizado varios estudios con genes candidatos, los más replicados han sido el estudio en los llamados "genes reloj". Es sabido que los ritmos circadianos están controlados por una serie de feed-backs autoregulatorios a nivel del Núcleo supraquiasmático (SCN) en el hipotálamo anterior. El circuito produce un ciclo de +/- 24 horas y está controlado por una serie de proteínas regulatorias. Dentro de éstas, CLOCK y BMAL 1 son reguladores positivos, PER 3 y CRY 1 actúan como reguladores negativos. Diversos polimorfismos de CLOCK, BMAL1, PER 3 y CRY 1 han sido relacionados con el trastorno bipolar. Trastornos en estos "genes reloj" en ratones han sido utilizados como modelos animales de manía (hiperactividad, disminución de conductas de defensa, aumento de conductas de riesgo, conducta exploratoria) la que mejora con el uso de litio<sup>17,18,19</sup>.

El primer estudio de GWAS y respuesta a litio fue publicado por Perlis en 2009. En éste, se estudió 458 pacientes bipolares con buena respuesta a litio, provenientes de distintos lugares de Estados Unidos. El estudio se replicó en 359 pacientes en Inglaterra. La región que mostró más asociación fue la 4q32, que contiene un gen que codifica para un tipo de receptor AMPA de Glutamato (GRIA 2). Este hallazgo, unido a lo que han mostrado los estudios con espectroscopía, han permitido sustentar la hipótesis de que el sistema glutamatérgico podría estar implicado en la respuesta clínica al uso de litio<sup>20</sup>. Cabe señalar, que con el objeto de ir recopilando la mayor cantidad de información posible, existe actualmente un grupo de investigadores que están acumulando muestras de pacientes con buena respuesta al litio para análisis genético. Su sede está en Alemania, sin embargo ya han recibido muestras de otros veinte países.

### b) Viraje a manía asociado al uso de antidepresivos

Una de las reacciones adversas más temidas al indicar un fármaco antidepresivo, es el viraje a manía o hipomanía que se produce al indicar estos fármacos para tratar una fase depresiva de la enfermedad. Esto, no sólo es complejo por las consecuencias que pudiesen producirse durante el cuadro maníaco o hipomaníaco, sino que además los pacientes que alguna vez han sufrido un viraje presentan una enfermedad con un mayor número de fases y más refractarias a tratamiento habitual<sup>21</sup>. Si bien esta reacción adversa es más frecuente con el uso de algunos antidepresivos (tricíclicos) y en un subgrupo de pacientes (bipolares I, cicladores rápidos), muchas veces es muy difícil predecir qué paciente sufrirá esta reacción adversa, por lo que contar con un biomarcador que nos ayude en esta distinción pudiese ser de gran utilidad. Con respecto a biomarcadores genéticos han existido diversos estudios en polimorfismos en la región promotora del gen que codifica para el transportador de serotonina, sitio de acción de la mayoría de los antidepresivos. Un reciente metanálisis publicado por Biernacka<sup>22</sup> no encontró resultados concluyentes, sin embargo, se ve una cierta asociación entre la presencia de un alelo corto (s) en esa zona y el viraje a manía. Si complementamos estos estudios con hallazgos recientes, vemos que los pacientes que presentan un alelo largo (l) más el alelo (A) y un intrón con 10 repeticiones en la región promotora del gen que codifica para el transportador de serotonina, tendrían un muy bajo riesgo de viraje,



independiente del antidepresivo prescrito, resultado que fue estadísticamente significativo <sup>23</sup>.

**Conclusiones**

En un mundo médico que avanza a pasos acelerados hacia el concepto de medicina individualizada y en que la medicina basada en la evidencia se vuelve una necesidad, la investigación genética en psiquiatría ha entendido aquello y está, a pesar de sus limitaciones,

intentando desarrollar marcadores que nos permitan avanzar tanto en el diagnóstico, como en el tratamiento de las enfermedades. En esta breve revisión, podemos observar que en una de las enfermedades psiquiátricas más frecuentes y discapacitantes como es el trastorno bipolar, se cuenta ya con importantes líneas de investigación susceptibles de continuar desarrollándose en el futuro.

**Tabla 1.** Estudios con GWAS que han obtenido resultados significativos

Pacientes	SNPs	Estudio	p Value	Odds Ratio	Gen(es) cercanos
TAB	rs12576775	PGC-BD <sup>(24)</sup>	4.4 x 10 <sup>-8</sup>	1.14	ODZ4
TAB	rs4765913	PGC - BD <sup>(24)</sup>	1.5 x 10 <sup>-8</sup>	1.14	CACNA1C
TAB	rs1064395	Cichon et al <sup>(25)</sup>	2.1 x 10 <sup>-9</sup>	1.17	NCAN
TAB	rs7296288	Green et al <sup>(26)</sup>	9.0 x 10 <sup>-9</sup>	0.90	RHELB1, DHH
TAB	rs3818253	Green et al <sup>(26)</sup>	3.9 x 10 <sup>-8</sup>	1.16	TRPC4AP
TAB	rs9371601	Green et al <sup>(27)</sup>	2.9 x 10 <sup>-8</sup>	1.10	SYNE1
TAB + EQZ	rs1344706	O'Donovan et al <sup>(28)</sup>	4.1 x 10 <sup>-13</sup>	1.11	ZNF804A
TAB + EQZ	rs2239547	PGC SZ <sup>(29)</sup>	7.8 x 10 <sup>-9</sup>	1.12	ITIH3, ITIH4
TAB + EQZ	rs10994359	PGC SZ <sup>(29)</sup>	2.4 x 10 <sup>-8</sup>	1.22	ANK3
TAB + EQZ	rs4765905	PGC SZ <sup>(29)</sup>	7.0 x 10 <sup>-9</sup>	1.11	CACNA1C
TAB + EQZ	rs4583255	Steinberg et al <sup>(30)</sup>	6.6 x 10 <sup>-11</sup>	1.08	MAPK3
TAB + DUR	rs2251219	McMahon et al <sup>(31)</sup>	3.63 x 10 <sup>-8</sup>	0.87	PBRM1

**TAB:** Trastorno Afectivo Bipolar

**EQZ:** Esquizofrenia

**DUR:** Depresión Unipolar Recurrente

**SNP:** Single Nucleotide Polimorphism

**PGC BD:** Psychiatric Genome-Wide-Association Study Consortium Bipolar Disorder

**PGC SZ:** Psychiatric Genome-Wide-Association Study Consortium Schizophrenia

**Tabla adaptada de Craddock et al <sup>(10)</sup>**

## Referencias

1. Dilsaver SC. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States. *Journal of Affective Disorders*. 2011; 129: 79 - 83.
2. Sullivan P, Dally M, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: The emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics*. Aug 2012;13: 537- 551.
3. Merikangas KR, Jim R, He JP. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011. 68: 241-251.
4. Geddes J, Miklowitz D. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013; 381: 1672 - 1682.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-V. Fifth Edition. American Psychiatric Association Publishing. 2013.
6. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genetics*. 1999; 36: 585-94
7. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 497-502.
8. Kieseppa T, Partonen T, Haukka J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161: 1814-21.
9. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends Genet*. 2009; 25: 99-105.
10. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013; 381:1654 - 62.
11. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat. Genetics*. 2008; 40: 1056 - 1058.
12. Miro X, Meir S, Dreisow ML. Studies in humans and mice implicate neurocan in the etiology of mania. *American Journal of Psychiatry*. 2012; 169: 982 - 90.
13. Langan C, McDonald C. Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*. 2009; 14: 833 - 846.
14. Meyer A. Pharmacogenetics: Five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature Reviews*. 2004; 5 (9): 669 - 76.
15. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long term lithium therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Psychiatry*. 2004; 161 (2): 217 - 222.
16. Mahli GS, Tanious M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2012; 46 (3): 192 - 211
17. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, Campori E, Smeraldi E. Influence of CLOCK Gene Polymorphism on Circadian Mood Fluctuation and Illness Recurrence in Bipolar Depression. *American Journal of Medical Genetics*. 2003; 123: 23 - 26.
18. Serretti A, Benedetti F, Mandelli L, Lorenzi C, Pirovano A, Colombo C, Smeraldi E. Genetic Dissection of Psychopathological Symptoms: Insomnia in Mood Disorders and CLOCK Gene Polymorphism. *American Journal of Medical Genetics*. 2003; 121: 35 - 38.
19. Nievergelt C, Kripke D, Barrett T, Burg E, Ronald A, Remick A, Sadovnick D, McElroy SL, Keck P, Schork N, Kelsoe J. Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics*. 2006; 141: 234 - 241.
20. Perlis R, Smoller J, Ferreira M, McQuillin A, Bass N, Lawrence J, Sachs G, Nimgaonkar V, Scolnick E, Phil H, Sklar P, Purcell S. A genomewide association study of response to lithium for prevention of recurrence in Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2009; 166: 718 - 725.
21. Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altschuler LL, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Kupka R, Leverich GS, Grunze H, Mintz J, Post RM, Suppes T. Correlates of treatment

emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*. 2009; 166: 164 - 172.

22. Biernacka J, McElroy SL, Crow S, Sharp A, Benitez J, Veldic M, Kung S, Cunningham J, Post R, Mrazek D, Frye MA. Pharmacogenomics of antidepressant induced mania of the serotonin transporter gene (5HTTLPR) association. *Journal of Affective Disorders*. 2012; 136: 1-9.

23. Biernacka J, Frye MA. Submitted to *Bipolar Disorder*. Under Review October 2013.

24. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Working Group. Large Scale genome-wide-association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat. Reviews Genetics*. 2011; 43: 977 - 983.

25. Cichon S, Muhleisen TW, Degenhardt FA. Genome-wide-association study identifies genetic variation in neurocan as a susceptibility factor for bipolar disorder. *Am J Hum Genet*. 2011 Mar 11;88(3):372-81. Epub 2011 Feb 25.

26. Green EK, Hamshere M, Fort L. Replication of bipolar disorder susceptibility alleles and identification of two novel genome-wide significant associations in a new

bipolar disorder case-control sample. *Molecular Psychiatry* 2012; published online Oct 16. DOI:10.1038/mp2012.142.

27. Green EK, Grozeva D, Forty L. Association at SYNE1 in both bipolar disorder and recurrent major depression. *Molecular Psychiatry*. 2012; published online May 8. DOI:10.1038/mp2012.48.

28. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat. Genetics*. 2008; 40: 1053 - 1055.

29. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide-Association Study (GWAS) Consortium. Genome-Wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genetics*. 2011; 43: 969 - 976.

30. Steinberg S, De Jong S, Mattheisen M. Common variant at 16p11.2 conferring risk of psychosis. *Molecular Psychiatry* 2012; published online Nov 20. DOI: 10.1038/mp.2012.157.

31. McMahon FJ, Akula N, Schulze TJ. Meta-analysis of genome-wide association data identifies a risk locus for major mood disorders on 3p21.1. *Nat Genetics*. 2010; 42: 128 - 131.

## Artículo de revisión

# Aspectos generales de la Alergia Alimentaria (AA)

Dra. Patricia Roessler V.  
Inmunóloga  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: proessler@alemana.cl

### Resumen

Las reacciones adversas a alimentos, son un grupo diverso de síndromes clínicos que se deben a respuestas no inmunológicas e inmunológicas a los alimentos. Las alergias alimentarias (AA), son mediadas por el sistema inmune y serán objeto de esta revisión.

Los síntomas van desde muy leves a potencialmente fatales, dependiendo del mecanismo. Los principales órganos que se afectan son piel, sistema respiratorio y digestivo.

La verdadera prevalencia de la AA no se conoce, pero ha aumentado en las últimas décadas debido, probablemente, a factores ambientales como menor exposición a infecciones y cambios en la dieta. La percepción de la población de tener una AA es mucho mayor que la que se confirma mediante exámenes, que no supera al 4% en niños y al 8% en adultos. Esta discrepancia hace imperativo que los médicos conozcan los distintos tipos de AA, sus mecanismos inmunológicos y elementos diagnósticos de manera de evitar dietas innecesarias que pueden afectar el estado nutricional y la calidad de vida de los pacientes.

Se dispone de exámenes alergológicos tanto "in vivo" como "in vitro", ninguno de ellos es diagnóstico por sí sólo, ya que sólo demuestran sensibilización del sistema inmune a un determinado alimento. El resultado de ellos debe ser interpretado de acuerdo a la clínica del paciente y muchas veces confirmado mediante pruebas de provocación o dietas de restricción-reintroducción.

Un pilar fundamental del tratamiento es la educación en

cuanto a evitar el alérgeno y a medidas a tomar en caso de una reacción

### Abreviaturas

AA: alergia alimentaria  
LV: leche de vaca  
IgEsp: IgE específica  
DA: dermatitis atópica  
SAO: síndrome de Alergia Oral  
PrT: prick test  
TPO: test de provocación oral

### Introducción

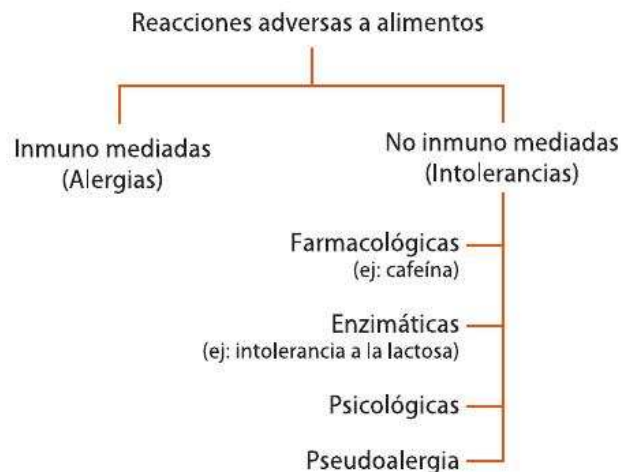
Las reacciones adversas a alimentos se dividen en intolerancias y alergias alimentarias (AA) (Figura 1). Las intolerancias, que representan la mayoría, no son inmunomediadas, mientras que la AA se debe a una respuesta inmune anormal frente a un alimento. Las AA son reproducibles cada vez que el alimento es ingerido y generalmente no son dosis dependientes<sup>1,2,3</sup>. El clínico debe distinguir entre intolerancia y AA y conocer sus implicancias, ya que los riesgos, evolución, diagnóstico y tratamiento difieren entre ellas. Esto es importante para evitar dietas innecesarias y manejo inapropiado de reacciones inmunológicas potencialmente fatales<sup>1,4</sup>.

### Epidemiología

La prevalencia de AA es difícil de precisar y varía con la definición utilizada y las poblaciones estudiadas. Está claro que es común y su prevalencia está aumentando<sup>3</sup>. No se conoce la causa de este aumento, pero influirían

factores ambientales (disminución de infecciones, industrialización de alimentos, abuso de antiácidos, pocos antioxidantes en la dieta, déficit de vitamina D) <sup>5,6</sup>.

**Figura 1.** Clasificación de Reacciones Adversas a Alimentos



La AA autoreportada es más frecuente que la confirmada. Hay estudios que muestran que mientras el 40% a 60% de los padres creen que sus hijos tienen AA, sólo el 8% tienen síntomas con la provocación oral <sup>7</sup>. La prevalencia disminuye con la edad, afectando aproximadamente a 4% de los adultos <sup>8</sup>.

Los alimentos que producen AA varían según edad y costumbres alimentarias. En general, los más frecuentes en niños son la leche de vaca (LV), huevo, soya, maní, trigo y pescados. En adultos los frutos secos, mariscos, pescados, frutas y verduras <sup>8,9</sup>.

### Patogenia

El sistema inmune intestinal está en contacto permanente con alimentos y normalmente no elabora una respuesta inmune contra ellos. Esto lo logra por mecanismos de tolerancia inmunológica (predominio de citoquinas antiinflamatorias y linfocitos T reguladores, IgA secretora que neutraliza alérgenos) y no inmunológicos: barreras fisiológicas (ej: uniones estrechas), enzimas digestivas, acidez gástrica (que tornan a los alimentos menos inmunogénicos) <sup>10</sup>. La AA se produce por quiebre de esta tolerancia por mecanismos no bien conocidos. Existen facilitadores de la AA, que ante su presencia se manifiesta la alergia en un paciente sensibilizado pero no en ausencia de este factor. Ejemplos interesantes son los

inhibidores de bomba de protones (disminuye degradación de antígenos), y aquellos que aumentan la permeabilidad (AINES, alcohol, ejercicio e infecciones gastrointestinales). Las proteínas más alérgicas son termoestables y resistentes a la acidez gástrica y proteasas <sup>11</sup>.

En la AA también influyen factores genéticos. La alergia al maní es 10 veces más frecuente en un niño con un hermano con esta AA <sup>12</sup>.

Las AA son producidas por dos mecanismos de hipersensibilidad: inmediato o por IgE y retardado o por células, existiendo mecanismos mixtos (Tabla 1).

En las AA IgE mediadas, existe una fase de sensibilización en que IgE específicas (IgEsp) para el alimento, recubren al mastocito. Ante la re-exposición al alérgeno, éste se une a esas IgEsp, gatillando la liberación de histamina, prostaglandinas y leucotrienos que producen vasodilatación, broncoconstricción y secreción mucosa (síntomas de hipersensibilidad inmediata). En el caso de la pseudoalergia, ciertos alimentos producen liberación de histamina sin mediar IgE, uniéndose directamente a los mastocitos.

Las AA no IgE mediadas se producen por infiltración de eosinófilos y linfocitos T <sup>13</sup>. El mastocito también libera citoquinas que reclutarán células inflamatorias responsables de la fase tardía de las respuestas alérgicas, lo que da cuenta de las AA de mecanismo mixto <sup>14</sup>.

### Manifestaciones clínicas

**Reacciones IgE-mediadas o Inmediatas.** Ocurren entre minutos hasta 2 horas después de la ingesta.

■ **Anafilaxia.** Reacción sistémica grave, causada por liberación masiva de mediadores de los mastocitos. El inicio de los síntomas es abrupto y generalmente ocurre a minutos de la ingesta. El alimento más involucrado es el maní. Constituyen factores de riesgo de fatalidad: historia de asma, de reacciones graves a alimentos, uso de beta bloqueo y retraso en la administración de adrenalina. Los pacientes con reacciones fatales generalmente conocían su AA y tienen una ingesta inadvertida del alérgeno.

■ **Cutáneas.** Ocurren en más del 80% de las AA y consisten en urticaria, angioedema y exacerbación de dermatitis atópica (DA) <sup>1</sup>.

- **Respiratorias.** Los síntomas altos (estornudos, rinorrea, congestión y prurito nasal) son poco frecuentes como única manifestación, no así los bajos como disnea, sibilancias, tos y broncoespasmo<sup>15</sup>.
- **Oculares.** Consisten en eritema periocular y/o conjuntival, prurito y lagrimeo, siendo raros como única manifestación de AA.

■ **Gastrointestinales.** Las AA con manifestaciones gastrointestinales se deben principalmente a mecanismos no IgE mediados o mixtos. Los únicos IgE mediados son el síndrome de alergia oral (SAO) y la anafilaxia intestinal que se caracteriza por náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea, y generalmente acompaña a otros síntomas de anafilaxia.

**Tabla 1.** Mecanismos inmunopatológicos en Alergia Alimentaria

	IgE mediadas	No IgE mediadas	Mixtas
<b>Generalizada</b>	Anafilaxia		
<b>Cutánea</b>	Urticaria Angioedema Flushing	Dermatitis de contacto	Dermatitis atópica
<b>Gastrointestinal</b>	Síndrome de alergia oral  Anafilaxia intestinal	Enterocolitis inducida por proteínas de la dieta  Enteropatía inducida por proteínas de la dieta  Proctitis inducida por proteínas de la dieta	Esofagitis eosinofílica  Gastroenteritis eosinofílica
<b>Respiratoria</b>	Rinoconjuntivitis aguda  Laringoespasmo  Broncoespasmo	Hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos	Asma

El SAO se caracteriza por prurito y hormigueo en labios, lengua, paladar y garganta, síntomas generalmente autolimitados sin progresar a reacciones sistémicas. Los pacientes se sensibilizan primero a pólenes (rinitis alérgica) y luego manifiestan el SAO con vegetales y frutas con proteínas homólogas a esos pólenes. Estos alérgenos son lábiles a la cocción (por eso sólo ocurre con vegetales/frutos crudos) y a las enzimas digestivas (por eso los síntomas son sólo orofaríngeos). Otra alergia cruzada que pueden manifestarse con SAO son la alergia al látex con ciertos frutos (plátano, palta, kiwi, tomate, entre otros)<sup>16</sup>.

### Reacciones no IgE mediadas o retardadas

Son principalmente gastrointestinales, aunque se ha descrito dermatitis de contacto en manipuladores de alimentos<sup>17</sup>.

■ **Enterocolitis por proteínas alimentarias.** Se presenta generalmente en lactantes pero también en adultos<sup>18,19</sup>. Los síntomas son vómitos y diarrea sanguinolenta, que pueden llevar a hipovolemia y deshidratación. Los alérgenos más comunes son LV y soya, aunque también se ve con alimentos sólidos<sup>20</sup>. Puede haber leucocitosis con desviación izquierda, lo que produce confusión con

gastroenteritis infecciosas <sup>21</sup>. Como los síntomas no son IgE mediados, no hay respuesta a anti-histamínicos ni adrenalina.

■ **Enteropatía por proteínas alimentarias.** Se caracteriza por diarrea, dolor y distensión abdominal, vómitos, malabsorción y mal incremento ponderal en niños o baja de peso en adultos. Histológicamente hay atrofia vellositaria e infiltrado mononuclear con escasos eosinófilos. Se diferencia del cuadro anterior en que las deposiciones son no sanguinolentas, hay menos vómitos y no hay hipovolemia.

■ **Proctocolitis por proteínas alimentarias.** Se presenta en los primeros meses de vida con deposiciones mucosanguinolentas. Los alérgenos más implicados son LV y soya. Los lactantes tienen buen aspecto general, desarrollo ponderal normal y ausencia de vómitos.

**Reacciones mixtas**

■ **Cutáneas.** Se ha relacionado la AA con el desarrollo y persistencia de DA, especialmente en niños. En menores de 5 años, 35% a 40% son alérgicos al menos a un alimento<sup>22</sup>. Los pacientes con DA asociada a AA no responden a tratamientos convencionales o pueden tener exacerbaciones frecuentes si no hay eliminación estricta del alimento causal. La dieta de eliminación produce mejoría significativa de la piel.

■ **Gastrointestinales:**

**1. Esofagitis Eosinofílica.** Los pacientes relatan disfagia, náuseas, regurgitación, vómitos, y en casos severos, impactación alimentaria <sup>21,23</sup>. La endoscopia muestra hallazgos característicos pero el esófago puede ser macroscópicamente normal, por lo que siempre debe biopsiarse <sup>23</sup>. Más de 15 eosinófilos por campo a pesar de tratamiento con altas dosis de inhibidores de bomba de protones, es sugerente de esofagitis eosinofílica. Se presenta generalmente en atópicos y existe evidencia que los alimentos serían gatillantes (comprobado por dietas de eliminación-reintroducción). En algunas series se ha observado variación estacional de los síntomas (¿rol de aeroalérgenos?) <sup>23</sup>.

**2. Gastroenteritis eosinofílicas.** Se caracterizan por infiltración eosinofílica en estómago, y/o intestino delgado, con compromiso variable del colon <sup>24</sup>. Los síntomas

incluyen vómitos, dolor abdominal, diarrea, malabsorción y ascitis eosinofílica. Dado que existen eosinófilos normalmente en estómago e intestino, las biopsias son más difíciles de interpretar que en la esofagitis eosinofílica.

**Diagnóstico**

Los médicos que evalúan pacientes con posibles AA, deben conocer y saber interpretar los exámenes alergológicos disponibles. El diagnóstico de AA se basa en la anamnesis, encuesta alimentaria, IgE específicas (IgEsp), prick tests (PrT), test de parches, test de provocación oral (TPO) y dietas de restricción-reintroducción (Tabla 2).

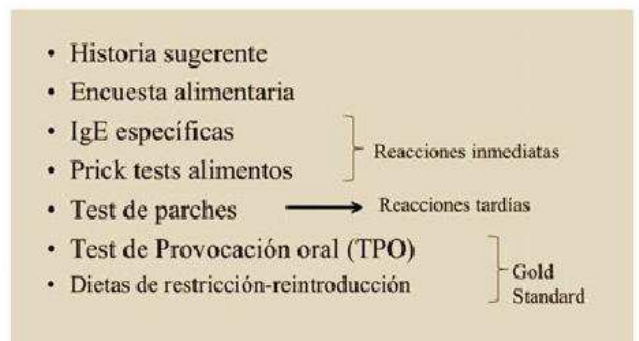
**Historia**

Es importante para diferenciar intolerancias de AA y plantear el mecanismo de hipersensibilidad involucrado para solicitar los exámenes correctos.

Debe preguntarse por síntomas, tiempo entre la ingesta y su aparición, y si estos se producen cada vez que se ingiere el alimento sospechoso.

La historia es más útil en las alergias IgE-mediadas, ya que las reacciones ocurren cercanas a la ingesta. En alergias de mecanismo retardado, la historia es de menos ayuda.

**Tabla 2.** Estudio de un paciente con Alergia Alimentaria



**Encuesta alimentaria**

Consiste en el registro de todos los alimentos ingeridos y eventuales síntomas durante un período acotado de tiempo. Esto permitirá correlacionar alimentos con síntomas y reducir el número de alimentos a estudiar.

**Exámenes alergológicos**

**-AA por Hipersensibilidad Inmediata:**

Consisten en PrT e IgEsp. Ninguno es diagnóstico y su positividad implica sensibilización y no alergia, ya que para diagnosticar AA el paciente sensibilizado debe presentar

síntomas con la ingesta de ese alimento (no todos los pacientes sensibilizados son alérgicos).

**1. Prick test.** Consiste en la introducción del alérgeno en la piel, para contactarlo con mastocitos cutáneos. Si el paciente está sensibilizado, se liberará histamina que causará una roncha cuyo tamaño se mide. Los anti histamínicos pueden interferir con el examen, por lo que deben suspenderse días antes. Los PrT no deben realizarse antes de 4 a 6 semanas pasado una anafilaxia, porque la piel se torna transitoriamente no reactiva. Tiene sensibilidad >90%, especificidad 50% y valor predictivo negativo >95%, lo que lo hace un examen muy útil para excluir una AA IgE mediada. Aunque el gold standard es el TPO, para algunos alimentos el tamaño de la reacción puede suplir este procedimiento. Por ejemplo, ronchas de >8 mm para maní y LV tienen un valor predictivo positivo de 100%<sup>25</sup>. La mayoría de los extractos químicos utilizados son confiables, excepto para frutas y vegetales cuyos alérgenos pueden perderse durante el procesamiento. En este caso pueden utilizarse alimentos frescos para el PrT.

**2. IgE específicas.** Examen "in vitro" que es cuantitativo y se informa en clases. En general se prefiere el PrT (más rápido, barato y sensible), excepto si existen contraindicaciones: afecciones cutáneas que afecten la lectura del examen (dermografismo, urticaria y DA extensa), imposibilidad de suspender anti-histamínicos, historia de alergia grave (contraindicación relativa). La IgEsp puede realizarse en cualquier momento posterior a un cuadro de anafilaxia, a diferencia del PrT<sup>26,27</sup>. La solicitud de IgEsp debe ser orientada según la clínica y no es recomendable solicitar "panneles" porque son caros y pueden dar resultados positivos irrelevantes que confunden a médico y paciente.

**3. TPO.** Se utilizan para confirmar resultados obtenidos en PrT e IgEsp (excepto en anafilaxia) o en casos en que estos son negativos y la sospecha clínica es alta. Consiste en la administración supervisada del alimento para confirmar o descartar la AA. Debe realizarse en medio hospitalario y por personal entrenado. Existen distintos protocolos, siendo el más riguroso el doble ciego placebo controlado, pero es bastante largo y engorroso, por lo que los más usados son el simple ciego y el abierto. El primero, en que se enmascara el alimento, se usa en pacientes con síntomas subjetivos (ej: prurito oral, dolor abdominal), mientras que el abierto se realiza en pacientes con síntomas objetivos.

## -AA por Hipersensibilidad Retardada:

En AA de mecanismo retardado y mixto, el diagnóstico es más difícil y controvertido.

**1. Test de Parches.** Algunos estudios han demostrado su rol en DA y síndromes gastrointestinales no IgE mediados<sup>28,29</sup>. Consiste en la exposición del alimento a la piel por 48 hrs. Son menos sensibles pero más específicos que los PrT. Aunque no están bien estandarizados, la combinación con PrT lleva a VPP de 100% para algunos alimentos en alergias de mecanismo mixto<sup>30</sup> y sirven de guía para pruebas de eliminación-reintroducción.

**2. Dietas de eliminación- reintroducción.** Consisten en eliminar el o los alimentos sospechosos con fines diagnósticos y de alivio sintomático. La restricción se realiza por un tiempo, luego de lo cual se van reintroduciendo los alimentos de a uno, para confirmar el diagnóstico e identificar el alimento inculpaado. La restricción puede basarse en exámenes alergológicos (PrT y/o IgEsp más tests de parche), en los alimentos más comúnmente alergénicos o en alimentación sólo en base a fórmulas aminoacídicas<sup>31</sup>.

## Tratamiento

La única opción es evitar el alimento. Debe educarse al paciente en la lectura de etiquetas, el conocimiento de reacciones cruzadas con otros alimentos y medidas a tomar en caso de reacción. A aquellos con anafilaxia, debe entrenárseles en el uso de adrenalina autoinyectable.

Actualmente existen intentos de desensibilización que han sido exitosos en AA IgE mediadas para LV, huevo y pescado<sup>32-34</sup>.

## Referencias

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6 Suppl):S1-58).
2. Sampson HA. Differential diagnosis in adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78 (1 Pt 2):212-219).
3. Cianferoni A. and Spergel J.M. Food Allergy: Review, Classification and Diagnosis. *Allergol Int* 2009; 58:457-466.
4. Burks A.W., Tang M, Scherer S., et al. ICON: food allergy. *J*



Allergy Clin Immunol. 2012;129(4): 906-920).

5. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. *Med Clin North Am* 2006;90:97-127.

6. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 969-77;quiz 978.

7. Venter C, Pereira B, Grundy J et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1118-24.

8. Pereira B, Venter C, Grundy J, et al. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reactions to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 884-92.

9. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy* 2001;56:403-11. 114:159-65.

10. Dahan S, Roth-Walter F, Arnaboldi P, et al. Epithelia: lymphocyte interactions in the gut. *Immunol Rev* 2007; 215:243-53.

11. Radauer C, Breiteneder H. Evolutionary biology of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:518-25.

12. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106 (Pt 1):53-6.

13. Lee LA, Burks AW. Food allergies: prevalence, molecular characterization, and treatment prevention strategies. *Annu Rev Nutr* 2006;26:539-65.

14. Mishra A. Mechanism of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009; 29 (1): 29-40.

15. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126 (3):477-480.

16. Kondo Y and Urisu A. Oral Allergy Syndrome. *Allergol Int* 2009; 58: 485-491.

17. Sampson HA. Adverse reactions to foods. In: Adkinson N, Bochner BS, Yunginger JW, Holgate ST, Busse WW, Editors.

*Middleton's Allergy: Principles and Practice*. St. Louis, MO: Mosby; 2003:1619-1643.

18. Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9 (4):371-377.

19. Fernandes BN, Boyle RJ, Gore C, Simpson A, Custovic A. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130 (5):1199-1200.

20. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):149-156.

21. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 (Suppl):S87-S94.

22. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 3):1617-1624.

23. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):3-20.

24. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):11-28.

25. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004 Oct;15(5):435-41.

26. Lieberman JA, Sicherer SH. Diagnosis of food allergy: epicutaneous skin tests, in vitro tests, and oral food challenge. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11:58-64.

27. Knight AK, Shreffler WG, Sampson HA, et al. Skin prick test to egg white provides additional diagnostic utility to serum egg white-specific IgE antibody concentration in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:842-847.

28. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:923-929.

29. Fogg M.I., Brown-Whitehorn T.A., Pawlowski N.A., et al. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:351-355.

30. Isolauri E., Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 9-15.

31. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):759-66.

32. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:459-65.

33. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, et al E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:412-9.

34. Buchanan AD, Green TD, Jones SM et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199-205.



## Artículo de revisión

### Radioterapia y daño colateral

Dra. Karen Goset  
 Servicio de Radioterapia  
 Departamento Oncología  
 Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
 Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: kgoset@alemana.cl

#### Resumen

La radioterapia consiste en la utilización de radiaciones ionizantes como tratamiento. Se utiliza fundamentalmente en enfermedades neoplásicas. Aproximadamente el 60% de los enfermos de cáncer requerirán, en algún momento de la evolución de su enfermedad, algún tratamiento de radioterapia. Ya sea como terapia exclusiva o coadyuvante a la cirugía y/o quimioterapia, con fines curativos o paliativos. Siendo el cáncer la 2° causa de muerte en nuestro país, la radioterapia se convierte en una herramienta de uso masivo y, sin embargo, insuficientemente conocida por las distintas especialidades médicas, que pueden verse enfrentadas a ella a raíz de sus efectos colaterales. La coordinación en oncología es imperativa, y esto no se limita a la presentación de casos en un comité oncológico al momento del diagnóstico para decidir el mejor enfrentamiento, sino que se extiende al seguimiento a largo plazo<sup>1</sup>.

El objetivo de este trabajo es presentar las generalidades de la radioterapia, su evolución durante los últimos años y sus potenciales toxicidades.

#### Generalidades

La radioterapia se basa en el empleo de las radiaciones ionizantes, fundamentalmente rayos X, Gamma o electrones acelerados y su interacción con la materia viva. Al penetrar en un medio, el haz de radiación cede su energía progresivamente mediante ionizaciones y excitaciones de los átomos que lo constituyen. La transferencia lineal de energía (LET), depende del tipo de radiación, las hay más y menos ionizantes. El LET cuantifica la cesión de energía por micra de recorrido de la radiación en el medio (Kev/u) y tiene una relación directamente proporcional con el efecto biológico

obtenido. La unidad de medida de la radiación en medicina es el Gray y se refiere a dosis de radiación (energía) absorbida por el tejido (masa).  $1 \text{ Gray} = 1 \text{ Julio/kg} (= 2 \cdot 10^{14} \text{ pares de iones/g})^2$ . Las moléculas blanco en las células, son fundamentalmente el ADN y el agua. Cuando las lesiones producidas sobre el genoma son consecuencia directa de la ionización radioinducida sobre alguno de sus componentes moleculares, decimos que el mecanismo de acción de la radiación es directo y es indirecto cuando este daño se produce por radicales activos, OH formados a partir de la radiolisis del agua. Así el oxígeno y todas las sustancias con alto poder oxidativo tienen propiedades radiosensibilizantes. Ya sea por mecanismo directo o indirecto, la ruptura bihelice del ADN y la lesión múltiple combinada, constituyen lesiones graves para la célula de las que pueden derivar: la muerte celular, las mutaciones genéticas y el cáncer.

#### Los mecanismos de muerte celular por radiación son los siguientes:

**a) Muerte celular en interfase**, consecuencia del cese de funciones metabólicas celulares. Es característico del Síndrome de irradiación aguda, altas dosis en volúmenes extensos, accidentes radioactivos e irradiación corporal total en el condicionamiento para trasplante de médula ósea. Este tipo de muerte celular también se ve en determinadas poblaciones celulares radiosensibles, linfocitos, espermatogonias, células basales de las criptas intestinales y folículos pilosos, aún con dosis bajas.

**b) Muerte celular diferida o muerte mitótica**. Se trata de una pérdida de la capacidad de proliferación celular. Se produce con dosis moderadas administradas de forma fraccionada

en volúmenes acotados. Es el escenario habitual en terapia de cáncer.

**c) Apoptosis y necrosis.** La primera corresponde a un mecanismo de homeostasis celular cuyo desarrollo depende del gen p53. La segunda es un proceso patológico consecuencia del daño vascular.

Los diferentes tejidos responden de distintas maneras a la radiación, son más o menos radiosensibles. La radiobiología se ha ocupado de analizar las curvas de supervivencia de los distintos tejidos sometidos a radiación. Así se ha llegado a un modelo matemático predictivo conocido como el modelo lineal cuadrático, que considera, como decíamos antes, un componente de daño letal,  $\alpha$  y otro subletal, acumulativo  $\beta$ . La supervivencia de una población celular irradiada es entonces la resultante de la combinación de ambos componentes  $FS = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$ . Cuando el cociente  $\alpha/\beta = 1$  quiere decir que el componente de daño letal  $\alpha$  es igual al subletal  $\beta$ . A  $\alpha/\beta$  mayor radiosensibilidad. En general los tejidos más proliferativos, tumores malignos, tejidos normales de respuesta aguda, tienen  $\alpha/\beta$  con valores entre 10 a 25. Estos tejidos, aún frente a dosis bajas (fracciones diarias de 2 Gy) responden con daño letal. Los tejidos normales, de baja proliferación, con  $\alpha/\beta$  del orden de 3, en cambio, responden a esas mismas dosis con daño subletal acumulativo que, en el tejido normal puede ser reparado. Este es el mecanismo básico que explica la selectividad de la radioterapia y que hace posible la erradicación tumoral sin daño excesivo para los tejidos normales<sup>3,4</sup>.

### Efectos de la radiación sobre órganos y tejidos normales específicos

En términos generales los tejidos normales pueden clasificarse de acuerdo a su respuesta a la radiación, cociente  $\alpha/\beta$  característico, en tejidos de respuesta aguda (radiosensibles, de alta proliferación) y tejidos de respuesta lenta (Tabla 1).

Además de las características propias del tejido, influye en la supervivencia celular la dosis por fracción. Surge el concepto de dosis biológicamente efectiva, aquí se considera el  $\alpha/\beta$  del tejido irradiado, la dosis total y la forma en que esta se administra, dosis/fracción.

$$DBE = n \cdot d (1 + d/\alpha/\beta)$$

Así por ejemplo una dosis habitual de 60 Gy en 30 fracciones de 2 Gy diarios, equivale para el tumor y los tejidos de respuesta

aguda a 72 Gy<sub>10</sub> y para aquellos de respuesta lenta a 100 Gy<sub>3</sub><sup>4</sup>. En resumen, los tejidos van a responder a la radiación dependiendo del tipo de radiación (LET), del volumen irradiado, del tipo de tejido ( $\alpha/\beta$ ), de la dosis total administrada, de la dosis por fracción, del tiempo total en que administró la dosis total y de la presencia de agentes oxidantes, de quimioterapia radiosensibilizante o de agentes radioprotectores.

**Tabla 1.** Respuesta a la radiación de diferentes tejidos

Respuesta Aguda	Respuesta Lenta
Médula ósea	Pulmón
Ovario	Hígado
Testículos	Riñón
Ganglios linfáticos	Corazón
Intestino delgado	Médula espinal
Estómago	Cerebro
Colon	Tiroides
Mucosa oral	Hipófisis
Laringe	Mama
Esófago	Hueso
Arteriolas y capilares	Cartílago
Piel	Páncreas endocrino
Vejiga urinaria	Útero
Vagina	Conductos biliares

### Evolución de la radioterapia externa o teleterapia

En la práctica clínica, las radiaciones pueden provenir de isótopos radioactivos que se encuentran en la naturaleza, como el Cobalto 60 o ser generadas en forma artificial, en aceleradores lineales. Estos últimos aparecen en Chile a comienzos de los 90 y tienen claras ventajas con respecto al cobalto: el haz de radiación es homogéneo, pudiendo generarse distintas energías de fotones o electrones, los haces pueden ser infinitamente más pequeños y bien delimitados. Con el tiempo se incorporan elementos de robótica e imágenes que mejoran la tecnología de los aceleradores y permiten movimientos cada vez más variados y precisos, logrando ajustar el haz de radiación al volumen definido como blanco con gran exactitud.

Junto con esto se produce un desarrollo explosivo de las imágenes de diagnóstico, scanner, resonancia y tomografía de emisión positrónica y de los procesos informáticos en general. Su uso se masifica, las imágenes se incorporan a los sistemas computacionales de planificación de radioterapia mediante softwares de fusión. La definición de los volúmenes a irradiar y a proteger, se logra definir con precisión en 3

dimensiones. Surge una nueva herramienta de evaluación de los planes de tratamiento, el histograma dosis-volumen (DVH). La probabilidad de controlar el tumor dependerá del porcentaje del tumor irradiado con dosis suficiente para destruirlo y por otro lado, la probabilidad de tener una complicación dependerá del porcentaje del órgano irradiado con dosis mayor a la tolerable. En radiobiología estos conceptos se conocen como TCP (tumor control probability) y NTCP (Normal tissue complication probability). Durante las últimas 2 décadas se ha trabajado intensamente correlacionando los datos experimentales con los clínicos, con el objeto de desarrollar y validar modelos matemáticos que puedan predecir las probabilidades de control tumoral y de toxicidad.

El primer reporte de toxicidad radioinducida data de 1991, publicado por Emami <sup>5</sup>, este indica la dosis que conlleva un 5% de probabilidad de tener una complicación a 5 años (TD5/5) y la dosis que conlleva un 50% de probabilidad de tener una complicación a 5 años (TD50/5) en función del volumen del tejido irradiado, un tercio, la mitad o todo el órgano. La gran crítica a este trabajo es que los datos clínicos utilizados para obtener las curvas eran muy escasos y eso porque, en cualquier parte del mundo, publicamos muy poco sobre complicaciones. El otro problema es que muchas planificaciones eran 2D, no se podían hacer entonces estudios volumétricos ni evaluaciones de histogramas dosis-volumen, por lo que era muy impreciso.

El segundo gran reporte es el QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) publicado en 2010 <sup>6</sup>. Este responde a una iniciativa de la AAPM (American Association of Physicists in Medicine) que financió un proyecto que incluyó 57 centros en América y Europa, en el que se rehicieron los planes con la tecnología moderna, obteniéndose DVH y correlacionándolos con la clínica y el seguimiento a largo plazo. Se agregaron datos de laboratorio como el  $\alpha/\beta$  de los diferentes tejidos y se obtuvieron más datos para alimentar las curvas, mejorando así los modelos matemáticos predictivos, que sin embargo siguen siendo imperfectos.

Hoy en día para planificar un tratamiento de radioterapia, se realiza un scanner en la posición de tratamiento, con los accesorios de inmovilización que se requieran para cada caso en particular, se lleva este scanner a un sistema computacional de planificación donde se fusiona con otras imágenes previas del paciente útiles para la definición de volúmenes blanco. Se dibujan todos los órganos y volúmenes de interés. El sistema considera las diferencias de densidades de los tejidos para el cálculo de distribución de dosis, se generan DVH y

optimizaciones que el radioterapeuta analiza hasta encontrar el mejor plan. Los planificadores incluyen, aunque aún a título experimental, cálculo de TCP y NTCP.

### Toxicidad de la radioterapia

La radioterapia es un tratamiento local, su toxicidad también. Guarda relación con el volumen irradiado. La toxicidad puede clasificarse según el momento de su aparición, en aguda o crónica.

Toxicidad aguda es aquella que aparece durante la radioterapia, entre la segunda y tercera semana del inicio del tratamiento y normalmente desaparece a las 2 o 3 semanas de finalizado. Se observa en aquellos tejidos con alto recambio celular (piel y anexos, mucosa oral, digestiva, genital y médula ósea).

Las complicaciones agudas más frecuentes son: alopecia, dermatitis aguda, mucositis, xerostomía, enteritis aguda, proctitis, esofagitis y cistitis.

Toxicidad tardía es la que ocurre a partir de 3 meses después de finalizada la RT. Involucra a las células parenquimatosas, mesenquimatosas, fibroblastos y células endoteliales. Ocurre edema, fibrosis y apoptosis. La reducción de capilares ocasiona atrofia e hipoplasia en el tejido conectivo. Estos cambios son irreversibles y ocasionan un daño permanente.

Las complicaciones tardías que solemos encontrar son: dermatitis crónica, xerostomía, osteoradionecrosis mandibular, neumonitis y fibrosis pulmonar, enteritis crónica, coronariopatía, nefropatía, disfunción hormonal, déficit intelectual y de memoria, somnolencia, parestesias, Síndrome de L'Hermite, cáncer secundario <sup>7,8,9</sup>.

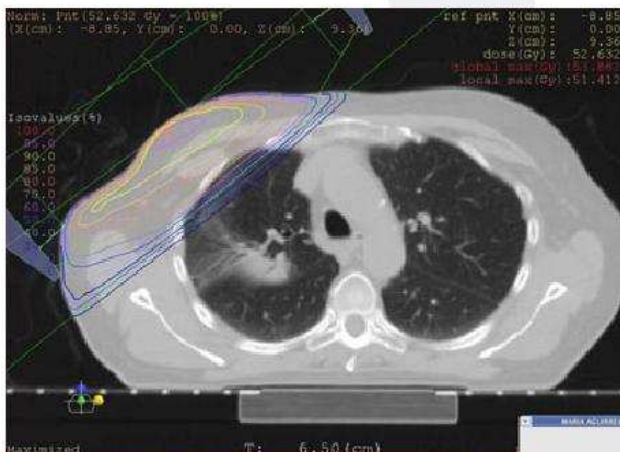
### Conclusiones

La radioterapia es una herramienta fundamental dentro del arsenal terapéutico en oncología. En los últimos años se han hecho avances en el área de la radiobiología, así como en la tecnología de imágenes, sistemas computacionales de planificación y aceleradores lineales. A pesar de todo esto, el índice terapéutico de la radioterapia sigue siendo estrecho y sus complicaciones, especialmente las tardías, nuestra principal preocupación. Se ha tomado conciencia de esto y en los últimos años ha habido un aumento sostenido de publicaciones enfocadas a las complicaciones. El interés de la comunidad oncológica es lograr perfeccionar los modelos predictivos y avanzar hacia tratamientos personalizados, mejorando los resultados en términos de control local, sobrevida y toxicidad.

**Figura 1.** Radiodermatitis húmeda aguda



**Figura 2.** Neumonitis aguda



## Referencias

- 1.- Calvo Manuel FA. Cáncer, cambio social y sistema sanitario (en Oncología Radioterápica. Aran Ediciones, S.A. 2010, Cap 1. pp 3-13).
- 2.- Calvo Manuel FA. Bases Físicas (en Oncología Radioterápica, Aran Ediciones, S.A. 2010, Cap 3. pp 21-29).
- 3.- Steel GG (ed); Basic Clinical Radiobiology, Arnold 2002, Cap 1. pp. 1-8.
- 4.- Steel GG (ed); Basic Clinical Radiobiology, Arnold 2002, Cap 4. pp. 30-42.
- 5.- Calvo Manuel FA. Radiobiología (en Oncología radioterápica, Aran Ediciones, S.A. 2010, Cap 4. pp 29-85).
- 6.- Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:109-122.
- 7.- Bentzen SM, Constini LS, Deasy JO, et al. QUANTEC. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76:Nº3 Supplement.
- 8.- Small W Jr, Woloschak GE. Radiation Toxicity: A Practical Guide, Woloschak Springer 2006.
- 9.- Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal Tissue Tolerance Dose Metrics for Radiation Therapy of Major Organs. Semin Radiat Oncol 2007;17:131-140.
- 10.- Hendry JH, Jeremy C B, Zubizarreta EH. Normal tissue complications after radiation therapy. Rev Panam Salud Pública. 2006; 20(2/3):151-60.

## Artículo de revisión

### ¿Es o no riesgoso suplementar con calcio en el climaterio?

Dra. Carina Fernández

Residente Ginecología y Obstetricia

Hospital Padre Hurtado

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Dr. Marco Antonio Levancini

Dr. Manuel Parra

Dr. Mauricio Villarroel

Departamento Ginecología y Obstetricia

Dr. Mauricio Fernández

Departamento Cardiología

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: carinapamelafz@gmail.com

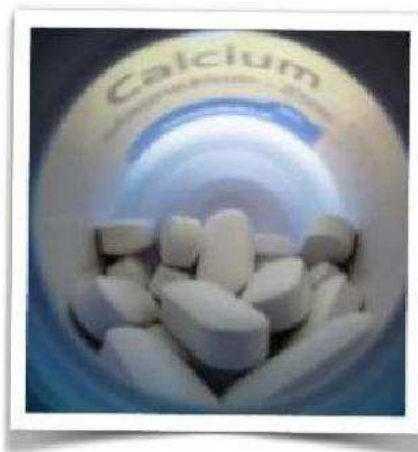
#### Resumen

La importancia del calcio y su suplementación será abordada en la presente revisión. Cerca de 1,7 millones de fracturas de caderas ocurren cada año en el mundo y se estima que su incidencia aumentará 4 veces para el año 2050<sup>1</sup>.

Se reconoce que el calcio juega un importante rol en prevenir la pérdida de la masa ósea, pero la información que existe acerca de este efecto positivo se limita a la niñez, adolescencia y hasta el periodo pre menopáusico, sin que tenga un mayor beneficio posterior a la menopausia<sup>2</sup>.

Los requerimientos de calcio varían en las distintas etapas de la vida y son mayores en la menopausia, siendo ideal una ingesta de 1200 mg diarios<sup>3</sup>.

Conociendo lo anterior, se entiende que la población en torno a la menopausia sería susceptible de requerir suplementos de calcio y es considerada una indicación médica diaria habitual, y por muchos una indicación inocua. Sin embargo, en el último tiempo se ha cuestionado que ello podría aumentar el riesgo cardiovascular.



#### ¿Cómo surgió la alarma?

En el "British Medical Journal" (BMJ) se publica el año 2008 el estudio "Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial" de Mark Bolland et al<sup>5</sup>. Este estudio realizó un análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado previo que evaluó la suplementación de calcio en mujeres sanas posmenopáusicas sobre la densidad ósea y la incidencia de fracturas de cadera durante cinco años, el "Auckland Calcium Study". En este estudio se observó como objetivo

secundario, un aumento de eventos cardio vasculares<sup>4</sup>. Por esta razón, se realiza un sub análisis del estudio inicialmente mencionado, el "Auckland Calcium Study", dirigido a observar los efectos de suplementos de calcio, sobre la incidencia de infarto agudo al miocardio, accidente cerebro-vascular y muerte súbita. Se siguió por 5 años a un grupo de 1471 mujeres y se demostró un aumento en la incidencia global de IAM, ACV o muerte súbita en mujeres usuarias de suplementos de calcio. Se presentan 23,3 casos por cada 1000 personas que tomaban calcio, en comparación con 16,3 casos en el grupo placebo, con un riesgo relativo para IAM, ACV o muerte súbita, en globo, de 1,43 (1,01 – 2,04) con un p significativo de 0,043, estadísticamente significativo<sup>5</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1.** Incidencia de Infarto agudo al miocardio (IAM), accidente cerebro vascular (ACV) y muerte súbita en los distintos grupos.

	Calcio (tasa x 1000)	Placebo (tasa x 1000)	RR	P
<b>IAM</b>	11,1	6,6	1,67 (0,98-2,87)	0,058
<b>AVE</b>	11,4	7,8	1,45 (0,88-2,49)	0,15
<b>M. Súbita</b>	0,9	1,8	0,51 (0,10-2,4)	0,36
<b>IAM, AVE o M. súbita</b>	23,3	16,3	1,43 (1,01-2,04)	0,043

Tabla basada en Bolland MJ, et al<sup>5</sup>

En este estudio se muestra que el número necesario de mujeres a tratar (NMT), para provocar un infarto agudo al miocardio es 44 y 29 para un evento cardiovascular menor.

Sin embargo, estos resultados son controversiales, dado que la población del estudio presentaba factores de riesgo cardiovascular. Un 29% presentaba hipertensión arterial crónica, un 8% tenía antecedentes de cardiopatía isquémica, otro 8% dislipidemia, y un 2,5% diabetes mellitus tipo 2. La edad media fue de 74 años.

Los resultados de este estudio originan una revisión sistemática de ensayos clínicos, la que es publicada en el BMJ, el año 2010.

Este nuevo meta análisis incluyó 7 ensayos clínicos de suplementos de calcio, publicados entre los años 1999 y 2008. Se demostró un aumento de un 27 a 31% en el riesgo de presentar un infarto agudo al miocardio y un aumento de un 12 a 20 % en el riesgo de accidente cerebro vascular<sup>6</sup>.

En detalle se observa un riesgo relativo de 1,27 (1,01 a 1,59) para infarto agudo al miocardio, con una p significativa (p=0,038). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a AVE y MS.

Este estudio tenía como limitación el que no se realizó un análisis de resultados, comparando los suplementos de calcio con y sin vitamina D.

Un año después (2011), se publica en el mismo medio otro estudio titulado "Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: re-analysis of

the women's health initiative limited Access dataset and meta-analysis" de Mark J Bolland et al<sup>7</sup>. Este evaluó el riesgo cardiovascular asociado al uso de suplementos de calcio y actualiza los resultados del meta análisis anterior, incluyendo en éste los resultados del estudio "WHI-CaD".

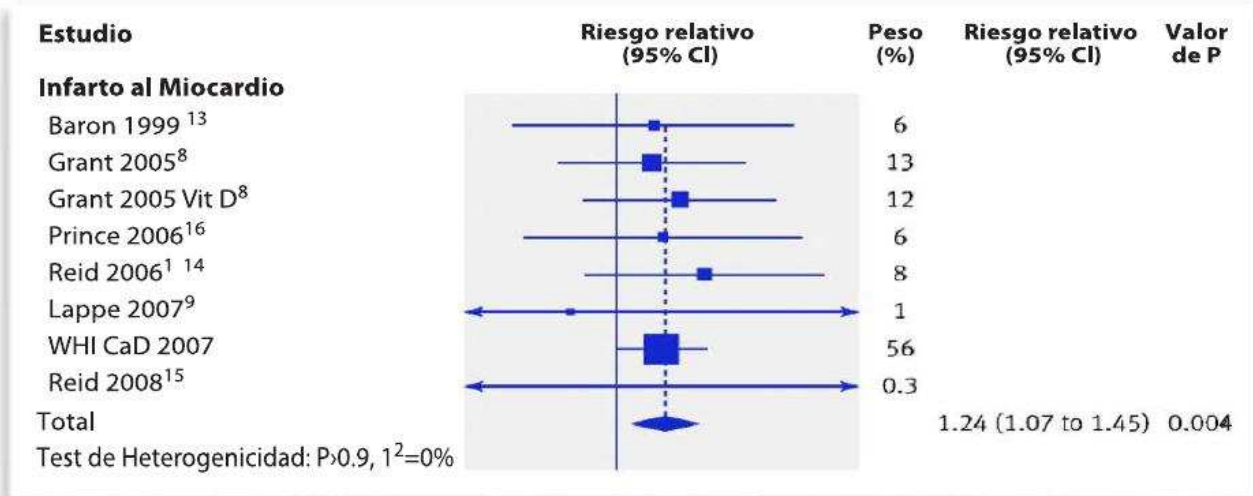
Esta vez se presenta un análisis separado del uso de suplementos de calcio con y sin vitamina D, observándose en ambos casos un aumento en el riesgo relativo para infarto agudo al miocardio, siendo éste levemente menor en el grupo suplementado con vitamina D<sup>7</sup> (Figura 1 y Figura 2).

Lo más importante a destacar, es el hecho de que nuevamente éste arroja como resultado un aumento en el riesgo relativo para IAM, de 1,24 (1,07 a 1,45) con un intervalo de confianza de 95% y una p=0,004. Encontrándose en esta oportunidad un riesgo relativo de 1,20 (de 1,00 a 1,43) para AVE con una p=0,005. Sin embargo, estos resultados surgen de un análisis forzado que incluye datos a posteriori.

Frente a lo anteriormente expuesto, concluimos que los suplementos de calcio con y sin vitamina D, aumentan modestamente el riesgo de enfermedad cardiovascular, por sobre todo de IAM, invitando a una re-evaluación del papel de los suplementos de calcio y de su indicación como conducta médica habitual. Recomendamos dirigir el uso de suplementos de calcio, a las poblaciones que según la evidencia disponible actualmente, son las que realmente se benefician de estos. Pacientes con antecedente de fracturas por fragilidad, ancianos institucionalizados, principalmente mujeres, y población osteoporótica.

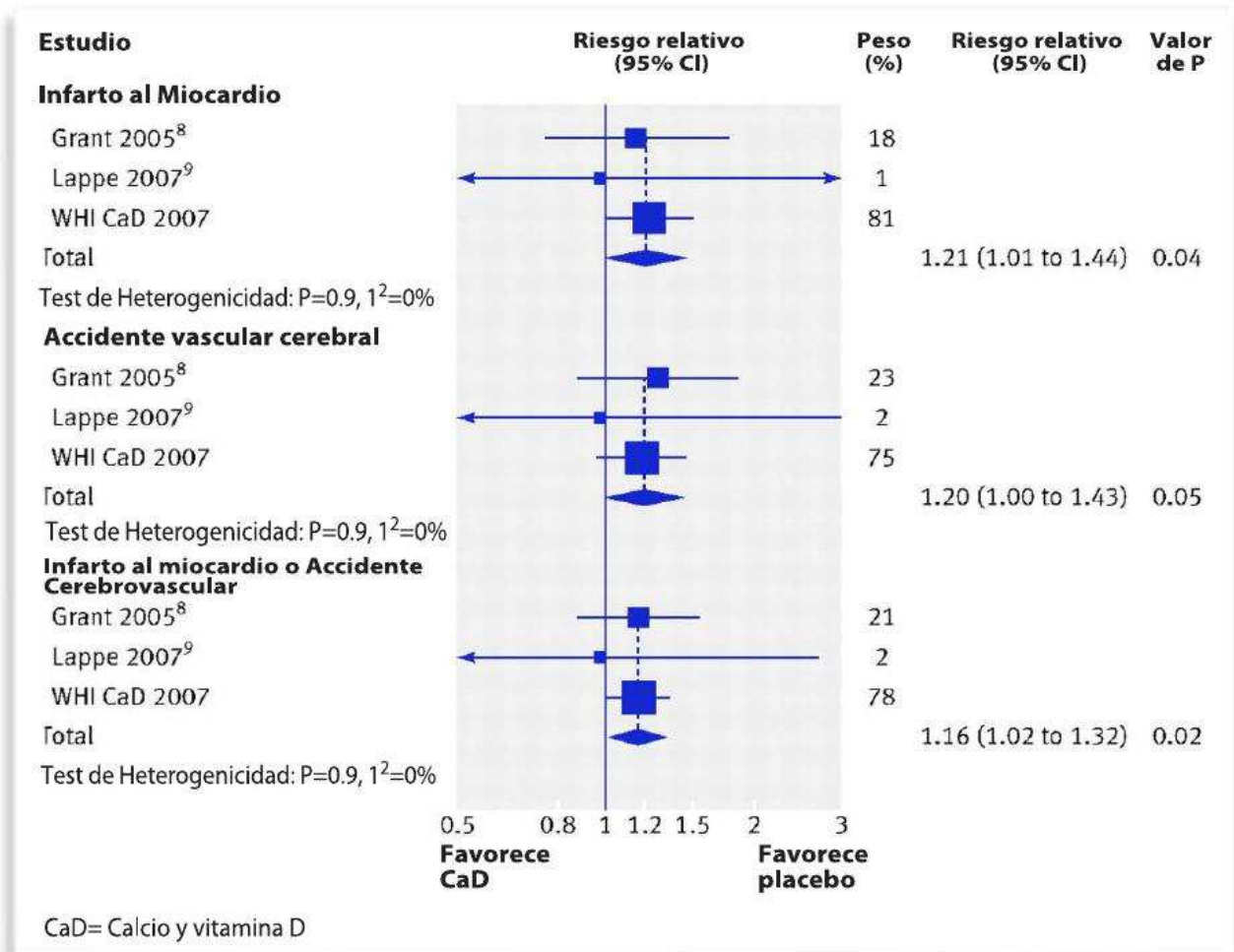


**Figura 1.** Efectos de suplementos de calcio con y sin vitamina D en eventos cardiovasculares.



Fuente: Bolland MJ, et al<sup>7</sup>

**Figura 2.** Efecto del calcio y vitamina D sobre eventos cardiovasculares: basado en datos de ensayos obtenidos de 2 ensayos randomizados controlados con placebo de calcio y vitamina D y los participantes del estudio WHI CaD que no tomaban suplementos de calcio al inicio.



Fuente: Bolland MJ, et al<sup>7</sup>

Es de gran valor recalcar que la menopausia no es una indicación de suplementar con calcio y que la dieta adecuada unida a un estilo de vida activo, es la mejor estrategia para prevenir las fracturas osteoporóticas.

### Referencias

1. United Nations Sub-Committee on Nutrition ACC/SCN. Calcium: an emerging issue for developing countries. In: Third report on the world nutrition situation. Geneva: World Health Organization, 1997: 44-63.
2. Varena M, Binello L, Casari S, Zucchi F, Sinigaglia L. Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 639-44.
3. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization (FAO/WHO). Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Rome: FAO, 2001.
4. Reid I. R, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int.* 2008 Aug; 19(8):119-23.
5. Bolland MJ, Barber A, Doughty R, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008. Feb 2;336 (7638): 262-6.
6. Bolland M J, Avenell A, Baron J, Grey A, MacLennan G, Gamble G, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010. Jul 29;341:c3691.
7. Bolland M J, Grey A, Avenell A, Gamble G, Reid I. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011. Apr 19;342 d2040.

## Caso Radiológico

### Caso clínico: Divertículo de Meckel complicado

Dr. Cristián Medina, residente de Radiología  
 Dr. Pablo Soffia, profesor de Radiología  
 Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo  
 Hospital Padre Hurtado

Contacto: psoffia@alemana.cl

#### Descripción del caso:

Paciente de sexo masculino, 7 años de edad, previamente sano. Consulta por cuadro de lipotimia y hematoquezia asociadas a dolor abdominal de 6 horas de evolución. Al examen físico se encontraba pálido, con perfusión límite, taquicardia y dolor a la palpación abdominal en la región periumbilical.

En los exámenes de ingreso destaca un hematocrito de 28% y hemoglobina de 10,5mg/dl. El paciente se mantiene en observación, controlándose luego de 20 horas con exámenes de laboratorio, que muestran una caída del hematocrito a 20% y hemoglobina de 7 mg/dl, tratándose con transfusión de glóbulos rojos.

Se solicita angio TC de abdomen y pelvis, que a nivel de ileon distal evidencia una imagen de aspecto intestinal, de contenido

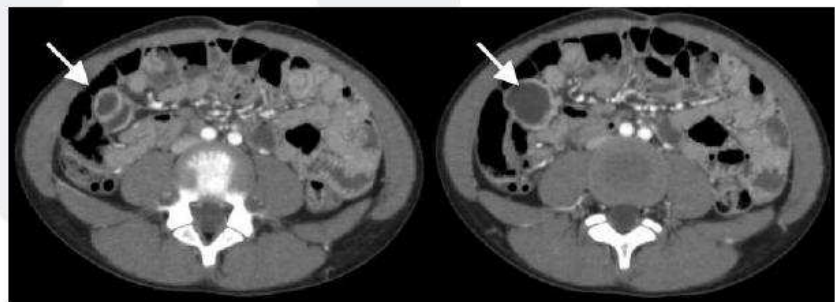
líquido, sacular, de fondo ciego y de 28 mm de diámetro, cuya pared interna realza intensamente con el contraste. No demostraba signos de inflamación a su alrededor ni sangrado activo. Por las características de la imagen, se sugiere un divertículo de Meckel complicado, con sangrado en una mucosa y/o submucosa hiperémica.

El paciente es ingresado a pabellón, confirmado el diagnóstico, realizándose resección del segmento de intestino delgado que presentaba el divertículo ileal, ubicado a 80 cm de la válvula ileocecal.

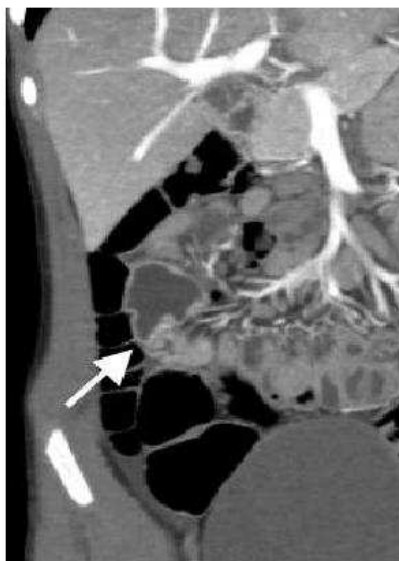
El resultado anatomopatológico de muestra un divertículo de Meckel con metaplasia gástrica, asociada a inflamación crónica, confirmándose los hallazgos encontrados en los estudios de imágenes.



**Figura 1.** Corte axial de tomografía computada en fase arterial, se observa a nivel de fosa iliaca derecha la presencia de una estructura redondeada adyacente a las asas de ileon, de contenido líquido.(flecha)



**Figura 2 y 3.** Cortes axiales de angiotomografía computada que evidencia el intenso realce parietal de la estructura sacular, en comparación con el intestino adyacente, sin presencia de cambios inflamatorios de la grasa mesentérica ni signos de extravasación del contraste.



**Figura 4.** Reconstrucción coronal de angio tomografía computada que evidencia la presencia de una estructura sacular de fondo ciego con intenso contraste de sus paredes y presencia de un cuello que comunica al íleon, sugiriendo un divertículo. (flecha)



**Figura 5.** Reconstrucción sagital de angiotomografía computada de abdomen y pelvis, donde se observa el divertículo con una zona infundibular que corresponde al cuello. (flecha)



**Figura 6.** Pieza quirúrgica de macroscopía, donde se observa el divertículo adyacente al asa de intestino reseca, que se correlaciona con los hallazgos imaginológicos.



**Figura 7.** Microscopía que muestra zona de mucosa intestinal normal asociada a metaplasia gástrica en las paredes del divertículo de Meckel

El divertículo de Meckel es el resultado de una obliteración incompleta del conducto onfalomesentérico, que comunica el intestino medio con el saco vitelino en la vida embrionaria. Este conducto involuciona entre la quinta a sexta semana de gestación, pudiendo persistir o no, una comunicación por una banda fibrosa desde el divertículo hacia el ombligo <sup>2</sup>.

Histológicamente consiste en un divertículo verdadero, formado por las 3 capas que forman la pared del intestino delgado, ubicándose en el borde antimesentérico del íleon distal, presentando una rica vascularización dada por la arteria vitelina, rama de la arteria mesentérica superior.

Aproximadamente el 50% de los divertículos de Meckel reseca, presentando tejido heterotópico, siendo lo más frecuente la presencia de mucosa gástrica ectópica, que puede ser mucosa del fondo, cuerpo, antro o píloro <sup>3</sup>.

Las complicaciones reportadas de un divertículo de Meckel van desde un 4 al 40% e incluyen hemorragia, obstrucción intestinal, formación de enterolitos, retención de cuerpos extraños, inflamación (diverticulitis o perforación) y neoplasias <sup>1</sup>.

La hemorragia da cuenta de un 30% de las complicaciones asociadas a un divertículo de Meckel, siendo la complicación más frecuente en la edad pediátrica. Se asocia en la gran mayoría de los casos a úlcera péptica de mucosa gástrica localizada en el divertículo o en el íleon adyacente. El sangrado suele ser indoloro y puede llegar a producir compromiso hipovolémico importante <sup>2</sup>.

### Discusión

El divertículo de Meckel constituye la anomalía congénita gastrointestinal más frecuente, presentándose en el 2 a 3% de la población.

En la mayoría de los pacientes es asintomático, pudiendo hacerse sintomático en el 25% de los portadores. Incidentalmente puede ser diagnosticado durante el estudio de una patología no relacionada <sup>1</sup>.

La obstrucción intestinal corresponde a un 40% de las complicaciones y suele presentarse en niños mayores y adultos. Los mecanismos de obstrucción son diversos, entre ellos el atrapamiento de un asa intestinal por una banda de meso diverticular, un vólvulo del divertículo por una banda del meso diverticular, invaginación intestinal actuando el divertículo como guía del asa invaginada y la incorporación a un saco herniario (hernia de Litre).

La diverticulitis da cuenta de un 30% de los casos sintomáticos. Ocurre por la producción de secreción ácida por la mucosa gástrica ectópica, aunque también puede ser secundaria a enterolitos, neoplasias y cuerpos extraños. La perforación es un evento infrecuente que debe ser sospechado en caso de presencia de neumoperitoneo.

Las neoplasias son raras, representando el 3% de las complicaciones. El tipo de neoplasia más frecuentemente reportado en los divertículos de Meckel es el tumor carcinoide<sup>4</sup>.

Los métodos de imagen para evaluar las complicaciones de un divertículo de Meckel son variados y se debe tener en cuenta las fortalezas y debilidades de los tests diagnósticos.

La radiología simple puede evidenciar signos de obstrucción intestinal, enterolitos y presencia de nivel hidroaéreo al interior del divertículo. Los estudios contrastados no tienen un rol importante, ya que habitualmente los divertículos de Meckel no son vistos en estudios de rutina, por la presencia de un ostium pequeño, contenido en el lumen y peristalsis con rápido vaciamiento del contraste.

La ecografía, aunque tiene una utilidad limitada, es usada rutinariamente en casos de dolor abdominal, teniendo un rendimiento variable dependiendo del operador. Pese a ello, se recomienda su uso como aproximación diagnóstica, especialmente en caso de niños con dolor abdominal, debido a su inocuidad y disponibilidad.

La cintigrafía con <sup>99m</sup>Tc- Na- pertechnetato, puede ayudar a diagnosticar divertículos con presencia de mucosa ectópica.

El principal rol es el estudio de hemorragia de baja cuantía en pacientes en que se sospecha un divertículo de Meckel.

La tomografía computada suele evidenciar más claramente la presencia de diverticulitis, invaginación, enterolitos y obstrucción intestinal. Sin embargo, en casos de un divertículo no complicado, no es fácil distinguirlo del intestino delgado normal y se debe ponderar la exposición a radiaciones ionizantes especialmente en pacientes pediátricos<sup>3</sup>.

Recientemente, la angiografía por tomografía computada (angio-TAC) ha demostrado ser un método útil en el diagnóstico topográfico y etiológico de la hemorragia digestiva, incluyendo la población pediátrica, por lo que su empleo es cada vez más frecuente, como ocurrió en este caso. Su principal ventaja es su amplia disponibilidad y rapidez, lo que la convierte en una técnica ideal en situaciones de urgencia. En este caso, la angio-TAC pudo demostrar el origen del sangrado con gran precisión, facilitando la intervención quirúrgica curativa y evitando incurrir en otros métodos menos disponibles y más caros, permitiendo una recuperación completa del paciente.

## Referencias

1. Sagar J, Kumar V, Shah DK. Meckel's diverticulum: a systematic review. *J R Soc Med.* 2006 Oct;99(10):501-5.
2. *Pediatric Body CT.* Marilyn J. Siegel. Lippincott Williams & Wilkins. Second edition. 2007.
3. Khaled M, Elsayes Christine O, Menias Howard J, Harvin Isaac R, Francis. Imaging manifestations of Meckel's diverticulum. *AJR*:189, July 2007
4. Angela D. Levy, Christine M. Hobbs. From the archives of the AFIP. Meckel diverticulum: radiologic features with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2004;24:565-587

## Cursos y Congresos

### Participación de Clínica Alemana en ISUOG 2013, Sydney, Australia

Dr. Masami Yamamoto

Dr. Jorge Carrillo

Dr. Daniel Pedraza

Dr. Alvaro Insunza

Dr. Julio Astudillo

Departamento Ginecología y Obstetricia

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,

Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: myamamoto@alemana.cl

**Nota del editor:** El Dr. Masami Yamamoto fue galardonado como autor del mejor artículo publicado en *Contacto Científico* 2012, premio consistente en el financiamiento de la asistencia a un Congreso Internacional. En este artículo se hace mención a su participación en ISUOG 2013.

#### ¿Qué es ISUOG?

ISUOG es la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Ginecología y Obstétrica, que año a año se congrega en distintas ciudades del mundo. La presente versión tuvo lugar en Sydney, Australia, entre los días 6 y 9 de octubre. Este año se registraron 1800 asistentes, predominantemente de Asia, con una disminución de asistentes de Europa y Norteamérica. El próximo Congreso será en Barcelona, y tiene una promesa de aumentar aún más sus asistentes por la presencia de

médicos hispano parlantes, y la cercanía con los demás países de Europa.

La presencia de la Universidad del Desarrollo, a través de Clínica Alemana y el Hospital Padre Hurtado, ha sido constante desde el año 2005, con el mayor número de "abstracts" en presentaciones orales y posters entre los centros de Chile. Esto es de gran importancia, debido a la notoriedad que ha alcanzado este Congreso y la Sociedad ISUOG, pues se reconoce a nuestra institución como gran colaborador y socio. Importantes figuras de esta sociedad han visitado Clínica Alemana: Kurt Hecher, de Hamburgo, fue presidente de ISUOG en 2008, e Yves Ville de París, es el actual presidente. Jan Deprest y Peter Dietz son importantes figuras que han publicado muchos artículos en esta sociedad. Su cercanía con



Figura 1. Sydney, Australia.



Figura 2. Presentación del Dr. Masami Yamamoto.

Clínica Alemana, ha permitido la formación de médicos de nuestra institución en sus departamentos: Julio Jiménez está realizando un PhD en investigación traslacional en Lovaina. Rodrigo Guzmán está formándose en ultrasonido en piso pélvico en Australia. Ambos están siendo formados además en investigación, publicación y desarrollo de la medicina, algo tan necesario para nuestro medio.

### ¿Qué significa presentar contribuciones en un Congreso?

La actividad de un departamento se mide importantemente por sus publicaciones y presentaciones en congresos. Los comités de selección, independientes, fijan su interés en contribuciones que sean novedosas, serias, reproducibles y aplicables. Una institución que presenta numerosas

publicaciones tiene, sin duda, muchos campos de desarrollo que pueden ser aplicables a pacientes, y constituir un foco de diferenciación frente a los demás hospitales.

No existe otra forma de validar estas innovaciones y avances de una institución, si no es a través de publicaciones. En particular, los procedimientos nuevos requieren ser publicados para ser presentados al medio científico y recibir sus críticas y aprobaciones. Todos los índices como ocupación, número de cirugías o número de consultas, son de carácter administrativo, y reflejan el grado de relación entre las aseguradoras y prestadoras, o simplemente, la población asignada, en caso de instituciones estatales. Son indicadores importantes en el mundo de la calidad actual, pero no permiten una diferenciación a largo plazo en el futuro. Muestra

de esto es que las universidades y hospitales se clasifican por el número y tipo de publicaciones. Por esto es importante para nuestra Universidad avanzar fuertemente en este campo.

## ¿Qué redito aporta la participación en publicaciones y congresos?

La actividad científica implica un reconocimiento, y esto a su vez atrae a médicos en formación, mayor investigación e interés de los pacientes. Las conversaciones de los investigadores en los congresos, son oportunidades de desarrollo, inmejorables, al poder reunir series de casos, idear nuevos protocolos y escribir consensos. Los alumnos de subespecialidades concentrarán su interés en las instituciones que realicen investigación, fortaleciendo los programas docentes. Los pacientes reconocerán a las instituciones con publicaciones como las más expertas en sus patologías, y sin duda las "acreditarán" directamente, como sus centros preferidos de atención.

## ¿Qué debilidades tiene el modelo actual de publicaciones y presentaciones en congresos?

Estas no son reconocidas públicamente por las sociedades, sin embargo, son importantes y pueden representar algún riesgo. En primer lugar, el incentivo de prestigiar exageradamente las publicaciones puede constituir un incentivo perverso, el cual en manos de inescrupulosos, puede conducir a publicaciones erróneas, con conclusiones falsas, que pueden provocar muerte y secuelas en el mundo entero. Existen ejemplos horribles de esto, y destacan entre otros el caso del beneficio de los coloides sobre cristaloides para el manejo de la hipovolemia aguda. Estos estudios fueron demostrados falsos por un investigador de Inglaterra, y han generado una ola de desconfianza internacional en un producto que había sido considerado un puntal en el manejo del shock hipovolémico. Es difícil cuantificar el número de muertes atribuibles a esto.

Otro efecto deletéreo es considerar las publicaciones como el único elemento para la calificación de los médicos. No deben dejarse de lado las habilidades clínicas, profesionales, docentes y humanas, todas estas cualidades son fundamentales en una práctica clínica asistencial de excelencia. Algunas instituciones han llegado a hipertrofiar las publicaciones, generando un desequilibrio en su recurso humano. Por último, también existe la desnaturalización de los programas de formación en distintas disciplinas médicas, las cuales son presentadas como oportunidades de adquisición de competencias, sin embargo, son utilizadas para fines de

investigación, mermando la calidad de la formación. Esto no es infrecuente en muchos centros internacionales de prestigio, que aceptan médicos en pasantías, que son finalmente ayudantes de investigación.

Las contribuciones de la Universidad del Desarrollo (Clínica Alemana y Hospital Padre Hurtado) en el presente Congreso Mundial

## Cinco fueron las contribuciones de nuestra institución este año:

- Venous flow studies in TTTS: the use of normal charts to classify fetuses. Presentación Oral (OP) 21.06. Este reporte de los casos de síndrome de transfusión feto fetal presenta el desbalance de volemia de fetos de 22 semanas, a través de mediciones en la vena umbilical fetal.

- Ultrasound guided drainage of tubo-ovarian abscess: high cure rates and no complications. OP 09.07, que resume la experiencia del Dr. Jaime Martínez y Dr. Fernando Amor (Hospital Luis Tisné y Clínica Dávila), analizada en conjunto por nuestro departamento. Se presentó un video y la experiencia de drenar abscesos pélvicos por una técnica guiada por ultrasonido, evitando complejas cirugías.

- Case of velamentous vessels in amniotic band: a "nottotouch case", presentación oral de un caso de medicina fetal, en que se decidió no realizar la cirugía intrauterina en beneficio del feto. Un caso del Hospital Militar, que ameritó una evaluación conjunta en Clínica Alemana y la opinión del Dr. Ville. OP 07.08.

- Normal traced thorax area: transversal study from Latin America, OP 07.05, presentación oral de un método de medición del tórax fetal, no realizado hasta la fecha. Se incluyeron casos de Monterrey, Quito, Córdoba y Concepción.

- Fetal demise following laser in TTTS: data from the Americas. Poster 09.05 sobre el riesgo de muerte fetal luego de una fetoscopia por síndrome de transfusión feto fetal, de la experiencia del Texas Children's Hospital y Clínica Alemana.

Agradezco a Clínica Alemana y en especial a la Revista Contacto Científico, por la oportunidad de utilizar el premio otorgado para aportar al conocimiento académico de nuestro Departamento de Ginecología y Obstetricia. Agradecemos como Departamento el apoyo entregado al desarrollo académico.



## Tips para publicar

### La importancia de la pregunta clínica

Cecilia Pacheco V.  
Bibliotecóloga Clínica  
Centro de Información Médica  
Departamento Científico Docente  
Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clinica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: cpacheco@alemana.cl

Los problemas o dudas que enfrentan a diario los profesionales de la salud son diversos. Surgen tanto de los pacientes, como de una población determinada. Pueden surgir desde prácticamente cualquier punto de trabajo del médico con los pacientes. Cuan compleja pueda ser la pregunta, va en relación directa con la experiencia y conocimientos del profesional. A esto, la medicina basada en evidencia les ha llamado "escenarios clínicos".

Partiendo de un escenario clínico cualquiera, la pregunta se estructura como elemento ordenador y clarificador de lo relevante. Es el primer paso para ir en búsqueda de la evidencia científica, altamente necesaria para encontrar una respuesta válida a una duda o bien aceptar el desafío de iniciar una nueva investigación.

Estos escenarios, son los que debemos transformar posteriormente en preguntas clínicas estructuradas y posibles de responder.

Lo primero es la identificación clara del problema y posteriormente, de acuerdo al ámbito, definir a qué tipo de pregunta corresponde. Puede ser de terapia, diagnóstico, etiología, prevención, daño o costos económicos, entre otras.

#### El Dr. Gordon Guyatt destaca cinco tipos de preguntas clínicas:

1. **Terapia:** determinar el efecto de las intervenciones.
2. **Daño:** establecer los agentes que producen daño potencial.

**3. Diagnóstico diferencial:** establecer la frecuencia de desórdenes subyacentes en pacientes con características clínicas particulares.

**4. Diagnóstico:** establecer el poder del examen o test para diferenciar entre los que tienen o no tienen una enfermedad o condición específica.

**5. Pronóstico:** estimación del desenlace o resultado futuro del paciente.

Otros autores mencionan, además, preguntas diferentes dentro de su clasificación. Por ejemplo :

- Educación: cómo aprender a resolver las necesidades propias de información junto con las del paciente y su familia.
- Costos económicos: generalmente en terapias o diagnósticos similares.

Dentro de este ámbito, están las de preparación o básicas y las de acción, que corresponderían a las preguntas clínicas.

Ambas deben partir siempre de un problema o duda proveniente del paciente o la población. Debe construirse usando un formato pre definido que facilite la búsqueda de información actualizada, válida y relevante, que le de una respuesta. Esta vendría a ser la evidencia científica en la que podrá apoyarse el profesional en el momento de tomar una decisión. Sin dejar de lado sus conocimientos empíricos y las preferencias del paciente, como lo plantea la Medicina Basada en Evidencia.

En términos generales, el Dr. David Sackett ha definido y estructurado la anatomía de la pregunta clínica, identificando componentes que conforman un formato lógico, útil para la búsqueda de información que vendría a conformar la evidencia científica.

Las **básicas o de preparación**, dependen de los conocimientos, si se es novicio o experto en el tema. Surgen generalmente de los estudiantes, sean estos de pre o post grado. Conforman la base o "background" del conocimiento médico necesario y fundamental. De esta forma, un alumno, interno o residente que esté en su primer año de rotación, va a necesitar una gran cantidad de conocimientos sobre aspectos generales o básicos de determinadas patologías, por ende la mayor cantidad de preguntas que se formulen serán de este tipo, a pesar de contar con conocimientos generales.

Las preguntas básicas, empiezan generalmente con quién, qué, dónde, cuándo, cómo...etc. y un verbo...

Algunos ejemplos de preguntas de este tipo serían: ¿cuál es el agente etiológico más frecuente de la neumonía bacteriana en niños? ¿qué prevalencia tiene el asma infantil?

En cambio, las preguntas **clínicas o de acción** requieren de conocimiento previo y son las que hacen posible encontrar la evidencia científica necesaria. Se les ha llamado "foreground", porque el profesional debe resolver una duda o problema clínico.

No obstante esta separación no siempre es rígida, pues los profesionales también deben recurrir a conocimientos básicos en la práctica clínica diaria para resolver sus dudas, especialmente los que son tutores. En la literatura aparece el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), que generó inicialmente un sinúmero de preguntas de preparación, incluso a experimentados especialistas.

La pregunta clínica o de acción, es la que necesita una estructuración para encontrar su respuesta y una jerarquización para la búsqueda de información. Esta estructura es lo que la Medicina Basada en Evidencia ha llamado formato Picot:

**P:** para paciente, población o problema

**I:** Intervención (actualmente muchos la reemplazan por A de acción)

**C:** Comparación (especialmente útil en preguntas de terapia o de evaluación de tipos de diagnóstico).

**O:** Outcome o resultado esperado en la intervención. Se usa solo si es necesario.

**T:** Tipo de pregunta. Es conveniente para discriminar la revisión o ensayo clínico que se seleccionará como evidencia. T en el caso de las preguntas de investigación es usada como "tiempo".

### Ejemplo de pregunta de terapia o tratamiento:

"En la reducción de la morbilidad y/o mortalidad de la enfermedades cardiovasculares que padecen los hipertensos, qué tan efectivo es el amlodipino o lisinopril comparado con diuréticos tiazídicos?"

Descomponiendo la pregunta en el formato PICOT propuesto, tenemos que:

**Pacientes:** Hipertensos

**Intervención:** Amlodipino o lisinopril

**Comparación:** Diuréticos tiazídicos

**Outcome:** disminuir la mortalidad cardiovascular

**Tipo de pregunta:** terapia o tratamiento

### Esta sería la primera de las etapas en la búsqueda de la evidencia científica.

1. Transformar el problema clínico en una pregunta, usando el formato PICOT.
2. Revisar la literatura científica, usando bases de datos confiables, en búsqueda de la evidencia.
3. Analizar y evaluar críticamente las revisiones seleccionadas.
4. Aplicar los resultados a la práctica clínica (paciente).

### Referencias

1. Buñuel Alvarez JC, Ruiz-Canela Cáceres. Cómo elaborar una pregunta clínica J. Evid Pediatr. 2005; 1: 10
2. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, et al. Users' guides to the medical literature. A manual for evidence –based clinical practice. 2nd ed. McGraw Hill, 2008
3. Richardson S W, Wilson MC, Nishikawa J, et al The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. ACP Journal Club 1995; 123 : pp A-12
4. Soto M, Rada G, Formulación de preguntas en Medicina Basada en Evidencia. RevMed Chile 2001; 3 131:1202-3

## Trabajo original

# Analgesia multimodal de Opioides

QF. Pilar Zanetta<sup>1,2</sup>

Departamento Farmacia

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clinica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Dr. Hugo F. Miranda<sup>2</sup>

Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología,  
Laboratorio de Estudio del Dolor, Santiago, Chile

Contacto: pzanetta@alemana.cl

### Resumen

En el tratamiento del dolor se utilizan diferentes fármacos como: analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), opioides y coanalgésicos (antiepilépticos, antidepresivos y anestésicos locales, entre otros).

Los opioides son analgésicos de amplio espectro que son beneficiosos para el tratamiento farmacológico del dolor, pero presentan como efecto adverso un marcado potencial de adicción. Los opioides y otros analgésicos disponibles en la actualidad no proporcionan una analgesia completamente eficaz para todos los pacientes con dolor neuropático crónico (NP). Sin embargo, en general se les considera en una segunda o tercera línea de analgésicos que pueden proporcionar analgesia razonable para algunos pacientes con NP crónico. De los diferentes mecanismos de acción que se asumen para los opioides, para la acción analgésica, algunos de ellos también pueden contribuir a la tolerancia analgésica y/o a la hiperalgesia inducida por ellos.

Las terapias con los diferentes analgésicos, parecen ser más efectivas en la NP periférica que en la supraespinal, ya que diferentes estudios indican que una gran proporción (entre 50-80%) de los efectos analgésicos de los opioides, producidos por administración sistémica, son mediados por receptores opioides periféricos (Stein y cols., 2009). Estos antecedentes de la eficacia periférica de los opioides han conducido a la utilización de ellos tanto en dolor agudo como crónico, con reducción de los efectos adversos en el sistema nervioso central. Simultáneamente ha surgido la proposición de la "analgesia multimodal", es decir a la combinación de diferentes fármacos que tengan acción analgésica, para aliviar el dolor.

El objetivo del presente trabajo, es evaluar la interacción de la combinación de los opioides fentanilo, metadona, morfina y tramadol, en el ensayo algesiométrico de las contorsiones abdominales (ver más adelante). La medición de la actividad antinociceptiva de las asociaciones se realizó por medio del análisis isobolográfico, de acuerdo a Tallarida (2000).

### Materiales y métodos

Todos los experimentos se realizaron en ratones machos CF-1, de 28 a 30 g, mantenidos en el vivero de la Universidad de Chile, a  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  con un sistema de luz/oscuridad de 12 horas, con libre acceso a comida y agua. Los animales se aclimataron al ambiente del laboratorio, por lo menos 2 horas antes. Todos los experimentos fueron realizados de acuerdo a "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the National Institute of Health, Estados Unidos. Y aprobados por el Comité local de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Cada animal fue usado una sola vez y recibió solamente una dosis del fármaco testeado. Todas las drogas fueron preparadas en solución salina normal y administradas intraperitonealmente (i.p.). Los autores realizaron las observaciones en forma randomizada y ciega. Los animales controles, tratados con suero fisiológico, fueron evaluados conjuntamente con los diferentes grupos tratados con opioides, para evitar medirlos en un solo grupo.

### Método de las contorsiones abdominales

El método algesiométrico usado, denominado de las contorsiones inducidas por ácido acético, fue el descrito por Koster y cols. (1959), que consiste en la administración i.p. de

una solución de ácido acético al 0.6 %, 30 minutos antes de la inyección i.p. de opioides, tiempo que ha sido demostrado experimentalmente de ocurrencia del máximo efecto. Una contorsión es caracterizada por una onda de contracción de la musculatura abdominal, seguida por la extensión de las extremidades inferiores. El número de contorsiones fue registrado durante 5 minutos y a contar de los 5 minutos posteriores a la administración del ácido acético y se expresa como % del máximo posible efecto (MPE) del porcentaje de inhibición del número de contorsiones controles ( $20.4 \pm 0.36$ ,  $n=12$ ). La dosis del opioide que produce el 50 % del MPE ( $DE_{50}$ ), fue calculada por regresión lineal de la correspondiente curva dosis-respuesta.

### Análisis isobolográfico

Para el análisis de la interacción entre los opioides, se usó el método del análisis isobolográfico. Para obtener el correspondiente isobograma, se requiere de la construcción de curvas dosis-respuesta de cada uno de los componentes individuales de las mezclas (fentanilo, metadona, morfina y tramadol) y el cálculo de sus  $DE_{50}$ . Luego se construirá otra curva dosis-respuesta de cada mezcla (morfina con metadona, con fentanilo y con tramadol; metadona con fentanilo y con tramadol y fentanilo con tramadol), en razón de proporciones fijas de las correspondientes dosis efectivas 50 ( $DE_{50}$ ). La curva dosis respuesta de cada combinación fue obtenida por la administración i.p. de fracciones de dosis de las respectivas  $DE_{50}$  (1/2, 1/4, 1/8 y 1/16), las cuales se grafican en un sistema de coordenadas cartesianas, lo que constituye el llamado isobograma. Además, fue evaluado el efecto del pretratamiento de los animales con naltrexona (1 mg/kg, i.p.), naltrindol (2 mg/kg, i.p.) o nor-binaltorfimina, nor-BNI (3 mg/kg, i.p.), en la actividad antinociceptiva de los opioides.

Para determinar la naturaleza y magnitud de la interacción entre opioides, se utilizó el método isobolográfico de Tallarida (2000). Esto se logra a través de representaciones gráficas de dosis isoefectivas de cada fármaco utilizado de forma individual y combinados. Con esto se obtienen curva dosis-respuesta de cada combinación, las cuales se analizan mediante regresión lineal por cuadrados mínimos para calcular las  $DE_{50}$  de cada una de estas mezclas.

Esta dosis se compara estadísticamente con la dosis que representa teóricamente la adición simple de efectos, que se obtiene según la siguiente fórmula:

$$DE_{50} \text{ teórica} = DE_{50} \text{ opioide} / (P_1 + R \times P_2)$$

Donde:

- R: relación de potencia entre los opioides administrados por separado
- P1: proporción del primer opioide en la mezcla
- P2: proporción del segundo opioide en la mezcla.

Según el método isobolográfico de Tallarida, el punto experimental resultante se grafica en un sistema de coordenadas cartesianas que contienen una línea que conecta la  $DE_{50}$  de un opioide en la abscisa, con la  $DE_{50}$  del otro opioide en la ordenada (línea de aditividad simple o teórica). La región del gráfico donde se ubica el punto experimental determina el tipo de interacción. Si la interacción es sinérgica (supraditiva), el punto experimental se ubica bajo la línea de aditividad. En el caso de una interacción antagónica, el punto se ubica sobre la línea de aditividad, y por último, si el punto se ubica en un sector cercano a la línea de aditividad, la interacción será de simple aditividad. Al mismo tiempo, se calcula el índice de interacción entre las drogas, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de interacción (I.I.)} = DE_{50} \text{ experimental} / DE_{50} \text{ teórico}$$

Si el valor resultante es menor que 1, corresponde a una interacción sinérgica. Al resultar igual a 1 la interacción es aditiva, y si es mayor que 1, es antagónica.

### Fármacos

Todos los fármacos usados fueron diluidos en suero salino en un volumen constante de 10 mL/kg y administrados como mg/kg. Se usó: morfina clorhidrato, metadona clorhidrato, fentanilo citrato, tramadol clorhidrato, naltrexona clorhidrato, naltrindol clorhidrato y nor-BNI dihidroclorhidrato, adquiridos en Sigma Chemical Co, U.S.A. Las dosis se expresaron en relación a las bases de las sales correspondientes.

### Análisis estadístico

Los resultados se presentan como promedio  $\pm$  error standard del promedio (SEM) o como  $DE_{50}$  con 95% de límite de confianza (95 % CL). Las diferencias estadísticas fueron analizadas por el test de Student para medios independientes y fueron realizadas por el programa Pharm Tools Pro, versión 1.27, Mc Cary Group Inc., PA, U.S.A. La significancia se consideró al 5 % ( $P < 0.05$ ).

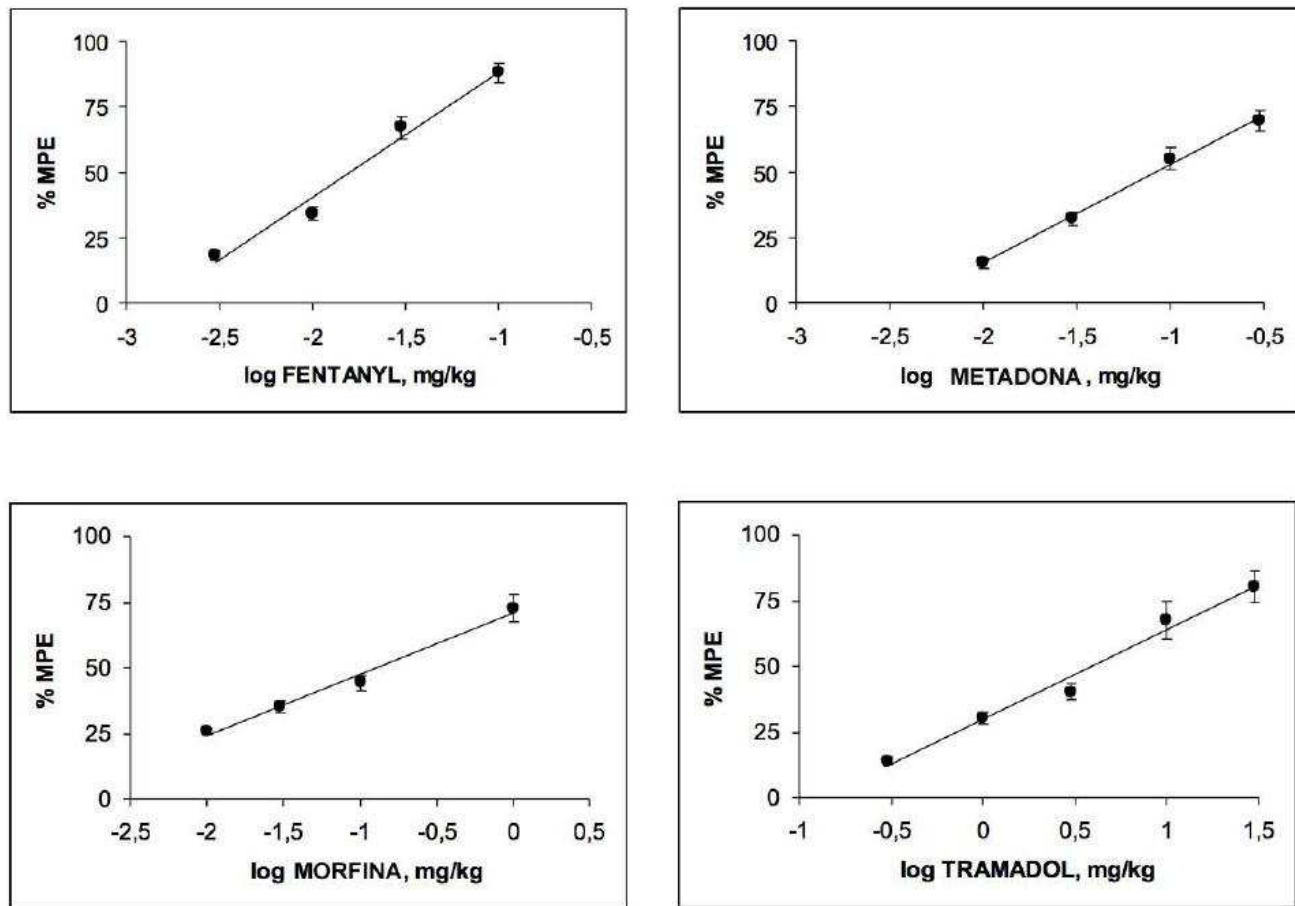
**Resultados**

En este trabajo, usando un modelo de dolor tónico visceral, se demuestra que los siguientes opioides: fentanilo, metadona, morfina y tramadol, inducen un efecto antinociceptivo dosis-dependiente que generan una DE<sub>50</sub> característica. El orden de potencia es el siguiente: fentanilo > metadona > morfina > tramadol. Resultados que se muestran en la Tabla 1 y Figura 1.

**Tabla 1.** Valores de DE<sub>50</sub>, en mg/kg ± SEM, para la actividad analgésica en la administración de morfina, metadona, fentanilo y tramadol.

Fármaco	DE <sub>50</sub> ± SEM	n
Fentanilo	0.016 ± 0.002	24
Metadona	0.085 ± 0.018	24
Morfina	0.124 ± 0.018	24
Tramadol	3.904 ± 0.495	24

**Figura 1.** Curvas dosis-respuesta de fentanilo, metadona, morfina y tramadol. Cada punto es el promedio ± SEM de 6 ratones en el test de las contorsiones abdominales.



Al evaluar, por análisis isoblográfico, la interacción entre las combinaciones de los opioides usando combinaciones fijas de sus DE<sub>50</sub> en proporción de 1:1, los isoblogramas

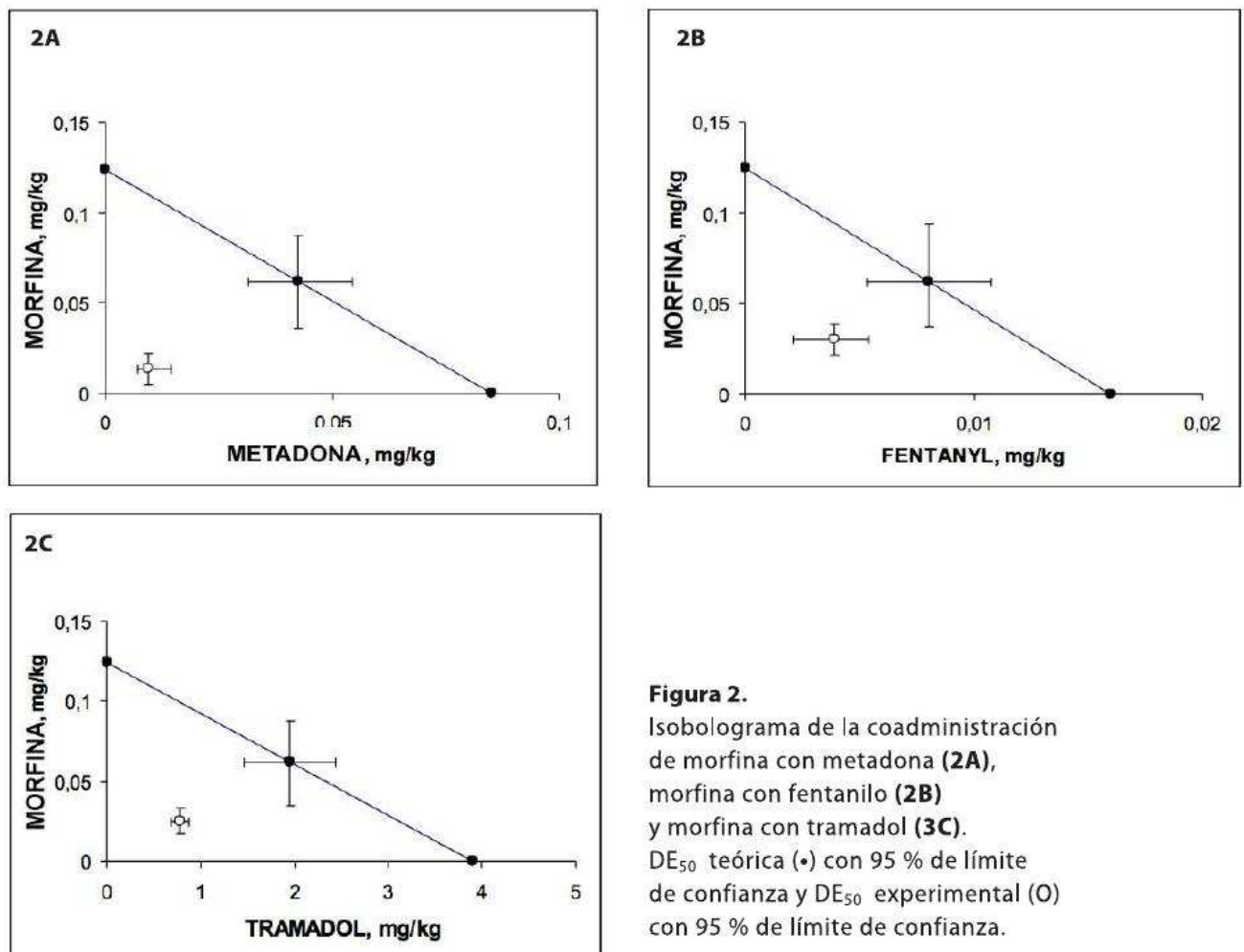
demonstraron que todas las mezclas resultaron ser sinérgicas con diferentes magnitudes, como se observa tanto en la Tabla 2 como en las figuras 2 y 3.

**Tabla 2.** Valores de DE<sub>50</sub> con 95 % CL e índice de interacción para la actividad antinociceptiva de la coadministración intraperitoneal de morfina con metadona, con fentanilo y con tramadol, de metadona con fentanilo y con tramadol y de fentanilo con tramadol, en el ensayo de contorsiones abdominales en el ratón.

Fármacos	DE <sub>50</sub> ± SEM		Índice interacción
	Teórica	Experimental	
Morfina/metadona	0.104(0.14-0.07)	0.023* (0.03-0.02)	0.226
Morfina/fentanilo	0.070(0.10-0.05)	0.034* (0.06-0.02)	0.487
Morfina/tramadol	2.014(3.55-1.14)	0.811* (1.05-0.64)	0.403
Metadona/fentanilo	0.050(0.07-0.03)	0.019* (0.02-0.01)	0.387
Metadona/tramadol	1.994(3.01-1.31)	1.032* (2.20-0.62)	0.518
Fentanilo/tramadol	1.960(2.88-1.32)	1.023* (1.68-0.70)	0.522

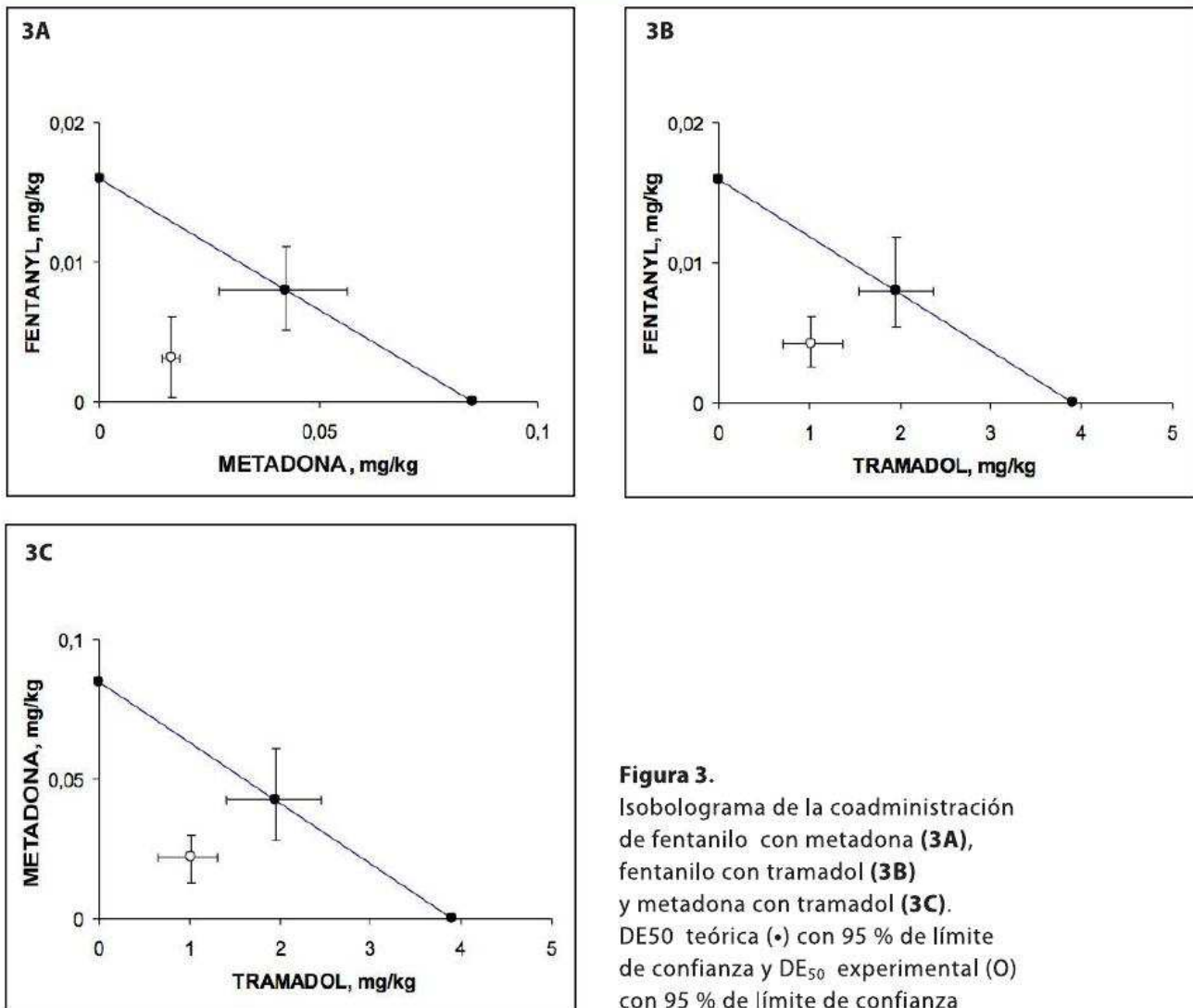
\* P < 0.05 al comparar con DE<sub>50</sub> teórica.

**Figura 2.**



**Figura 2.** Isoblograma de la coadministración de morfina con metadona (**2A**), morfina con fentanilo (**2B**) y morfina con tramadol (**2C**). DE<sub>50</sub> teórica (•) con 95 % de límite de confianza y DE<sub>50</sub> experimental (○) con 95 % de límite de confianza.

Figura 3.



**Figura 3.** Isoblograma de la coadministración de fentanilo con metadona (**3A**), fentanilo con tramadol (**3B**) y metadona con tramadol (**3C**). DE<sub>50</sub> teórica (•) con 95 % de límite de confianza y DE<sub>50</sub> experimental (O) con 95 % de límite de confianza

**Conclusión**

En conclusión, los resultados obtenidos podrían ser explicados por el complejo perfil farmacológico de los opioides. El uso de bajas dosis de los fármacos comparados en este trabajo, podrían tener utilidad en el tratamiento del dolor, ya que estarían asociadas con la reducción de los efectos adversos que se presentan con la administración de opioides.

**Referencias**

1. Graeber MB, Christie MJ. Multiple mechanisms of microglia: a gatekeeper's contribution to pain states. *Exp Neurol.* 2012 ;234:255-261.

2. Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, et al. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 2006; 121: 22-28.

3. Kunimoto M. [The peripheral mechanism of physiological pain]. *Brain Nerve* 2012;64:1205-1214.

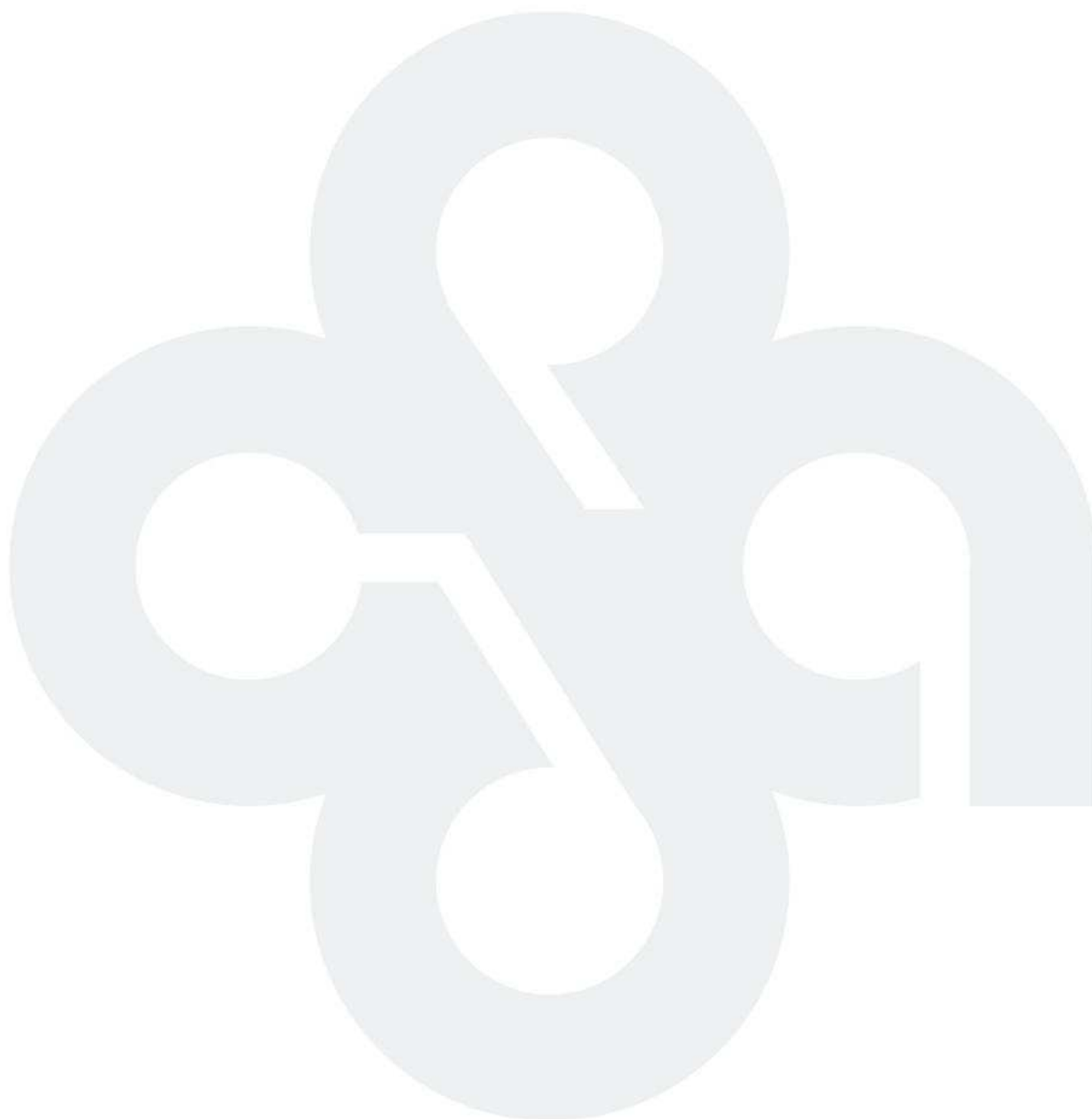
4. Smith HS. Opioids and neuropathic pain. *Pain Physician* 2012 ;15(3 Suppl):ES93-110.

5. Stein C, Clark JD, Oh U, et al. Peripheral mechanisms of pain and analgesia. *Brain res Rev.* 2009; 60: 90-113.

6. Tallarida, R.J. Drug synergism and dose-effect data analysis. Boca Ratón, Chapman & Hall/CRC Press. USA 2000; p. 26-131.

7. Weinbroum AA. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. Pharmacol Res. 2012;65:411-429.

---





## Quiz

En esta sección se presenta una imagen con datos mínimos suficientes. Usted deberá reconocer su significado.

¿Cuál es el diagnóstico?

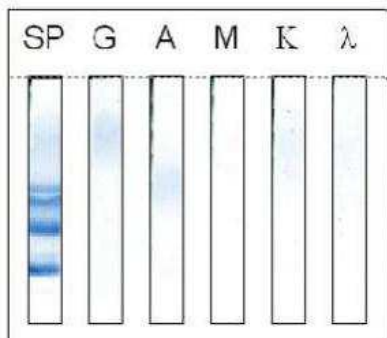
Electroforesis de suero



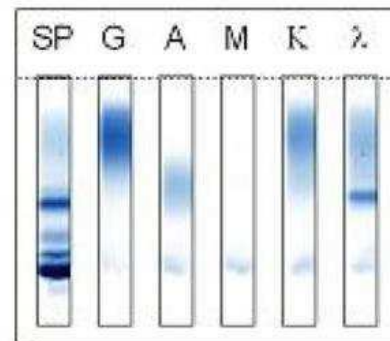
Electroforesis de orina



Inmunofijación de suero



Inmunofijación de orina



Imágenes: Dr. Daniel Araos, Laboratorio Clínico, Clínica Alemana.

Respuesta Quiz

Página 156

[Haga click aquí](#)

## Perfil Profesional

### Homenaje a Dr. Juan Hepp Kuschel

Una vida dedicada a la cirugía y a desarrollar el trasplante hepático en Chile

Un importante y sin duda merecido reconocimiento recibió el Dr. Juan Hepp, Director Médico de Clínica Alemana, reconocido cirujano y pionero en el desarrollo del trasplante hepático en nuestro país, en la ceremonia inaugural del IV Congreso Chileno de Trasplante que se realizó a comienzos de octubre en Viña del Mar.

En la ocasión la Dra. Angela Delucchi, Presidenta de la Sociedad Chilena de Trasplante y nefróloga de nuestra Clínica, señaló que "el Dr. Juan Hepp es un socio destacado de la Sociedad, pionero en el desarrollo de su especialidad

*en trasplante hepático, quien nos ha dejado un importante legado siendo líder reconocido de la ciencia y el aprendizaje de vanguardia en su especialidad. Ha dedicado una vida a la formación de especialistas en su área y al desarrollo del trasplante en el país. Felicito a este maestro de la trasplantología y le agradezco que haya aceptado esta invitación".*

Como parte de este homenaje, el Dr. Leopoldo Suárez realizó un recorrido por la destacada trayectoria del Dr. Hepp. Compartimos sus palabras a continuación:





*Hospital de Purranque el año de su fundación en 1948  
Su fundador y 1er director fue el Dr. Juan Hepp padre*



*Graduación Teatro Municipal 1973*

Autoridades presentes, señora Presidenta y señores Miembros del directorio de la Sociedad Chilena de Trasplante, estimados colegas y amigos, señoras y señores. Agradezco a la Sociedad Chilena de Trasplante la oportunidad de hacer este breve bosquejo biográfico del Dr. Juan Hepp, en relación a su aporte al trasplante hepático (TH).

El Dr. Juan Hepp nació el mes de octubre de 1948, en la localidad de **Purranque** en la X Región, donde su padre ejercía como médico.

Realizó sus estudios primarios en el Colegio Alemán de esa ciudad y posteriormente completó sus estudios secundarios en Santiago, ingresando a la carrera de Medicina en la Universidad de Chile el año 1966.

Entre los años 1974 y 1977, completó su residencia de cirugía general en la Universidad de Chile, Hospital del Salvador.

Posteriormente trabajó en los servicios de cirugía y de urgencia del Hospital Militar.

Durante los años 1981 y 1982, permaneció un período de 13 meses en Alemania visitando varios servicios de cirugía de ese país y adquiriendo nuevos conocimientos en las distintas áreas de la cirugía general. Su última estadía de 3 meses, se desarrolló en el "Servicio de Cirugía Abdominal y Trasplantes", dependiente de la Escuela de Medicina de la Universidad de Hannover, que dirigía el Profesor Rudolph Pichlmayr.

Allí participó en operaciones de donante y receptor, estudiando la técnica quirúrgica y aprendiendo el manejo de los inmunosupresores y todos los aspectos logísticos que implican un programa de trasplante de esa magnitud.

A su regreso a Chile comentó lo aprendido con cirujanos que habían participado en su formación y con sus jefes y colegas en el Hospital Militar. Finalmente, de manera muy



*Hannover - Alemania 1981-82 / Prof. Dr. Rudolph Pichlmayr*

entusiasta pero reflexiva, paciente y metódica en el escaso tiempo libre que le dejaban sus actividades asistenciales, administrativas y docentes, confeccionó un detallado itinerario para poder preparar un equipo multidisciplinario que fuera capaz de llevar adelante un programa de trasplante hepático estructurado y planificado que no dejara nada a la improvisación ni al azar.

Formó un grupo de trabajo logrando motivar, encantar y comprometer a numerosos especialistas de distintas áreas: hepatología, cirugía, anestesiología, cuidados intensivos, laboratorio clínico, banco de sangre, nefrología, urología y a enfermeras, tecnólogos y arsenaleras.

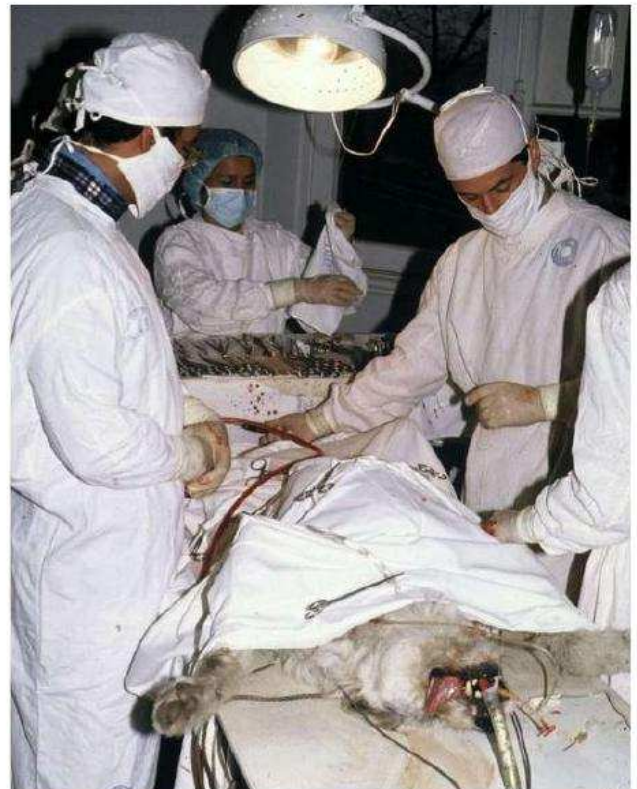
Desde el punto de vista del aprendizaje de la técnica quirúrgica fue necesario después de una fase de estudio teórico, pasar a la cirugía experimental, para lo cual el Dr. Hepp logró una vez más entusiasmar a colegas de la Universidad de Chile con su proyecto y pudimos trabajar en las dependencias del laboratorio de cirugía experimental del hospital San Borja Arriarán, operando más de 30 perros, en largas sesiones que nos consumían gran parte de los días sábados.

Fruto de las numerosas reuniones de trabajo, en que los diferentes grupos de estudio exponían sus avances, se logró confeccionar un detallado PROTOCOLO cubriendo la selección y manejo del receptor y del donante, la técnica quirúrgica del procuramiento multiorgánico, de la hepatectomía total y del implante del injerto, el manejo anestésico del donante y del receptor, las transfusiones, el manejo post-operatorio en UCI y la inmunosupresión, entre otros temas.

El año 1984 se dio la oportunidad de trasplantar a un paciente joven portador de una hepatitis B con un hepatocarcinoma no resecable. Sin embargo, durante la exploración quirúrgica se encontró diseminación extra hepática, por lo cual se suspendió el procedimiento.

El 14 de agosto de 1985 se efectuó en el Hospital Militar el primer Trasplante Hepático ortotópico en un hombre de 62 años, portador de un hepatocarcinoma central no resecable en un hígado cirrótico micronodular.

El procedimiento fue muy laborioso por la cirugía previa del paciente.



*Trasplante hepático en Cirugía Experimental 1983 -84  
Hospital San Borja - Arriarán*



*14 de agosto 1985*



*Hemoderivados y soluciones infundidas en el primer trasplante hepático*



Al 8° día del trasplante, ante el deterioro de la función hepática, se comprobó mediante arteriografía la trombosis de la arteria hepática. En esa época no se disponía de eco doppler, por lo que la demora en diagnosticar esta complicación, pese a la re exploración y reparación de la arteria, fueron incapaces de rescatar el injerto, falleciendo el paciente a las dos semanas de trasplantado. El retrasplante que habría podido salvar a este paciente tampoco fue posible en esa época.

La segunda paciente trasplantada en 1987, tuvo una sobrevida de un mes, falleciendo por una infección por CMV, en una época en que no se disponía de test rápidos para su

diagnóstico, como tampoco de terapia antiviral efectiva.

Preocupado por el financiamiento que permitiera la mantención del programa en el tiempo, el Dr. Hepp reunió a diferentes personas y fundó la **Corporación Chilena Pro-Trasplante Hepático**, que obtuvo su personería jurídica el 10 de febrero 1988.

El programa de trasplantes avanzaba con lentitud, a pesar del constante esfuerzo del Dr. Hepp y sus colaboradores.

El año 1989 se realizaron los dos primeros TH con sobrevida prolongada: uno de ellos vivió tres

años y medio, falleciendo por recidiva de su Hepatitis B y la otra paciente portadora de Hepatitis C, trasplantada en falla hepática subaguda, vivió 19 años.

A comienzos del año 1993, se le ofreció al Dr. Hepp hacerse cargo de la jefatura del Departamento de Cirugía de Clínica Alemana de Santiago.

Al aceptar este cargo propuso a la dirección de la Clínica estructurar un programa de trasplante hepático institucional y disponer del apoyo del Programa de Beneficencia de la Clínica, que le permitiera contar con un presupuesto anual para efectuar trasplantes.



Afortunadamente la Clínica le proporcionó lo necesario para realizar este programa. Se efectuó el primer trasplante en noviembre 1993 y el paciente sobrevive hasta el día de hoy en óptimas condiciones. Actualmente hay más de 200 trasplantes hepáticos efectuados con muy buenos resultados en cuanto a complicaciones y sobrevida.

El año 2010 el Dr. Juan Hepp, entregó el liderazgo del PROGRAMA pero ha seguido colaborando activamente, como un miembro más del EQUIPO.

Paralelamente con la actividad clínica y científica que se ha materializado en numerosos trabajos publicados, el Dr. Hepp siguió participando activamente en la promoción del trasplante en nuestro país:

- El año 1995 gestiona en el Ministerio de Salud los cupos financiados en la forma de paquetes para trasplantar pacientes de la red de hospitales públicos en los centros privados que realizaban TH y el financiamiento para el Hospital Calvo Mackenna.
- Contribuye de manera significativa en las definiciones y reglamento de la Ley 19.451 de Trasplantes, publicada en 1996.
- Colabora en el Consenso Nacional de Asignación de Injertos en TH – 2005
- Promueve el Consenso de Indicaciones y Contraindicaciones del TH en Chile - 2006
- Autor principal de la publicación del Consenso TH en Chile, Revista Médica Chile - 2008
- Colabora en la confección de las Guías Clínicas de TH de la Sociedad Chilena de Trasplantes - 2010
- Promueve la implementación de la clasificación MELD/PELD para la evaluación de la gravedad de la enfermedad hepática y definir la prioridad en la lista de espera - 2011

No puedo terminar este reconocimiento al aporte del Dr. Hepp sin agradecer a su esposa Carmen Valenzuela y a sus hijos: Matías, Magdalena, Martín, Manuel y Juanito, quienes supieron apoyarlo permanentemente y sufrir estoicamente sus ausencias, sabiendo que estaban también ellos contribuyendo a entregar una esperanza y una oportunidad de vivir a muchos pacientes que antes estaban desahuciados.

En esta presentación he omitido intencionalmente nombrar a los colaboradores que ha tenido el Dr. Hepp. Es cierto que sin la colaboración de muchísimas personas su aporte no habría sido posible, como siempre lo destaca el mismo Dr. Hepp. Pero no es menos cierto que todos los que

participamos de esta empresa si no hubiéramos contado con el liderazgo, la entrega desinteresada y el impulso ineludible de Juan, no lo hubiéramos logrado. Fue su metódica constancia y su capacidad de motivarnos, de aunar esfuerzos, de hacernos aportar lo mejor de cada uno y su optimismo a toda prueba, lo que lo consiguió.

Dr. Hepp, en nombre de la Sociedad Chilena de Trasplante y de los numerosos pacientes que se han beneficiado de un Trasplante Hepático en nuestro país solo me resta decirle:

Gracias, Muchas Gracias, por su enorme aporte.



## Dr. Juan Hepp fue nombrado Gobernador del Capítulo Chileno del American College of Surgeons

En agosto de este año, el Dr. Juan Hepp recibió una carta informando que sus pares lo habían propuesto para Gobernador del Capítulo Chileno del American College of Surgeons (ACS). Estaba en la terna presentada por el capítulo local para este importante cargo, que tiene una duración de tres años, renovables a seis. La decisión final la tomó el Board de Gobernadores de la ACS en Estados Unidos y al cierre del Congreso Anual, que este año se realizó entre el 6 y 10 de octubre en Washington, se informó oficialmente su designación.

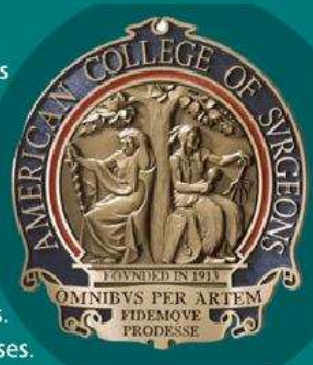
Entre sus responsabilidades como gobernador están constituirse como vínculo entre el Capítulo Chileno y la sociedad madre en Estados Unidos, preocuparse por la marcha de las actividades académicas en el país y que se fomenten los valores de la buena práctica quirúrgica. Hay actividades que le son muy propias a esta institución, que tienen que ser hechas en el estilo del ACS. Un sello del ACS es no solo promover la discusión científica en cursos y congresos, sino que preocuparse por fomentar la calidad y la seguridad de la atención quirúrgica, explica el Dr. Hepp.

En cuanto a los principales desafíos de su gestión, el Dr. Hepp señala que va a trabajar para apoyar el desarrollo de la ACS en Chile, estimular que los jóvenes cirujanos se incorporen como fellows y para que el congreso y los cursos de post grado que se organizan todos los años en nuestro país, sean exitosos.

A nivel regional, una de sus metas es unir esfuerzos con otros capítulos sudamericanos, promover la integración y encontrar actividades de común interés. "En épocas anteriores ha existido un comité latinoamericano de gobernadores y vamos a tratar de volver a potenciarlo", precisa.

### American College of Surgeons

El Colegio Americano de Cirujanos (ACS) es la sociedad de cirujanos de Estados Unidos, que fue creada con el objetivo de mejorar la calidad de atención para los pacientes quirúrgicos, estableciendo altos estándares para la educación y práctica de esta especialidad. Fundado en 1913, en el Congreso Anual 2013 celebró sus 100 años. En la actualidad el ACS tiene cerca de 78 mil socios o fellows, entre los que se cuentan más de 4.000 fellows de distintas partes del mundo. Los fellows del ACS están organizados en 103 capítulos. Hay 64 capítulos en Estados Unidos, dos en Canadá y 37 en otros países.



El Capítulo Chileno del American College of Surgeons es una corporación de investigación y capacitación sin fines de lucro, que nació oficialmente en Santiago, el 3 de noviembre de 1952.



## Respuesta Quiz

Diagnóstico: Síndrome Nefrótico causado por Amiloidosis AL.

### Electroforesis de suero



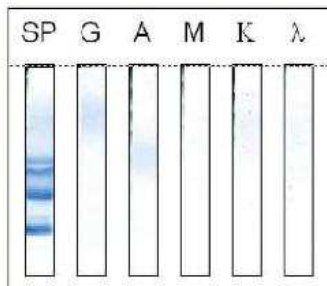
Marcada disminución de las distintas fracciones proteicas, en particular de la albúmina y gama globulinas.

### Electroforesis de orina

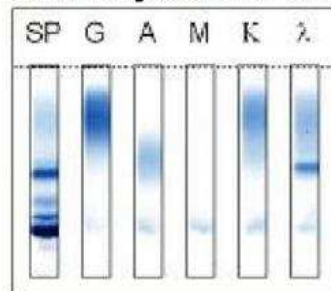


Gran aumento debido a la pérdida renal de las distintas fracciones proteicas.

### Inmunofijación de suero



### Inmunofijación de orina



Presencia de una banda anormal en la fila lambda, señalando la cadena liviana de inmunoglobulina responsable del daño y de la enfermedad.

## Normas Editoriales

### CONTACTO CIENTIFICO

#### I. PREPARACION DE UN ARTICULO

Los autores deben preparar manuscritos de acuerdo con los requerimientos definidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (ICMJE), que pueden ser consultados en *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47 o [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Los reportes de ensayos controlados y randomizados deben cumplir con la normativa de inscripción y diseño correspondiente, que puede ser consultado en *Ann Intern Med.* 2001;134:657-662.

El manuscrito debe estar escrito en letra Times New Roman, tamaño 12, a doble espacio y debe ordenarse de la siguiente manera (1) página del título (2) resumen, (3) lista alfabética de abreviaciones usadas al menos tres veces en el cuerpo del manuscrito y en resumen, figuras y tablas, (4) texto con encabezados apropiados y conclusiones, (5) agradecimientos, (6) referencias, (7) figuras (8) leyendas de las figuras (con lista alfabética de abreviaciones), y (9) tablas (con lista alfabética de abreviaciones).

El texto del manuscrito debe ser enumerado en forma consecutiva, incluyendo el nombre del primer autor y el texto debe contenerse en un archivo procesable por Word. Las tablas pueden ser hechas con el mismo programa Word, y ubicarlas al final del manuscrito. Los esquemas, gráficos y algoritmos pueden ser hechos y enviados en Word, PowerPoint o Adobe Illustrator. Las figuras deben ser guardadas como formato jpg, gif, o tiff a un mínimo de 300 dpi y no deben insertarse en el texto del manuscrito, sino que deben guardarse como archivo separado.

#### Página del título

**Título:** Formular un título que refleje el contenido del artículo.

**Autores:** Incluir apellidos y nombre, grado académico, departamento e institución a la que pertenece.

**Financiamiento y conflictos de interés:** indicar si existió financiamiento y ayuda material para la investigación o trabajo descrito en el manuscrito (ej. número de Grant,

agencia financiante, a quiénes).

**Reimpresiones y correspondencia:** incluir nombres, dirección, e-mail del autor a quien se dirigirán estos requerimientos.

#### Resumen o Abstract

Abstract de 200 palabras y un resumen en términos sencillos ( plain language summary ) de 50 palabras que describa el objetivo del estudio y su resultado principal. Se debe organizar en un formato estructurado, con los siguientes encabezados: Objetivo, Pacientes y métodos, Resultados y Conclusión.

--Asegurar que la información en cada sección del resumen, está contenida en la correspondiente sección del texto.

--En la sección Pacientes y métodos del resumen y del texto, incluir las fechas completas que abarcó el estudio.

--Incluir el número de registro de Ensayo clínico, al final del resumen, si es el caso.

#### Texto

Los artículos originales deben considerar un máximo total de 2000 palabras, la introducción un máximo de 250 palabras y la discusión de 500.

No debe ser superior a 2000 palabras en el resto de los artículos.

En la introducción mencionar los antecedentes disponibles respecto del tema de estudio, establecer el objetivo de la investigación o revisión y plantear la hipótesis de trabajo.

--Abreviar un término sólo si es utilizado al menos tres veces en el texto y definirlo la primera vez que se menciona.

En la sección de pacientes (o materiales) y métodos describir las características del grupo de estudio o del caso clínico, los criterios de inclusión/exclusión, los equipos y/o fármacos utilizados, la probación del comité de ética local

si corresponde, el consentimiento informado de los participantes y el tipo de análisis estadístico.

--Expresar medidas en Unidades convencionales, entregando el factor de conversión a Unidades del Sistema Internacional.

--Entregar valores exactos de p, incluso si no son significativos. Redondear valores de p a dos dígitos, si los primeros dos números después del decimal son ceros, entonces redondear a tres números. El menor valor de p a reportar es  $p < 0.001$  y el mayor  $p > 0.99$ .

--Usar nombres genéricos para fármacos y equipos. Si piensa que es importante usar un nombre de producto, indique manufactura y lugar donde fue producido, entre paréntesis.

--Los símbolos genéticos aprobados, descripciones y equivalencias pueden encontrarse en [www.genenames.org](http://www.genenames.org).

--Para mutaciones genéticas, ver sitio web HGVS ([www.hgvs.org](http://www.hgvs.org) o <http://www.hgvs.org/rec.html>).

En la sección de resultados, describir los principales hallazgos de forma lógica, con especial mención a los datos relevantes que pueden estar contenidos en tablas o gráficos. Evite duplicar la información en tablas y gráficos.

En la sección de discusión, analizar los resultados en relación a la información previamente publicada y sus limitaciones, destacando los aspectos importantes del estudio que puedan concluirse en atención al diseño del estudio.

De acuerdo a la modalidad del manuscrito, el texto debe contener diferentes secciones:

--En los trabajos originales, debe incluir las secciones de: Introducción, Pacientes y métodos, Resultados y Discusión.

--En los casos clínicos, debe incluir las secciones de: Introducción, Descripción del caso y Discusión.

--En las revisiones, debe incluir las secciones de: Introducción y Desarrollo del tema.

### Agradecimientos

El autor debe asegurar que se ha obtenido permiso de quienes se agradecerá.

### Referencias

Los autores son responsables de la certeza de sus referencias y de su completa cita en el texto. No incluir más de 35 referencias, priorizando aquellas más relevantes. La cita de referencias, en el texto, figuras y tablas deben ser consecutivas como aparecen en el manuscrito, utilizando número superíndice.

En la lista de referencias, incluir apellidos e iniciales del nombre de todos los autores (si son más de 6, enumerar tres y agregar *et al*), el título, fuente (las abreviaciones de revistas están contenidas en el *index medicus*), año, volumen, número y rango de páginas.

--Para el estilo apropiado de referencias, consultar: American Medical Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors, 10th ed. New York, NY; Oxford University Press; 2007:39-79.

--Ejemplos.

Revistas (Impresas)

1. Rainier S, Thomas D, Tokarz D, et al. Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Arch Neurol*. 2004;61(7):1025-1029.

Revistas (Online)

2. Duchin JS. Can preparedness for biologic terrorism save us from pertussis? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(2):106-107. Available at <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/158/2/106>. Accessed June 1, 2004.

3. Kitajima TS, Kawashima SA, Watanabe Y. The conserved kinetochore protein shugoshin protects centromeric cohesion during meiosis. *Nature*. 2004;427(6974):510-517. doi:10.1038/nature02312.

Capítulos

4. Bithell TC. Hereditary coagulation disorders. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Vol 2. 9th ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1993:1422-1472.

Libros

5. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1991:255-262.

Web

6. International Society for Infectious Diseases. ProMED-mail Web site. [www.promedmail.org](http://www.promedmail.org). Accessed April 29, 2004.

En caso de citar comunicaciones personales (orales o escritas) y datos no publicados previamente, citarlos entre paréntesis en el texto e incluir fecha. No anotar en las referencias y asegurar que se ha obtenido el permiso necesario. Evitarlos, si es posible.

## Tablas

Numerar las tablas en forma consecutiva, en el orden de cita en el texto. Escribir a doble espacio, cada tabla en una página separada. Designar un título para cada tabla y definir todas las abreviaciones usadas en la tabla, en una nota al pie.

- Usar letras minúsculas superíndice (a-z) para las notas al pie de la tabla.
- No enviar tablas como imágenes.

## Figuras

Se deben citar todas las figuras en el texto y numerarlas en el orden de aparición. En la leyenda de la figura, realizar la descripción correspondiente, en hoja aparte. Incluir definiciones de cualquier abreviación que aparezca en la

figura, permisos y cita apropiada.

- Usar símbolos superíndice (\*, #, †) para las notas al pie de la figura.
- Para microfotografías, especificar tinción y magnificación original.
- Para cualquier figura con un paciente reconocible, debe contar con el consentimiento del paciente.
- Las figuras obtenidas de una fuente sin derechos de autor requieren permiso de la fuente de publicación, o bien ocultar facciones que permitan su reconocimiento.

## Permisos

El uso de gráficos, tablas y figuras previamente publicados no está permitido, excepto cuando existe permiso formal para ello del autor original o de la fuente de publicación. La falta en la entrega de los permisos apropiados retrasará la publicación o necesitará la omisión de una figura o tabla en la cual no se ha recibido el permiso.

## II. Secciones y Contenidos

Sección	Abstract	N° palabras	Ref.	Figuras y tablas
Alerta	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Buenas Prácticas Clínicas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Casos Clínicos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Campañas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Controversias	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Cursos y Congresos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Editorial	-----			
Ética Médica	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Estado del Arte	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Farmacología	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Guías y Protocolos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Investigación	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Lectura Crítica	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Links - Videos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Medicina Traslacional	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Noticias	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Perlas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Publicaciones CAS-UDD	250 palabras	2000	35	Máximo 3
	Estructurado			
Quiz	-----	200		
Tips para publicar	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Temas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Trabajos originales	200 + 50 plain language summary	2750	50	Máximo 3

### III. Revision y Aceptación

#### Envío de revisiones

Reenvíe su artículo seguido con R1 en caso de ser primera revisión o R2 en caso de segundo análisis. Adjunte un breve comentario respondiendo a los alcances presentados por los revisores, una copia del texto con control de cambios y una copia con formato definitivo. Recibirá un e-mail confirmando la recepción de los archivos corregidos.

#### Aceptación

Si su artículo es aceptado para publicación, éste debe ser editado en base a las normas dictadas en American Medical Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors, 10th ed. New York, NY; Oxford University Press; 2007:39-79).

El autor principal recibirá una copia diagramada en formato pdf para su visto bueno previo a publicación.

#### IV. Monografías

El último número de cada volumen estará destinado a un tema monográfico que incluirá Editorial, Introducción y al menos 6 artículos originales o de referencia, más un capítulo de conclusiones.

#### V. Conflictos de Interés

Potenciales conflictos de interés de los autores deben ser explícitos en el documento enviado para publicación.



**Imágenes de portada:** Secuencia ICSI (Isabel Carrasco); Visión de cáncer de colon precoz con tinción electrónica de "narrow band imaging" (Dr. Roque Sáenz); FISH estudio genético de alta tecnología (Dra. Silvia Castillo - TM Ana María Fuentes); Imagen ecográfica 4D de pre-término (Dr. Masami Yamamoto).



Revista Contacto Científico

Vol 3 / N°4 / octubre 2013