

Contacto Científico

Revista electrónica científica
y académica de Clínica Alemana

Vol 4 / N° 2 / junio 2014



Colofón

Vol 4 / N° 2 / junio 2014

Editor en Jefe

Dr. Masami Yamamoto

Past-Editor

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. Jerónimo Graf

Dra. Eleonora Horvath

Dr. Alex Navarro

Dra. Verónica Olavarría

Cecilia Pacheco

Dr. Pablo Soffia

Dr. Omar Valenzuela

Mariela Wijnant

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.

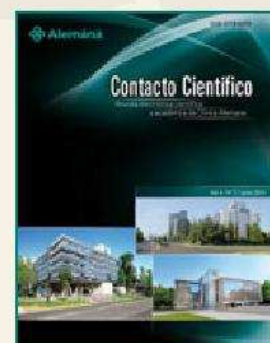
Por lo anterior, los editores y personas que participan en su revisión, edición y publicación, quedan exentos de toda responsabilidad por las consecuencias que pudiesen ocurrir, producto de imprecisiones o errores en cifras, datos u opiniones.

Contenidos de esta edición

Secciones

- 53 Editorial**
Dr. Masami Yamamoto
-
- 55 Biosimilares, emergencia de nuevos productos biológicos**
Dr. Omar Valenzuela / Dr. Sebastián Ibáñez
-
- 61 Dificultades en el desarrollo, aprendizaje y comportamiento de prematuros moderados y tardíos: revisión de la evidencia**
Dra. Luisa Schonhaut
-
- 70 ¿Cuándo sospechar un cáncer hereditario de mama?**
Sonia Margarit / Dra. Gabriela Repetto / Dr. Fernando Cádiz
-
- 77 Comentario respecto a estudios para evaluar intolerancia a la lactosa**
Dr. Daniel Cisternas
-
- 80 Perforación gástrica secundaria a Tricobezoar**
Dr. Jaime Verdugo / Dr. Giancarlo Schiappacasse
Dr. Pablo Soffia
-
- 84 Sesgo y error en estudios médicos**
Dr. Masami Yamamoto
-
- 87 Farmacogenética, hacia una medicina preventiva y personalizada**
QF Juan Carlos Henríquez
-
- 90 El Hospital Alemán de Valparaíso (HAV): un hospital público creado por privados**
Dra. Bettina von Dessauer
-
- 96 Noticias**
-
- 97 Quiz**
-
- 98 Perfil profesional**
Dr. Roque Sáenz, Médico Consultor 2007
-
- 102 Grupo Cochrane Adjunto al Centro Cochrane Iberoamericano en Clínica Alemana de Santiago**
Cecilia Pacheco V.
-
- 105 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

Errores metodológicos

Dr. Masami Yamamoto

Editor Jefe

Contacto Científico

Contacto: myamamoto@alemana.cl

The Economist, en su número de marzo del presente año, publicó una nota sobre la "mala ciencia". El Dr. Ioannidis, epidemiólogo griego ahora contratado en Stanford, publicó en 2005 la forma como se puede sobreinterpretar el concepto de "significancia estadística", llevándolo al grado de verdades inexpugnables. Culpables de este error son los tamaños muestrales insuficientes, conclusiones inadecuadas, métodos estadísticos inexactos y por qué no, el incentivo a publicar y la ambiciosa carrera académica. El gran argumento del Dr. Ioannidis es la falta de reproducibilidad de los estudios. Y su línea de pensamiento lo llevó a fundar el "Meta-Research Innovation Center (METRICS)" en Stanford. Este centro pone como objeto de estudio a las publicaciones, y busca probar la veracidad del conocimiento en beneficio de las personas, evitando el crecimiento de una medicina errada.

METRICS está revisando los principales hallazgos científicos y propone revisarlos, repitiéndolos en centros diferentes, con otras poblaciones y en condiciones libres de error. Esta forma de pensar y replicar las investigaciones permitirá generalizar la información y poder entregar el beneficio a los enfermos.

Uno de los objetivos del Dr. Ioannidis es revisar el proceso de los meta-análisis, pues éstos generan conclusiones que muchas veces no han sido corroboradas por todos los estudios, sino que justamente por lo dispar de las conclusiones, se han realizado para poder llegar a una conclusión. A su vez, los meta-análisis han sido utilizados para tomar importantes decisiones económicas por desconocimiento de su alcance. Esto pone en pie de duda las grandes conclusiones generadas por este tipo de publicaciones, y obliga al grupo médico a generar la información médica en forma crítica.

El artículo original, publicado en 2005 por la revista PLOS, una revista "abierta", con un importante factor de impacto, superó todos los récords de descarga. Titulado con astucia, y buscando la controversia, el artículo "Why Most Published Research Findings Are False" tiene más de un millón de descargas, y 1300 citas en otros artículos ⁽¹⁾. En forma cuidadosa, en el artículo se declara que no vivimos una ciencia falseada, sino un conocimiento que para ser considerable como cierto y aplicable, requiere de muchos estudios, verificaciones y confirmaciones. La invitación del autor es a basar las conclusiones científicas en varios estudios, y no solo en uno.

Muchos críticos han confundido el error metodológico que conduce a conclusiones falsas, con la introducción de resultados falsos. No es este el objetivo del Dr. Ioannidis, pues la información falsa no es un problema metodológico, sino de intencionalidad. Ejemplos de estos hay muchos, siendo las universidades e instituciones las primeras perjudicadas. El caso del Dr. Hwang Woo-suk ⁽²⁾ es el de mayor connotación mundial, en cuanto a la falsedad de los resultados.

Hwang había reportado la formación de embriones humanos a partir de la clonación de células diferenciadas y transferido a citoplasma de células de blastocistos⁽³⁾. Los resultados fueron cuestionados luego de que uno de sus colaboradores hubiera declarado públicamente que el origen de las células eran mujeres que habían facilitado ovocitos por el valor de US\$ 1400, lo que ponía en duda la veracidad de la fuente de células descrito en el estudio, y por ello, la validez de todo el estudio. El escándalo fue mundial, afectando la credibilidad del investigador y salpicando al resto de los centros universitarios. Sin embargo, esta noticia no debe empañar el avance de la ciencia, es una muestra de que reconocer los problemas permite mejorarlos y evitarlos en un futuro.

Volviendo a lo medular de esta editorial, el objeto de ésta es ponernos en conocimiento de la existencia del error metodológico, como una fuente de decisiones clínicas equivocadas. Un equipo médico atento a estos errores puede evitar perjudicar a las pacientes, avanzar con seguridad y ofrecer calidad clínica. Lo que no debemos olvidar al momento de leer un paper, es que "no todo lo que brilla es oro".

Referencias

1. Ioannidis JPA (2005) Why Most Published Research Findings Are False. PLoS Med 2(8): e124. doi:10.1371/journal.pmed.0020124.
2. "Researcher Faked Evidence of Human Cloning, Koreans Report". The New York Times. January 10, 2006.
3. Hwang WS et al. (2004). "Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst". Science 303 (5664): 1669–74.

Artículo de revisión

Biosimilares, emergencia de nuevos productos biológicos

Dr. Omar Valenzuela
Unidad de Reumatología
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Dr. Sebastián Ibáñez
Unidad de Reumatología
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: sibanez@alemana.cl

Resumen

Nuevos productos biológicos, que pretenden ser considerados como biosimilares de productos biológicos de referencia, se encuentran actualmente en diferentes etapas de producción, aprobación y comercialización. En este artículo revisaremos los principales conceptos y controversias a considerar al enfrentarse a estos productos.

Abstract

New biological products, that pretend to be considered biosimilars, are currently in various stages of production, approval and marketing. This article will review the main concepts and controversies to consider when dealing with these products.

Abreviaciones

- Bs: biosimilar.
- EMA: European medicines agency.
- FDA: Food and Drug Administration.
- PB: producto biológico.
- PR: producto de referencia.

Introducción

La terapia biológica ha impactado favorablemente en el pronóstico de un gran número de enfermedades. Actualmente contamos con varios productos biológicos (PB) complejos, como los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión, entre otros. Cada una de estas moléculas ha sido sometida a extensos programas de desarrollo, que han permitido caracterizar y demostrar

su eficacia y seguridad. El PB desarrollado "in extenso" y aprobado, para una o más indicaciones, se denomina producto "original o innovador", que llamaremos producto de referencia (PR).

Los costos inherentes a un programa de desarrollo de un PR son enormes. Se estima que el 30% del presupuesto de la industria farmacéutica de biológicos se invierte en investigación y desarrollo. Los costos totales en investigación y desarrollo de un PR son de aproximadamente US\$1.2 billones, versus US\$500-800 millones para una molécula pequeña. El tiempo de desarrollo de un PR varía de 10 a 15 años, mientras que un producto de síntesis química requiere de 7 a 10, para estar en condiciones de ser comercializado. Actualmente los costos de tratamiento por paciente varían entre US\$10.000 a US\$ 30.000 por año ^(1,2).

En consecuencia, la posibilidad de ampliar la cobertura de la terapia biológica va necesariamente asociada a la disminución de los costos de producción. Es aquí donde los biosimilares (Bs), productos biológicos altamente similares al original, tienen su principal justificación⁽³⁾.

En los próximos cinco años se producirá la pérdida de patentes de un grupo importante de PR ⁽²⁾, lo que plantea la necesidad por parte de los países, de contar con una legislación adecuada, basada en el conocimiento científico, para regular la emergencia de biosimilares, sin sacrificar la calidad del producto. El 13 de septiembre

de 2013, la European Medicines Agency (EMA) aprobó el primer Bs, de Infliximab, que cumplió las exigencias establecidas por la EMA para denominarse de esta forma. Estados Unidos se encuentra hoy en etapa de discusión de una legislación de biosimilares (4).

En este artículo se revisará conceptos básicos acerca de biosimilares y algunas controversias actuales al respecto.

¿Qué es un producto biológico o producto biotecnológico y cómo se produce?

Las llamadas moléculas pequeñas o de bajo peso molecular son producidas a través de un proceso de síntesis química controlado, y poseen estructuras químicas bien definidas y estables, susceptibles de ser caracterizadas completamente (5). Un PB, en cambio, es producido por un sistema viviente (una levadura, una bacteria, una célula de ratón o una célula humana), que actúa como la verdadera fábrica. La tecnología actual ha permitido la producción de un variado espectro de PB incluyendo vacunas, insulinas, eritropoyetinas, entre otras. Se caracterizan por poseer conformaciones de mayor orden (estructuras secundarias, terciarias y cuaternarias), con altos pesos moleculares que pueden variar desde 5.000 Dalton para una enzima, hasta aproximadamente 150.000 Dalton para los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión. La característica más importante que poseen estos productos es la alta relación entre conformación estructural espacial de orden mayor y las funciones biológicas que poseen (1,2).

Una vez que la proteína ha sido sintetizada por la célula de acuerdo a la información del ADN recombinante, deberá adquirir una estructura espacial de mayor orden. Durante esta fase intracelular pueden ocurrir modificaciones postranslacionales (glicosilación, sialización, oxidación, metilación, deaminación, entre otras), determinadas por múltiples variables tanto dependientes de la línea celular como del medio ambiente donde crece la célula. Estos cambios pueden ser muy sutiles y difíciles de caracterizar, pero suficientes para determinar cambios en la actividad biológica e inmunogenicidad del producto, capaces de alterar la eficacia y seguridad final (6). Posterior a la síntesis del biológico le siguen los procesos de purificación, formulación y almacenaje. En cada una de estas etapas, pueden generarse cambios que potencialmente pueden tener expresión clínica.

Así, el fabricante del PR será no solo dueño exclusivo de la línea celular, sino que también propietario del proceso completo de manufactura, el que fue desarrollado y caracterizado desde un inicio, por lo que es posible someterlo a un control de calidad permanente. Las innumerables variables que afectan la identidad y calidad del producto final y que abarcan todo el proceso de manufactura se resumen en un concepto: "el proceso es el producto" (1).

Un PB ya aprobado y comercializado puede presentar diferencias con respecto a sí mismo en el tiempo. La "variabilidad lote a lote", producto de micro heterogeneidades, no sigue una tendencia en el tiempo y no tiene ninguna repercusión clínica. También pueden ocurrir cambios inesperados o indeseados, generando el fenómeno llamado "drift" o deriva. Debe existir un estudio de comparabilidad del producto contra sí mismo permanentemente, que asegure que los atributos con los que fue aprobada la molécula no presenten cambios que impacten en la eficacia y toxicidad del producto (7).

Si el fabricante de un Bs no posee la misma línea celular del PR ni tiene acceso a los datos de proceso de fabricación del mismo, debe realizar un verdadero proceso de ingeniería inversa ajustándose estrictamente a los llamados "goal post" (postes de la meta) que marcan los márgenes de variabilidad normal de los atributos del PR (8). El producto generado debe ser una molécula con secuencia aminoacídica idéntica al PR y con una estructura cuaternaria altamente similar, pero nunca idéntica, pues el proceso no es idéntico.

En el caso de las moléculas convencionales, contamos con los métodos analíticos necesarios para demostrar que dos moléculas de síntesis química son verdaderamente idénticas y bioequivalentes. En cambio, en productos biológicos, un Bs nunca será estructuralmente idéntico al PR y no usaremos denominaciones como "biogénicos ni bioidénticos".

¿Cuándo un producto puede denominarse como Biosimilar y qué implica esta denominación?

Cuando un fabricante desea producir un Bs, aspira a producir una molécula que, asumiendo que no es idéntica al producto de referencia, no demuestre diferencias clínicas significativas con el original. Pero ¿qué tan similar debe ser el producto para poder ser usado en vez del innovador y esperar la misma eficacia y seguridad?

Los mercados altamente regulados han generado reglas que pretenden definir qué nivel de evidencia científica requerirá un producto para denominarse Bs. Son tres los conceptos que estas regulaciones consideran en forma independiente: biosimilaridad, intercambiabilidad y extrapolación de indicaciones.

Biosimilaridad

La definición de biosimilar varía algo entre las distintas regulaciones de los países, sin embargo todas en general comparten tres elementos esenciales ⁽⁹⁾:

1. El biosimilar debe ser un biológico
2. El producto de referencia debe ser un biológico aprobado sobre la base de evidencia y estudios NO abreviados (datos de calidad, preclínicos y clínicos)
3. Presentar una "alta similaridad" en seguridad, calidad y eficacia

Por ejemplo, la FDA se refiere a biosimilaridad cuando "el producto biológico es muy similar al PR pese a diferencias menores en los componentes clínicamente inactivos, sin que existan diferencias clínicamente significativas entre el producto biológico y el PR en términos de seguridad, pureza y potencia" ⁽¹⁰⁾. De acuerdo a las regulaciones de Europa y Estados Unidos, un producto que es inferior o superior a su PR no debe ser clasificado como Bs.

En forma práctica, esta "alta similaridad" se debe demostrar a través de lo que se denomina un "ejercicio de biosimilaridad", proceso por el que un producto biológico candidato a Bs debe presentar la totalidad de la evidencia que lo avale como tal. El primer paso de este ejercicio es la caracterización analítica completa, tanto estructural como funcionalmente, incluyendo la secuencia aminoacídica primaria, potencia y ruta de administración, características estructurales de mayor orden, modificaciones post translacionales y niveles de agregación e impurezas ⁽²⁾.

A pesar de lo exhaustivo que es, este estudio no es capaz de predecir la actividad biológica en un paciente, por lo que posteriormente el PB aspirante a Bs debe ser sometido a estudios clínicos de farmacocinética y farmacodinamia, estudios de eficacia, seguridad e inmunogenicidad. Existe una dificultad técnica para evaluar la inmunogenicidad adecuadamente debido la ausencia de un estudio estandarizado a nivel internacional. El que tenemos actualmente es de difícil interpretación, sobre todo considerando la aparición de inmunogenicidad tiempo dependiente ^(6,11), razón por la cual la FDA solicita que estos

estudios de inmunogenicidad se desarrollen en el post-marketing (post aprobación). Los estudios clínicos de eficacia y seguridad pueden ser de "equivalencia", con márgenes predeterminados de diferencias clínicas significativas, o estudios de "no inferioridad" en los que se debe demostrar que el biosimilar no es sustancialmente menos eficaz que el tratamiento con el original, aunque esto no significa que sea equivalente ^(11,12).

Este es uno de los puntos más sensibles cuando abordamos los biosimilares, pues si aceptamos que el desarrollo abreviado de estudios clínicos es precisamente lo que permitirá disminuir los costos finales del producto en el mercado, la pregunta que nos hacemos es ¿qué tan abreviados pueden ser estos estudios para que no pierdan la capacidad de evaluar eficacia y sobre todo seguridad?

Algunos han considerado que el ejercicio de biosimilaridad es un continuo del ejercicio de comparabilidad del PR ⁽¹³⁾ y plantean que si la autoridad posee la capacidad técnica de decidir que un cambio post manufactura de un PR en el tiempo no amerita estudios clínicos adicionales para demostrar que este cambio no tiene una repercusión clínica, también tendría la capacidad de decidir que algunos productos que postulan a ser Bs no presenten estudios clínicos abreviados. No ha sido la opinión de las principales agencias reguladoras, quienes han considerado que el ejercicio de comparar un producto contra sí mismo en el tiempo tiene un objetivo y exigencias distintas que un ejercicio de biosimilaridad ⁽²⁾. Asimismo, creemos que el mismo rigor científico con el que hemos evaluado tradicionalmente a los estudios pivotales con que han sido aprobados los PR debe ser aplicado y exigido a este tipo de estudios clínicos de biosimilaridad.

Tras la aprobación como Bs cabe considerar que tanto el PR como el Bs pueden presentar una tendencia de cambio en el tiempo (evolución o deriva), y ésta podría producirse en direcciones opuestas generándose el fenómeno de "divergencia", por lo que hay expertos que ponen una nota de duda sobre la permanencia en el tiempo de la condición de biosimilaridad y se preguntan si es necesario reevaluar en el tiempo ^(7,14).

De todo lo expuesto, podemos suponer que una vez vencida la patente de un PR, un número de "aspirantes" a biosimilares se someterán a este ejercicio, y algunos podrían no demostrar el atributo biosimilaridad y no podrán comercializarse como tal. Existen una serie de países con

mercados no regulados, con legislaciones permisivas o simplemente sin regulación de PB, donde estos productos salen al mercado bajo regulaciones de genéricos. Estos productos deben denominarse como “intentos de copia” y no como biosimilares ⁽¹⁾.

Intercambiabilidad

La FDA define un producto como intercambiable cuando demuestra “que puede esperarse el mismo resultado clínico con el Bs que con el PR en cualquier paciente y que, si el Bs se administra más de una vez al mismo individuo, el riesgo en términos de seguridad o de menor eficacia en caso de alternar o cambiar el Bs por el PR no es mayor que el riesgo de usar el PR sin la alternancia o el cambio entre dichos productos” ⁽¹⁰⁾.

La intercambiabilidad define un atributo superior al de biosimilaridad que debe ser demostrado. Hay aspectos prácticos que hacen muy difícil demostrar la intercambiabilidad a través de estudios clínicos, considerando que éstos deben poseer el tamaño y poder para demostrar equivalencia en la eficacia y seguridad entre alternar dos PB versus no hacerlo. Los PB tienen una vida media larga, de tal forma que los estudios de intercambiabilidad deben tener un tiempo suficiente para evaluar seguridad tiempo dependiente y pesquisa de eventos raros. La ausencia de un estudio estandarizado de inmunogenicidad y de sus posibles consecuencias clínicas, son aquí de la mayor trascendencia. La intercambiabilidad requeriría estudios complejos donde la rama experimental reciba en forma alternada y en más de una ocasión, el PR y el Bs, mientras que el grupo control recibe solo uno de ellos. Esto significaría que pacientes que se encuentran bien controlados o inactivos bajo un tratamiento sean cambiados a la terapia alternativa, para observar si continúan en el mismo status clínico ^(12,15).

Difícilmente un comité de ética podría autorizar un diseño de este tipo. Expertos en Estados Unidos opinan que debe posponerse la denominación de intercambiables hasta que la farmacovigilancia post-marketing aporte mayores datos. De alguna manera, la farmacovigilancia debiera suplir la menor cantidad de estudios clínicos que posee el Bs en comparación con el PR ⁽¹⁶⁾. Se debe considerar que la intercambiabilidad y más aún la sustitución automática, harían muy difícil una farmacovigilancia adecuada ⁽¹⁾.

En Europa, junto a la presentación a la autoridad regulatoria de toda la evidencia que demuestre la alta similaridad del

biosimilar con respecto al producto de referencia, debe también presentarse un programa de farmacovigilancia post-marketing, robusto y sistemático en el tiempo, que incluya la detección, valoración, entendimiento y prevención de potenciales eventos de seguridad, incluyendo eventos raros, además de su comunicación y un plan de manejo y atenuación de riesgo ^(9,17).

Un aspecto fundamental de la farmacovigilancia es la trazabilidad, es decir, la capacidad de atribuir a un producto terapéutico un determinado evento adverso. Esto hace evidente la necesidad de contar con un sistema de nomenclatura internacional que nos permita denominar y distinguir los productos de referencia de los biosimilares y estos entre sí ⁽¹⁸⁾.

Las dudas que plantea la intercambiabilidad, principalmente en lo que refiere a los aspectos de seguridad que hemos expuesto previamente, hacen que hoy día muchos expertos y sociedades médicas la cuestionen o la consideren inaceptable ^(2,14,20,21).

Extrapolación de indicaciones

La extrapolación de indicaciones se refiere a que un producto que ha demostrado que posee los atributos para denominarse Bs y que ha presentado los estudios clínicos para una determinada enfermedad sea aprobado por la autoridad regulatoria para esa y también para las otras indicaciones del producto original. Algunos expertos creen que esto será analizado caso a caso, y que será más la excepción que la regla ⁽²⁾. Este es un punto de discusión pues la inmunogenicidad depende de múltiples factores, tanto del producto como del paciente y ambiente ⁽⁹⁾. La dificultad técnica para evaluarla y conocer sus repercusiones clínicas nos hace poner una nota de cautela sobre este aspecto.

Discusión

En Chile existe interés por regular los PB y Bs, y se ha elaborado una propuesta de norma y aspectos técnicos para su evaluación, cuya aprobación, hasta el momento esta pendiente ⁽²³⁾. Creemos enfáticamente que los PB, seguros y eficaces, deben estar disponibles para los pacientes al menor costo posible. Para esto las decisiones que se tomen acerca de los PB que postulen a ser considerados Bs deben ser basadas fuertemente en el conocimiento científico y no solo en consideraciones económicas. Los PB requieren mayor escrutinio analítico que las moléculas pequeñas, ya que pequeñas diferencias

en el proceso de producción pueden generar consecuencias clínicas impredecibles. Moléculas que atacan el mismo blanco tienen distinta eficacia y seguridad, por lo que las exigencias para que un PB adquiriera la denominación de Bs son distintas de las que requiere una molécula pequeña para ser considerada bioequivalente. La biosimilaridad de un PB no significa que sea intercambiable con el PR, esto no puede ocurrir sin el conocimiento del médico y del paciente. Un Bs aprobado para una indicación del PR no necesariamente será eficaz para el resto de las indicaciones del PR, creemos que no se debe indicar este tipo de productos en base de supuestos. La exigencia de farmacovigilancia de los PB debe ser mantenida en el tiempo post comercialización, y los Bs deben ser sometidos al menos a las mismas exigencias que los PR.

Referencias

1. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72:322-328.
2. Ventola CL. Biosimilars: part 1: Proposed regulatory criteria for FDA approval. *P T.* 2013;38(5):270-274,277,287.
3. McCamish M, Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Mar;91(3):405-17.
4. EMA Assessment report Remsima EPAR. EMA/CHMP/589317/2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf
5. Declerck PJ, Darendeliler F, Góth M, et al. Biosimilars: controversies as illustrated by rhGH. *Curr Med Res Opin.* 2010 May;26(5):1219-29.
6. Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Oct;21 Suppl 5:v9-12.
7. Ramanan S, Grampp G. Drift, evolution, and divergence in biologics and biosimilars manufacturing. *BioDrugs.* 2014 Feb 25. [Epub ahead of print].
8. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MABs.* 2011 Mar-Apr;3(2):209-17.
9. Choy E, Jacobs IA. Biosimilar safety considerations in clinical practice. *Semin Oncol.* 2014 Feb;41 Suppl:S3-14.
10. Biosimilars: Questions and answers regarding implementation of the biologics price competition and innovation act of 2009. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm273001.pdf>
11. Bui LA, Taylor C. Developing clinical trials for biosimilars. *Semin Oncol.* 2014 Feb;41 Suppl 1:S15-S25.
12. Endrenyi L, Chang C, Chow SC, et al. On the interchangeability of biologic drug products. *Stat Med.* 2013 Feb 10;32(3):434-41
13. McCamish M, Woollett G. The continuum of comparability extends to biosimilarity: how much is enough and what clinical data are necessary?. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 Apr;93(4):315-7.
14. Kay J, Feagan BG, Guirguis MS, et al. Health Canada/BIOTECanada Summit on regulatory and clinical topics related to subsequent entry biologics (biosimilars), Ottawa, Canada, 14 May 2012. *Biologics.* 2012 Nov;40(6):517-27
15. Chow SC, Yang LY, et al. Statistical methods for assessing interchangeability of biosimilars. *Stat Med.* 2013 Feb 10;32(3):442-8.
16. Ventola CL. Biosimilars: part 2: potential concerns and challenges for p&t committees. *P T.* 2013 Jun;38(6):329-35.
17. Calvo B, Zuñiga L. EU's new pharmacovigilance legislation: considerations for biosimilars. *Drug Saf.* 2014 Jan;37(1):9-18
18. World Health Organization. 57th Consultation on International Nonproprietary names for Pharmaceutical Substances. Geneva, 22-24 October 2013. INN Working Doc.13.340
19. Puig L. Biosimilars and Reference Biologics: Decisions on Biosimilar Interchangeability Require the Involvement of Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Jun;105(5):435-437.

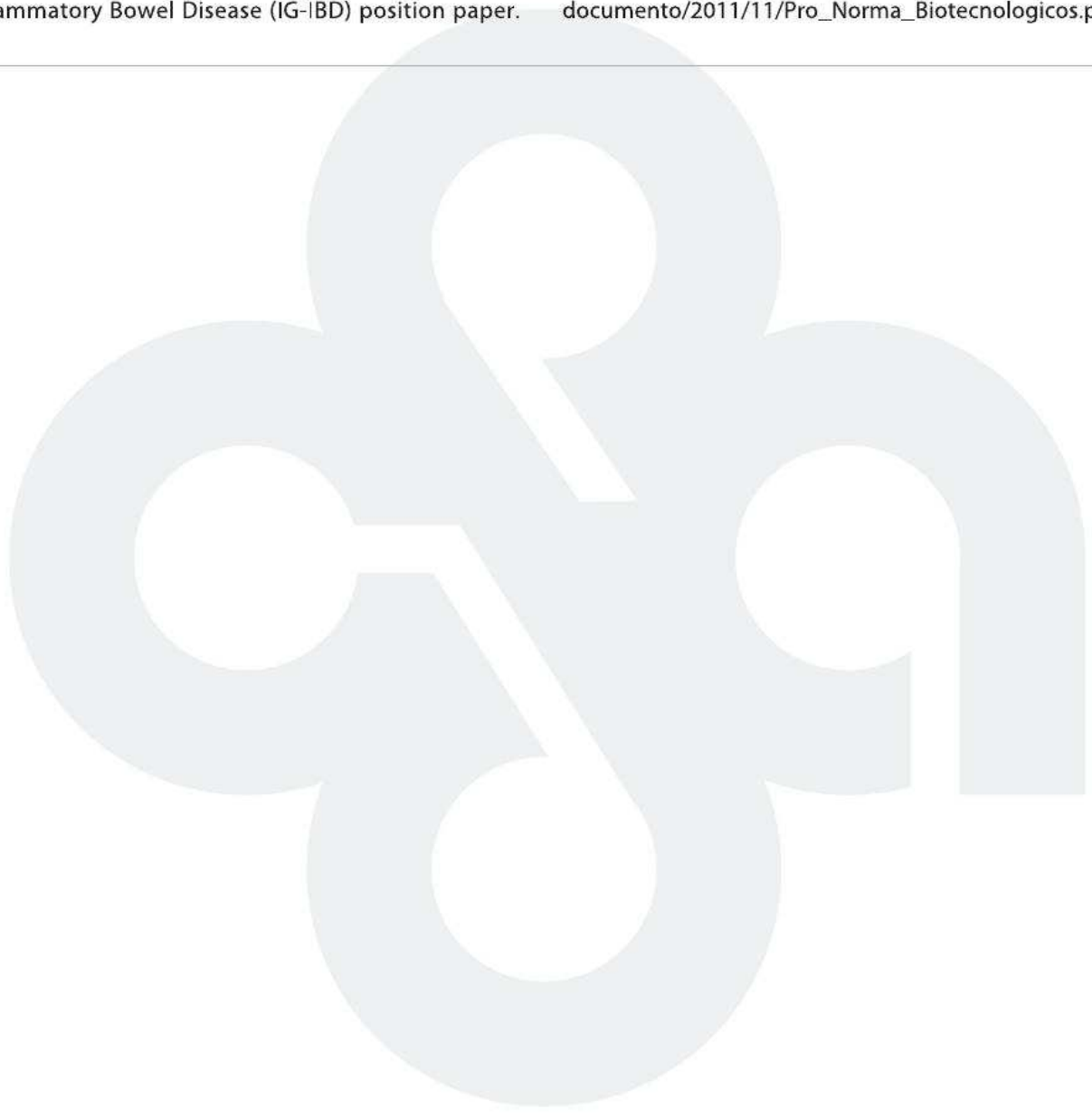
20. Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, et al. Joint position statement by "Sociedad Española de Patología Digestiva" (Spanish Society of Gastroenterology) and "Sociedad Española de Farmacología" (Spanish Society of Pharmacology) on biosimilar therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013 Jan;105(1):37-43

21. Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G, et al. The use of biosimilars in immune-mediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper.

Autoimmun Rev. 2014 Jul;13(7):751-5.

22. European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. 18 November 2010. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010.

23. Propuesta de norma y aspectos técnicos para la evaluación de productos farmacéuticos biotecnológicos derivados de técnicas AND recombinants. Comité de productos biológicos ANAMED. Instituto de Salud Pública de Chile. http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2011/11/Pro_Norma_Biotecnologicos.pdf.



Artículo de revisión

Dificultades en el desarrollo, aprendizaje y comportamiento de prematuros moderados y tardíos: revisión de la evidencia

Dra. Luisa Schonhaut
Departamento de Pediatría
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: lschonhaut@alemana.cl

Resumen

Introducción: En las últimas décadas, tanto en Chile como en países desarrollados, se ha experimentado un aumento de los nacimientos prematuros moderados (PM) y tardíos (PT) (32 a 33 y 34 a 36 semanas de edad gestacional (EG)). El objetivo es evaluar la evidencia respecto al riesgo a largo plazo que tienen los PM y PT. **Desarrollo:** Los PM/PT tendrían hasta el doble de riesgo de dificultades en su desarrollo psicomotor, aprendizaje, cognición, comportamiento y salud mental, que los niños que nacen a término, pero con intervalos de confianza que pasan cerca de la unidad y se estrechan al ajustar por factores perinatales confundentes. Se describe un mayor riesgo en los PM/PT de menor EG, con hospitalizaciones en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, gemelares, pequeños para la edad gestacional, género masculino y de mayor vulnerabilidad social. **Conclusiones:** los PM y PT tienen un pequeño riesgo adicional de presentar problemas a largo plazo, que podría estar concentrado en aquellos que reúnen condiciones de mayor riesgo perinatal o social. Se invita a dar una mirada crítica a la evidencia publicada y diseñar cohortes prospectivas que permitan dar respuesta a las controversias planteadas.

Palabras claves: prematuros moderados, prematuros tardíos, desarrollo, aprendizaje, cognición

Abstract

Introduction: Over the past decades, in Chile, as well as in some developed countries, an increase of birth rate of moderate preterm (MPT), infants born at 32 to 33 weeks gestational age (GE) and late preterm (LPT), infants born at 34 to 36 weeks GE, has been observed. The purpose of this paper is to evaluate the evidence regarding the risk of long term difficulties in children born MPT and LPT. **Main article:** Moderate and late

preterm infants have double risk of developmental delay, learning difficulties and behavioral problems than children born full term, but with confidence intervals close to 1 which decrease after adjustment by other perinatal risk factors. There is a higher MPT and LPT risk in children born with low GE, admitted to Neonatal Intensive Care, those born small for gestational age, male gender and with higher social vulnerability. **Conclusions:** Children born MPT and LPT have a small additional risk of long term complications, especially those with higher perinatal and social risk factors. A critical review of the published evidence and the development of prospective studies to have high quality evidence that respond to current controversies are necessary.

Introducción

En las últimas décadas, la natalidad ha descendido en países desarrollados, con un aumento relativo de los nacimientos antes del término de la gestación^{1,2}. En Chile, los partos prematuros, es decir, menores de 37 semanas de edad gestacional (EG), aumentaron de 5.0% a 6.6% en los últimos 17 años, fundamentalmente sobre la base del aumento de nacimientos prematuros moderados (PM) y prematuros tardíos (PT) (32 a 33 y 34 a 36 semanas de EG, respectivamente)^{3,4}.

Este cambio en el perfil de nacimientos se ha atribuido al incremento del riesgo obstétrico, debido a la postergación de la primiparidad y aumento de los embarazos múltiples, sumado a un mejoramiento de las técnicas de monitorización de la gestación e instrumentalización del parto⁵. Dada la convicción de que los niños que nacen cercanos a término estarían libres de riesgo, tradicionalmente han continuado con los controles pediátricos habituales, sin que se establezcan programas específicos de seguimiento y estimulación, como ocurre con los prematuros extremos⁶.

No obstante, el año 2005 se generó un consenso mundial respecto a la vulnerabilidad inherente a la condición de prematuridad tardía^{7,8}.

A corto plazo se ha demostrado que, comparado con los niños que nacen a término (RNT), los PM y PT tienen mayor riesgo de hospitalización en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), fundamentalmente debido a dificultades fisiológicas, respiratorias o metabólicas^{2,9,10,11}. Mientras que a largo plazo, los estudios indican que tendrían mayor riesgo de presentar problemas en su desarrollo psicomotor, aprendizaje y comportamiento^{12,13}. Estudios recientes refieren una relación inversamente proporcionada entre las semanas de nacimiento antes del término con el coeficiente de desarrollo alcanzado, incluso en niños nacidos a término^{14,15,16,17}.

El objetivo del presente artículo es revisar la literatura disponible para evaluar la evidencia respecto al riesgo a largo plazo que tienen los PM y PT en cuanto al desarrollo, aprendizaje y comportamiento.

Prematuridad moderada, tardía y desarrollo psicomotor

Son pocos los estudios prospectivos que comparan el desarrollo psicomotor de niños nacidos PT o PM con niños nacidos a término. Como se puede ver en la **Tabla 1**, además de la heterogeneidad en las edades gestacionales, tanto en el grupo de prematuros como en los niños nacidos a término, destaca la diversidad en los instrumentos utilizados y la falta de uniformidad en cuanto a considerar la EG o bien la edad cronológica, corrección que está estandarizada al evaluar a prematuros extremos.

Usando la Escala Bayley de Desarrollo Infantil, que es uno de los instrumentos aceptado como referencia en la evaluación de la motricidad, el lenguaje y la cognición de los menores de 5 años, Woythaler encontró un menor desempeño en los nacidos PT respecto a los nacidos a término, a la edad cronológica de 2 años¹⁸, mientras que Hughes y Romeo por separado, describieron un coeficiente de desarrollo equivalente^{19,20}. En nuestra institución, en una cohorte de PM y PT encontramos un menor rendimiento sólo en el área cognitiva a las edades corregidas de 8,18 o 30 meses, con diferencias estadísticas que podrían no ser clínicamente significativas, ya que, al igual que en el grupo de control, los puntajes de los PM y PT se encontraba en un rango normal²¹.

Estudios que utilizan instrumentos como el Ages and Stages Questionnaire (ASQ), registros de educación preescolar o

incluso criterio clínico, han encontrado que los de menor EG tendrían hasta el doble de riesgo de presentar dificultades en su desarrollo psicomotor que los niños que nacen a término. No obstante, en el momento del análisis se debe tener presente que los intervalos de confianza de dichos estudios pasan muy cerca de la unidad^{22,23,24}, y las diferencias incluso tienden a desaparecer al ajustar por factores confundentes²⁵.

Aprendizaje, cognición, comportamiento y salud mental

Muchos son los estudios que revisan la asociación de prematuridad moderada y tardía, con el aprendizaje escolar y cognición. En su mayoría corresponden a grandes cohortes poblacionales, ya sean prospectivas o retrospectivas. Tanto en estudios que evalúan rendimiento académico como coeficiente intelectual mediante Escala de Inteligencia para niños de Wechsler (WISC), se asignan riesgos en algunos aspectos de 20 a 100% superiores a los más pequeños^{14,26,27,28,29,30}, diferencias que dependen del ajuste de las variables de control perinatales³¹. Al igual que lo descrito en desarrollo psicomotor, si bien hay diferencias estadísticamente significativas, clínicamente podrían no serlo^{32,33,34,35} (**Tabla 2**). Similares son los hallazgos de los estudios que evalúan comportamiento y salud mental en PM y PT que evidencian un pequeño riesgo adicional de problemas conductuales y atencionales^{32,36,37}, (**Tabla 3**).

No obstante, en cohortes que han llegado hasta la adultez en Noruega y Suecia aparece un posible impacto a largo plazo de la prematuridad, tanto a nivel intelectual^{38,39,40}, académico, de empleabilidad⁴¹ e incluso enfermedad psiquiátrica⁴².

Mathiasen, en Dinamarca, encontró que la probabilidad de completar la educación escolar es inversamente proporcional a las semanas de gestación, con un riesgo que aumenta 0,5% por semana de nacimiento antes del término⁴³. Según Lindström, 5% de la discapacidad en adultos jóvenes de Suecia es atribuible a la prematuridad no extrema⁴².

Sólo dos estudios publicados refieren ausencia de diferencias entre los grupos. Dalziel en adultos neozelandeses y Gurka en una cohorte de escolares estadounidenses de muy bajo riesgo biológico y ambiental (**Tablas 2 y 3**). Al respecto surgen dudas de posibles sesgos de publicación, quizás tendemos a publicar más aquellos resultados que dan diferencias significativas. Por otro lado nos preguntamos si todos los PM y PT tienen similar riesgo, o si bien existe un subgrupo de mayor vulnerabilidad.

Asociación con la morbilidad neonatal

Las hipótesis indican que la mayor frecuencia de problemas del desarrollo en los niños nacidos PM y PT tendría una base fisiológica. Se ha demostrado que la segunda mitad del embarazo es un periodo crítico para el desarrollo cerebral, tanto a nivel molecular, neuroquímico y estructural^{46,47,48}. Se plantea que el riesgo a largo plazo se debe fundamentalmente a la exposición de un cerebro aún inmaduro a las noxas del ambiente extrauterino,

determinadas por las patologías relacionadas con la prematuridad^{49,50,51}. En este sentido, se ha aceptado que la hospitalización en UCIN sería un buen reflejo de las complicaciones o morbilidad de los prematuros. De hecho, estudios plantean asociación entre la cognición y rendimiento académico con la hospitalización neonatal, especialmente si ésta fue más prolongada,^{35,52,53} hallazgo no compartido por todos los investigadores⁵⁴.

Tabla 1. Comparación de estudios que evalúan desarrollo psicomotor en prematuros moderados y tardíos comparado con niños nacidos a término.

| AUTOR / año | Lugar | Grupo estudio | Grupo control | Edad | Diseño estudio | Instrumento | Desarrollo psicomotor |
|-----------------------|----------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------|--|---|
| Morse y cols 2009 | Estados Unidos | ncPT: 7152 | RNT sanos 37 a 41s: 152.661 | 0 a 5 años ECron | Cohorte retrospectiva | Registro de 7 aspectos relacionados con desarrollo y educación | PT > riesgo de Retraso DSM/discapacidad 0-3 años: RR 1,43 (1,4-1,5) aRR 1,36 (1,3-1,4) 3 años: RR 1,15 (1,1-1,2) aRR 1,13 (1,1-1,2) 4 años: RR 1,12 (1,1-1,2) aRR 1,1 (1,05-1,1) > necesidad de educación especial 5 años: RR 1,13 (1,1-1,2) aRR 1,1 (1,1-1,2) |
| Schonhaut y cols 2012 | Chile | PM y PT sanos: 131 | RNT sanos: 119 | 8, 18 y 30 meses EGC | Cohorte prospectiva | BSID - III | S/diferencia escalas lenguaje y motriz-PM y PT < desempeño escala cognitiva PM y PT ECron 92* vs PMT EGC 98* vs RNT103 |
| Hughes y cols 2014 | Inglaterra | PT 34-35s: 63 | RNT: 100 | 12 meses ECron | Cohorte prospectiva | BSID- II | S/diferencia escala psicomotora PT 96 vs RNT 99 S/diferencia escala mental PT 94 vs RNT 95,5 |
| Romeo y cols 2010 | Italia | PM y PT 33-36s sanos: 61 | RNT sanos: 60 | 12 y 18 meses EGC y ECron | Cohorte prospectiva | Ex neurológico + BSID- II mental | S/diferencia escala mental al corregir EG PM y PT ECron 88* vs PM y PT con EGC 97 vs RNT 98 |
| Woythaler y cols 2011 | Estados Unidos | PT 34 a 37s: 1200 | RNT: 6300 | 24 meses ECron | Cohorte prospectiva | BSID abreviada | PT < desempeño escala psicomotora (PDI) PT 88* vs RNT 92 aOR déficit leve/moderado 1,5 (1,3-1,8) aOR déficit severo 1,4 (1,2-1,7) PT < desempeño escala mental PT 85 vs RNT 89* aOR déficit leve/moderado 1,6 (1,3-1,9) aOR déficit severo 1,6 (1,4-1,8) |
| Kerstjens y cols 2011 | Holanda | PM y PT sanos 32-35s: 927 | RNT 38- 42s: 544 | 4 años | Cohorte prospectiva | ASQ | PM y PT > Riesgo de déficit del DSM OR 2.1 (1.3-3.4)* aOR 1.5 (0.89-2.52) Áreas más comprometidas: personal social, motricidad fina |
| Marks y cols 2009 | Estados Unidos | PT sanos: 64 | RNT: 1.363 | 3 a 5 años | Transversal | ASQ | PT > Riesgo de déficit el DSM OR 2.4 (1.1-4.7)* |
| Petrini y cols 2009 | Estados Unidos | PT: 8.341 | RNT37-41s: 128.955 | 5 años | Cohorte retrospectiva | clasificación internacional de enfermedades cie-10 | PT > riesgo déficit DSM/Retraso Mental OR 1,25 (1.01 a 1.54) |

PT: prematuros tardíos | PM: prematuros moderados | nc: no complicados | EG edad gestacional | S: semanas | ECron: edad cronológica
EGC: edad gestacional corregida | RR: riesgo relativo | aRR: riesgo relativo ajustado | OR: odds ratio | aOR: odd ratio ajustado
DSM: Desarrollo psicomotor | BSID: Escala Bayley de Desarrollo Infantil | ASQ: Ages and Stages Questionnaires

En relación al análisis de morbilidad específica, Kejrsten en Holanda encontró que el mayor riesgo de déficit del desarrollo psicomotor se concentraba en los prematuros de 32 a 35 semanas de EG que nacieron de gestaciones múltiples, los pequeños para la edad gestacional, los hijos de madres obesas y los que presentaron hipoglucemia^{50,55}. Además, distintos estudios asignan mayor riesgo a los niños de género masculino^{21,43,53}. En prematuros extremos hay mayor evidencia respecto a la asociación de la morbilidad con dificultades del desarrollo posteriores. Así, por ejemplo, Martell y cols en Uruguay, encontró que cada patología neonatal disminuye el puntaje cognitivo en 10 puntos⁵⁶.

Otros factores que han ido adquiriendo relevancia en las discusiones actuales son la pobreza y la desigualdad social, ya que podrían potenciar el impacto de la prematuridad en el desarrollo y cognición a largo plazo³³, efecto que podría ser compensado por la mejores condiciones sociales⁴⁵ y quizás también por adecuados programas de estimulación. Por otro lado, las madres de los niños que nacen antes de completar el término de la gestación tienen mayor probabilidad de presentar problemas emocionales y depresión postparto,⁵⁷ factores que han demostrado impactar en el desarrollo y comportamiento infantil⁵⁸. Sin duda el desarrollo y la salud mental son multifactoriales, incidiendo en ello otros aspectos biológicos y ambientales a lo largo de la vida, los que no han sido del todo analizados en los estudios publicados hasta la fecha.

Tabla 2. Comparación de estudios que evalúan desarrollo cognitivo y aprendizaje en prematuros moderados y tardíos comparado con niños nacidos a término.

| AUTOR / año | Lugar | Grupo estudio | Grupo control | Edad | Diseño est. | Instrumento | Cognición/ aprendizaje escolar |
|----------------------|----------------|-------------------------------------|------------------|------------------------|-----------------------|--|---|
| Baron y cols 2009 | Estados Unidos | cPT 34-36s: 60 | RNT 37s: 35 | 3,5-4,1 años EChron | Cohorte retrospectiva | Escala de cognición general (DAS II) Atención y memoria de trabajo Coordinación Fluencia verbal | PT < rendimiento visoespacial, visomotor y ejecutivo. S/diferencia en atención, memoria de trabajo, fluencia verbal, coordinación. Puntaje DAS-II PT 104,8 vs RNT 111,6* |
| Baron y cols 2011 | | cPT 35- 36s: 90 ncPT 35- 36s: 28 | RNT:100 | 3 años EChron | Cohorte retrospectiva | DAS II | cPT < rendimiento que RNT y ncPT* ncPT rendimiento = RNT cPT 105,9, vs ncPT 109,5 vs RNT 112,3* S/diferencia en frecuencia de déficit cognitivo OR para cPT 3,2 (0,7-18,9) OR para ncPT 1.2 (0,02-15.6) |
| Cserjesi y cols 2012 | Holanda | PMT 32-35: 248 | RNT 38-41s: 130 | 7 años | Cohorte prospectiva | WISC-III Evaluaciones estandarizadas de memoria, atención, comportamiento, percepción visual, función ejecutiva | PMT < desempeño en todas las evaluaciones y < coeficiente intelectual PMT 101,2 vs RNT 102,9* MPT > riesgo de compromiso clínico (<p10): - Inteligencia y razonamiento visoespacial RR 1.7 (1,3-2,3) Función ejecutiva RR: 1,9 (1.5-2,6) |
| Poulsen y cols 2013 | Inglatera | PM: 192 PT: 1107 | RNT: 12.540 | 3, 5 y 7 años | Cohorte prospectiva | Pruebas para evaluar lenguaje, comprensión, matemáticas, dibujo y lectura | PM y PT < desempeño en evaluaciones 3 años, PM/ PT OR 1,6/ 1,1 5 años PM/PT OR 1,6/ 1,2 7 años PM/PT OR 1,6/1,4 |
| Gurka y cols 2010 | Estados Unidos | ncPT: 53 | RNT: 1245 | 4 a 15 años | Cohorte prospectiva | Woodcock-Johnson Psycho-Educational Battery-Revised CBCL | S/diferencias |
| Chyi y cols 2008 | Estados Unidos | PM sanos:203 PT sanos:767 | RNT Sanos:13.671 | Kínder hasta 5º básico | Cohorte prospectiva | Test estandarizados + evaluación profesores | PT < puntaje lectura en kínder y 1º básico s/diferencia en matemáticas PM < puntaje lectura y matemáticas en todos los cursos > riesgo educación especial Kínder: PM aOR 2,5 (1,4-4,2)* PT aOR 2,1 (1,6-2,9)* 1º básico: PM aOR 2,9 (1,8-4,6)* PT aOR 1,4 (1,04-2)* 3º básico: PM aOR 2,1 (1,3-3,4)* PT aOR 1,2 (0,9-1,6) 5º básico: PM aOR 2 (1,2-3,4)* PT aOR 1,3 (0,95-1,7) |

Continuación **Tabla 2.**

| AUTOR / año | Lugar | Grupo estudio | Grupo control | Edad | Diseño est. | Instrumento | Cognición/ aprendizaje escolar |
|------------------------|-----------------|--|---------------------------------|--------------------------------|------------------------|--|---|
| Talge y cols 2010 | Estados Unidos | PT: 168 | RNT: 168 | 6 años | Cohorte prospectiva | WISC-R CBCL-Reportado por profesores | PT < coeficiente intelectual PT 101,9 vs RNT 100,6* >probabilidad de CI < 85 OR 2,17(1,2-4) aOR 2,35(1,2-4,6) |
| Nomura y cols 2009 | Estados Unidos | PM y PT 33- 36 s:226 | RNT: 1393 | 7 años y 27-33 años | Cohorte prospectiva | WISC Nivel educacional alcanzado en la adultez | PMT < coeficiente intelectual PMT 88,9 vs RNT 93,5* a los 7 años Sin diferencias en el nivel educacional en la adultez, salvo en los PM y PT que se encontraban bajo la línea de la pobreza |
| Peacock y cols 2012 | Inglaterra Avon | PM y PT: 734 | RNT 37-41s: 12 089 | 7 años | Cohorte prospectiva | Evaluaciones escolares estandarizadas | < probabilidad de aprobar las evaluaciones escolares OR 0.6 (0,5-0,8) aOR 0.7 (0,6- 0,9) |
| Odd y cols 2012 | | PM y PT: 741 | RNT 37-42s: 13.102 | 8 a 11 años | | WISC-III Evaluación estandarizada de memoria de trabajo, atención, lectura. Encuesta para conocer necesidad de educación especial | S/ diferencia en coeficiente intelectual PM y PT 106 vs RNT 107 S/ diferencia en memoria PM y PT < puntaje en lectura PM y PT > necesidad educación especial aOR 1,6 (1,2- 2,1) |
| Van Baar y cols 2009 | Holanda | ncPMT: 377 | RNT: 182 | 8 años | Cohorte retrospectiva? | Educación especial WISC - cuestionario SDAH y CBCL Padres/profesores | PMT < coeficiente intelectual PMT 105 vs RNT 108* PMT > probabilidad de educación especial que población gral OR 2,9 |
| Lipkind y cols 2012 | Estados Unidos | PM 2.332 PT 13.207 | RNT: 199.599 | 3° básico | Cohorte retrospectiva | Registros de educación | PM y PT > probabilidad educación especial y menores puntajes en evaluaciones de inglés y aritmética PM OR 1,5(1,3-1,7) PT OR 1,3(1,3-1,4) asociación lineal entre EG y los puntajes de las evaluaciones , entre los 32 y 39 semanas de EG |
| Kirkegaard y cols 2006 | Dinamarca | PM y PT 33 a 36s:169 | 3081 RNT 39-40s | 9 a 11 años | Cohorte prospectiva | Cuestionario para padres y profesores para medir habilidades de lectura dictado y aritmética | > Frecuencia de dificultades en escritura y dictado que desaparecen al ajustar variables. S/ diferencia en aritmética aOR lectura 1,2 (0,6-2,3) aOR dictado 1,6 (0,9-3) aOR aritmética 0,95 (0,3-2,7) |
| Mathiasen y cols 2010 | Dinamarca | PM y PT: 5.232 | 101.146 RNT, 37 a 41 semanas. | Al terminar educación básica | Cohorte prospectiva | Registros nacionales de educación | En PM y PT la probabilidad de completar la educación escolar aumenta 0,5% por semana de EG OR 32s 1,4 (0,97-2) / OR 33s 1,9 (1,5-2,5) OR 34s 1,7 (1,4-2,1) / OR 35s 1,4 (1,1-1,7) OR 36s 1,3 (1,2-1,5) |
| MacKay y cols 2010 | Inglaterra | PM y PT 33-36s: 18.035 | RNT 40s: 130.798 | Al terminar educación escolar | Cohorte retrospectiva | Registros nacionales de Educación | PM y PT > probabilidad educación especial aOR 1.53, 95% CI 1.43-1.63; |
| Elide y cols 2007 | Noruega | PT masculinos : 10.836 | RNT masculinos: 39-41s: 209.191 | Ingreso serv. militar: 18 años | Cohorte | Test de inteligencia estandarizado para la población noruega | PT > riesgo de coeficiente intelectual bajo OR 1,2 (1,15-1,3) aOR 1,06 (1-1,1) |
| Ekeus y cols 2010 | Suecia | PM masculinos 33 a 34s: 1088 PT 35-36 masculinos: 3981 | RNT masculinos 39-41s: 94.821 | 18 a 19 años | Cohorte | Test de inteligencia estandarizado para la población sueca | Menores puntajes en evaluaciones cognitivas en PM y PT |
| Lindström y cols 2007 | | PM y PT 33 a 36 s: 20.370 | RNT 39 a 41s: 450.165 | 23 a 29 años | | Registro de pensiones de discapacidad/empleo/ residencia con los padres /estudiante/salario/imp./ Clasificación de enfermedad CIE9 y CIE10 (ICD-9), (ICD-10) | PMT > riesgo discapacidad aRR 1,9 (1,7-2)* PM y PT < probabilidad educación superior y de empleo remunerado aRR 0,91 (0,89- 0,94)* aRR 0,98 (0,87- 1) |
| Moster y cols 2008 | Noruega | PT: 31,169 | RNT 37-42: 828,227 | 20 a 36 años | Cohorte | Registro e discapacidad | PT > riesgo retraso mental y discapacidad aRR 1,6 (1,4-1,8) aRR 1,4 (1,4-1,5) |
| Dalziel y cols 2007 | Nueva Zelanda | MP 32-25: 126 | RNT: 66 | 31 años | Cohorte prospectiva | WISC Varios instrumentos para medir atención, enfermedad psiquiátrica, Calidad de Vida | Sin diferencia en el coeficiente intelectual PMT 102,7 vs RNT 104,1 |

PT: prematuros tardíos | PM: prematuros moderados | nc: no complicados | EG edad gestacional

Tabla 3. Comparación de estudios que evalúan comportamiento y problemas psicológicos en prematuros moderados y tardíos comparado con niños nacidos a término.

| AUTOR / año | Lugar | Grupo estudio | Grupo control | Edad | Diseño est. | Instrumento | Comport/ problemas psicológicos |
|-----------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--|---|
| Potijk y cols 2012 | Holanda | PMT sanos 32-35: 916 | RNT 38- 41s: 543 | 3,5 a 4 años | Cohorte prospectiva | CBCL | PMT > frecuencia de problemas conductuales OR 1.8 (1.1 - 3.0) |
| Gurka y cols 2010 | Estados Unidos | ncPT: 53 | RNT: 1245 | 4 a 15 años | Cohorte Prospectiva | Woodcock-Johnson Psycho-Educational Battery-Revised CBCL | S/diferencias |
| Talge y cols 2010 | Estados Unidos | PT: 168 | RNT: 168 | 6 años | Cohorte prospectiva | WISC-R CBCL-Reportado por profesores | PT > probabilidad de problemas conductuales aOR internalizantes 2,3 (1,3-4,3)* aOR externalizantes 1,2 (0,7-2,3) aOR atencionales 1,8 (1-3)* |
| Lindström y cols 2011 | Suecia | PMT 33 a36s: 56.650 | RNT 39 a 41s: 813.606 | 6 a 19 años | Cohorte prospectiva | Registro nacional de medicamentos | PMT > probabilidad de usar medicamentos para la atención/concentración PM 33 a 34s: aOR1,6 (1,3-1,9) PT 35 a 36s: aOR 1,4 (1,2-1,5) |
| Peacock y cols 2012 | Inglaterra | PMT: 734 | RNT 37-41s: 12.089 | 7 años | Cohorte prospectiva | Evaluaciones escolares estandarizadas | S/ diferencia en aspectos de salud mental, atención |
| Van Baar y cols 2009 | Holanda | ncPMT: 377 | RNT: 182 | 8 años | Cohorte retrospectiva | Educación especial WISC cuestionario SDAH y CBCL Padres/profesores | PMT > probabilidad de problemas conductuales y SDAH aOR internalizantes 1.8 (1,1-2,9) S/diferencia externalizantes |
| Lindström y cols 2009 | Suecia | PMT 33 a 36 s: 20.370 | RNT 39 a 41s: 450.165 | 23 a 29 años | Cohorte | Registro de pensiones de discapacidad/empleo/residencia con los padres / estudiante/salario/imp./ Clasificación de enfermedad CIE9 y CIE10 (ICD-9), (ICD-10) | PMT>probabilidad de enfermedad psiquiátrica aOR 1,3 (1,2 a 1,4) PMT>probabilidad de adicciones aOR 1,2 (1,1 a 1,3) |
| Moster y cols 2008 | Noruega | PT: 31,169 | RNT 37-42: 828,227 | 20 a 36 años | Cohorte | Registro e discapacidad | PT> riesgo enfermedades psicológicas del desarrollo o comportamiento aRR 1,5 (1,2-1,8)* |
| Dalziel y cols 2007 | Nueva Zelanda | MP 32-25: 126 | RNT: 66 | 31 años | Cohorte prospectiva | WISC Varios instrumentos para medir atención, enfermedad psiquiátrica, Calidad de Vida | S/ diferencia en atención, enfermedad psiquiátrica o calidad de vida |

PT: prematuros tardíos | **PM:** prematuros moderados | **nc:** no complicados | **cPT:** Prematuros tardíos complicados | **EG** edad gestacional
S: semanas | **RR:** riesgo relativo | **aRR:** riesgo relativo ajustado | **OR:** odds ratio | **aOR:** odd ratio ajustado | **DSM:** Desarrollo psicomotor
DAS-II: Differential Ability Scales-2nd Ed

Conclusiones

La evidencia actual indica que la prematuridad moderada y tardía otorga un pequeño riesgo adicional de presentar problemas del desarrollo, aprendizaje y comportamiento, lo que cobra relevancia para la salud pública al considerar la extensa fracción poblacional expuesta a dicha condición. Probablemente el mayor riesgo esté concentrado en un subgrupo como son los gemelares, los de menor peso y los que tuvieron hospitalización en UCIN, especialmente aquellos que presentaron hipoglucemia y en los de mayor vulnerabilidad social.

Considerando que los estudios publicados corresponden a investigaciones retrospectivas o a grandes cohortes poblacionales que no midieron en detalle los antecedentes perinatales, se invita a dar una mirada crítica a la evidencia publicada y diseñar cohortes prospectivas que permitan dar respuesta a las controversias planteadas.

Referencias

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162–72.
2. Demestre X, Raspall F, Martínez-Nadal S, et al. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr (Barc)* 2009;71:291-8.
3. López OP, Bréart G: Trends in gestational age and birth weight in Chile, 1991–2008. A descriptive epidemiological study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012, 12:121.
4. González R, Nien KHK, Vera C, et al. ¿Existe un aumento de los nacimientos en Chile en el período 2000-2009? Análisis de los principales indicadores materno-infantiles de la década. *Rev. Chil. Obstet*. 2011;76(6):404-411
5. Spong CY, Mercer BM, D'alton M, et al. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011; 118:323.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Hospital discharge of the high-risk neonate: proposed guidelines. *Pediatrics* 1998;102:411-7.
7. Raju T, Higgins R, Stark A, et al. Optimizing Care and Outcome for Late-Preterm (Near-Term) Infants: A Summary of the Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118:3 1207-1214
8. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007; 120: 1390–401.
9. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(4):374.
10. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, et al. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114:372.
11. Brown HK, Speechley KN, Macnab J, et al. Neonatal morbidity associated with late preterm and early term birth: the roles of gestational age and biological determinants of preterm birth. *Int. J. Epidemiol*. 2013.
12. McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA, et al. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review. *Pediatrics*. 2011;127(6):1111–24.
13. Vohr B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol*. 2013;40(4):739–51.
14. Poulsen, G, Wolke D, Kurinczuk J. J, et al. Gestational Age and Cognitive Ability in Early Childhood: a Population-based Cohort Study. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 2013; 27(4):371–9.
15. Kerstjens JM, de Winter AF, Bocca-Tjeertes IF, et al. Risk of developmental delay increases exponentially as gestational age of preterm infants decreases: a cohort study at age 4 years. *Dev. Med. Child Neurol*. 2012;54(12):1096–101..
16. Noble, KG, Fifer W. P, Rauh, VA, et al. Academic achievement varies with gestational age among children born at term. *Pediatrics* 2012; 130(2), e257–64.
17. Rose O, Blanco E, Martinez SM, et al. Developmental scores at 1 year with increasing gestational age, 37-41 weeks. *Pediatrics* 2013;131(5):e1475–81.
18. Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics* 2011; 127:e622–9.
19. Hughes A, Greisen G, Arce J-C, Thornton S. Late preterm birth is associated with short-term morbidity but not with adverse neurodevelopmental and physical outcomes at 1 year. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(1):109–12.
20. Romeo DM, Di Stefano A, Conversano M, et al. Neurodevelopmental outcome at 12 and 18 months in late preterm infants. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:503–7.
21. Schonhaut L, Perez M, Schonstedt M, et al. Prematuros moderados y tardíos, un grupo de riesgo de menor desarrollo cognitivo en los primeros años de vida. *Rev Chil Pediatr*. 2012; 83(4):358-365.
22. Morse SB, Zheng H, Tang Y, et al. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:e622–9.

23. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, et al. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr* 2009; 154:169.
24. Marks K, Hix-Small H, Clark K, Newman J. Lowering developmental screening thresholds and raising quality improvement for preterm children. *Pediatrics*. 2009;123(6):1516–23.
25. Kerstjens JM, de Winter AF, Bocca-Tjeertes IF, ten Vergert EMJ, Reijneveld S a, Bos AF. Developmental delay in moderately preterm-born children at school entry. *J Pediatr*. 2011;159(1):92–8.
26. Cserjesi R, Braeckel K Van. Functioning of 7-Year-Old Children Born at 32 to 35 Weeks' Gestational Age. *Pediatrics*. 2012;130(4): e838-46.
27. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, et al. School outcome of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr* 2008; 153: 25-31.
28. Peacock PJ, Henderson J, Odd D, et al. Early school attainment in late-preterm infants. *Arch Dis Child*. 2012;97(2):118–20.
29. Lipkind HS, Slopen ME, Pfeiffer MR, et al. School-age outcomes of late preterm infants in New York City. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(3):222.e1–6.
30. MacKay DF, Smith GCS, Dobbie R, et al. Gestational age at delivery and special educational need: retrospective cohort study of 407,503 school children. *PLoS Med*. 2010;7(6):e1000289.
31. Kirkegaard I, Obel C, Hedegaard M, et al. Gestational age and birth weight in relation to school performance of 10-year-old children: a follow-up study of children born after 32 completed weeks. *Pediatrics*. 2006;118(4):1600–6.
32. Talge NM, Holzman C, Wang J, et al. Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics* 2010;126(6):1124–31.
33. Nomura Y, Halperin JM, Newcorn JH, et al. The risk for impaired learning-related abilities in childhood and educational attainment among adults born near-term. *J Pediatr Psychol*. 2009;34(4):406–18.
34. Odd DE, Emond A, Whitelaw A. Long-term cognitive outcomes of infants born moderately and late preterm. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(8):704–9.
35. Van Baar AL, Vermaas J, Knots E, et al. Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2009; 124(1):251–257.
36. Potijk MR, De Winter AF, Bos AF, et al. Higher rates of behavioral and emotional problems at preschool
37. age in children born moderately preterm. *Archives of disease in childhood* 2012; 97(2), 112–7.
38. Lindström K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics* 2011;127(5):858–65.
39. Eide MG, Oyen N, Skjaerven R, et al. Associations of birth size, gestational age, and adult size with intellectual performance: evidence from a cohort of Norwegian men. *Pediatr Res*. 2007;62(5):636–42.
40. Ekeus C, Lindström K, Lindblad F, et al. Preterm birth, social disadvantage and cognitive competence in Swedish 18- to 19-year-old men. *Pediatrics* 2010;125(1):e67–73
41. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008; 359:262.
42. Lindström K, Lindblad F, Hjern A. Psychiatric morbidity in adolescents and young adults born preterm: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2009;123(1):e47–53
43. Lindström K, Winblad B, Haglund B, et al. Preterm infants as young adults: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2007;120(1):70–7.
44. Mathiasen R, Hansen BM, Andersen A-MNN, et al. Gestational age and basic school achievements: a national follow-up study in Denmark. *Pediatrics* 2010;126(6):e1553–61.
45. Dalziel S, Lim V, Lambert A, et al. Psychological functioning and health-related quality of life in adulthood after preterm birth. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2007, 49: 597–602.
46. Gurka M, LoCasale-Crouch J, Blackman JA. Long-term

- cognition, achievement, socioemotional, and behavioral development of healthy late-preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(6):525-532.
47. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol* 2006; 30:81-8.
48. Kapellou O, Counsell SJ, Kennea N, et al. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med.* 2006;3(8):e265.
49. Soria-Pastor S, Padilla N, Zubiaurre-Elorza L, et al. Decreased regional brain volume and cognitive impairment in preterm children at low risk. *Pediatrics* 2009;124(6):e1161-70. doi:10.1542/peds.2009-0244.
50. Billiards SS, Pierson CR, Haynes RL, et al. Is the late preterm infant more vulnerable to gray matter injury than the term infant? *Clin Perinatol* 2006;33:915-33.
51. Kerstjens, J. M., Bocca-Tjeertes, I. F., De Winter, A. F., et al. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics* 2012; 130(2), e265-72.
52. Kugelman A, Colin A. Late Preterm Infants : Near Term But Still in a Critical Developmental Time Period, *Pediatrics* 2013;132 (4);741-51.
53. Baron I S, Erickson K, Ahronovich M, et al. Cognitive deficit in preschoolers born late-preterm. *Early Human Development* 87 (2011) 115-119.
54. Huddy CL, Johnson a, Hope PL. Educational and behavioral problems in babies of 32-35 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;85(1):F23-8.
55. McGowan J.E, Alderdice FA, Doran J, et al. Impact of neonatal intensive care on late preterm infants: developmental outcomes at 3 years. *Pediatrics* 2012;130(5), e1105-12.
56. Kerstjens JM, De Winter AF, Sollie KM, et al. Maternal and Pregnancy-Related Factors Associated With Developmental Delay. *Obstet Gynecol* 2013;121:727-33.
57. Martell M, Burgueño M, Arbón G, et al. Asociación entre morbilidad neonatal y desarrollo en pretérminos a la edad escolar. *Archivos de Pediatría del Uruguay:* 2007; 78(2): 99-109.
58. Brandon DH, Tully KP, Silva SG, et al. Emotional responses of mothers of late- preterm and term infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2011;40(6):719-31.
59. Podestá LL, Alarcón AM, Muñoz S, et al. Alteración del desarrollo psicomotor en hijos de mujeres con depresión posparto de la ciudad de Valdivia-Chile. *Rev Méd Chile* 2013;141(4):464-470.

Artículo de revisión

¿Cuándo sospechar un cáncer hereditario de mama?

Sonia Margarit

Consejera Genética, Centro de Genética y Genómica,
Facultad de Medicina Clínica Alemana – Universidad del Desarrollo

Dra. Gabriela Repetto

Médico Genetista, Directora del Centro de Genética Humana,
Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo
Genetista Clínico, Clínica Alemana y Hospital Padre Hurtado
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Dr. Fernando Cádiz

Centro de la Mama
Departamento Ginecología y Obstetricia
Unidad de Patología Mamaria Hospital Padre Hurtado
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: sonia.margarit@gmail.com

Resumen

Es frecuente que los pacientes con antecedentes personales y familiares de cáncer tengan ansiedad y requieran información sobre sus riesgos de presentar un cáncer hereditario. Frente a la creciente demanda de información, resulta cada vez más desafiante informar a los pacientes sobre la posibilidad de un síndrome de cáncer hereditario, realizar la evaluación de riesgos, discutir opciones de estudios genéticos y opciones de tratamiento adecuados. Estos pacientes pueden beneficiarse de una derivación a un programa de alto riesgo genético, para considerar estudios genéticos, opciones de seguimiento y manejo médico de alto riesgo.

El propósito de este artículo es destacar el rol crítico que juegan los profesionales de la salud, en la identificación de pacientes en riesgo de enfermedades hereditarias con énfasis en cáncer de mama y señalar los beneficios del asesoramiento genético.

Abstract

Often patients with a family and personal history of cancer have anxiety and need information about their risk for hereditary cancer. Facing the growing demand for information, it is increasingly challenging to inform patients about the possibility of a hereditary cancer syndrome, conduct risk assessment, and discuss options of genetic testing and appropriate treatment. These patients may benefit from a referral to a high-risk genetics program in order to consider options of genetic testing, high-risk surveillance and medical management.

The purpose of this article is to highlight the critical role played by health professionals in identifying patients at high risk for hereditary diseases, focused on breast cancer, and to underline the benefits of genetic counseling.

Introducción

La presente revisión, que nos da una visión actualizada del enfoque genético-clínico del cáncer hereditario, especialmente de mama, quisiera iniciarla con una pregunta clínica.

¿Por qué es importante identificar a los pacientes con cáncer hereditario, y derivar a una consulta genética?¹

Alrededor del 10% de todos los cánceres son resultado de una condición de herencia genética mendeliana de alta penetrancia.

La edad media de inicio de síntomas de cáncer hereditario es mucho más precoz (< 50 años) en comparación con los cánceres esporádicos.

Existe mayor probabilidad de enfermedad multifocal.

Existe un mayor riesgo de segundos cánceres primarios y un mayor riesgo de otros tipos de tumores malignos.

Los portadores sanos de una mutación poseen un alto riesgo hereditario de desarrollar el cáncer y existe un 50% de probabilidades de que lo hereden los parientes cercanos (hijos, padres, hermanos).

Para los pacientes con riesgo hereditario existen medidas preventivas y de reducción de riesgo a desarrollar cáncer.

La forma como se enfrentan estos pacientes, obedece a una metodología que es necesario seguir para obtener los mejores resultados y decidir conductas de acuerdo a la información obtenida tanto de la historia como de tests genéticos.

Escenario

Una paciente de 56 años se presenta en la consulta para su chequeo físico anual y reporta antecedente familiar de su hermana con diagnóstico de cáncer de mama a los 50 años y una tía paterna fallecida de cáncer de ovario a los 62 años. La paciente desea conocer además si sus hijas deberían comenzar la vigilancia para el cáncer de mama.

¿Cuáles son los pasos a seguir?

1. ¿Se considera adecuado una consulta de asesoramiento genético?

La recolección de antecedentes personales y familiares de los pacientes ayuda a determinar si está indicada una evaluación más detallada del riesgo hereditario. La información relevante a considerar para la detección de un síndrome hereditario, se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1. ¿Qué información es relevante considerar para la detección de un síndrome de cáncer hereditario?

- Edad precoz de diagnóstico (antes de los 50-45 años).
- Tipos de cáncer
- Parientes directos afectados con cáncer (primer, segundo, tercer grado) de la misma rama familiar (materna o paterna)
- Diagnóstico de 2 cánceres primarios en el mismo individuo (ej: mama y ovario; colon y endometrio).
- Cáncer diagnosticado en el sexo menos común (cáncer de mama en un pariente hombre)
- Grupo Étnico de Alto Riesgo (Askenazi)

2. ¿Se cumplen criterios de alto riesgo hereditario?

La Red Nacional de Cáncer de Estados Unidos (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)² ha establecido criterios de alto riesgo detallados en la Tabla 2. Estos criterios asisten en la identificación y derivación a la consulta de asesoramiento genético de pacientes con mayor riesgo de síndromes hereditarios de cáncer de mama.

La paciente descrita en el escenario, cumple con criterios de alto riesgo hereditario que incluyen:

- Diagnóstico de cáncer de mama en su hermana a los 50 años (pariente de primer grado).
- Diagnóstico de cáncer de ovario en su tía paterna (pariente de segundo grado).

Esta paciente se beneficiaría de conocer cuáles son sus riesgos de desarrollar cáncer de mama, si amerita o no un estudio genético sobre la base de sus riesgos y si sus hijas deben realizar un seguimiento de alta vigilancia. Por lo tanto, la derivación a la consulta de asesoramiento genético es apropiada.

Nota: los antecedentes familiares maternos y paternos son igualmente importantes.

Tabla 2. NCCN criterios de alto riesgo para síndrome hereditario de cáncer de mama y/u ovario²**Individuo con cáncer, con uno o más de los siguientes antecedentes:**

- Edad de diagnóstico precoz de cáncer de mama (≤ 50 años)
- Tumor triple negativo (RE-negativo, RP-negativo, HER2-negativo) de cáncer de mama.
- Dos cánceres de mama primarios en el mismo individuo.
- Cáncer de mama a cualquier edad y además:
 - ≥ 1 pariente directo con cáncer de mama ≤ 50 años
 - ≥ 1 pariente directo con cáncer de ovario a cualquier edad
 - ≥ 2 parientes directos con cáncer de mama a cualquier edad

≥ 1 pariente del mismo lado de la familia, con combinación de cáncer de mama y ≥ 1 de los siguientes (especialmente de edad de diagnóstico precoz): cáncer de páncreas, cáncer de próstata agresivo (escala de Gleason ≥ 7); sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumor cerebral, cáncer de endometrio, leucemia/linfoma; cáncer de tiroides, manifestaciones dermatológicas y/o macrocefalia, pólipos hamartomatosos del tracto digestivo, cáncer gástrico difuso).

- Diagnóstico de cáncer de ovario.
- Diagnóstico de cáncer de mama en un pariente varón.
- Mutación familiar conocida en un gen de predisposición de cáncer hereditario.

Individuo sano con una historia familiar de uno o más de los siguientes antecedentes:

- Mutación familiar conocida en un gen de predisposición de cáncer hereditario.
- ≥ 2 cánceres de mama primarios en un mismo individuo
- ≥ 2 individuos con cáncer de mama primarios en el mismo lado de la familia (materno o paterno).
- Parientes de primer o segundo grado con diagnóstico de cáncer de mama ≤ 45 años.
- ≥ 1 pariente del mismo lado de la familia, con combinación de cáncer de mama y ≥ 1 de los siguientes (especialmente de edad de diagnóstico precoz): cáncer de páncreas, cáncer de próstata agresivo (escala de Gleason ≥ 7); sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumor cerebral, cáncer de endometrio, leucemia/linfoma; cáncer de tiroides,

manifestaciones dermatológicas y/o macrocefalia, pólipos hamartomatosos del tracto digestivo, cáncer gástrico difuso).

- Diagnóstico de cáncer de mama en un pariente varón.

Adaptado de las Guías de Práctica Clínica de NCCN en Oncología para Evaluación de Alto Riesgo Genético/Familiar: Mama y Ovario V.1.2014.

3. La paciente del escenario descrito, es derivada a una consulta de asesoramiento genético.**¿En qué consiste una consulta de asesoramiento genético en cáncer?**

El asesoramiento genético en cáncer hereditario, es el proceso de identificación y asesoramiento de individuos en situación de riesgo para el cáncer familiar o hereditario. De esta manera, puede asistir en el desarrollo de un plan de manejo donde se ofrecen estudios genéticos adecuados para la confirmación de un síndrome hereditario, opciones de prevención y reducción de riesgos, y el apoyo ante reacciones psico-emocionales que ocurren para individuos y familiares que están en mayor riesgo de desarrollar cáncer.³

Durante el asesoramiento genético se realiza la recolección detallada de la genealogía, que junto con la historia médica personal del paciente permite determinar si los antecedentes concuerdan con un cáncer esporádico, familiar o hereditario.

El 70-80% de los casos de cáncer de mama corresponden a las formas esporádicas. El desarrollo del cáncer esporádico de mama se puede atribuir principalmente a causas no hereditarias, como los factores de riesgo ambientales y personales. En general, las formas esporádicas de cáncer se producen a edades más avanzadas, sin un patrón de herencia en particular y con una ocurrencia en la familia comparable a la de la población general.

Los cánceres de mama familiares representan el 15% a 20% de los casos. Aquí, los individuos que desarrollan cáncer de mama tienen varios miembros de la familia que también se ven afectados, pero sin un patrón de herencia obvia, y la edad de inicio es similar a la de la población general.

Los síndromes de predisposición al cáncer hereditario de

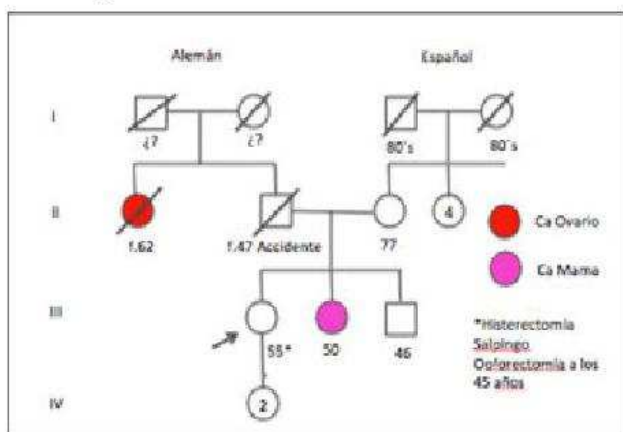
mama representan aproximadamente el 5% al 10% de los casos de cáncer. Estos son causados por una mutación en la línea germinal de un gen altamente penetrante, que aumenta considerablemente el riesgo de enfermedades malignas de cáncer de mama y de cáncer en otros tejidos. Estas condiciones se heredan de manera autosómica dominante, siendo la edad de inicio mucho más precoz que la edad promedio de aparición en la población general. Los síndromes hereditarios que predisponen a un alto riesgo para desarrollar cáncer de mama se señalan en la Tabla 3 (4,5).

I. Recolección de Antecedentes y Evaluación de Riesgos

Regresando a la paciente del escenario clínico propuesto, no posee antecedentes personales de cáncer u otros antecedentes mórbidos con excepción de una histerectomía y salpingo-ooforectomía por miomas y quistes ováricos a los 45 años.

Los antecedentes familiares revelan que el padre de la paciente falleció en un accidente automovilístico a los 47 años, y además de su hermana afectada con cáncer de mama a los 50, tiene un hermano varón de 46 años sin antecedentes de cáncer. La familia por el lado paterno es pequeña, existe poca información siendo una única tía paterna fallecida a los 62 años de cáncer de ovario.

Genealogía:



De acuerdo a la evaluación de los antecedentes, se cumplen los siguientes criterios de alto riesgo de cáncer hereditario de mama y ovario:

- Cáncer de mama en un pariente de 1er grado a los 50 años (hermana)
- Cáncer de ovario en un pariente de 2do grado a cualquier

edad (tía paterna)

Además, el antecedente personal de cirugías que pueden prevenir el desarrollo de cáncer de mama y ovario (histerectomía y salpingo-ooforectomía) y las limitaciones de los antecedentes familiares por el lado paterno (padre fallecido a edad precoz, familia pequeña), aumentan la sospecha de cáncer hereditario por el lado paterno.

Durante el asesoramiento se realiza además la evaluación de riesgo utilizando el modelo de cálculo estadístico BRCApro⁶ que estima una probabilidad de ser portadora de una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2 basándose en los antecedentes personales y familiares. El modelo otorga un riesgo de 23% de ser portadora de una mutación en algún gen BRCA.

II. Asesoramiento Pre-Test

En vista de que se cumplen los criterios de alto riesgo, se otorga el asesoramiento genético pre-test, que consiste tanto en la discusión de los beneficios y limitaciones del estudio genético de BRCA 1 y BRCA 2, como también de las implicancias de recibir un resultado positivo, negativo y de variante incierta.

Se determina que para la paciente del escenario clínico, el estudio genético debe ofrecerse primero a su hermana afectada con cáncer de mama. Se le explica a la paciente que se recomienda el estudio genético en un pariente cercano afectado que posee un riesgo más elevado de poseer una mutación. El resultado más informativo para las familias con cáncer de mama se obtiene del pariente que posee el mayor riesgo, que es el que está afectado con cáncer y con una edad de diagnóstico más temprano.

Si la hermana afectada no desea obtener asesoramiento y el estudio genético, la paciente puede optar a hacerlo siempre y cuando comprenda que el obtener un resultado negativo sería no-informativo. La paciente continúa estando en un riesgo más elevado por sus antecedentes familiares y requerirá de medidas de prevención personalizadas de acuerdo a esos antecedentes.

Pacientes sanas que obtienen resultados de estudios genéticos no informativos, pueden obtener evaluación de riesgos utilizando modelos de cálculo estadísticos (Gail, Claus, Tyrer-Cuzick)^(7,8,9) que pueden estimar la probabilidad de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida. Si el riesgo es mayor al 20%, se pueden ofrecer medidas de vigilancia personalizadas

que deberán ser discutidas con su médico tratante. Las guías prácticas de la Sociedad de Cáncer Americana, recomiendan vigilancia con resonancia magnética y mamografía anual a pacientes que poseen un riesgo mayor del 20% de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida⁽¹⁰⁾.

¿Cuáles son los beneficios del estudio genético?

El estudio genético para un síndrome de cáncer hereditario, puede beneficiar tanto al paciente como a los familiares en riesgo. El recibir un resultado positivo ofrece medidas de prevención y opciones de manejo que involucran a un equipo multidisciplinario para aminorar los riesgos. Existen guías prácticas⁽¹¹⁾ para el manejo de cada uno de estos síndromes, de manera de prevenir la morbilidad y posiblemente mortalidad de estos cánceres a futuro. Para los pacientes que poseen un síndrome de cáncer hereditario, existen opciones que incluyen una vigilancia y monitoreo más frecuentes y opciones de cirugías de reducción de riesgo y tratamiento médico preventivo.

Por otro lado, la identificación de una mutación en un miembro de la familia, permite que los parientes sanos en riesgo aprovechen esta información y puedan optar por el asesoramiento y estudios genéticos predictivos. En el caso de obtener un resultado positivo para la mutación familiar, también poseen opciones de tomar medidas de prevención y manejo del alto riesgo hereditario. En el caso de obtener un resultado negativo para la mutación familiar ya identificada, pueden sentirse aliviados al conocer que su riesgo de desarrollar cáncer no es mayor y pueden continuar con las

medidas de prevención de la población general.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica⁽¹⁰⁾ recomienda asesoramiento genético y estudio genético, cuando se reúnen las siguientes condiciones:

- Existen antecedentes personales y familiares que sugieren una alta susceptibilidad genética de cáncer.
- El estudio genético puede ser interpretado adecuadamente.
- Los resultados asistirán en el diagnóstico e influenciarán el manejo médico o quirúrgico de pacientes o familiares en riesgo de cáncer.

Las guías prácticas profesionales también recomiendan que el estudio genético se realice únicamente con asesoramiento genético antes y después del estudio^(2,3,11).

Existe la idea errónea de la existencia de un solo gen para un determinado tipo de cáncer hereditario y de una sola prueba genética para cada uno de estos cánceres. En realidad existen muchos genes de alta predisposición, de alta penetrancia, que se asocian a un mayor riesgo de cáncer de mama. Los síndromes que se resumen en la Tabla 3^(1,3,5-6) son parte del diagnóstico diferencial. La recopilación detallada de los antecedentes personales y familiares, validados durante la evaluación de asesoramiento genético, asegura que el síndrome hereditario más apropiado se investigue correctamente dentro de una familia.

Tabla 3. Síndromes hereditarios que predisponen alto riesgo de desarrollar cáncer de mama.

| Síndrome | Prevalencia | Cáncer Asociado Riesgo por vida(%) ^a | Genes |
|--|--|--|---------------------|
| Cáncer Hereditario de Mama y/u Ovario | 1:400 – 1:800 1:40 (Judío Askenazí) | Mama (56%– 87%) Ovario (27% – 44%) Próstata (20%) Páncreas (7%) Colon Melanoma | BRCA1, BRCA2 |
| Li-Fraumeni | Se desconoce Poco común | Mama Sarcoma Leucemia Linfoma Melanoma Colorrectal Páncreas Adrenocortical Cerebro | P53 |

Continuación Tabla 3. Síndromes hereditarios que predisponen alto riesgo de desarrollar cáncer de mama.

| | | | |
|---|----------------------------|---|--------------|
| Cowden | 1:250.000 | Mama (85%) Tiroides (35%) Renal (34%) Endometrio (28%) Colorrectal (9%) Melanoma (6%) | PTEN |
| Cáncer Gástrico Difuso Hereditario | Se desconoce Poco común | Gástrico Difuso (85%) Mama (65%) Lobulillar | CDH1 |
| Peutz-Jeghers | 1:25.000-1:280.000 | Intestino Delgado (57%) Colorrectal o Gástrico Mama (45%) Ovario, Uterino o cervical (18%) Páncreas (11%) | STK11 |

a: hasta los 70-80 años aproximadamente.

¿Qué otros beneficios otorga el asesoramiento y estudio genético?

El asesoramiento genético en cáncer hereditario también ayuda a los pacientes y familiares a anticipar y a adaptarse al impacto psicológico y emocional que puede ocurrir cuando se evalúa el riesgo de cáncer: por ejemplo, reacciones al miedo de desarrollar cáncer y la muerte; sentimientos de culpa de un padre por transmitir una predisposición genética a sus hijos, como también las emociones que pueden experimentar aquellos familiares que obtienen un resultado negativo conocida como "culpabilidad del sobreviviente".

Los asesores genéticos están capacitados para reconocer qué pacientes son los que pueden beneficiarse de una evaluación psicológica adicional. El asesor genético puede explorar las posibles reacciones psicológicas de obtener resultados de un estudio genético para un síndrome de cáncer hereditario y considerar derivar al paciente al psicólogo, terapeuta o trabajador social si es necesario.³

¿Cuáles son los posibles riesgos del estudio genético?

Es común que los pacientes tengan preguntas acerca de si su seguro de salud cubrirá el costo del estudio genético y preocupaciones sobre riesgos de discriminación de acuerdo a los resultados. Generalmente, el costo de estudios genéticos lo paga cada paciente. A diferencia de países desarrollados, en Chile no existe hasta el momento cobertura para estudios genéticos de predisposición de cáncer hereditario y tampoco existen leyes que protejan la información genética de predisposición hereditaria.

Si se considera apropiado ofrecer el estudio genético, durante la consulta de asesoramiento se recomienda la mantención de confidencialidad y se describe el estudio genético indicado y los laboratorios que ofrecen los estudios, detallando costos, envío, ventajas y desventajas de cada uno.

Los resultados de los estudios genéticos demoran aproximadamente entre 2-3 semanas y son de propiedad del paciente. Solamente el/la paciente tiene el derecho de compartir esta información con las personas que considere apropiadas. Siempre se recomienda compartir la información con el médico tratante, para establecer un plan de prevención y manejo adecuado al riesgo y con los parientes directos en riesgo que pueden beneficiarse de dicha información.

Debido a que la consulta de asesoramiento genético en cáncer suele durar una hora a hora y media, el consejero tiene tiempo suficiente para discutir estos temas y cualquier otra preocupación que podrían impedir que un paciente se realice un estudio genético.

Conclusión

Los profesionales de la salud, cumplen un rol crucial en la identificación de pacientes de mayor predisposición de cáncer hereditario o con antecedentes familiares con sospecha de cáncer familiar. La derivación a un programa de alto riesgo hereditario, beneficia a los pacientes para obtener información sobre sus riesgos, opciones de estudio genético y manejo médico adecuado. El asesoramiento

genético tiene como propósito educar a los pacientes para la toma de decisiones informadas y la mejor adaptación de esta información a su situación particular.

Referencias

1. Smith M, Mester J, Eng C. How to spot heritable breast cancer: A primary care physician's guide. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2014; 81:31-40.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice Guidelines in Oncology. Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian (versión 1.2014). <http://www.nccn.org>. Extraído Marzo 3, 2014.
3. Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, et al; National Society of Genetic Counselors. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2004; 13:83-114.
4. Lindor N, McMaster M, Lindor C, Greene M. Concise Handbook of Familial Cancer Susceptibility Syndromes Second Edition. *J Nat Cancer Inst Monographs* 2008; 38:1-93.
5. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62:676-689.
6. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast-cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998; 62(1): 145-158.
7. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-1886.
8. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996; 77: 2318-24.
9. Tyrer JP, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Statist. Med* 2004; 23:111- 1130.
10. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21:2397-2406.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer risk reduction (version 1.2013). <http://www.nccn.org>. Extraído Marzo 25, 2014.

Artículo de revisión

Comentario respecto a estudios para evaluar intolerancia a la lactosa

Dr. Daniel Cisternas

Jefe Laboratorio de pruebas digestivas funcionales

Departamento Medicina Interna

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,

Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: dcisternasc@alemana.cl

Introducción

La lactosa requiere ser hidrolizada por la enzima lactasa para ser absorbida (como glucosa y galactosa). En todos los mamíferos la actividad de la enzima lactasa disminuye tras el destete, determinando una importante disminución en la capacidad de absorción de lactosa. Entonces, la no persistencia de lactasa es la condición natural (Wild type) de los seres humanos.

Se han descrito varios polimorfismos de nucleótido único (SNPs) que modifican la tendencia espontánea del gen de la lactasa a perder su expresión a lo largo de la vida. Las mutaciones del intrón 13 son por mucho las más frecuentemente encontradas en Europa y el mundo^{1,2}, incluyendo Chile³. En esta ubicación, el alelo C se asocia a pérdida de la actividad de lactasa y el alelo T a su persistencia. El estudio genético disponible detecta los genotipos homocigoto C/C_13910 (cuya presencia se denomina no-persistencia de lactasa) y C/T y T/T_13910 (persistencia de lactasa). Se estima que alrededor del 70% de la población mundial⁴ y alrededor del 60% de la población chilena³ presenta no-persistencia de lactasa. Se ha demostrado una buena correlación entre el genotipo y la actividad de lactasa medida directamente en la mucosa duodenal⁵.

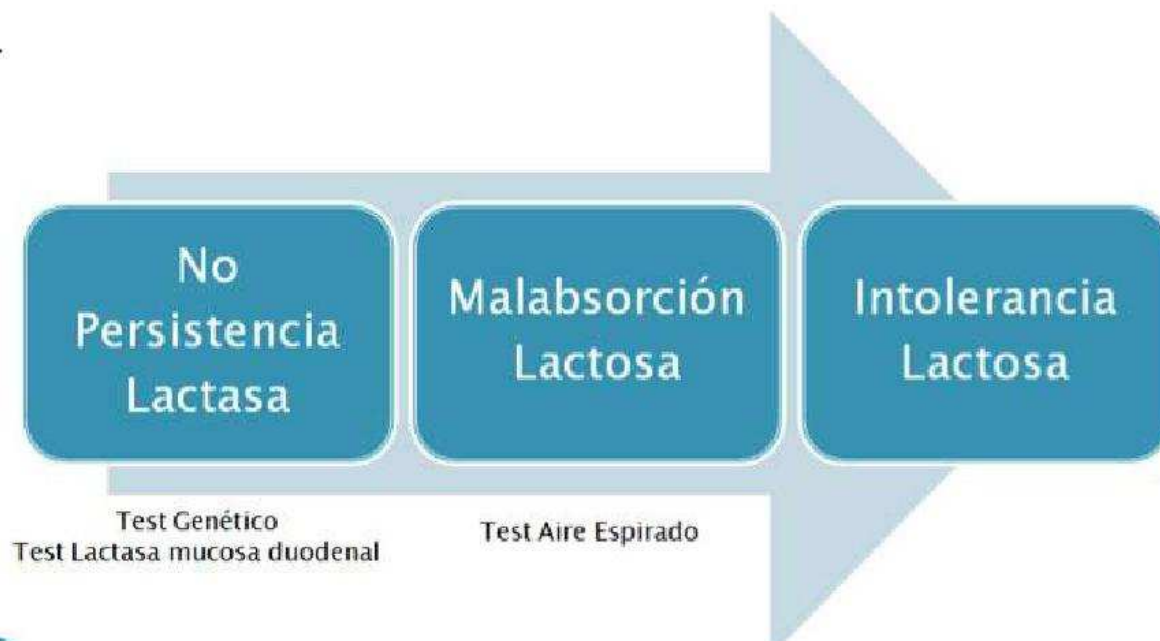
La capacidad de absorción de lactosa se puede medir a

través del test de aire espirado, que detecta elevaciones de los niveles de Hidrógeno y/o Metano, que se producen si es que la lactosa no fue absorbida y tomó contacto con las bacterias colónicas.

Si bien es uno de sus principales determinantes, las mutaciones del gen de la lactasa no son la única variable que explica la capacidad de absorción de lactosa. Se ha descrito que la carga de lactosa, el pH, temperatura⁶, presencia o no de otras sustancias en el intestino⁷, así como alteraciones de la mucosa intestinal (enfermedad celíaca, infecciones, entre otras), son capaces de modular la absorción de lactosa de forma independiente del genotipo. Así, se ha demostrado que individuos con polimorfismos asociados a persistencia de lactasa (como C/T y T/T_13910) pueden no absorber bien lactosa en ciertas condiciones^{8,9}. Por otro lado, se ha sugerido que bastaría cerca del 50% de la actividad de lactasa para absorber adecuadamente cargas importantes de lactosa¹⁰.

En consecuencia, los estudios genéticos (que permiten diagnosticar la no persistencia de lactasa) y el test de aire espirado (que permite diagnosticar malabsorción de lactosa), miden aspectos diferentes de la secuencia fisiopatológica que pretende explicar los síntomas de los pacientes¹¹ (Figura 1), siendo complementarios.

Figura 1.



Dr. Daniel Cisternas

El Dr. Daniel Cisternas Camus se incorporó recientemente al Departamento de Medicina Interna de Clínica Alemana, como jefe del laboratorio de pruebas digestivas funcionales.

El Dr. Cisternas es gastroenterólogo y especialista en enfermedades digestivas funcionales y motoras del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, España.

Referencias

1. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002;30:233-7.

2. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet* 2007;39:31-40.

3. Morales E, Azocar L, Maul X, et al. The European lactase persistence genotype determines the lactase persistence state and correlates with gastrointestinal symptoms in the Hispanic and Amerindian Chilean population: a case-control and population-based study. *BMJ Open* 2011;1:e000125.

4. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice--myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:93-103.

5. Kuokkanen M, Myllyniemi M, Vauhkonen M, et al. A biopsy-based quick test in the diagnosis of duodenal hypolactasia in upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 2006;38:708-12.
 6. Sun WM, Houghton LA, Read NW, et al. Effect of meal temperature on gastric emptying of liquids in man. *Gut* 1988;29:302-5.
 7. Solomons NW, Guerrero AM, Torun B. Dietary manipulation of postprandial colonic lactose fermentation: II. Addition of exogenous, microbial beta-galactosidases at mealtime. *Am J Clin Nutr* 1985;41:209-21.
 8. Gugatschka M, Dobnig H, Fahrleitner-Pammer A, et al. Molecularly-defined lactose malabsorption, milk consumption and anthropometric differences in adult males. *QJM* 2005;98:857-63.
 9. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* 2005;81:167-73.
 10. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* 2003;37:197-219.
 11. Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, et al. Lactose intolerance and health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2010:1-410.
-



Caso Radiológico

Perforación gástrica secundaria a Tricobezoar

Dr. Jaime Verdugo

Residente de Radiología, Facultad de Medicina Clínica Alemana
Universidad del Desarrollo, Hospital Padre Hurtado
Unidad de Imagenología, Hospital Padre Hurtado

Dr. Giancarlo Schiappacasse

Departamento de Imágenes
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Dr. Pablo Soffia

Departamento de Imágenes
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: jaiverbo@gmail.com

Introducción

Los bezoares se desarrollan por la ingesta de elementos extraños que resultan indigeribles y que se acumulan paulatina y progresivamente en el tracto gastrointestinal⁽¹⁾, siendo más frecuente dentro del estómago dando cuenta esta ubicación de hasta un 90% de los casos^(2,3).

La palabra "bezoar" proviene del árabe badzehr, del persa panzehr y del hebreo beluzaar, que en estos tres idiomas significa antídoto, dado que en la antigüedad a los bezoares extraídos de las presas de caza, se les atribuía poderes curativos⁽¹⁾.

Es una patología de baja prevalencia, descrita en menos del 1% de los pacientes que se realizan una endoscopia digestiva alta por otra causa. Se asocian a cirugía gástrica y a trastornos motores gástricos, pero pueden presentarse también en estómagos normales^(4,5).

Los bezoares se clasifican sobre la base del material del cual se han originado, pudiendo dividirlos en cinco grupos⁽⁶⁾:

- Fitobezoar: compuesto por fibras vegetales de frutas y vegetales como celulosa y taninos, es el más frecuente de los bezoares.

- Tricobezoar: compuesto por pelos ingeridos, ocurre en pacientes mujeres jóvenes con tricotofagia y tricolilomania. Cuando este tipo de bezoares poseen una extensión hacia el duodeno e intestino delgado se conoce como el "síndrome de Rapunzel". Además de la ingesta de pelos, se asocian otros factores en su formación, entre otros, la longitud del cabello, cantidad de cabello, disminución del peristaltismo, alteraciones de la mucosa gástrica y secreción ácida y contenido de grasa en la dieta que demore el vaciamiento gástrico.
- Farmacobezoar: compuesto por restos de medicamentos ingeridos, generalmente con cubiertas enterales. Algunos ejemplos de estos fármacos son formulaciones de liberación prolongada de Nifedipino, teofilina, aspirina con cubierta entérica y sucralfato^(7,8).
- Lactobezoar: se presentan exclusivamente en niños⁽⁹⁾.
- Bezoares de cuerpos extraños: son aquellos formados por elementos extraños que se acumulan en el estómago (ejemplo metales⁽¹⁰⁾).

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con esta patología, pueden permanecer asintomáticos por muchos años y desarrollar síntomas insidiosos. Los síntomas más frecuentes incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, sensación de saciedad



Figura 1: Rx de abdomen simple que demuestra un desplazamiento caudal del colon transverso secundario a una gran masa supracólica.

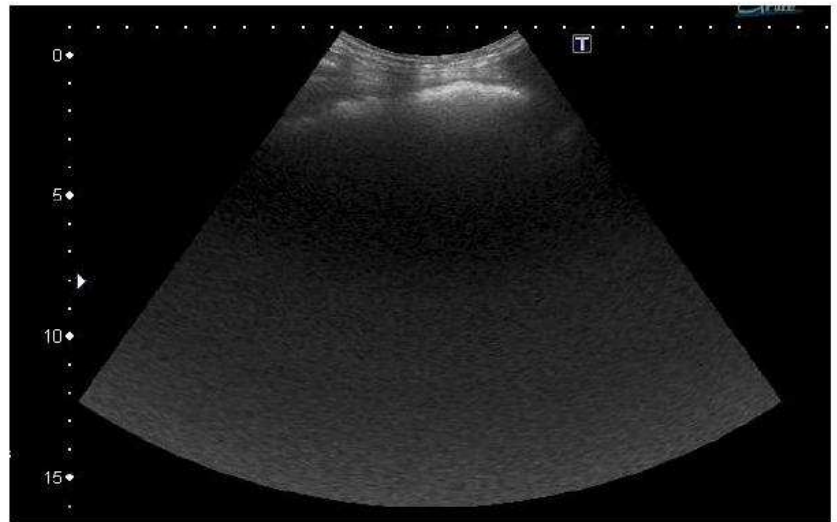


Figura 2: Imagen de ecografía que demuestra una masa hipoeocogénica que proyecta sombra acústica posterior.

precoz, anorexia y baja de peso. Es difícil distinguir los síntomas antes descritos, de aquellos causados por alguna condición predisponente como por ejemplo los síndromes post-gastrectomía y gastroparesia, entre otros. Hasta un 20% de los pacientes puede continuar con sintomatología pese a haber sido removido el bezoar^(9,3).

La hemorragia digestiva alta es una presentación común, debido a que hay una gran asociación con úlceras gástricas, especialmente en pacientes que hayan requerido cirugía. Las úlceras pueden ser explicadas por enfermedad péptica o úlceras por presión debido al tamaño del bezoar. Pese a que éstos pueden alcanzar grandes tamaños, la obstrucción al vaciamiento gástrico es una presentación poco común⁽¹⁾.

Los bezoares también pueden asociarse a una variedad de otras complicaciones intestinales, entre las que se incluyen perforación intestinal, peritonitis, enteropatía perdedora de proteínas, esteatorrea, pancreatitis, invaginación, disfagia, ictericia obstructiva, apendicitis, constipación y neumatosis intestinal⁽⁴⁾.

El examen físico usualmente no presenta hallazgos positivos, aunque en ocasiones se describe la palpación de una masa epigástrica pétreo. En aquellas pacientes con una tricotilomanía de base, pueden observarse zonas de alopecia parcheada.

Diagnóstico

Los bezoares usualmente son diagnosticados como un

hallazgo incidental en pacientes con síntomas inespecíficos. Para esto, puede ser de utilidad la radiografía simple o las técnicas de doble contraste, ecografía o tomografía computada. Con estas técnicas se puede observar una imagen heterogénea que ocupa el lumen del estómago o defectos de llenado en aquellas técnicas de doble contraste⁽¹¹⁾.

Una característica radiológica de los fitobezoares es que éstos generalmente son impermeables al bario, mientras que los tricobezoares tienden a absorberlo observándose como una masa heterogénea en las técnicas fluoroscópicas⁽¹¹⁾. Actualmente, el gold estándar para el diagnóstico es la endoscopia digestiva alta, ya que provee una visualización directa de la masa, permite obtener muestras y realizar la intervención terapéutica en el mismo acto. La toma de muestras es importante para el análisis, ya que puede ser muy difícil determinar la composición basado sólo en la apariencia macroscópica.

Tratamiento

El tratamiento para los bezoares debe ser determinado para cada paciente, dependiendo de la composición de la masa y de los procesos fisiopatológicos subyacentes. Los tratamientos disponibles actualmente incluyen la disolución química, extracción endoscópica y cirugía. Los fitobezoares son susceptibles de ser disueltos químicamente. En cambio los tricobezoares son altamente resistentes a la disolución enzimática y deben ser removidos ya sea por vía endoscópica o quirúrgica^(2-4,12-14).

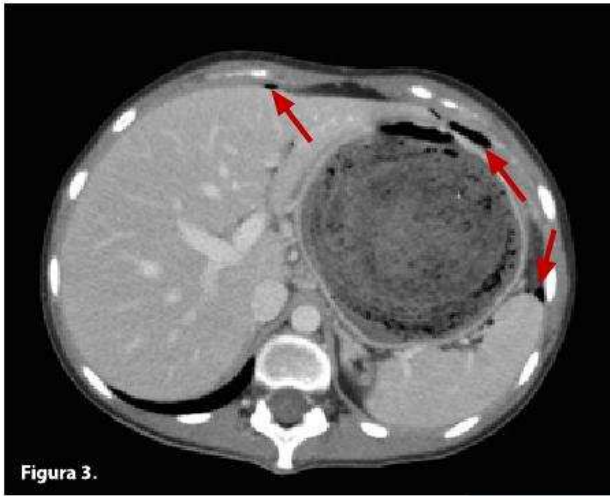


Figura 3.

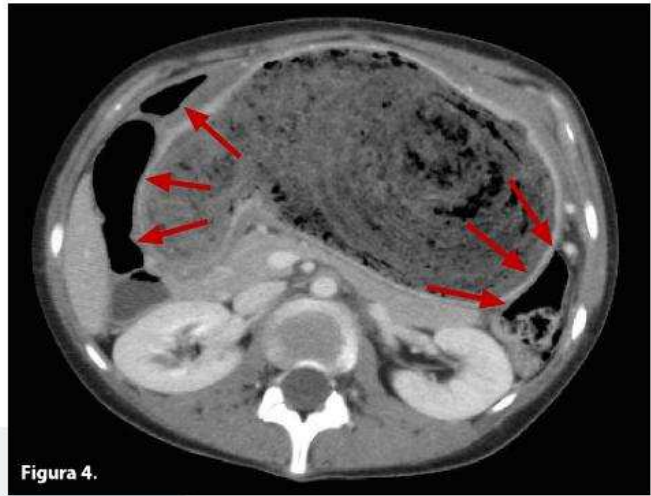


Figura 4.

Figuras 3 y 4: Tomografía computada, corte axial que demuestra ocupación del lumen gástrico por contenido heterogéneo y pneumoperitoneo en situación perigástrica y periesplénica (flechas).



Figura 5.



Figura 6.

Figuras 5 y 6: Reconstrucción coronal y sagital que demuestra similares hallazgos y pequeña burbuja de aire subdiafragmática derecha.



Figura 7: Pieza quirúrgica.

Caso clínico

Paciente de 20 años sin antecedentes previos relevantes, que consulta al servicio de urgencia por dolor abdominal intenso, asociado a sensación febril. Al interrogatorio dirigido destaca una importante baja de peso, de más de 20 kilogramos de larga evolución. Al examen físico se aprecia una paciente delgada, abdomen marcadamente distendido y doloroso a la palpación superficial. En epigastrio se palpa una masa mal definida de aproximadamente 20 centímetros de diámetro, Blumberg presente. Los exámenes de laboratorio demuestran una elevación de leucocitos con predominio de formas inmaduras y elevación de la proteína C reactiva. Se realiza una radiografía abdominal (**Figura 1**), que muestra desplazamiento caudal del colon transverso por una gran

masa con densidad de partes blandas con presencia de aire en todo el marco colónico y la ampolla rectal. Se continúa el estudio con una ecografía abdominal (**Figura 2**), que pone de manifiesto una extensa masa en epigastrio, difícil de delimitar, con marcada sombra acústica posterior de aspecto "sucia". Se completa el estudio con una tomografía computarizada de abdomen y pelvis (**Figura 3-6**), donde se demuestra una gran masa heterogénea que ocupa por completo la cavidad gástrica y una pequeña perforación en la cara anterior del estómago asociada a mínima cantidad de neumoperitoneo y líquido libre intrabdominal. Al reinterrogar dirigida a la paciente, ésta refiere padecer de tricotilomanía y tricofagia, por lo que se realiza el diagnóstico de tricobezoar asociado a perforación gástrica.

La paciente va a cirugía, donde se confirman los hallazgos descritos procediendo a abrir la cavidad gástrica, extraer un molde de pelos de olor fétido con algunas finas prolongaciones más allá del píloro (**Figura 7**) que pesa cerca de 1,5 kilogramos, efectuando además la reparación de la pared del estómago. La paciente evoluciona sin incidentes.

Referencias

1. Lee J. Bezoars and foreign bodies of the stomach. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. julio de 1996;6(3):605-19.
2. Kadian RS, Rose JF, Mann NS. Gastric bezoars--spontaneous resolution. *Am J Gastroenterol*. julio de 1978;70(1):79-82.
3. Visvanathan R. Cement bezoars of the stomach. *Br J Surg*. mayo de 1986;73(5):381-2.
4. Krausz MM, Moriel EZ, Ayalon A, et al. Surgical aspects of gastrointestinal persimmon phytobezoar treatment. *Am J Surg*. noviembre de 1986;152(5):526-30.
5. Perttala Y, Peltokallio P, Leiviskä T, et al. Yeast bezoar formation following gastric surgery. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. octubre de 1975;125(2):365-73.
6. Hall JD, Shami VM. Rapunzel's syndrome: gastric bezoars and endoscopic management. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. enero de 2006;16(1):111-9.
7. Prisant LM, Carr AA, Bottini PB, et al. Nifedipine GITS (gastrointestinal therapeutic system) bezoar. *Arch Intern Med*. septiembre de 1991;151(9):1868-9.
8. Reddy AN. Sucralfate gastric bezoar. *Am J Gastroenterol*. febrero de 1986;81(2):149-50.
9. Heinz-Erian P, Gassner I, Klein-Franke A, et al. Gastric lactobezoar - a rare disorder? *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:3.
10. Márquez-Rojas J, Roldán-Baños S, López-Guerra D, et al. [Bezoar after ingestion of metallic foreign bodies]. *Cir Cir*. octubre de 2011;79(5):464-7.
11. Newman B, Girdany BR. Gastric trichobezoars--sonographic and computed tomographic appearance. *Pediatr Radiol*. 1990;20(7):526-7.
12. Schlang HA. Acetylcysteine in removal of bezoar. *JAMA J Am Med Assoc*. 16 de noviembre de 1970;214(7):1329.
13. Matsumoto K, Kadowaki A, Ozaki N, et al. Bile acid-binding ability of kaki-tannin from young fruits of persimmon (*Diospyros kaki*) in vitro and in vivo. *Phytother Res PTR*. abril de 2011;25(4):624-8.
14. Silva FG, Gonçalves C, Vasconcelos H, et al. Endoscopic and enzymatic treatment of gastric bezoar with acetylcysteine. *Endoscopy*. octubre de 2002;34(10):845.

Estadísticas para el clínico

Sesgo y error en estudios médicos

Dr. Masami Yamamoto
Departamento Ginecología y Obstetricia
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica
Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: myamamoto@alemana.cl

El error metodológico puede conducir a conclusiones graves, que pueden cambiar las conductas médicas y promover cambios en las formas de administrar o financiar las prestaciones médicas. Por este motivo, es una necesidad que los médicos sepan reconocer los errores metodológicos de las investigaciones. El asunto ha tomado gran importancia y atención en las mismas revistas científicas, dada las implicancias.

Sesgo es el error metodológico más conocido y a su vez, la terminología peor usada. No es raro que los críticos de una investigación califiquen las conclusiones y resultados de presentar "sesgo", cuando son válidos y simplemente contrarios o diferentes a lo que se conocía previamente. Por este motivo, cada vez que se califique a una investigación como alterada por un sesgo, deberá fundamentarse en qué tipo, y qué forma pudo haber ocurrido. A su vez, para los mismos autores, encontrar las fuentes de sesgo puede fortalecer los resultados, pues permite comprender en qué forma las conclusiones pueden ser correctas, incorrectas o parcialmente verdaderas.

Sesgo es definido como una predisposición, preferencia o tendencia hacia un resultado, que altera la observación. Existen dos formas de sesgo: aleatorio y sistemático. El primero altera la observación en forma azarosa, no predecible y no tiene una explicación. El sesgo sistemático altera las observaciones en una forma similar, para cada caso, lo que lo hace medible, predecible, y posiblemente asociado a un mecanismo reconocible. Los sesgos

sistemáticos son aquellos más frecuentemente mencionados en la literatura médica.

Sesgo de selección y muestreo

Es el más clásico de los sesgos, y frecuentemente citado en los medios de comunicación al momento de la realización de encuestas. Sus consecuencias pueden ser graves al momento de decidir conductas médicas. Los sesgos de selección se subclasifican en diversos tipos y el más conocido de ellos es el sesgo de muestreo. Este es aquel que se produce por la mayor probabilidad de algunos individuos de ser incluidos, que otros. El sesgo de muestreo genera un error de validez externa, pues los datos no podrán ser aplicables a la población general.

Un ejemplo de sesgo de muestreo puede producirse si se realiza una encuesta en una sala de espera de una urgencia general, sobre los síntomas de consulta. Puede ser que se concluya que el 100% son motivos postergables y decidir cerrar la urgencia. Sin embargo, esta metodología podría subestimar las urgencias reales que tuvieron atención inmediata y no debieron esperar. En este simple ejemplo, el método de muestreo generó la preferencia de elegir a las pacientes que estaban en espera. Otro ejemplo de sesgo de muestreo puede ser la realización de un test de colesterol en una sala de espera de la consulta psiquiátrica. Puede ser que las personas que acudan tengan mayor probabilidad de patología cardiovascular y obesidad que la población general, por lo que sus resultados pueden no tener relación con lo que pasa en la población adulta. En

ambos ejemplos, la validez externa de las conclusiones queda cuestionada.

En comparación, el sesgo de selección es aquel que se produce por la elección de individuos en el proceso del análisis, pero no en la recolección de los casos. Un ejemplo de sesgo de selección es aquel en que se eligen solo las mujeres, o solo los niños, o solo los portadores de hepatitis B, posterior a la recolección de los casos. Muchos autores consideran ambos sesgos iguales, sin embargo la única diferencia es que el sesgo de selección es independiente de la técnica de recolección, y la de muestreo es propia de la recolección.

Sesgo de referencia o voluntario

Es una forma de sesgo de muestreo. Cuando una población estudiada ha sido referida de un hospital a otro para un tratamiento, las conclusiones no serán aplicables para el resto de la población, pues por algún motivo, estos pacientes salieron de sus centros originales. La referencia produce una selección particular.

Sesgo de intervención

En los estudios aleatorios, o llamados ensayos clínicos, hay seis sub-tipos de sesgos que pueden alterar las conclusiones. El sesgo de contaminación ocurre cuando una parte del grupo control o "placebo", recibe el "tratamiento" que se evalúa, alterando sus resultados. El sesgo de co-intervención se produce porque el paciente recibe múltiples protocolos al mismo tiempo. El sesgo de "timing" o duración, se produce cuando la observación es de poco tiempo, de forma que pueda alterar sus resultados porque los efectos no se han presentado. Un estudio demasiado corto no podrá verificar la ocurrencia del outcome deseado, y uno demasiado largo podrá tener mejorías autolimitadas, espontáneas. Sesgo de adherencia es aquel que se produce por la salida de los estándares de cuidado o seguimiento a que se somete el protocolo. Sesgo por retiro es aquel que se produce por la pérdida de pacientes en el proceso del seguimiento. El sesgo de proficiencia se produce cuando los tratamientos no se entregan en forma similar a todos, lo que puede alterar los resultados. Esto ocurre en estudios donde las terapias son realizadas por médicos de distinta experiencia, como en las cirugías.

Sesgo de omisión de variables

Este tipo de sesgo solo se produce al momento de realizar análisis multivariable. Cuando una variable independiente

no es incluida en el modelo, las demás variables pueden estar sobrevaloradas solo por este motivo. Por ejemplo: se conoce que el riesgo de infarto agudo al miocardio se asocia a la obesidad, nivel de colesterol, historia familiar y sedentarismo. Si se realiza un estudio multivariado en una población específica, se puede concluir que el modelo explica el 30% de la patología, siendo variables influyentes la obesidad (12%), colesterol (8%) y la historia familiar (10%). Sin embargo, al omitir la edad, el uso de hipolipemiantes, o la historia personal previa, pudiera hacer que las variables sean menos contributivas. Este tipo de sesgo solo se puede detectar en casos estudios multivariados, y puede demostrarse cuando los estudios incluyen un listado diferente de variables para explicar el mismo modelo de patologías.

Sesgo de publicación o reporte

Es un tipo de sesgo que tiene que ver con los resultados de las investigaciones. Las revistas tienden a aceptar más aquellos estudios que muestran un resultado favorable, y a su vez, los autores tienden a querer publicar más los estudios donde los resultados son los deseados. Por ello, es mucho más probable que los estudios que demuestren algo estén en revistas. Esto puede ser particularmente complejo en reportes de resultados de cirugías o tratamientos experimentales, en que puede verse favorecida una terapia, y por ello, aplicarse en gran parte de la población posteriormente. Este tipo de sesgos afectan las conclusiones de los meta-análisis, pues tienden a resumir los estudios favorables, generando una gran conclusión posiblemente alterada. El sesgo de publicación debe ser verificado al momento de realizar un meta-análisis, y para ello se realiza el gráfico llamado "funnel plot", en que una curva simétrica sugiere que no hay sesgo.

En el año 2004, el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, definió que todos los estudios prospectivos requieren ser registrados antes de la ejecución, para evitar que aquellos con resultados negativos sean omitidos. El Consenso fue vuelto a publicar en 2007, recomendando que todos sean inscritos en alguno de los cinco sistemas de registros reconocidos.

Sesgo de verificación

Esta forma de sesgo es poco conocida, sin embargo su aplicación clínica puede afectar importantemente las conclusiones. Se produce cuando el resultado de un test diagnóstico afecta la decisión de comprobar el resultado. Por ejemplo, en los estudios de madurez pulmonar fetal

en líquido amniótico, un resultado que demuestra un feto "maduro", entendido como bajo riesgo de distress respiratorio luego de nacer, puede corroborarse con el nacimiento, pero un resultado "inmaduro" se tiende a manejar con una conducta conservadora del embarazo, sin poder corroborarse. Otro escenario clínico es el caso de los tumores mamarios, que cuando tienen un aspecto benigno, no son sometidos a biopsia, y por ello, su corroboración se posterga. El sesgo de verificación afecta importantemente la sensibilidad y especificidad reales, y puede conducir a error de interpretación de los exámenes. La mejor forma para evitar el sesgo de verificación es realizando el gold standard en todos los casos, y evitar condicionar la realización de la prueba definitiva según el resultado del test. La corrección del sesgo de verificación fue publicado por Begg. Se conoce que la corrección del sesgo de verificación disminuye la sensibilidad y aumenta la especificidad.

Técnicas para la disminución del sesgo

Eliminar el sesgo es una habilidad del investigador, la cual tendrá como consecuencia un estudio con resultados válidos. La primera estrategia es la aleatorización. Esta permite distribuir los factores confundentes desconocidos en forma similar a los grupos de tratamiento y placebo. En caso de estudios aleatorios con grupos pequeños, existe la posibilidad de que factores confundentes desconocidos queden incluidos preferentemente en un grupo. En estudios no intervencionales, la aleatorización puede permitir una selección sin sesgo, pero mejor es la recolección de casos consecutivos. Esta metodología permitirá además reunir los casos necesarios en forma más breve. Los estudios retrospectivos tienen el beneficio de que la información ha sido recolectada. Sin embargo, pueden tener sesgos de diverso tipo, que dan debilidad a sus resultados. Esta debilidad o fortaleza es variable, se

puede delimitar asegurando que haya pocas fuentes de error en la obtención y análisis de los datos. Los estudios prospectivos no son necesariamente la cura de la enfermedad de los retrospectivos, pues pueden generarse fuentes de error en algún punto de su metodología, conduciendo al oscuro camino del error y falsedad.

Referencias

1. Paannucci C, Wilkins E. Identifying and avoiding bias in research. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126 (2): 619-625.
2. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, et al. "Publication bias and clinical trials". *Controlled Clinical Trials* 1987; 8 (4): 343-353.
3. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. "Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test". *BMJ* 1997; 315 (7109): 629-624.
4. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: A statement from the international committee of medical journal editors. *JAMA* 2004;292:1363-1364.
5. Laine C, Horton R, DeAngelis CD, et al. Clinical trial registration—looking back and moving ahead. *N. Engl. J. Med* 2007;356:2734-2736.
6. Begg CB, Greenes RA. "Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias". *Biometrics* 1983; 39 (1): 207-215.
7. Begg CB, Greenes RA. Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias. *Biometrics* 1983;39:207-15.

Farmacología

Farmacogenética, hacia una medicina preventiva y personalizada

QF Juan Carlos Henríquez C.
Departamento Farmacia
Clínica Alemana de Santiago
Facultad de Medicina Clínica Alemana
Universidad del Desarrollo

Contacto: jchenriquez@alemana.cl

Resumen

Los polimorfos genéticos determinan una gran variabilidad de enzimas que metabolizan fármacos. Esto determina que la respuesta a la terapia farmacológica se encuentre asociada al genotipo del paciente individualizado.

Proteínas transportadoras pueden afectar la absorción, distribución y eliminación de los fármacos, modulando las concentraciones plasmáticas tisulares, causando una respuesta farmacológica variable. Por esto es importante comprender los avances en la Farmacogenética de patologías clínicas frecuentes, para un mejor manejo de las enfermedades.

Un polimorfismo con una marcada diferencia en la expresión génica puede llevar a una disminución en la actividad de la enzima, pudiendo ocasionar una gran toxicidad en fármacos con estrecho índice terapéutico o una disminución en la eficacia de los medicamentos que requieren ser metabolizados para ser activos.

Con el objetivo de facilitar la terapia individualizada, los estudios de polimorfismos consiguen adaptar las dosis adecuadas para cada paciente en función de cada fármaco. En el área de psiquiatría, estudios de las enzimas CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 han mostrado una gran variabilidad entre individuos y poblaciones. Estas metabolizan la mayoría de los medicamentos antipsicóticos, antidepresivos y sedantes, y presentan muchos polimorfismos genéticos. Esto cobra una especial relevancia en la prescripción del fármaco y en la dosis según cada paciente, disminuyendo los efectos adversos.

La elección de la terapia conforme se avance en este campo de investigación dará lugar a la aplicación de criterios farmacogenéticos, que a su vez resultarán en terapias verdaderamente personalizadas en función al genotipo de cada paciente. Más eficaces y seguras.

Abstract

Genetic polymorphisms determine a large variability of drug metabolizing enzymes. This causes that the response to pharmacologic therapy is associated with individual patient's genotype.

Carrier proteins may affect the absorption, distribution and elimination of the drug, plasma concentrations modulating tissue, causing a variable pharmacological response. Therefore, it is important to understand the advances in pharmacogenetics frequent clinical conditions for better disease management.

A polymorphism with a marked difference in gene expression, can lead to a decrease in enzyme activity and may cause severe toxicity in drugs with a narrow therapeutic index or a decrease in the effectiveness of drugs requiring metabolized to be active.

In order to facilitate individualized therapy, studies of polymorphisms get the right fit for each patient based on each drug dose. In the area of psychiatric studies of CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 have shown great variability among individuals and populations. These metabolize most antipsychotics,

antidepressants and sedative drugs, and in many genetic polymorphisms, having special relevance adequate prescription drugs, according to the gene dose for each patient, reducing the side effects caused by these treatments.

The therapy choice as they advance in this field of research, will lead to the implementation of pharmacogenetics criteria, which in turn results in truly personalized therapies according to the genotype of the patient, more effective and safe.

El Center of Disease Control and Prevention (CDC- Estados Unidos) reportó en el año 2011, que en Estados Unidos 700 mil ingresos en urgencias se debieron a interacciones de medicamentos. De estos, 120 mil requirieron de hospitalización. Esto significó un costo de más de US\$ 3.500 millones. Lo que sorprendió es que en el 90% de los casos, los pacientes estaban correctamente medicados. El problema: reacciones adversas a medicamentos, polifarmacia, hábitos de vida o genes del paciente.

Definimos Farmacogenética como el estudio de la respuesta farmacológica del individuo según el genotipo. Su objetivo: optimizar el tratamiento a nivel individual, dirigido a una terapia personalizada, segura y eficiente, permitiendo seleccionar el fármaco correcto, en dosis adecuadas, para el paciente indicado, optimizando el tratamiento de las enfermedades a nivel individual.

La relación entre los polimorfos y patologías ha marcado, a nivel molecular, una nueva pauta en la terapia farmacológica. Se considera que un gen es polimórfico cuando presenta variaciones en su secuencia con una frecuencia mayor al 1% en la población. Entre los polimorfismos genéticos existen distintas modificaciones genéticas (delecciones, inserciones o multiplicaciones), que pueden involucrar porciones extensas del DNA. No obstante, los más frecuentes y principales focos de estudio son los polimorfismos de nucleótido único (Single Nucleotide Polymorphism o SNP). Adicionalmente, los polimorfismos genéticos de las enzimas que metabolizan fármacos y transportadores pueden afectar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos y modular las concentraciones plasmáticas tisulares. Todas estas variaciones pueden alterar la eficacia de los fármacos, los efectos adversos o ambos, y así causar una respuesta farmacológica variable.

Las reacciones adversas a medicamentos tienen una base

metabólica que involucra algunos polimorfismos genéticos en las enzimas claves de la transformación de los mismos. Por lo anterior, es importante comprender los avances en la farmacogenética de patologías clínicas frecuentes, así como la caracterización genotípica, fenotípica o ambas de las enzimas que metabolizan los fármacos empleados en el manejo de enfermedades.

Se ha observado que solo una minoría de los más de 14 millones de SNPs identificados en el genoma humano, están asociados con cambios en los blancos terapéuticos, enzimas que metabolizan fármacos y transportadores de fármacos. Un polimorfismo o una marcada diferencia en la expresión génica, puede llevar a una disminución en la actividad de la enzima codificada por un gen en particular, que puede ocasionar una gran toxicidad en fármacos con estrecho índice terapéutico o una disminución en la eficacia de los medicamentos que requieren ser metabolizados para ser activos. Prácticamente cada uno de los pasos en la metabolización de un fármaco es susceptible de variación genética. A su vez, los resultados muchas veces son variables según la población de origen de la muestra. Así existen variaciones en la frecuencia relativa de los genotipos y fenotipos. Por ejemplo, dentro del CYP2C19, la frecuencia reportada de CYP2C19*2 en la población de China es de 30%, lo cual representa casi el doble del valor reportado en la población afroamericana (17%) o caucásica (15%). Para el alelo CYP2C19*3, en tanto, la frecuencia es de 5% para la población china, en contraste al 1% en pacientes afroamericanos y caucásicos. Las diferencias polimórficas de la CYP2C19 incluso se han visto en un mismo país, subrayando la heterogeneidad dependiendo de la población estudiada, por lo que se sugiere no generalizar un tratamiento sin conocer el bagaje genético de la población que se atiende. Por otra parte, la sensibilidad de un receptor diana a un fármaco también puede verse modificada a causa de las variaciones genéticas y con esto, condicionar la respuesta clínica. Un ejemplo: el gen del receptor beta 2 adrenérgico que afecta a la respuesta de los beta 2 agonistas, el gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que afecta a los efectos renoprotectores de los inhibidores de la ECA.

Existen polimorfismos en genes que codifican proteínas que no son dianas, ni están involucradas en la farmacocinética/farmacodinámica del fármaco. No obstante, son capaces de producir alteraciones en la respuesta al tratamiento en determinadas situaciones. Por ejemplo, diferencias hereditarias en los factores de la

coagulación pueden predisponer a las mujeres que toman anticonceptivos orales a padecer trombosis venosa profunda o trombosis cerebral.

Con el objetivo de facilitar una terapia individualizada de acuerdo a los genes de cada paciente, actualmente se están desarrollando estudios de polimorfismos, relacionando la interacción de fármacos con genes directamente involucrados con su metabolismo, permitiendo adaptar, en su caso, las dosis adecuadas para cada paciente en función de cada fármaco. De esta manera, cuando un paciente tiene ya realizado un estudio farmacogenético, es decir determinados sus SNPs, este estudio le sirve para toda la vida y por lo tanto para todos los fármacos cuyo metabolismo depende también de estos SNPs.

Sugerentes son las investigaciones farmacogenéticas que se están llevando a cabo en el campo de la psiquiatría. Dada la alta prevalencia de alteraciones psiquiátricas en la actualidad y de los importantes y frecuentes efectos adversos que se derivan de los fármacos indicados para hacer frente a estos trastornos, la farmacogenética ofrece importantes posibilidades de mejora.

Actualmente, el tratamiento farmacológico que se utiliza en psiquiatría presenta una serie importante de limitaciones: los efectos secundarios son una de las causas frecuentes de interrupción o fracaso del tratamiento. Además, el tiempo requerido para obtener el efecto óptimo es prolongado, necesiéndose continuos ajustes de la dosis. La selección del fármaco y la dosis se hacen en gran medida

de modo empírico y estas últimas pueden variar considerablemente entre individuos, siendo casi imposible una motorización del fármaco.

La mayoría de los medicamentos antipsicóticos, antidepresivos y sedantes se metabolizan en el hígado mayoritariamente por acción de las enzimas CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4. La enzima CYP2D6, es responsable de diferentes respuestas entre individuos a un mismo tratamiento, documentándose una alta variabilidad entre individuos y poblaciones. Se estima que entre el 7 y 10% de los europeos tienen una actividad del CYP2D6 reducida (metabolizadores lentos), lo que tiene importantes consecuencias en la prescripción de algunos fármacos (como los tricíclicos, que se metabolizan por esta enzima). Los genes CYP2D6 y CYP1A2 que codifican las respectivas enzimas, presentan muchos polimorfismos genéticos, y la mayoría les confiere poca o nula actividad, por lo que en estos pacientes, a dosis clínicamente correctas, podrían generar efectos adversos, por ejemplo, por sobredosis, teniendo una especial relevancia la prescripción "del fármaco adecuado, a la dosis según el gen de cada persona".

Conforme se avance más en este campo de investigación, la aplicación de criterios farmacogenéticos al escoger la terapia, obtendremos más herramientas para seleccionar el medicamento adecuado, a dosis más eficaces y seguras, en función del genotipo de cada paciente, con el propósito de ayudar a una terapia verdaderamente personalizada. Apuntando hacia el desarrollo de una medicina preventiva con altos estándares de calidad y eficacia.

Misceláneos

El Hospital Alemán de Valparaíso (HAV): un hospital público creado por privados

El primer eslabón en el sistema de clínicas alemanas en Chile

Dra. Bettina von Dessauer
Departamento de Pediatría
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.
Hospital Roberto del Río
Presidente DCB/Liga Chileno-Alemana de Cultura

Contacto: bvondessauer@alemana.cl

El día 25 de mayo, en el marco de la celebración del día del patrimonio cultural, la Dra. Bettina von Dessauer, pediatra de Clínica Alemana de Santiago, presentó en Valparaíso la charla "El Hospital Alemán de Valparaíso – Hospital público creado por privados". La Dra. Von Dessauer es bisnieta del primer médico-jefe del establecimiento, Dr. Heinrich von Dessauer.

A continuación, compartimos su presentación.

Los inicios

10 de abril 1875: se crea la Sociedad Hospital Alemán Valparaíso

21 de octubre 1877: inauguración del edificio en Cerro Alegre, calle Hospital 249

Clausura: inicio 2008 – finaliza 2010

Dirección inicial

1. Director HAV Dr. Theodoro von Schroeders
1. Director Médico HAV Dr. Heinrich von Dessauer

Contexto mundial histórico

Plano Político siglo XIX

Tiempos agitados en Europa, sobre todo en Francia con las guerras napoleónicas.

Crecientes guerras de independencia en Latinoamérica, incluido Chile.

En la actual Alemania el romántico "Idealismo alemán" estaba en su esplendor. Prusia y Austria comandaban el escenario. Las ciencias se desarrollaban. Nace la prusiana Universidad Wilhelm von Humboldt (1809), la que comandaría el escenario científico académico por más de un siglo, y el concepto de "Gymnasium humanisticum".

Se crea el Imperio Alemán en 1871, tras la unificación de los estados relacionados (38).

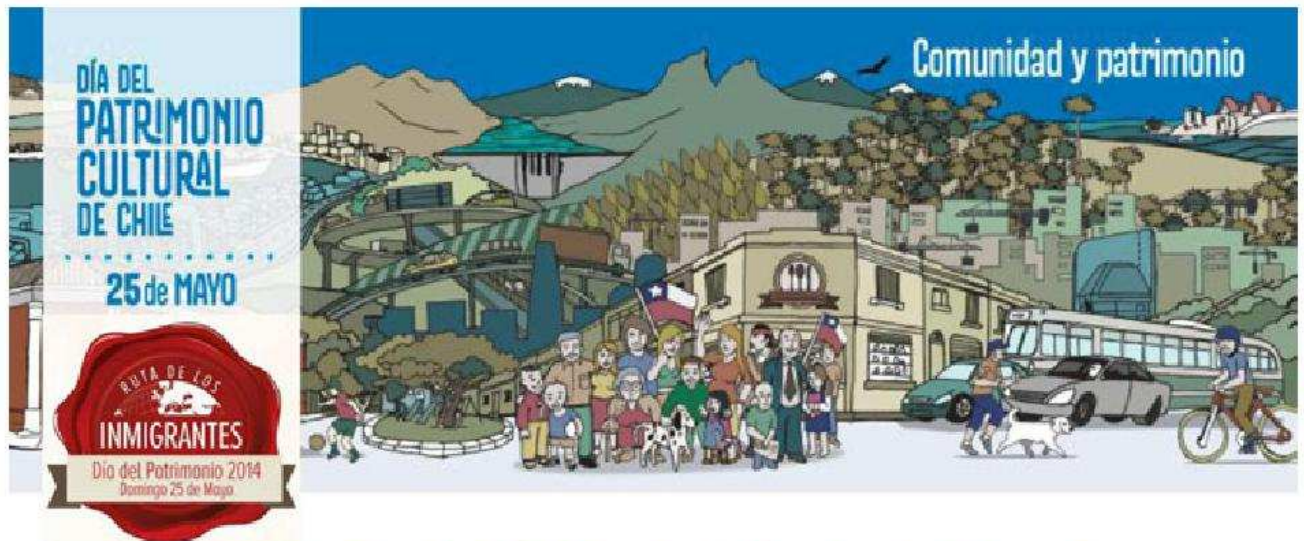
Comienza la revolución industrial y el liberalismo que cambiarían el escenario político y social del mundo para siempre.

Plano salud siglo XIX

Primera mitad del siglo XIX, saliendo de la revolución francesa y con una mayor conciencia de la población sobre el tema de los derechos humanos, la salud como servicio aún no tenía la trascendencia y las herramientas, tanto de conocimiento diagnóstico como terapéutico, que adquiriría posteriormente. De hecho, los escasos hospitales en Europa eran más bien hospicios e incluso morideros.

Algunos datos relevantes para contextualizar la situación global en salud:

1789: Instituto de Medicina Neumática en Inglaterra experimenta con óxido nítrico como inductor del sueño (pre-anestesia).



EXPOSICION
HOSPITAL
ALEMAN

Charla: “El Hospital Alemán de Valparaíso – Hospital público creado por privados”

Dictada por la bisnieta del primer médico-jefe del establecimiento, Dra. Bettina von Dessauer.

Se ofrecerá un coffee break gratuito al público.

Desde los 11:00 a 17:00 horas estará abierta la Sala de Exposición ex Hospital Alemán de Valparaíso.



1800: se libera el primer estudio en Inglaterra sobre posibilidad de anestesiarse a las personas con óxido nitroso. Antes las intervenciones quirúrgicas que se hacían eran "a capella", con laudanum, con una mordaza entre los dientes u otras alternativas insuficientes para evitar el dolor y sufrimiento humano.

1842: Crawford Long da la primera anestesia con éter en Estados Unidos.

1848: surge la sepsis con Dr. Semmelweis en Austria. Asocia definitivamente la sepsis puerperal con el no lavado de manos, es decir la transmisión entre personas de algo invisible, hoy llamado infección por microorganismos.

1796: se inicia el concepto de inmunizaciones con Jenner, en relación a viruela, pero el primer país en tener una ley de vacunación (para viruela) fue Alemania en 1874. Louis Pasteur se considera el artífice de la bacteriología y también desarrolló vacunas (cólera y carbunco) recién hacia fines del siglo XIX.

1929: la penicilina (Fleming).

Etc, etc...

Es decir casi todo lo que hoy para nosotros es obvio, aún era desconocido, excepcional o inicial en su emergencia y desarrollo básico del conocimiento.

En Chile la realidad no era mejor. Aunque los primeros hospitales fueron fundados desde 1544, durante la conquista y por ordenanza real, ello no se cumplía en forma satisfactoria para la población. El primero fue en La Serena. Su mantención dependía de la caridad y donaciones, lo que los hacía muy vulnerables. Laicos, curanderos, comadronas, sangradores y untadores jugaban un rol preponderante, manteniéndose en la población una importante superstición hasta el siglo XIX. Y luego también. La higiene como cofactor básico para el cuidado y protección del paciente era desconocida. Las fiebres puerperales, muerte de la madre parturienta, eran elevadísimas, a diferencia de los partos en casa. La cirugía abdominal, es decir la visualización de los órganos internos, aún no estaba disponible hasta la época de la fundación del HAV. Y fue precisamente una de las fortalezas de esta institución, que la posicionó indeleblemente en la historia de la medicina chilena, como está escrito en el libro "La Historia de la Medicina Chilena" del Dr. Cruz Coke.

La mortalidad global en Chile era elevada en todos los grupos etáreos. En un estudio de la Sociedad Protectora de la Infancia de Valparaíso de 1895, realizado por los doctores Moore y Sierra, con carta dirigida al Ministro de

la época y a la comunidad laica, se hace un llamado a mejorar las condiciones de vivienda e higiene (sic) por la insostenible realidad: la mortalidad infantil estaba en un 30,3/100 llegando sólo un 38% de los niños vivos a los 10 años, con un 50-65% de la muerte global país. Ellos piden al ministro del momento velar por higiene, agua, alcantarillado, evitar cohabitación con animales, crear un plan de vivienda adecuado, crear un plan de vacunaciones, evitando las epidemias que diezman la población (la más importante: la infección digestiva), crear paseos y jardines públicos. Apelan en un extenso documento a la importancia de la educación y crianza y al control de medidas propias del imaginario público y superstición. La ignorancia, por lo demás, la presentan como un problema transversal a la sociedad aunque por motivos diferentes. Claman por un número mayor de médicos bien preparados con el conocimiento ya disponible en otros lugares. Recién en 1833 se crean los primeros cursos de Medicina en Chile, que darían origen a la prestigiosa Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Centenarios que se cumplen en estos días

- I. Apertura del Canal de Panamá, 15 de agosto de 1914.
- II. Primera Guerra Mundial 28 julio - 1 de agosto de 1914, catástrofe mundial. Dada la envergadura que tuvo, nada antes ni después ha tenido el impacto poblacional mundial de este trágico evento de responsabilidad múltiple.

Ambas con repercusión en Valparaíso. Fue el inicio de la declinación en la importancia del puerto como pasada obligada de los barcos luego de la travesía por el Cabo de Hornos.

Contexto nacional

Hasta la Independencia, los españoles se cuidaban mucho de evitar el asentamiento de (otros) extranjeros en el territorio nacional. Valparaíso era un pequeño poblado sin trascendencia.

Con la Independencia de Chile se libera la restricción comercial y sanitaria, y comienzan a llegar franceses, ingleses y luego alemanes. Crece la población.

Se establecen en el puerto casas comerciales que harían florecer la ciudad. Junto con ello, crecen las necesidades de mantener redes sociales (diríamos hoy) por lo que se fundan el Club Alemán (1854), Caja de Socorro, Sociedad de Socorro, Bomberos y el colegio alemán, entre otros. Dado que no había libertad de culto, la iglesia evangélica luterana sería posterior (1887).

Las condiciones sanitarias en los cerros eran horribles, con alta morbilidad sobre todo infantil. Malnutrición, sarna, enfermedades infecciosas como diarreas, TBC, difteria, sarampión, viruela, tifoidea y tífus exantemático, eran relevantes. Entre los marinos, y no sólo ellos, las enfermedades venéreas. La asistencia era precaria.

El Hospital de la Caridad, luego San Juan de Dios, hoy llamado Hospital Carlos van Buren, creado en 1789 como el cuarto hospital en Chile, adolecía de todo confort y seguridad mínima, acrecentando el riesgo del paciente hospitalizado. En Santiago estaba el Hospital San Juan de Dios como el primero de trascendencia, haciendo escuela y creando conocimiento y expertizaje progresivo.

Surge alrededor de 1860 en la comunidad chileno-alemana, la idea de crear una institución de salud con los doctores Aquinas Ried, José Juan Brunner y Teodoro Piderit, pero es desechada por miedo y falta de convencimiento de su necesidad. Debemos recordar que los inmigrantes que llegaban eran mayoritariamente saludables y jóvenes y tenían otras prioridades.

Aproximadamente en 1870 Carl Inghirami y el Dr. Heinrich von Dessauer, retoman la idea. Contra viento y marea insisten en la necesidad de colaborar con su conocimiento y fuerza para ayudar a mejorar las condiciones de asistencia sanitaria de la población, además de los miembros de su propia comunidad y la inglesa. No fue concebido como una institución privada en el sentido actual. Nuevamente encontró resistencia, sobre todo entre algunos empresarios locales de la época.

La historia cuenta que ellos dos, más un creciente grupo de colaboradores, convencidos de la necesidad imperiosa, para recaudar los fondos necesarios involucraron a la logia masónica, a la cual por lo demás pertenecían, y a la comunidad chileno alemana global, sobre todo a las mujeres que con angustia veían que en caso de enfermedad de los suyos o cercanos, estarían desprotegidas. Rifas, bailes, concursos, cenas, colectas, jornadas de mercadeos, kermesse, lograron no sólo reunir fondos sino motivar a la comunidad completa y como "by product" aumentar los flirteos y el número de matrimonios entre la juventud involucrada. Con el dinero, al cual finalmente se sumaron donaciones altruistas (muchas anónimas como es costumbre en la comunidad), se logró el objetivo: comenzar a desarrollar el proyecto.

El proyecto del hospital HAV, su gestión y elaboración

Fue el segundo en Latinoamérica después de Buenos Aires. La casa en la que comienza a gestarse esta institución, ex Quinta Buchanan, se compró en lo alto del Cerro Alegre. Como me contó, días antes de morir, la nieta del Dr. Heinrich von Dessauer, el terreno se escogió, entre otras cosas, por una razón muy simple y lógica para la época: se consideraba el sol un factor preponderante para la recuperación de la salud de las personas. El terreno escogido quedaba sobre la línea de la bruma matinal por lo que el sol llegaba antes, prolongando la exposición y elevando la temperatura aún en invierno, reduciendo los costos de calefacción.

El Hospital HAV, su desarrollo, gloria y descenso

La Sociedad del Hospital Valparaíso se constituye el 10 de abril de 1875. En Chile absolutamente pionero, dado que la medicina científica recién aparece en el siglo XX. La atención no era gratuita, pero sí de costo reducido, permitiendo el acceso a todo necesitado. El marco generado era de una institución laica, multicultural, suprapolítica y no excluyente. Las visitas médicas se hacían a pie, en burro, a caballo o a veces en cupé (el primer ascensor se abre en 1883).

Grandes personajes habrían de aportar al HAV, desde su jefatura, como los doctores Heinrich von Dessauer, Jorge Theile, Franz Fonck, Olof Page, Hugo Hahn, Conrad Fiedler, Guillero Münich y Adolfo Reccius, entre otros. ¡Recordando a todos los que, anónimamente para el recuerdo, formaron los equipos de trabajo que permiten que los grandes se luzcan!

Grandes eventos e hitos en el servicio que proveería este pequeño hospital a la naciente patria durante este siglo XIX, se sucedieron y aportaron prestigio y reconocimiento nacional e internacional:

- La cirugía abdominal pionera de los doctores Theodoro Thevenot y Heinrich von Dessauer, en una era preantiséptica. La cirugía ginecológica, las histerectomías y ovariectomías, entre las primeras a realizarse en el país y el mundo. Los tumores ováricos gigantes en esa época invalidaban y mataban a las mujeres que los padecían simplemente por su tamaño y compresión secundaria, que a veces requería que llegaran con hamacas o carretillas para sostener el bulto abdominal, en mujeres por lo demás emaciadas, según relatos históricos.
- La primera transfusión en una época en que aún no

se conocía el concepto de grupos sanguíneos. El Dr. von Dessauer transfunde sangre bovina a un tuberculoso de extrema gravedad con la, para nosotros hoy inevitable consecuencia: la muerte del paciente por una reacción transfusional por incompatibilidad. Muere precozmente en 1879, por una neumonía contraída en una visita domiciliaria a conventillos en algún cerro. En la misma época su hermano, el Dr. Hugo von Dessauer, único facultativo en la zona de Antofagasta, contraía una difteria. Ante la certeza de la muerte por asfixia, intentó realizarse una traqueostomía ante el espejo falleciendo en el intento. ¡Otros tiempos que requerían medidas extremas!

- Los médicos alemanes junto a chilenos fundan la Sociedad Clínica de Valparaíso.
- Contribuyen en botánica y farmacología con estudios observacionales junto a Bernardo Philippi, el gran investigador, y que se conservan hasta hoy.
- 1891, atención de heridos de las batallas de Concón y Placilla. La atención de heridos requirió de un gran operativo que probó a la institución y de la cual salió airoso gracias a la "Ambulancia Alemana", creada por el Dr. Theodoro von Schröders.
- 1894, primera operación de apendicitis en Chile realizada por el Dr. Olof Page.
- 1905, fue nombrado médico-jefe del Hospital Alemán el Dr. Guillermo Münnich quien conservó este cargo hasta el día de su muerte en 1948. Fue un gran profesional y persona, consolidando el prestigio de la institución y pionero en cirugía torácica en Chile, entre otros ámbitos.
- 1906, asistencia masiva a pacientes luego del gran terremoto.
- 1914, la atención de heridos del barco alemán de guerra Dresden, que había escapado de la batalla de las Falklands, se refugió en la Isla Juan Fernández y fue atacado por los ingleses. Los heridos fueron trasladados a Valparaíso y tratados exitosamente a pesar de la gravedad de las lesiones.

El Hospital, con su prestigio supranacional, fue seguido por otras experiencias en diferentes ciudades del país como Puerto Varas, Concepción, Valdivia, Temuco.

Lo interesante y envidiable es que todos estos personajes eran además personas cultas con los más diversos intereses en el arte, poesía, pintura, filosofía, historia y otras disciplinas, hecho que se perdería con el tiempo.

La clausura

Como todo, la organización tuvo su ciclo. Para algunos no supo adaptarse a los tiempos, manteniéndose en los cerros cuando la población que lo sustentaba ya había emigrado mayoritariamente a Viña y Santiago. Para otros, fueron concordantes con sus principios fundacionales. ¡Ya no importa!

Hoy la institución ya no existe, pero no existió en vano. Durante casi un siglo y medio sirvió a la población porteña y a múltiples extranjeros que llegaban al puerto en los barcos. Generó en su momento una potente escuela médica que permitió avanzar, junto a cientos de médicos chilenos y británicos, en el arte de la medicina. Fueron pioneros en la cirugía abdominal y torácica, en ginecología, en innovación en el arte del cuidado del enfermo, en transfusiones sanguíneas. Generaron trabajos científicos observacionales retrospectivos y prospectivos fructíferos.

Crearon una cultura médica entre los descendientes chileno-alemanes que ha aportado determinantemente en el área de salud en el sector público, y luego también en el privado, por más de 6 generaciones. Fueron pioneros en el desarrollo de la pediatría chilena, sobre todo en el Hospital San Juan y el Hospital Roberto del Río.

La trascendencia

El HAV es el primer eslabón facilitador de lo que hoy es el sistema de Clínicas Alemanas de Chile. Con dinero y colaboración técnica de la generosa comunidad porteña y HAV, y nuevamente los masones entre otros aportes, se generó la Clínica Dávila de Santiago (inicialmente Soc. Hospital Alemán, en el año 1905, compra terreno 1913, inauguración en 1918) que luego se cambiaría a la ubicación de Clínica Alemana en Vitacura años después (inicio debate, 1945; compra terreno, 1960; inauguración, 1973). El espíritu y marco valórico sigue siendo el mismo: entregar una atención sanitaria segura, integral y de calidad a la población que lo requiere.

La cooperación con la comunidad es elevada a través de la Corporación Alemana de Beneficencia y sigue siendo un Leitmotiv y obligación moral. Esto, dado el compromiso adquirido en su momento con la Iglesia Evangélica Alemana que ayudó significativamente a financiar el tercer eslabón, Vitacura.

Como está escrito en una tumba del cementerio católico Cerro Cárcel: "nada desaparece, sólo la forma cambia"

Generaciones de médicos intentamos mantener una cultura médica vocacional, un servicio sanitario, evitando que sigamos en la senda de transformarlo en un producto de consumo. Tanto el sistema público como privado tienen el mismo riesgo, dada la configuración de la sociedad actual.

No nos hace bien, no nos hace más felices, no aumenta la satisfacción y desvirtúa el objetivo.

Lo importante es que como sociedad global chilena tengamos acceso a una salud integral, oportuna, proporcional, no olvidando jamás que los principios bioéticos que rigen el *lex artis* médico son al menos "prima facie" la no maleficencia y justicia, aspirando siempre a cumplir idealmente también con beneficencia y autonomía como un marco ético exigible por ambas partes, el paciente y su médico tratante con el respectivo equipo de apoyo.

Noticias

Reconocimientos internacionales

El Dr. Alejandro Berlin, oncólogo radioterapeuta de Clínica Alemana, recibió el R.S. Bush Award for Academic Excellence in Research by a Radiation Oncology Fellow, otorgado por el Princess Margareth Hospital de Toronto, Canadá. El Dr. Berlin está realizando un RO Fellowship and Master in Science, en la University of Toronto-Princess Margareth Hospital, de Canadá.



Radiology

Editor's Recognition Award for reviewing with Distinction

*is presented to
Claudio Silva, MD*

*in recognition of outstanding service as a reviewer
of scientific manuscripts submitted for publication in Radiology.*

RSNA
Radiological Society
of North America
December 2013

Herbert Y. Kressel, MD
Herbert Y. Kressel, MD
Editor, Radiology

El Dr. Claudio Silva recibió el Editor's Recognition Award with Distinction 2013, un importante reconocimiento a su trabajo como revisor de la revista Radiology, principal publicación de esta especialidad a nivel mundial. Sólo el mejor 10% de los revisores recibe esta distinción.

Quiz



Soldado americano de 39 años que retorna tras 15 meses de misión en Afganistán. Estuvo también desplegado en Irak dos años antes. Nunca enfermó durante su estadía.

Inicia cuadro de disuria y hematuria 6 meses después de su traslado. Sin historia de litiasis ni infecciones urinarias previas. El examen físico fue normal. El Urocultivo fue negativo con sedimento que mostró microhematuria y el antígeno prostático fue normal. Se realizó una ecografía renal que fue normal. El centrifugado del sedimento mostró la siguiente estructura.

Imagen gentileza Dr. Reinaldo Rosas, Fellow Infectología Adultos Clínica Alemana.

Respuesta Quiz

Página 104

[Haga click aquí](#)



Perfil Profesional

Dr. Roque Sáenz, Médico Consultor 2007

“Make it fun”

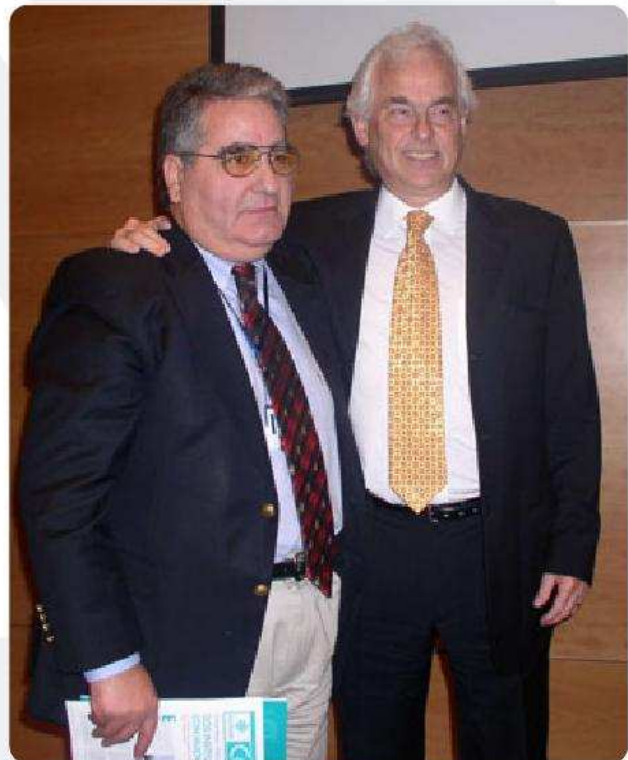
Claudia Carranza C.
Desarrollo Médico
Departamento Científico Docente
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: ccarranza@alemana.cl

“Si quieres encontrar a alguien que te ayude en un proyecto, busca al que esté más ocupado”. Algunos seguro habrán escuchado al Dr. Roque Sáenz, Jefe del Servicio de Gastroenterología de Clínica Alemana, decirlo. Y él es precisamente una de las personas a la que muchos recurren cuando quieren desarrollar un proyecto académico, trabajar en una publicación o concretar alguna idea... y estar seguros de obtener buenos resultados.

Esto se puede deber a muchas razones. Una posible respuesta es porque para el Dr. Sáenz estudiar no es una tarea, sino que algo entretenido. Y estar al día es una obligación, un “must”. También puede ser su carácter obsesivo, como él se describe, que lo lleva a poner todo de su parte para que un trabajo resulte exitoso una vez que se comprometió a realizarlo. Y hay una variable quizás más práctica, pero que también influye, y es que duerme poco, en general cinco horas, ya que como él mismo explica, siempre tiene cosas que hacer. Su disposición para enseñar y la generosidad para compartir sus conocimientos, sin duda también juegan un rol clave.

Una agenda copadísima es otro factor que distingue al Dr. Sáenz. Divide su tiempo entre sus pacientes, a los que ve tanto en su consulta como en procedimientos endoscópicos, la jefatura del Servicio de Gastroenterología,



sus múltiples responsabilidades académicas como editor y revisor de publicaciones científicas y activo miembro de sociedades científicas, tanto a nivel nacional como en el extranjero, entre otras actividades académicas.

El gusto por estudiar

Proveniente de una familia mixta, por un lado española de La Rioja y por otra bien chilena de Colchagua, estudió en el Colegio de los Hermanos Maristas en San Fernando. “Me encantaba estudiar. Creo que soy la única persona del mundo que dio un examen teórico de educación física para subir la nota. Al salir del colegio gané todos los premios, menos el de educación física”, recuerda.

A los 15 años entró a la Escuela de Medicina de la Universidad de Chile, carrera a la que llegó en parte por influencia materna y en parte por la de alguien que revolucionó la medicina de la época. “Mi madre nos inculcó a todos sus hijos la importancia de ser profesionales, ojalá médicos. Por eso pienso que ella es en parte responsable de que tres de sus seis hijos seamos médicos. A esto se sumó el entusiasmo que despertó en mí la historia de Christian Barnard, que me impulsó a estudiar medicina para ser cirujano como él”.

Hizo laparoscopías diagnósticas en el Hospital del Salvador, desde la época de interno, bajo la tuición del Dr. Ricardo Katz. También estuvo en el Hospital Español de Mendoza con el Dr. Arturo Jorge, de gran experiencia en laparoscopia. Esa fue su primera estadía de formación en un centro extranjero. Durante su formación, también hizo algunos ramos de psicología de manera simultánea en la Universidad Católica. “Después me desempeñé como auxiliar técnico de anestesia en el Hospital del Salvador y fui auxiliar técnico en los consultorios Rosita Renard y Santa Julia, después de terminado el horario de clases. Con eso también ayudé económicamente a mi familia a cubrir mi formación”, explica.

Por su condición de español, desde antes de recibirse tenía puesta su mirada en España. Ganó una beca del Instituto Español de Emigración para estudiar endoscopia digestiva y laparoscopia en el **Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona**, con el profesor Dr. Francisco Vilardell. Un camino nuevo y curioso para este pretendido cirujano, que llegó a su actual especialidad influenciado por el equipo de gastroenterólogos del Hospital del Salvador, a quienes describe como proactivos y excelentes docentes. Ellos son los doctores Ricardo Katz, Jaime Klinger, Humberto Reyes, Marta Velasco y Hernán Alessandri, quienes lo impulsaron a seguir este camino.

De Barcelona a Clínica Alemana

“Tempranamente me enamoré de mi señora, Paulina, que me acompaña desde segundo año de medicina. Nos casamos antes de irme a la beca, a los 23 años. Ella también

es de la colonia española y de San Fernando. Nos fuimos a Barcelona, una ciudad espectacular que me hizo vivir uno de los períodos más felices, iniciando mi vida matrimonial y aprendiendo lo que quería aprender, en un lugar que era más de lo que pensaba”, agrega. Allá estudió catalán de manera autodidacta, usando textos y libros infantiles con los que los niños aprendían a leer y escuchando misa. A los tres meses, fue capaz de pasar visita en ese idioma. El acento, confiesa, se le da porque tiene la capacidad de imitar.

“En mi sala en el hospital, tenía muchos cirróticos, y además de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, enfermedad de la que sabía poco o nada. Nunca tuve una clase de enfermedad inflamatoria en Chile, no sabía entonces de trasplante hepático. Todo esto me entusiasmó a trabajar en enfermedades inflamatorias. Por esta razón, también pasé un tiempo en Radcliffe Infirmary, Oxford”. Agrega que “después de Barcelona tenía dos opciones, quedarme allá o volver a Chile, a devolver y aportar parte de lo que el país me había aportado. También me pareció justo volver a la familia, especialmente a la de mi mujer con sus padres ya mayores. No había ninguna posibilidad fácil en Chile de conseguir cargos en la Universidad y me ofrecieron abrir el servicio de endoscopia digestiva, del Hospital FACH, donde tuvimos mucho éxito en la clínica, investigación y docencia, transformándonos en uno de los grupos líderes en gastroenterología y endoscopia. Al mismo tiempo me integré a Clínica Alemana de Santiago en agosto del año 1978, invitado por el Dr. Jorge Pfau. Institución a la que quiero y respeto entrañablemente, y a la que pertenezco hace ya 36 años”. Durante ese periodo, ha integrado los servicios de gastroenterología y endoscopia, los que también ha tenido a su cargo durante diferentes periodos.

Como reconocimiento a su destacada trayectoria en la institución, recibió un importante reconocimiento: fue nombrado médico consultor en gastroenterología el año 2007. “Clínica Alemana, sin tener yo muy claro por qué, me ha distinguido con el nombramiento de médico consultor, tarea que me honra y a través de la que he tratado de producir conceptos de utilidad para todos”.

Al hablar sobre el trabajo desarrollado, agrega que “hemos preparado en Clínica Alemana dos libros de gran repercusión en la gastroenterología nacional: “Guías para mejorar la calidad de la endoscopia digestiva en América Latina” y “La endoscopia digestiva en la enfermedad inflamatoria intestinal”. También destaca el trabajo como



Imagen 1. Asistentes al curso "Train the Trainers" en colonoscopia, que se realizó del 11 al 13 de junio de 2014 en Wolverhampton, Reino Unido, en el que participó el Dr. Sáenz.

editor de Contacto Científico, publicación electrónica bimestral de Clínica Alemana, de la que fue uno de los gestores y primer editor jefe. "Fue gratificante y desde mi perspectiva exitoso", agrega.

Sin duda el Training Center de endoscopia digestiva también merece una mención especial. "Durante años un grupo de profesionales entusiastas, liderados por el Dr. Claudio Navarrete, trabajó en el Latin American Gastrointestinal Endoscopy Training Center de Clínica Alemana. Fue enormemente exitoso, con becarios que acudieron de todas latitudes. De países como Tailandia, Australia, Emiratos, Francia, Holanda, Estados Unidos, además de toda América Latina", explica.

Sentido de responsabilidad con el paciente

Su inquietud habitual lo ha hecho participar en innumerables actividades académicas en Chile y en el extranjero. Ha dado conferencias en congresos mundiales de la especialidad, ha publicado muchos artículos, libros, capítulos de libros. También se ha desempeñado como miembro de comités editoriales. Ha sido editor de revistas, entre ellas Contacto Científico, Gastroenterología Latinoamericana y Sociedad Interamericana de Endoscopia. Ha escrito libros no médicos, produjo 365 programas de radio sobre el descubrimiento de América en la radio de la Universidad de Santiago (1992). Ha sido dirigente en largos periodos de instituciones de la colonia española, como presidente

del Comité V Centenario del descubrimiento de América, por lo que recibió el premio Pedro de Valdivia.

Entre sus logros, señala que "me ha sido muy grato y sorprendente haber sido nominado en tres ocasiones como Outstanding Reviewer of Gastrointestinal Endoscopy. Fui presidente de la Asociación Chilena de Endoscopia Digestiva, de la que me enorgullezco de ser parte desde su formación, y también fui presidente de la Sociedad Chilena de Gastroenterología, institución a la que serví durante 22 años". El Dr. Sáenz también forma parte de la directiva de la Organización Mundial de Gastroenterología, siendo el actual Chair del Outreach Program Committee, formando parte del comité de Guías y publicaciones, Educación y entrenamiento y del grupo de Train The Trainers. "Soy Faculty de Train The Trainers" y ha participado en siete de estos cursos, de los que dos se han realizado en Chile y uno de esos en Clínica Alemana el año de 2009, el que a mi juicio ha sido uno de los mejores. Soy responsable también del comité de medios electrónicos, e-media y mantención del Facebook de la Organización Mundial de Endoscopia, esto último junto al Dr. Franco Orellana de Clínica Alemana, quien se encuentra actualmente en Roma".

El Dr. Sáenz también fue distinguido como Maestro de la Gastroenterología Americana el año 2012 en Panamá. "Todo este trabajo me ha permitido tener muchísimos amigos y relacionarme de forma impensada con

autoridades de la especialidad en todo el mundo. He estado invitado como faculty en eventos en lugares exóticos como Egipto, India, Marruecos, Rusia, además de los destinos habituales. Es un trabajo entretenido, demandante y requiere un gran esfuerzo de estudio y de preparar actividades académicas. He tenido la suerte de colaborar en la formación de decenas de gastroenterólogos chilenos”.

“Desde el punto de vista de la asistencia, también ha sido enormemente grato. Y como los pastores, tengo un enorme rebaño de pacientes que conducir, lo que significa también una gran responsabilidad, trabajo y el sufrir a diario la necesidad de conseguir de alguna parte de las 24 horas del día, horario para atender enfermos que necesitan ser vistos con mayor urgencia. Debemos asistir también a la enorme y creciente masa de pacientes afectos de enfermedad inflamatoria intestinal”, explica.

Destaca que lo más importante de transmitir a los alumnos es el sentido de la responsabilidad con el paciente, junto al concepto de “make it fun”. “Me encanta disponer de

tiempo para los pacientes, es gente que muchas veces viene con susto y me preocupo para que se puedan ir contentos. Siempre le pregunto a las secretarias... ¿se fueron contentos?”.

Otro de los temas que recuerda de manera especial, como uno de los puntos más importantes de su carrera, es su participación en grupo de trabajo junto al Papa Juan Pablo II. Trabajó directamente con el Papa colaborando en una campaña mundial contra el cáncer de colon y por eso fue nombrado como miembro de las órdenes militares de San Giorgio y San Ferdinando.

“Nada de lo anterior lo habría hecho sin la ayuda y apoyo de mi señora Paulina, y de la paciencia y tolerancia de mis tres hijos, Monserrat, Roque Xabier y Macarena. Nunca uno se encontrará satisfecho de lo que ha aportado y es posible que tenga una deuda con mis hijos, que estoy tratando de pagar con mis nietos”, señala. “También me gustaría agradecer a todo el equipo que trabaja conmigo, de manera especial a mis secretarias María Paz, Ann e Isella”, puntualiza.

Tips para publicar

Grupo Cochrane Adjunto al Centro Cochrane Iberoamericano en Clínica Alemana de Santiago



Cecilia Pacheco
Bibliotecóloga Clínica
Centro de Información Médica
Clínica Alemana de Santiago
Facultad de Medicina Clínica Alemana - U. del Desarrollo

Contacto: cpacheco@alemana.cl

Centro Cochrane Iberoamericano (CClb)

El Centro Cochrane Iberoamericano funciona en el Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública del Hospital de Sant Pau en Barcelona, España.

De acuerdo con la política actual de la Colaboración Cochrane, el CClb no acepta fondos de tipo comercial para financiar el desarrollo de revisiones sistemáticas Cochrane, ni actividades donde se pudiera producir un conflicto de interés.

Está representado por la Asociación Colaboración Cochrane Iberoamericana, que es de carácter científico y sin fines de lucro.

Historia

El Centro Cochrane Iberoamericano (CClb) fue registrado formalmente como Centro Cochrane Español en 1997. En junio de 2000 se inauguró la nueva sede, en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. El compromiso con la Colaboración Cochrane (CC), fue el de impulsar y desarrollar actividades científicas en todo el ámbito iberoamericano.

La CC cuenta con 14 centros internacionales y el centro iberoamericano está entre ellos, asumiendo responsabilidad sobre España, Portugal y 17 países de América Latina.

Los compromisos del CClb frente a la Cochrane Collaboration son:

1. Dirigir y coordinar la Red Cochrane Iberoamericana

- Promover las actividades de la CC en toda la región.

- Establecer acuerdos y alianzas con diversas entidades públicas y privadas, para asegurar el sostenimiento de las actividades Cochrane sin menoscabo de su independencia.

2. Apoyo metodológico para los potenciales revisores y los grupos de revisión del área geográfica de referencia

- Proporcionar el asesoramiento logístico, metodológico y lingüístico a las personas interesadas en desarrollar una revisión Cochrane.
- Dar el apoyo necesario al Grupo de Revisión de Movimientos Anormales, coordinado desde Lisboa.

3. Actividades de formación

- Desarrollar actividades de formación, presenciales o electrónicas, sobre la metodología de las revisiones sistemáticas.
- Mantener un programa de estadías cortas para aquellos revisores más avanzados.
- Aportar entrenamiento a las personas que van a asumir tareas de formación en sus respectivas instituciones o países.

4. Actividades de divulgación

- Mantener la web del Centro con adecuados enlaces a las páginas de las instituciones colaboradoras.
- Publicar periódicamente un boletín electrónico.
- Favorecer la presentación de las actividades desarrolladas en congresos y reuniones científicas de los diferentes países.

5. Actividades de traducción

- Supervisar la traducción y edición de la Biblioteca Cochrane Plus (BCP).
- Mantener los necesarios contactos institucionales para

asegurar el acceso lo más amplio posible a la BCP, tanto en España como en Latinoamérica.

- Mantener actualizada la traducción del manual metodológico de la CC (Cochrane Handbook).

6. Identificación de ensayos clínicos

- Desarrollar actividades de búsqueda manual de ensayos clínicos en las revistas de ciencias de la salud publicadas en lengua castellana.
- Consultar, en la medida de lo posible, los registros nacionales de ensayos clínicos.
- Enviar los ensayos identificados al registro CENTRAL de ensayos clínicos de la CC.

7. Desarrollar todas aquellas otras actividades relacionadas con la medicina basada en pruebas que puedan contribuir a la proyección y sostenimiento del Centro y de la Red.

La Red Cochrane Iberoamericana está integrada por el Centro Cochrane Iberoamericano (CCIb), los Centros Colaboradores y los Grupos Asociados, todos presentes en la gran mayoría de países de la región. Las instituciones que participan en la red son un reflejo de la diversidad y el apoyo que dan a sus profesionales, para mantener viva y productiva la Colaboración Cochrane en países de habla hispana y portuguesa.

Clinica Alemana de Santiago ha sido recientemente aceptada como Grupo Cochrane Asociado a la Cochrane Iberoamericana "bajo el alero" del Centro Colaborador Cochrane de la Unidad de Medicina Basada en Evidencia

de la Pontificia Universidad Católica de Chile, que tiene la responsabilidad de éste y otros grupos chilenos.

Se espera empezar a participar activamente, partiendo con la integración de investigadores del área de la salud y de quien esté interesado en integrar el grupo. Una vez formado, el objetivo es consolidar la participación formal con el centro colaborador del cual dependemos.

Dentro de las actividades, se contempla la formación a través de talleres y charlas, la asistencia a seminarios, el contacto y participación activa con otros grupos de la Red Cochrane y la preparación de revisiones sistemáticas en temas de la salud, relevantes para nuestra institución. Para lograr estos objetivos, contaríamos con el apoyo y la supervisión de los otros centros colaboradores.

Referencias

- Versión inglesa: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Versión en español: Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269adjuntos>.

Respuesta Quiz

Huevo de *Schistosoma haematobium*, que señala la presencia de Esquistosomiasis crónica.

La presencia de parásitos adultos de esta especie en vénulas perivesicales, se relaciona con la oviposición. A través de granulomas eosinofílicos que erosionan la mucosa, se permite el vaciamiento de los huevos hacia el lumen vesical. Esta infección se ha asociado también a cáncer de vejiga.

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. 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.

--Para mutaciones genéticas, ver sitio web HGVS (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. 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 |
| 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.



Revista Contacto Científico

Vol 4 / N° 2 / junio 2014