

Contacto Científico

Revista electrónica científica
y académica de Clínica Alemana

Vol 4 / N° 3 / agosto 2014



Colofón

Vol 4 / N° 3 / agosto 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 opinionews.

Contenidos de esta edición

Secciones

- 112 Editorial**
Dr. Masami Yamamoto
-
- 114 Avances en vértigo y trastornos del equilibrio**
Dr. Hayo Breinbauer
-
- 121 Trypanosomiasis americana: una enfermedad olvidada que está conquistando el mundo**
Dr. Reinaldo Rosas
-
- 125 Endometriosis superficial y profunda: ¿Diferentes enfermedades?**
Dr. Ignacio Miranda- Mendoza / Dr. Patricio Donoso / Dr. César Sandoval
-
- 132 Incontinencia urinaria en niñas y adolescentes**
Dra. María José Urzúa / Dra. Oriana Carrasco
-
- 143 Biología molecular en el diagnóstico clínico, aporte del desarrollo de las técnicas de biología molecular en la medicina de hoy**
Dra. Valeska Vollrath
-
- 149 La evaluación del profesional en entrenamiento y sus competencias (Endoscopia Digestiva)**
Dr. Roque Sáenz / Dra. Ivonne Orellana
-
- 163 Caso radiológico: Isquemia Mesentérica Aguda**
Dra. Camila de la Barra / Dr. Pablo Soffia / Dra. Daniela Barahona
-
- 166 Aprenda a realizar una correlación**
Dr. Masami Yamamoto
-
- 170 Quiz**
Dr. Sebastián Fernández-Bussy
-
- 171 Perfil profesional**
Dr. Enrique Bosch
-
- 176 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

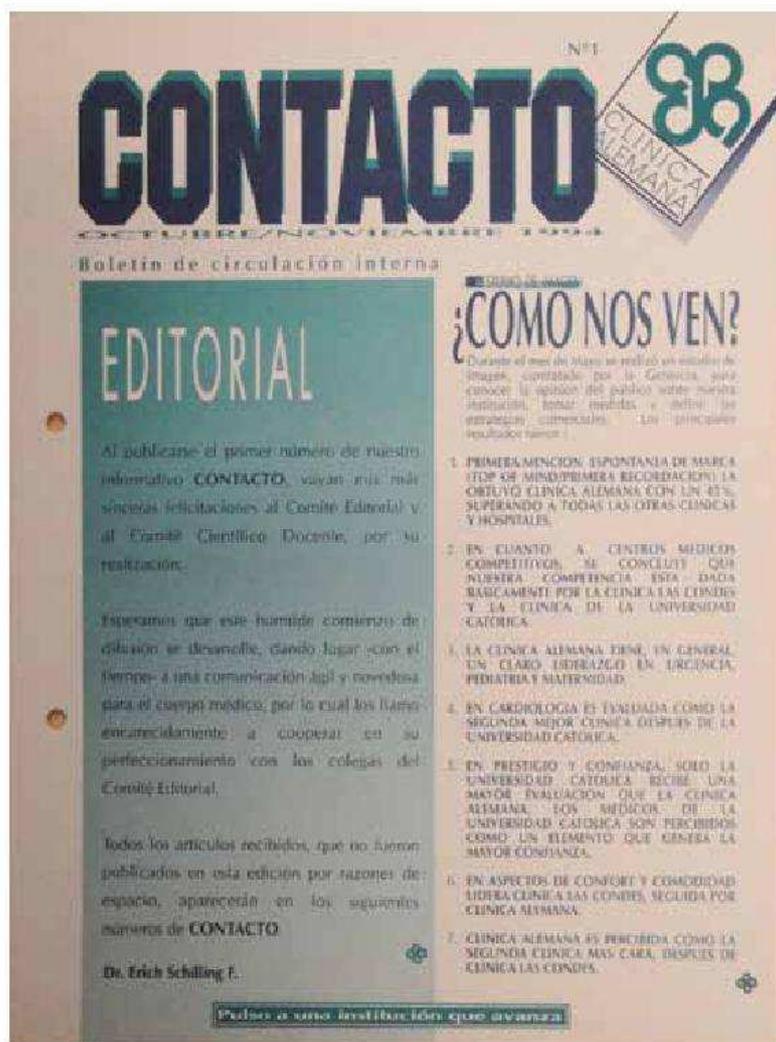


Editorial

Aniversario Contacto Científico

Dr. Masami Yamamoto
Editor Jefe
Contacto Científico

Contacto: myamamoto@alemana.cl



Primer número boletín Contacto.

“Contacto Clínica Alemana” fue desarrollado por los doctores Erich Schilling, Christian Emhart, Arnold Hoppe y Mariela Wijnant, en octubre del año 1994. Su objetivo era la extensión interna, es decir, informar a los médicos de los avances en otras partes de la institución. Sin duda, el crecimiento constante en camas, departamentos y pabellones hizo necesaria la creación de una revista como esta. Dirigida a pulso por la perseverancia de sus creadores, la revista fue impresa periódicamente hasta el momento de transformarse en “Contacto Científico Clínica Alemana” que tuviera al Dr. Roque Sáenz como primer editor. No hay duda que esta también tendrá mejoras en el futuro, transformándose, madurando, y reorientándose según los tiempos, llenando de artículos científicos que iluminarán nuestra institución y el país.

Pareciera ser una coincidencia que en estos días celebremos los 20 años de este primer número. El primer editor fue el Dr. Erich Schilling F, quien escribió en la primera página: "Esperamos que este humilde comienzo de difusión se desarrolle, dando lugar – con el tiempo – a una comunicación ágil y novedosa para el cuerpo médico, por lo cual los llamo encarecidamente a cooperar en su perfeccionamiento con los colegas del Comité Editorial". Sus primeras palabras nos hacen pensar nostálgicamente, y posiblemente, él no imaginaba el esfuerzo de sus sucesores. La labor de desarrollar la institución a través de la educación y la comunicación nos ha llegado como un regalo el día de hoy.

Este ejemplo de desarrollo- una revista científica-encarna la misión de Clínica Alemana, y la proyecta hacia el futuro. Todos los médicos y profesionales están invitados y comprometidos con entregar sus opiniones, conocimientos y avances a través de la revista. Otros ejemplos de desarrollo son la creación de una Facultad de Medicina, la creación de nuevos servicios médicos, la adquisición de

equipamiento inexistente en el país, la capacidad de entregar formación en el extranjero, el Centro de Información Médica (CIM), entre cuantos otros. Así mismo, sería interesante planificar los próximos desarrollos médicos de largo aliento.

El número actual de "Contacto Científico Clínica Alemana" tiene diversos artículos, y entre ellos, destaca el de la Dra. Vollrath, en que se introduce la biología molecular en la práctica clínica habitual. Parece ser que los tiempos de la "medicina molecular" están llegando. A su vez, el artículo de la Dra. Orellana destaca los aspectos de la enseñanza en procedimientos médicos como la endoscopia, detallando los aspectos objetivos de la adquisición de una técnica. La modernidad tiene una cara que se hace visible.

Esperamos humildemente continuar el trabajo de los predecesores, en cuanto a compartir los artículos de nuestros colegas, registrar los avances de la institución y sembrar en ideas el futuro de Clínica Alemana y el país.

Artículo de revisión

Avances en Vértigo y Trastornos del Equilibrio

Dr. Hayo Breinbauer
Servicio Otorrinolaringología
Departamento Cirugía
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: hbreinbauer@alemana.cl

Resumen breve

Nuevas herramientas diagnósticas, como el video-impulso cefálico y los potenciales evocados miogénicos vestibulares, han generado en los últimos años un verdadero cambio de paradigma en el estudio y manejo del vértigo y las patologías del equilibrio.

Resumen

El vértigo y los trastornos del equilibrio son un grupo de patologías de alta prevalencia, que sin embargo representan un verdadero desafío en su diagnóstico y en manejo. Recientes avances en nuevas tecnologías de estudio, como lo son la prueba de impulso cefálico y los potenciales evocados miogénicos vestibulares, han generado en los últimos años un verdadero cambio de paradigma en el cómo se conciben, identifican y tratan estas dolencias. Estos cambios permiten no solo ofrecer claras y objetivas respuestas a pacientes que de otra forma quedaban sin diagnóstico, sino que además orientan en estrategias terapéuticas de alta efectividad. En la presente revisión se comentan los aspectos fundamentales de estas nuevas herramientas, así como algunos de sus alcances en el manejo de los pacientes con vértigo y patologías del equilibrio.

Abstract

Vertigo and balance disorders are a group of highly prevalent diseases that nevertheless represent a challenge in diagnosis and management. Recent advances in research technologies, such as head impulse test and myogenic vestibular evoked potentials have

generated in recent years a true paradigm shift in how to conceive, identify and treat these ailments. These changes allow not only to provide clear and objective responses to patients who otherwise remained undiagnosed, but are also oriented in highly effective therapeutic strategies. In this review the fundamental aspects of these new tools, as well as some of its accomplishments in the management of patients with dizziness and balance disorders, are discussed.

Abreviaciones

RVO: Reflejo Vestíbulo-ocular

vHIT: video Impulso cefálico (siglas en inglés por video-Head Impulse Test)

VEMP: Potenciales evocados miogénicos vestibulares (siglas en inglés por Vestibular evoked myogenic potentials).

Introducción

El vértigo y los trastornos del equilibrio constituyen un grupo de patologías de alta prevalencia y gran impacto en calidad de vida. Se estima que la prevalencia durante la vida para presentar este tipo de sintomatología es cercana al 8% ⁽¹⁾, valor que aumenta marcadamente con la edad ⁽²⁾. La mayoría de estos cuadros son de carácter benigno, sin potencial riesgo vital. Sin embargo, estos revisten un gran impacto en la calidad de vida de quienes los sufren, asociándose habitualmente a disminución de la actividad física y social, llevando en muchas ocasiones a fenómenos de tipo agorafobia

y depresión⁽²⁾. Por otro lado, un porcentaje nada despreciable de 4 a 7% de los pacientes debutando con un vértigo agudo, presentarían un cuadro de origen en el sistema nervioso central, principalmente pequeños infartos a nivel de tronco y cerebelo, pero también enfermedades desmielinizantes y neurodegenerativas⁽³⁾. Con los métodos de estudio tradicional, la mayor parte de estos importantes cuadros pasa desapercibido, simulando un cuadro vertiginoso periférico catalogado erróneamente de benigno, incluso bajo el escrutinio inicial de una resonancia nuclear magnética⁽⁴⁾.

Históricamente estos pacientes se han enfrentado a una problemática donde por un lado una patología de gravedad podría no ser detectada en etapas precoces y, por otra parte, patologías genuinamente benignas eran mal caracterizadas u objetivadas, llevando a opciones terapéuticas más limitadas^(5,6). Una causa fundamental de esta problemática, reside en que las opciones diagnósticas disponibles hasta hace poco (fundamentalmente la prueba calórica dentro del "estudio funcional del VIII par"), evaluaban solo una pequeña fracción del aparato del equilibrio⁽⁷⁻¹¹⁾.

Afortunadamente, importantes avances en la última década están redibujando la disciplina de la otoneurología, no sólo en términos diagnósticos sino en la comprensión de la patología y de las posibilidades te-

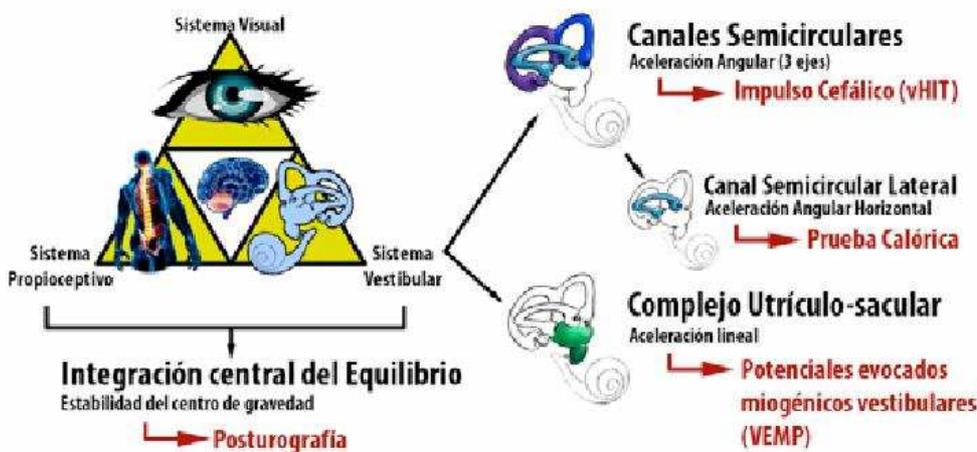
rapéuticas, en especial en relación con rehabilitación vestibular^(6, 12-18).

A continuación revisaremos algunos aspectos del sistema del equilibrio bajo esta nueva mirada, y comentaremos brevemente las limitaciones de los estudios tradicionales. Luego presentaremos las nuevas herramientas diagnósticas, para cerrar con los nuevos alcances terapéuticos que estas generan.

El equilibrio, bases fisiológicas

Es fundamental recordar que la función del equilibrio resulta de la integración central (principalmente a nivel de cerebelo) de la información periférica proveniente de los sistemas visual, propioceptivo y vestibular⁽¹⁹⁾ (ver Figura 1). De los tres, el sistema vestibular en el oído interno es quizás el más sensible y el que puede generar patología más sintomática, en términos de un síndrome vertiginoso⁽²⁾. A su vez, el sistema vestibular puede dividirse funcionalmente en dos subsistemas: los canales semicirculares, encargados en detectar aceleración angular (giros de la cabeza) y el complejo utrículo-sacular, dedicado a la detección de aceleración lineal (desplazamientos en cualquier dirección del espacio, donde destaca la aceleración de gravedad que en términos físicos equivale a una aceleración constante hacia el suelo).

Figura 1. Esquema de sistemas de equilibrio y su evaluación



El equilibrio se compone de tres subsistemas: visual, propioceptivo y vestibular. En su integración se puede evaluar la estabilidad postural del centro de gravedad mediante la posturografía. El sistema vestibular se compone del subsistema de canales semicirculares y del complejo utrículo-sacular. El primero se puede evaluar en la actualidad mediante la prueba de Impulso Cefálico o vHIT por sus siglas en inglés (video Head Impulse Test). Históricamente solo se podía evaluar uno de estos canales, el lateral, mediante la prueba calórica. El complejo Utrículo-Sacular puede ser evaluado mediante los potenciales evocados miogénicos vestibulares o VEMP (Vestibular evoked myogenic potentials).

En términos generales, alteraciones del subsistema de canales semicirculares (tres canales en cada oído dispuestos en un sistema ortogonal, cubriendo todos los ejes del espacio) generarán la ilusión de movimiento rotatorio, lo que denominamos en medicina como "vértigo". Por otro lado, lesiones en el complejo utrículo-sacular generarán una sensación más difícil de precisar, de inestabilidad o de inseguridad en la marcha, en gran medida secundario a la falta de precisión en localizar la dirección de la aceleración de gravedad, o sea poder determinar "dónde está el suelo".

Ambos subsistemas interactúan con los sistemas visual y propioceptivo (principalmente a nivel de la musculatura del cuello y columna) mediante los reflejo vestibulo-ocular (RVO) y vestibulo-cervical. Estos reflejos se encuentran dentro de los más rápidos del cuerpo (en especial el RVO con una latencia de respuesta inferior a 7 milisegundos),⁽¹⁵⁾ y tienen como función el compensar movimientos rápidos e inesperados de la cabeza con ajustes de la posición del cuello y los ojos, con el objetivo de mantener la mirada fija en un objetivo frente en cualquier circunstancia, por ejemplo al caminar. Esta función es crítica en la mayoría de las actividades de la vida diaria. Su ausencia implica una inhabilidad para mantener un campo visual estable frente a cualquier movimiento, lo que se traduce más que como una visión borrosa, como una intensa sensación de desequilibrio⁽¹⁴⁾.

Prueba calórica

Desde su descripción por Robert Barany hace más de un siglo (que le mereció el premio Nobel en 1914), la prueba calórica ha sido considerada como el patrón de oro en la evaluación de la función vestibular⁽⁹⁾. La aplicación de un estímulo térmico cerca del oído (con agua o aire a distintas temperaturas), genera un cambio de densidad en la endolinfa al interior de los canales semicirculares, lo que a su vez produce movimiento de esta endolinfa, la cual estimula los sensores de aceleración al interior del canal. Este fenómeno permite analizar la capacidad de respuesta del aparato vestibular en cada oído por separado. La respuesta o su ausencia, pero sobre todo el nivel de simetría o asimetría entre ambos oídos, se ha utilizado como uno de los parámetros más objetivos hasta el momento para evaluar la función vestibular⁽²⁰⁾.

Sin embargo, este estudio presenta importantes limitaciones. Para comenzar solo estudia la respuesta de uno de los tres canales semicirculares, el canal lateral, responsable de evaluar los giros en el plano horizontal de la cabeza, y que se encuentra más cercano al tímpano dentro de la anatomía del oído y por ende más expuesto al estímulo térmico⁽⁷⁾. Por otro lado, es extremadamente dependiente de las características estructurales no del aparato vestibular, sino del hueso temporal y del conducto auditivo externo⁽⁹⁾. Finalmente, estudios en ambientes de microgravedad han puesto en entredicho algunos de los conceptos fundamentales en los cuales está basado⁽²¹⁾.

Adicionalmente es necesario recordar que la realización de este examen toma más de una hora y genera gran cantidad de síntomas vertiginosos y neurovegetativos en el paciente.

Impulso cefálico (vHIT). Estudio del reflejo vestibulo-ocular

Probablemente el mayor aporte al estudio del equilibrio desde la prueba calórica, la prueba de impulso cefálico, o prueba de Halmagyi^(11, 14, 22), permite evaluar de forma objetiva la función de cada canal semicircular de cada oído de forma independiente y cuantitativa. Esta prueba estudia la ganancia del RVO, la cual puede ser entendida como la capacidad de mantener la mirada en un objetivo a pesar de un movimiento inesperado de la cabeza (ver Figura 2). Cuando la ganancia es completa (o cercana a 1 en términos cuantitativos), se genera la ilusión de que los ojos quedan fijos en el objetivo (por ejemplo, en el examinador) a pesar de giros de la cabeza. Cuando existe un déficit de este reflejo, un movimiento de la cabeza "arrastrará los ojos" con él (la posición relativa de los ojos respecto a la cabeza no cambia), y solo después de completado el movimiento, un segundo mecanismo más tardío a nivel central genera un movimiento rápido de los ojos, que llevarán los ojos de regreso al objetivo.

En muchos casos este fenómeno puede ser observado a ojo desnudo, y tiene un valor extraordinario dentro del examen físico otoneurológico. La presencia de un impulso cefálico alterado, tiene un 96% a 100% de especificidad para diagnosticar un pérdida de función de un canal semicircular^(11, 18). Es decir, de encontrar este

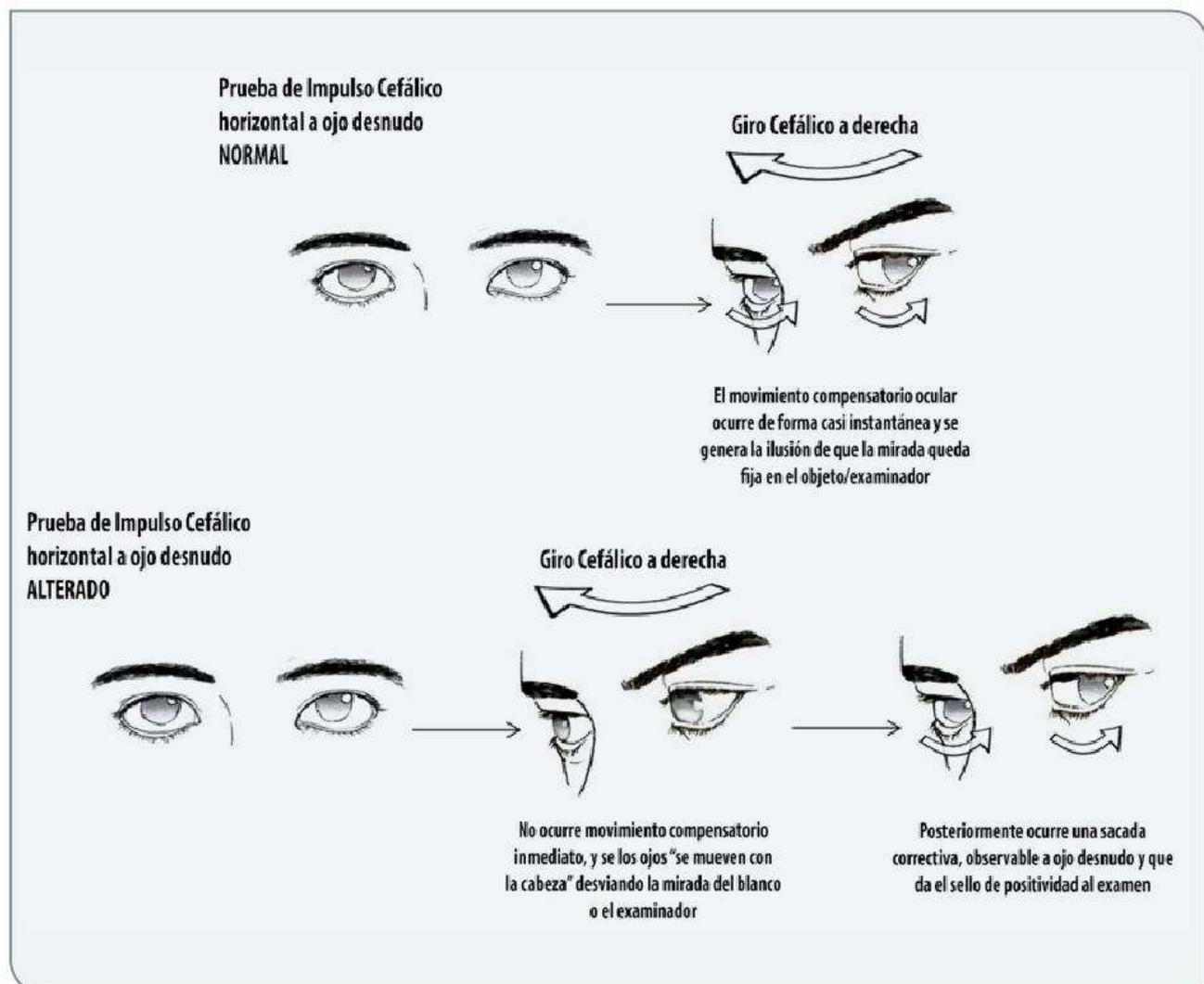
signo se hace innecesaria la realización de una prueba calórica, la cual aportaría la misma información (se sugiere referencia 11 para detalles en español de cómo realizar esta maniobra).

Sin embargo, estos movimientos son tan rápidos que pasan desapercibidos en muchos pacientes, explicando la baja sensibilidad de la prueba (44 a 60%^(11,18)).

Esta limitación es superada con la utilización de gafas

implementadas con cámaras de alta velocidad y un acelerómetro, los que pueden evaluar con gran detalle el movimiento de los ojos en comparación con los giros de la cabeza. Este dispositivo se conoce como video-impulso cefálico (vHIT por sus siglas en inglés), y aunque la experiencia masiva con él es aún limitada, parece poder detectar déficit en la función de todos los canales semicirculares con gran sensibilidad y total especificidad, en solo unos pocos minutos y sin generar ningún tipo de síntomas en el paciente^(3, 10, 23, 24).

Figura 2. Prueba de Impulso cefálico a ojo desnudo.



El examinador se sitúa frente al paciente y le pide que fije su mirada en él todo el tiempo. Con ambas manos produce giros ("impulsos") cortos, rápidos e inesperados hacia uno y otro lado. De mantenerse la ilusión de la mirada fija en el examinador, el examen es normal (arriba en la figura). De lo contrario y observarse que la mirada deja al examinador y que ocurra un movimiento rápido de los ojos para corregir su posición (abajo en la figura), se está frente a una alteración del reflejo vestibulo ocular del lado hacia el cual se gira la cabeza (en el caso del dibujo del lado derecho del paciente).

Potenciales vestibulares (VEMP). Estudio del complejo utrículo-sacular

El utrículo y el sáculo presentan un interesante reflejo: además de detectar aceleración lineal, responden a un estímulo acústico. Frente a un sonido intenso, el utrículo genera una contracción de algunos músculos extraoculares, mientras que el sáculo produce una relajación del músculo esternocleido-mastoideo. Los cambios del potencial eléctrico en estos grupos musculares pueden ser fácilmente detectados dentro de la técnica conocida como potenciales evocados miogénicos vestibulares (VEMP por sus siglas en inglés). Así es posible estudiar la capacidad de respuesta del aparato utrículo-sacular⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Posturografía. Estudio del equilibrio integrado

La distribución, estabilidad postural y oscilación del centro de gravedad de un paciente es reflejo de la integración central (visual, propioceptiva y vestibular) del equilibrio y puede ser estudiada mediante una plataforma sensible a presión, llamado posturografo^(19,28). El paciente se pone de pie sobre esta plataforma en diferentes escenarios (ojos abiertos o cerrados, moviendo la cabeza en distintas direcciones, etc.), obteniendo un registro detallado de qué tan estable y centrado se mantiene el centro de gravedad en cada caso. Las distintas situaciones pretender aislar cada uno de estos sistemas, buscando identificar cuál de ellos es responsable de la patología. Este estudio cobra especial relevancia en el estudio de la presbiastasis, la pérdida del equilibrio del adulto mayor⁽¹⁹⁾.

Alcances diagnósticos

La combinación del vHIT, los VEMP y la Posturografía permiten, respectivamente, un análisis objetivo de cada uno de los tres canales semicirculares, del complejo utrículo sacular, y de los sistemas visual, propioceptivo y vestibular de forma integrada. Este abanico de exámenes logra, por ende, estudiar todos los órganos y funciones relacionadas con el equilibrio de forma independiente y cuantitativa⁽¹⁷⁾.

Esta nueva posibilidad diagnóstica, disponible solo recientemente, ha permitido determinar patologías en pacientes que previamente aparecían "sin hallazgos"

con los exámenes tradicionales. Adicionalmente, la caracterización de cuadros con lesiones exclusivamente de unos u otros componentes del sistema del equilibrio están modificando y creando nuevas clasificaciones diagnósticas^(3, 5, 7, 17, 25). Comentarlas todas en detalle excede el propósito de esta revisión.

Como ejemplo, uno de los focos de interés más estudiados, es la posibilidad de diferenciar entre un vértigo de origen periférico (en el oído) o central (principalmente accidente vascular de tronco o cerebelo), en el escenario de un vértigo agudo. Se ha elaborado una batería de exámenes llamada HINTS^(3, 4), realizable en menos de 10 minutos sin generar síntomas en los pacientes, donde el principal poder discriminativo lo tiene el vHIT. La premisa es que un cuadro de vértigo agudo "debe" tener un RVO alterado. El hallazgo de un vHIT normal en un paciente con un vértigo agudo, tiene una altísima probabilidad de tratarse de un accidente vascular. La batería HINTS presentaría una sensibilidad de 98% y una especificidad de 99% para discriminar entre un origen central y uno periférico, un rendimiento diagnóstico mayor incluso que la resonancia nuclear magnética dentro de las primeras 48 horas de iniciado el cuadro⁽³⁾.

Alcances terapéuticos

La posibilidad de diagnosticar pacientes catalogados previamente como "sin disfunción orgánica" ha permitido incorporarlos a protocolos de tratamiento, particularmente en programas de rehabilitación vestibular. Esta terapia se basa en el reentrenamiento del sistema integrado del equilibrio, abogando a la plasticidad neural del cerebelo. Se busca que los sistemas no dañados compensen y suplan el déficit de aquellas funciones alteradas. La habilidad de diferenciar con exactitud qué elementos se encuentran funcionales y cuáles no y en qué grado, permitirá dirigir una terapia específica a cada cuadro y a cada paciente, algo no posible anteriormente^(6, 13, 29-31).

Por otro lado, los nuevos exámenes son breves y no generan síntomas en el paciente, por lo que se pueden repetir a diario, o incluso varias veces al día. Esta ventaja está siendo explotada en numerosos estudios para evaluar la efectividad de distintas terapias medicamentosas y transtimpánicas^(32, 33).

Conclusiones

La posibilidad de estudiar cada subsistema del equilibrio de forma independiente, está generando un verdadero cambio de paradigma a nivel diagnóstico y terapéutico en el vértigo y los trastornos del equilibrio.

Estas patologías siempre han revestido una gran dificultad en su estudio y manejo, quedando muchos pacientes sin una respuesta a sus síntomas. Mediante estas nuevas herramientas se espera obtener importantes avances y respuestas para estos cuadros en los próximos años, a medida que se continúen publicando experiencias en la práctica clínica y no sólo en el laboratorio.

Referencias

1. Neuhauser H, vonBrevern M, Radtke A, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005;65:898-904.
2. Yin M, Ishikawa K, Wong W, et al. A clinical epidemiological study in 2169 patients with vertigo. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36:30-5.
3. Newman-Toker D, Saber A, Mantokoudis G, et al. Quantitative Video-Oculography to Help Diagnose Stroke in Acute Vertigo and Dizziness - Toward an ECG for the Eyes. *Stroke*. 2013;44:Epub ahead of print.
4. Newman-Toker D, Kattah J, Alvernia J, et al. Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology*. 2008;70(24):2378-85.
5. Strupp M. Vertigo and dizziness: the neurologist's perspective. *Ophthalmologie*. 2013;110(1):7-15.
6. Strupp M, Brandt T. Vestibular Neuritis. *Semin Neurol*. 2009;29:509-19.
7. Mahringer A, Rambold H. Caloric test and video-head-impulse: a study of vertigo/dizziness patients in a community hospital. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013:Epub ahead of print.
8. Perez N, Rama-Lopez J. Head-Impulse and Caloric Tests in Patients with Dizziness. *Otol Neurotol*. 2003;24(6):913-7.
9. Fitzgerald G, Hallpike C. Studies in human vestibular function: II. Observation on the directional preponderance of caloric nystagmus resulting from cerebral lesions. *Brain*. 1945;65:138-60.
10. Breinbauer H, Anabalón J, Aracena K, et al. Experiencia en el uso del video-Impulso Cefálico (vHIT) en la evaluación del reflejo vestibulo-ocular para el canal semicircular horizontal. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2013;73:115-24.
11. Breinbauer H, Anabalón J. Prueba de impulso cefálico. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2011;71:123-30.
12. Strupp M, Zingler V, Arbusow V, et al. Methylprednisolone, Valacyclovir or the combination for Vestibular Neuritis. *N Engl J Med*. 2004;351(4):354-9.
13. MacDougall H, Curthoys I. Plasticity during vestibular compensation: the role of saccades. *Front Neurol*. 2012;3:21.
14. Halmagyi G, Curthoys I. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol*. 1988;45:737-9.
15. Halmagyi G, Curthoys I, Cremer P, et al. Head impulse after unilateral vestibular deafferentation validate Ewald's second law. *J Vestib Res*. 1990;1:187-97.
16. Halmagyi G, Black R, Thurtell M, et al. The human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to active and passive head impulses after unilateral vestibular deafferentation. *Ann NY Acad Sci*. 2003;1004:325-36.
17. Curthoys I. The interpretation of clinical tests of peripheral vestibular function. *Laryngoscope*. 2012;122(6):1342-52.
18. Breinbauer H, Aracena K, Anabalón J, et al. Evaluación de la función vestibular angular: Prueba de impulso cefálico multiaxial a ojo desnudo. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2013;73:17-24.

19. Visser J, Carpenter M, van.der.Kooij H, et al. The clinical utility of posturography. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(11):2424-36.
20. Palomar-Asenjo V, Boleas-Aguirre M, Sánchez-Ferrándiz N, et al. Caloric and Rotatory Chair Test Results in Patients with Ménière's Disease. *Otol Neurotol.* 2006;27(945-50).
21. Kassemi M, Deserranno D, Oas J. Effect of gravity on the caloric stimulation of the inner ear. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1027:360-70.
22. MacDougall H, Weber K, McGarvie LA, et al. The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology.* 2009;73(14):1134-41.
23. Barti K, Lehnen N, Kohlbecher S, et al. Head impulse testing using video-oculography. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1164:331-3.
24. Weber K, MacDougall H, Halmagyi G, et al. Impulsive testing of semicircular-canal function using video-oculography. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1164:486-91.
25. Walther L, Blödow A. Ocular Vestibular Evoked Myogenic Potential to Air Conducted Sound Stimulation and Video Head Impulse Test in Acute Vestibular Neuritis. *Otol Neurotol.* 2013:Epub ahead of print.
26. Brantberg K. Vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs): usefulness in clinical neurotology. *Semin Neurol.* 2009;29:541-7.
27. Rosengren S, Welgampola M, Clobatch J. Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future. *Clin Neurophysiol.* 2010;121:636-51.
28. Zhang D, Fan Z, Yu G. The clinical value of dynamic posturography in the peripheral vertigo. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2009;23(16):721-3.
29. Cabrera-Kang C, Tusa R. Vestibular rehabilitation: rationale and indications. *Semin Neurol.* 2013;33(3):276-85.
30. Aw S, Fetter M, Cremer P, et al. Individual semicircular canal function in superior and inferior vestibular neuritis. *57.* 2001:768-74.
31. Palla A, Straumann D. Recovery of the High-Acceleration Vestibulo-ocular Reflex After Vestibular Neuritis. *JARO* 2004;5:427-35.
32. Steenerson R, Hardin R, Cronin G. Gentamicin injections for Ménière disease: comparison of subjective and objective end points. *Ear Nose Throat J.* 2008;87(8):452-6.
33. Weber K, Aw S, Todd M, et al. Horizontal impulse test detects gentamicin vestibulotoxicity. *Neurology.* 2009;72(16):1417-24.

Artículo de revisión

Trypanosomiasis americana: una enfermedad olvidada que está conquistando el mundo

Dr. Reinaldo Rosas
Fellow en Infectología Adultos
Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clinica Alemana
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: reinaldo.rosas@gmail.com

Resumen

La Trypanosomiasis americana o Enfermedad de Chagas, es una de las infecciones transmisibles endémicas de Latinoamérica que estuvo olvidada por el resto del mundo. Fue descubierta hace 112 años en Brasil por el Dr. Carlos Chagas, quién observó por primera vez el protozoo flagelado en el intestino de un insecto hematófago ⁽²⁾. La presencia de los vectores de esta enfermedad y de su reservorio zoonótico en la naturaleza, delimitan su presencia exclusivamente al continente americano. En Chile, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) declaró en 1999 la eliminación de la transmisión vectorial de la enfermedad, persistiendo en la actualidad alrededor de 140.000 personas portadoras crónicas de la infección, estimándose una incidencia de entre 500 y 1000 nuevos casos por año debido a infección por vía transplacentaria en su mayoría ⁽³⁾. Las migraciones poblacionales desde Latinoamérica hacia países desarrollados y la implementación de estrategias preventivas en la región han cambiado la epidemiología de la enfermedad de Chagas, adquiriendo mayor relevancia las vías no vectoriales de su transmisión. Es necesaria mayor investigación en pruebas diagnósticas, más certeras y sensibles, junto con el desarrollo de nuevas drogas o combinaciones seguras y eficaces, para pensar en una erradicación futura. Esto podría verse impulsado por la amenaza que representa esta enfermedad para

países no endémicos, donde los huéspedes del parásito han llegado para quedarse.

Abstract

Chagas Disease is one of the endemic transmissible infections in Latin America, which had been forgotten by the rest of the world. It was discovered 112 years ago in Brazil by Carlos Chagas, who first observed the flagellated protozoan in the gut of a bloodsucking insect. The presence of the vectors of this disease and its zoonotic reservoir in nature, delimit exclusively its presence to the American continent. The Pan American Health Organization (PAHO), declared Chile free from Chagas vector transmission since 1999. However, elimination of this vector-borne disease is difficult because of persistent infection in the asymptomatic chronic carriers population, approximately 140,000 persons who generate 500-1000 new cases per year, mainly due to transplacental transmission to the newborns. Human migration from Latin America towards developed nations and the implementation of preventive strategies in the region have changed the epidemiology of Chagas disease, with non-vector transmission pathways becoming more relevant. Further research on more accurate and sensitive diagnostic tests is required, along with the development of new safe and effective drugs, making possible in the future reducing the burden of disease and



Dr. Carlos Chagas

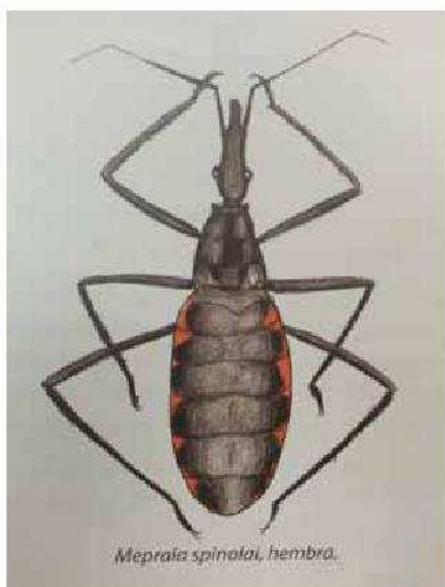


Figura 1. Vector silvestre de la enfermedad en Chile. *Ilustración: Macarena Canals Vargas*

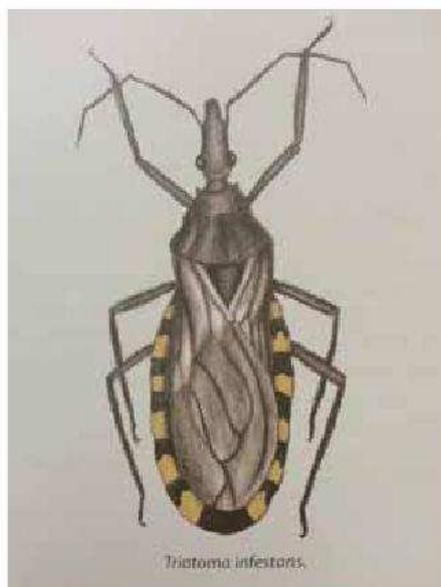


Figura 2. Vector peridomestico de la enfermedad en Chile. / *Ilustración: Macarena Canals Vargas*



Figura 3. Vector tamaño a escala.

eradicating the infectious agent. This could be driven by the threat that represents the disease to non-endemic countries, where the parasite guests have arrived to stay.

El mes pasado fue publicado un artículo en el "New England Journal of Medicine" respecto de un ensayo clínico que buscó demostrar no inferioridad para una nueva alternativa terapéutica en pacientes portadores de la Enfermedad de Chagas ⁽¹⁾. Las drogas actualmente disponibles fueron descubiertas hace más de 50 años y no cuentan con una eficacia y perfil de toxicidad óptimo ⁽¹⁾. Existe hoy un creciente interés científico a nivel mundial por las enfermedades transmisibles, especialmente las que han logrado o podrían traspasar las fronteras entre el nuevo y el viejo mundo. Por décadas, muchas enfermedades endémicas presentes en África, Latinoamérica y el Sudeste asiático no han llamado la atención de naciones más desarrolladas y han constituido una importante carga de salud pública para países menos desarrollados. Esto ha ido cambiando

paulatinamente debido a las migraciones desde estas zonas hacia economías más estables, lo que ha permitido que algunas de estas enfermedades olvidadas alcancen latitudes insospechadas que han puesto en alerta a comunidades médicas y ministerios de salud en todo el mundo ⁽⁴⁾.

La Trypanosomiasis americana o Enfermedad de Chagas es una de estas "enfermedades olvidadas". Es producida por un protozoo que se estima está presente en el continente americano desde antes de la llegada del hombre. Su origen infeccioso para los humanos fue descubierto en 1906 por el médico brasileño Carlos Justiniano Ribeiro das Chagas, quién observó el hemoparásito flagelado en el intestino de un insecto hematófago al que denominó, inicialmente en honor a su mentor el Dr. Oswaldo Cruz, como *Schizotrypanum cruzi* ⁽²⁾. En años posteriores, el Dr. Chagas fue describiendo todo el ciclo de vida del parásito y sus manifestaciones clínicas, detallando los estadios circulantes en sangre periférica y sus formas tisulares en pacientes sometidos a autopsias. También fue el responsable de documentar la transmisión transplacentaria e infección congénita que produce en los recién nacidos ⁽³⁾.

La enfermedad de Chagas posee un gran reservorio zoonótico, existiendo al menos 11 especies de artrópodos vecto-

res pertenecientes a la familia de los Triatomíneos⁽⁵⁾. Estos insectos se encuentran distribuidos desde la zona central de Chile y Argentina en América del Sur hasta el Sur de California en los Estados Unidos de Norteamérica, con una población expuesta de 75 a 90 millones de personas⁽⁴⁾. Los Triatomíneos se caracterizan por tener un aparato bucal altamente especializado para su alimentación hematófaga, actividad que desarrollan durante la noche. Asimismo, son altamente resistentes al ayuno, habitando de preferencia ambientes domiciliarios o peridomiciliarios donde consiguen sangre de animales domésticos y silvestres. Se ha comprobado que se alimentan de aves (que no se infectan) y de diferentes especies de mamíferos como pequeños roedores, murciélagos, camélidos, marsupiales y primates, entre otros, responsables de mantener el ciclo en la naturaleza. Estos insectos reciben populares nombres según los distintos países donde se encuentran: "barbeiros" en Brasil, "chirimachas" en Perú, "vinchucas" en Chile y "kissing-bugs" en Estados Unidos, por ejemplo⁽⁴⁾.

Las vías de transmisión de la enfermedad de Chagas son la vectorial o clásica, la transplacentaria o congénita, la transfusional por uso de hemoderivados y la oral descrita en relación a accidentes de laboratorio o ingesta de alimentos como jugos de fruta que contienen parásitos viables capaces de penetrar la mucosa gástrica. La forma infectante del parásito, el trypomastigote metacíclico, se encuentra en las excretas o deyecciones del insecto, desde donde es autoinoculado por el huésped que contamina el sitio de la picadura al rascarse. Por último, se ha reportado en forma creciente la vía de transmisión por trasplante de órganos en la que a diferencia del resto de las vías, la forma infectante es el amastigote intracelular. Actualmente, se estima que en la región de las Américas existen 15 a 20 millones de infectados.

Una vez adquirida la infección, y tras un período de incubación promedio de 10 días, comienza la fase aguda de la enfermedad que tiene una duración de 6 a 8 semanas, y que es asintomática en más del 95% de los casos. Esta etapa cursa con altas parasitemias, que coinciden con una alta tasa de replicación en tejidos. La forma sintomática se presenta como un cuadro febril aislado o asociado a linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, lesiones cutáneas, miocarditis y/o meningoencefalitis y se asocia a una mortalidad <2%⁽⁴⁾. A continuación de la fase inicial, el huésped inmunocompetente seroconvierte y transita

hacia una fase crónica asintomática que tiene un periodo de duración indeterminada. Puede tardar 20 a 30 años en manifestarse o permanecer silente por siempre. Se trata de una fase de baja actividad metabólica como amastigote tisular que produce parasitemias intermitentes, es decir no detectables en sangre todo el tiempo por métodos diagnósticos ultra sensibles, y que continúan alcanzando los órganos blanco. Se ha estudiado cuáles serían los tejidos reservorios de amastigotes, encontrándose evidencia creciente de importante presencia en adipocitos⁽⁴⁾. El diagnóstico de la enfermedad puede establecerse por métodos directos en sangre periférica o plasma: serología IgG, biología molecular por reacción de polimerasa en cadena (PCR) dirigida a zonas altamente conservadas de su kinetoplasto, cultivos en medios especiales, inoculación de animales de laboratorio, o a través del Xenodiagnóstico (triatomíneos de laboratorio) que requiere de tiempo para que el parásito se desarrolle en el intestino del vector y donde se estudia directamente. No obstante la disponibilidad actual de métodos, se requiere aún de pruebas diagnósticas que tengan mejor desempeño para llevar a cabo seguimientos clínicos fidedignos, especialmente en pacientes inmunosuprimidos y que permitan objetivar curas parasitológicas post tratamiento.

Luego de un periodo de 15 a 30 años de evolución, entre un 5 y 25% de los pacientes desarrolla las complicaciones crónicas características de la enfermedad de Chagas, que son principalmente cardiovasculares y/o gastrointestinales. La capacidad que tiene *Trypanosoma cruzi* de mantenerse latente con un metabolismo basal de hibernación (amastigotes intracelulares), burlando al sistema inmune, explica la aparición de parasitemias transitorias asintomáticas e indetectables por métodos tradicionales y le permite mantener su ciclo de vida para la transmisión efectiva a través de transfusión de hemoderivados obtenidos en donantes o por la vía transplacentaria (se han documentado hasta cuatro generaciones sucesivas de transmisión por ese mecanismo)⁽³⁾.

La mejoría de las condiciones de vida, la implementación de programas de erradicación del vector en viviendas o "ranchos chagásicos" ha permitido en varios países disminuir e incluso erradicar la transmisión vectorial de la enfermedad, predominando las vías transplacentaria y la transfusional en lugares donde aún no es obligatorio el tamizaje de donantes de sangre.

En Chile, desde 1999 la OPS declaró la eliminación de la transmisión vectorial. Se reportó en 2010, que la seroprevalencia global en bancos de sangre nacionales era de 0.33%, por ende en nuestro país vivirían alrededor de 140.000 infectados. Desde julio de 2008 se exigió el tamizaje obligatorio por serología en donantes de sangre para todo el país, antes limitado sólo a regiones endémicas. Considerando este escenario de prevención para la transmisión de la enfermedad de Chagas, en la actualidad el principal mecanismo de transmisión está dado por la infección congénita de recién nacidos, con lo que inferir que anualmente se estarían infectando 500 a 1000 niños por esta vía⁽³⁾. El riesgo de transmisión de una madre en etapa crónica asintomática es de 5 a 12,5%, por lo que ha sido incorporado su tamizaje como recomendación para el control prenatal junto al test de VIH y VDRL. Finalmente, también se recomienda la búsqueda de la infección en familiares cosanguíneos (hijos, hermanos, madre, abuela) relacionados con la detección del caso índice.

En el caso de trasplante de órganos está recomendado el tamizaje a potenciales donantes y receptores, pues un receptor positivo en fase crónica asintomática, puede reactivar su infección crónica latente en relación a la inmunosupresión o un donante positivo no previamente pesquisado puede derivar en una primoinfección severa de un receptor negativo.

El tratamiento disponible en la actualidad tiene una eficacia cercana a 60% cuando se utiliza en la fase aguda, con menor tasa de respuesta en otras fases o pacientes no inmunocompetentes. Está indicado según la normativa vigente del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) de 2014, en la infección aguda de inmunocompetentes, en la infección congénita, en inmunosuprimidos con primoinfección o reactivación y en la fase crónica indeterminada sin secuelas para menores de 18 años o mujeres fértiles menores de 45 años no embarazadas⁽⁶⁾.

Los destinos de la migraciones poblacionales desde Latinoamérica hacia países desarrollados son lideradas en los últimos 20 años por Estados Unidos (14 millones), seguidos por Europa (2 millones), Japón (250 mil) Canadá (200 mil) y Australia (100 mil)⁽⁴⁾. En algunos países no endémicos, todavía no se ha implementado

el tamizaje mandatorio para hemoderivados ni para diagnóstico prenatal. Asimismo, el creciente número de trasplantes de órganos, terapias inmunosupresoras convencionales y biológicas, la mayor prevalencia de pacientes portadores de infección crónica por VIH y la mayor incidencia de neoplasias junto al mayor acceso a quimioterapia, nos presagia que nos enfrentaremos con mayor frecuencia a este parásito en el futuro.

En medio de este escenario de globalización de la enfermedad, junto a una percepción mayor de su presencia en zonas no endémicas, esperamos continúe estimulándose la investigación de este parásito olvidado. Millones de portadores en fase crónica han migrado por todos los continentes y necesitan urgente el desarrollo de pruebas diagnósticas más certeras y sensibles, pero también de nuevas drogas o combinaciones de drogas seguras y eficaces contra el *Trypanosoma cruzi* que se esconde en los tejidos, pero ya no se esconderá más del resto del mundo.

Referencias

1. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med.* 2014 May 15;370(20):1899-908.
2. Lewinsohn R. Carlos Chagas (1879-1934): the discovery of *Trypanosoma cruzi* and of American trypanosomiasis (foot-notes to the history of Chagas's disease). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1979; 73(5):513-23
3. Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, et al. Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Oct;5(10):e1250
4. Lescano, F. Chagas Disease: changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis* 2010;10:556-570
5. Canals, M. Tríata y Mepraia: vinchucas de día y de noche. Canals V. Macarena, Ilust. Santiago, Chile, Ed. Canbarri, 2013.
6. Norma General Técnica "Control y Prevención Nacional de la Enfermedad de Chagas", Febrero 2014, Ministerio de Salud del Gobierno de Chile.

Artículo de revisión

Endometriosis superficial y profunda: ¿diferentes enfermedades?

Dr. Ignacio Miranda-Mendoza

Dr. Patricio Donoso

Dr. César Sandoval

Departamento Ginecología y Obstetricia

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clinica Alemana,

Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

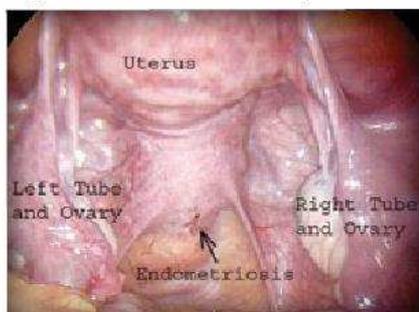
Contacto: doctorignaciomiranda@gmail.com

La endometriosis es un desorden ginecológico crónico común, estrógeno dependiente, que afecta desde un 10% a 30% de la población femenina en edad reproductiva, asociándose a infertilidad y dolor pélvico crónico^(1,2,3,4). Se define como la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad uterina y fue descrita por primera vez por Von Rokitansky en 1860⁽⁵⁾. La prevalencia de la endometriosis difiere de acuerdo a la sintomatología. En aquellas pacientes asintomáticas que se realizan una esterilización tubaria, se ha encontrado una prevalencia de 1 a un 7%^(6, 7,8, 9). Por otra parte, en aquellas mujeres con infertilidad asociada a dolor pelviano, esta prevalencia aumenta al 50%^(10,11).

Su distribución involucra principalmente a la región pélvica y sus órganos como el peritoneo pélvico,

ovarios, ligamentos útero sacros, tabique rectovaginal, y de manera menos frecuente al pericardio, pleura y cúpula diafragmática⁽³⁾. Cuando la invasión de las células endometriales en el peritoneo y/o tabique rectovaginal es mayor a 5 mm, se denomina endometriosis profunda. Esta forma de endometriosis es más severa y se identifica por una lesión histopatológica clásica, caracterizada por nódulos fibromusculares que encierran al tejido endometrial ectópico, lo cual está asociado a una gran inflamación y fibrosis, lo que genera un gran trastorno anatómico pelviano debido a las múltiples adherencias firmes entre los órganos de la pelvis como el recto, vagina, ovarios, trompas, útero y el colon sigmoide cuyo resultado es una masa compacta, también llamada pelvis congelada (ver Figuras 1, 2 y 3)^(1, 12,13).

Figura 1. Endometriosis superficial



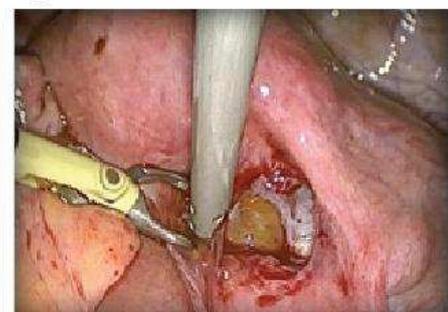
Fuente: www.endometriosistherapy.com

Figura 2. Endometriosis Profunda



Fuente: Miranda-Mendoza, www.websurg.com

Figura 3. Endometriosis Profunda



Fuente: Miranda-Mendoza, www.websurg.com

Existen casos severos de endometriosis profunda que generan un desafío para los clínicos de distintas especialidades médicas. Por ejemplo, es común que estas pacientes consulten en la urgencia general por cuadros de intenso dolor abdominal agudo, y que sean evaluadas en ginecología, sólo si en la tomografía axial computada (TAC) abdominal y pélvica se encuentra el hallazgo concomitante de un quiste ovárico endometriósico.

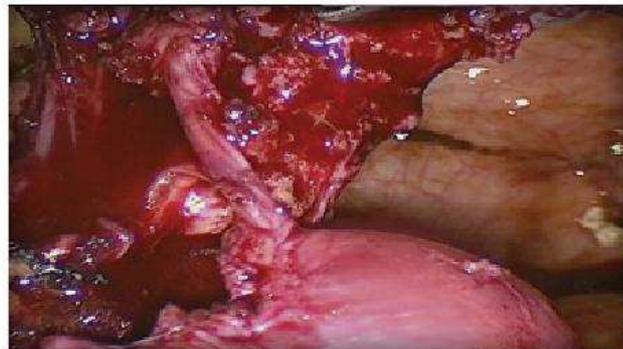
Así mismo, es habitual que muchas de estas pacientes se encuentren en estudio de una colopatía funcional, ya que presentan dolor en la defecación (disquecia), distensión abdominal y constipación. El examen imagenológico de estas pacientes, como el TAC de abdomen y pelvis y ecografía abdominal es normal, y sólo el examen ginecológico dirigido, permitirá aproximarse al diagnóstico. La colonoscopia también tiene un resultado normal ya que el nódulo endometriósico recto vaginal sólo será visible si éste infiltra la mucosa del colon. Lamentablemente esto sucede con escasa frecuencia, ya que en la endometriosis profunda infiltra habitualmente la pared muscular de los órganos (uréter, vejiga, colon) pero sólo en el 10% de los casos se compromete la mucosa⁽¹⁴⁾, por lo que los exámenes como colonoscopia, cistoscopia y ureteroscopia nos servirán sólo cuando hay rectorragia o hematuria.

Los casos de compromiso ureteral son bastante complejos. El nódulo endometriósico recto vaginal compromete el ligamento útero sacro, con la consiguiente obstrucción ureteral a nivel del canal uretérico (cruce la arteria uterina). Esto genera una hidronefrosis e insuficiencia post renal por obstrucción. En estos casos, el nódulo endometriósico tiene un crecimiento muy lento y los síntomas habituales de uropatía obstructiva (cólico renal) pasan desapercibidos para el clínico y la paciente, ya que son encubiertos por los síntomas intensos de dolor pélvico como dismenorrea severa, dispareunia y disquecia. Esto puede llevar a generar la pérdida completa del parénquima renal^(15,16) (Figura 4).

Existen casos poco frecuentes, donde la endometriosis profunda puede debutar con ascitis severa generando un gran problema en el diagnóstico y tratamiento,

dado el enfrentamiento oncológico que tendrá esta paciente, en la cual se tratará quirúrgicamente una patología benigna con criterios oncológicos pudiendo afectar los órganos reproductivos de la mujer⁽¹⁷⁾.

Figura 4. Endometriosis Ureteral con hidronefrosis severa



Fuente: Miranda-Mendoza, www.websurg.com

Otros casos severos, pero poco frecuentes, que se podrían nombrar son el compromiso de nervios pélvicos como el nervio ciático, que puede confundir al clínico generando sintomatología asociada al territorio de inervación (lumbociática). También el neumotórax catamenial, en donde la paciente sufre de esta alteración cada vez que tiene su menstruación dado a los implantes pleurales endometriósicos.

Fisiopatología de la endometriosis

La patogénesis y la fisiopatología de esta enfermedad no se encuentran bien establecidas y son varias las teorías que han tratado de explicar los mecanismos del desarrollo de ella. Las tres teorías más aceptadas actualmente son la implantación del tejido endometrial secundaria a la menstruación retrógrada, la metaplasia celómica y la teoría de la inducción. Una gran parte de las endometriosis profundas se explicarían con la teoría de la menstruación retrógrada de Sampson descrita en 1927^(18, 19, 20, 21, 22), ya que se ha establecido que las mujeres con endometriosis profunda tienen mayor cantidad de menstruación retrógrada, y la ubicación habitual del nódulo endometriósico es en el tabique recto vaginal, justo donde se localiza finalmente el flujo menstrual retrógrado^(3, 4, 22, 23). Parte de esta teoría se ha logrado demostrar en animales, a través de la obstrucción experimental del flujo menstrual en papiones o también llamados babuinos, que son un

género de primates de la familia de Cercopithecidae. Al ligar el cervix uterino de las hembras de estos monos, se genera una obstrucción al flujo menstrual externo aumentando el flujo menstrual retrógrado con la consiguiente inducción de endometriosis⁽²⁴⁾. Este mismo efecto se ha logrado asimilar en las mujeres adolescentes con amenorrea y obstrucción del flujo menstrual secundario a una malformación mulleriana (malformación del aparato genital femenino). Estas pacientes presentan una obstrucción al flujo menstrual externo secundario a una malformación, como por ejemplo, la ausencia del cervix o un septum vaginal, con lo cual la cavidad endometrial no tiene salida externa y por consiguiente, se genera un flujo menstrual retrógrado aumentado a través de las trompas uterinas y un hematometra (sangre en la cavidad endometrial del útero) que producen cuadros de dismenorrea severa e inducción de la endometriosis⁽²⁵⁾.

Por otra parte, se ha visto que existe un alto porcentaje de mujeres normales con menstruación retrógrada y que no presentan esta patología, por lo que se han hecho investigaciones planteando que sería necesario una coexistencia de alteraciones para producir esta enfermedad que incluyen el defecto anatómico cérvico uterino que aumenta la menstruación retrógrada, las alteraciones en el sistema inmune que afectan la remoción del tejido endometrial ectópico y la expresión anómala de moléculas a nivel del endometrio eutópico de las pacientes con endometriosis^(3, 26, 27, 28, 29,30).

Implantes endometriósicos

Un tema interesante de investigación ha sido el explicar cómo el endometrio eutópico se adhiere a las células mesoteliales del peritoneo pélvico. Este proceso, que posee ciertas similitudes con los procesos oncológicos de implantación, estaría compuesto por diferentes etapas, tales como: adhesión, invasión, angiogénesis, proliferación y sobrevida^(3, 31). Existe bastante evidencia respecto a la activación de los macrófagos peritoneales con un aumento importante de producción de citoquinas proinflamatorias en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis, como las interleuquinas -1 β (IL-1 β), interleuquina -8 (IL-8), interleuquina -6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF α), y factor de crecimiento transformante beta uno (TGF- β 1), generando un ambiente proinflamatorio

local que permitiría la proliferación y sobrevida de estos implantes^(3, 32,33,34).

Por otra parte, el trastorno de infertilidad en estas pacientes, se generaría por los efectos tóxicos sobre los gametos y embriones provocados por la inflamación crónica, la alteración de las trompas y anatomía de la pelvis y el endometrio eutópico que sería resistente a la acción de la progesterona, secundario a la disminución de receptores de progesterona, generando un ambiente hostil para la implantación embrionaria^(4, 31).

Como se dijo anteriormente, esta incapacidad del sistema inmune de remover los implantes endometriósicos en algunas mujeres tendría una similitud con los pasos de invasión y sobrevida de los tumores cancerígenos, pero sin las propiedades malignas del cáncer. Numerosos tumores epiteliales se caracterizan por una reacción desmoplástica, que consiste en activar el estroma, a través de células como fibroblastos y miofibroblastos, que producirían colágeno y componentes de la matriz extracelular (MEC), debido al estímulo generado por las células tumorales, mediante factores difusibles, de la MEC y/o contactos directos de célula a célula. Las interacciones entre las células tumorales y los fibroblastos residentes potenciarían el crecimiento del tumor, estimularían la angiogénesis e inducirían el cambio de fibroblastos a miofibroblastos, los cuáles son células fundamentales para el proceso de cicatrización, formación del tejido granulatorio y fibrosis. Estos procesos lo hacen en base a la producción del TGF- β 1, citoquina esencial en la síntesis de la α -actina en las células fibroblásticas del músculo liso, para la estimulación de la producción del colágeno tipo I^(35, 36). Esta misma reacción desmoplástica se produciría en la endometriosis profunda, y generaría las severas lesiones nodulares fibrosas en el tabique recto vaginal, caracterizadas histopatológicamente por una gran cantidad de células musculares lisas y tejido fibroso rodeando las islas o cadenas de glándulas o estroma endometrial, y la formación de tejido de granulación adyacente, neo angiogénesis, neurogénesis, con la consiguiente adhesión de los órganos en la pelvis (ovarios, trompas, recto) generando la severa distorsión anatómica y la clásica "pelvis congelada"^(36, 37, 38,39).

A nivel molecular, se han descrito múltiples anomalías en los procesos de invasión, proliferación, supervivencia, angiogénesis y neurogénesis de estos implantes endometriósicos. Éstos secretarían estradiol (E2), Prostaglandinas (PGE2), agentes que atraen macrófagos (proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), enzimas para la remodelación del tejido (MMP) e inhibidores tisulares de MMPs (TIMPs), péptidos neurotróficos, como el factor de crecimiento nervioso (NGF) y sustancias proangiogénicas como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) e IL-8^(3, 31, 39).

Diagnóstico de la endometriosis

Los criterios de diagnóstico para la endometriosis se sospechan a través de la clínica de la paciente con la sintomatología dolorosa de dismenorrea (dolor durante la menstruación), dispareunia (dolor durante la actividad sexual), disquecía (dolor durante la defecación), e infertilidad, pero su confirmación es mediante la cirugía a través de una laparotomía (cirugía abierta) o laparoscopia, con la observación directa de la lesión y su posterior resección con análisis histopatológico^(3,4).

La endometriosis superficial se caracteriza por implantes superficiales en el peritoneo y ovario que en su mayoría son poco sintomáticos. La endometriosis profunda, en cambio, es una enfermedad severa con gran distorsión de la anatomía pélvica, con adherencias firmes y nódulos fibrosos, que generan un cuadro de sintomatología dolorosa severa, según sea su ubicación e infiltración tales como, dismenorrea, dispareunia, disquecía catamenial (dolor en la defecación durante la menstruación), disuria, dolor pélvico crónico y rectorragia catamenial (sangrado rectal durante la menstruación). El examen físico ginecológico nos ayudará mucho para realizar el diagnóstico. En la especuloscopia, en ocasiones se puede observar una rugosidad y retracción de la mucosa vaginal retrocervical indicando la presencia del nódulo. A veces, es posible incluso verlo completamente como se muestra en la Figura 5. El tacto vaginal, permitirá confirmar el diagnóstico encontrando una masa compacta irregular, de consistencia gomosa, muy sensible al examen que mide generalmente 5 a 30 mm. Este nódulo habitualmente tiene adheridos ambos anexos, generando una re-

troversión uterina forzada y un compromiso del tabique recto vaginal^(3,4, 23, 40). (Figura 5).

Figura 5. Nódulo endometriósico recto vaginal



Hoy en día los exámenes más sensibles y específicos son la resonancia nuclear magnética pélvica con gel vaginal y la ecografía transvaginal realizada por un experto. Estos exámenes permitirán no sólo evaluar el tamaño del nódulo endometriósico, sino también ver la extensión de la enfermedad (si está fuera de la pelvis), evaluar el compromiso urétero - vesical, y la infiltración de la pared rectal del nódulo endometriósico^(41, 42).

Tratamiento

El tratamiento de la endometriosis consiste en el alivio de la sintomatología dolorosa de las pacientes y el mejoramiento de su fertilidad. Para esto, existen variados tratamientos. En primer lugar, los tratamientos médicos hormonales que históricamente han sido sobre la base de anticonceptivos, esteroides, progestágenos, y agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), así como también andrógenos y anti-inflamatorios no esteroideos. Estos disminuyen el dolor, el tamaño de las lesiones, pero no está claro que mejoren la fertilidad^(31, 43, 44, 45, 46, 47). Segundo, los tratamientos de reproducción asistida que pueden ser de baja y alta complejidad. La fecundación in-vitro es un pilar del tratamiento en la endometriosis. Puede permitir la congelación de ovocitos previo a la cirugía, previniendo la disminución de la reserva ovárica en las pacientes con endometriosis ovárica. Es el tratamiento de elección en pacientes con infertilidad, pero sin síntomas intensos de dolor^(47, 48).

Tercero, la cirugía laparoscópica permite el diagnóstico de certeza de la endometriosis y su tratamiento con la ablación electroquirúrgica de las lesiones superficiales, y la resección de las lesiones profundas, restaurando la anatomía pélvica y mejorando la sintomatología y fertilidad. Es el tratamiento de elección en la endometriosis profunda con compromiso vesical, ureteral o recto vaginal ⁽⁴⁹⁾.

Consecuencia de la endometriosis

La endometriosis es una enfermedad que genera un alto impacto en la calidad de vida de las mujeres y su fertilidad. Se ha mostrado un aumento de su prevalencia en la población ^(47,49) motivo por el cual, hoy en día se realizan múltiples estudios para mejorar su diagnóstico y tratamiento. Existen estudios aislados de series clínicas y escasa literatura a nivel nacional respecto a esta patología. Creemos importante actualizar los conocimientos de esta enfermedad, no sólo para los especialistas en ginecología, sino que también para el resto de las especialidades médicas, para sospecharla y tratarla a tiempo.

Referencias

- Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *New Engl J Med* 1993; 328: 1759.
- Cramer DW. Epidemiology of endometriosis. In *Endometriosis*, EA Wilson (ed.). New York, Alan R. Liss, Inc., 1987, p 5.
- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-99.
- Giudice LC. *N Eng J Med* 2010;362:2389-98.
- Von Rokitsansky C. Ueber uterusdruden-neubildung in uterus und ovarial sarcomen. *Zesch Gesselsch Aertz* 1860;16:577.
- Kirshon B, Poindexter AN. Contraception: a risk factor for endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 71:829-831.
- Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, et al. Endometriosis and infertility: laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38:667-672.
- Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991; 6 : 544-549.
- Sangi-Haghepykar H, Poindexter AN. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 983-992.
- Duignan NH, Jordan JA, Coughlan BM, et al. One thousand consecutive cases of diagnostic laparoscopy. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1972;79:1016-1020.
- Williams TJ, Pratt JR. Endometriosis in 1000 consecutive coeliotomies: incidence and management. *Am J Obstet and Gynecol* 1977; 129:245-250.
- Donnez J, Nisolle M, Smoes P, et al. Peritoneal endometriosis and "endometriotic" nodules of the rectovaginal Septum are two different entities. *Fertil Steril* 1996; 66:362-8.
- Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68: 585-96.
- Kavallaris A, Köhler C, Kühne-Heid R, et al. Histopathological extent of rectal invasion by rectovaginal endometriosis. *Hum Reprod* 2003;18: 1323-1327.
- Miranda-Mendoza I, Kooor E, Nassif J, et al. Laparoscopic surgery for severe ureteric endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Dec;165(2):275-9.
- Miranda-Mendoza, Nassif J, Kooor E, et al. Laparoscopic ureteral anastomosis in patient with hydronephrosis due to a severe endometriosis. Video abstract. (www.websurg.com).
- Miranda-Mendoza, Nassif J, Ferreira, Mamourou K, Wattiez A. Massive ascites, pleural effusion, and diaphragmatic implants in a patient with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 ;149(1):117-8.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-469.

19. Fujii S: Secondary mullerian system and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165:219-225.
20. Te Linde RW, Scott RB. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1950;60:1147-73.
21. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64:151-4.
22. D'Hooghe TM, Bambra CS, Suleman MA, et al. Development of a model of retrograde menstruation in baboons (*Papio anubis*). *Fertil Steril* 1994;62:635-8.
23. Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:59-62.
24. D'Hooghe TM. Clinical relevance of the baboon as a model for the study of endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:613-25.
25. Nunley WCjr, KitchinJD III. Congenital atresia of the uterine cervix with pelvic endometriosis. *Arch Surg* 1980;115:757-58.
26. Meresman GF, Vighi S, Buquet RA, et al. Apoptosis and expression of BCL-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 74:760-766.
27. Béliard A, Noel A, Foidar JM. Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis. *Fertil Steril* 2004;82:80-85.
28. Johnson MC, Torres M, Alves A, et al. Augmented cell survival in eutopic endometrium from women with endometriosis: Expression of c-myc, TGF-beta I and bax genes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005 Sep 8; 3: 45.
29. Castro J, Torres M, Sovino H, et al. P450 Arom induction in isolated control endometrial cells by peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2521-7. Epub 2010 Apr 28.
30. Bukulmez O, Hardy DB, Carr B, et al. Inflammatory status influences aromatase and steroid receptor expression in endometriosis. *Endocrinology* 2008;149:1190-204.
31. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):268-79.
32. Leibovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
33. González-Ramos R, Van Langendonck A, Defrère S, et al. Involvement of the nuclear factor- κ B pathway in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;94(6):1985-94.
34. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76:1-10.
35. Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, et al. Transforming growth factor-b1 induces α -smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol* 1993;122:103-111.
36. Van Kaam KJ, Schouten JP, Nap AW, et al. Fibromuscular differentiation in deeply infiltrating endometriosis is a reaction of resident fibroblasts to the presence of ectopic endometrium. *Human Reproduction* 2008; 23(12): 2692-2700.
37. Desmouliere A, Guyot C, Gabbiani G. The stroma reaction myofibroblast: a key player in the control of tumor cell behavior. *Int J Dev Biol* 2004;48:509 - 517.
38. Groothuis PG, Nap AW, Winterhager E, et al. Vascular development in endometriosis. *Angiogenesis* 2005;8:147-156.
39. Wang G, Tokushige N, Markham R, et al. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24(4):827-834.
40. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, et al. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):564-71.
41. Kondo W, Zomer T, Pinto E, et al. Deep infiltrating endometriosis: imaging features and laparoscopic correlation. *Journal of Endometriosis* 2011; 3(4): 197 - 212.

42. Bazot M, Jarboui L, Ballester M, et al. The value of MRI in assessing parametrial involvement in endometriosis. *Hum Reprod.* 2012 Aug;27(8):2352-8.

43. Olive DL. Endometriosis: Does surgery make a difference? *OB/GYN Management* 2002;14.

44. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. New medical treatments for endometriosis. *Best Pract Rec Clin Obstet Gynecol* 2004;18:319-28.

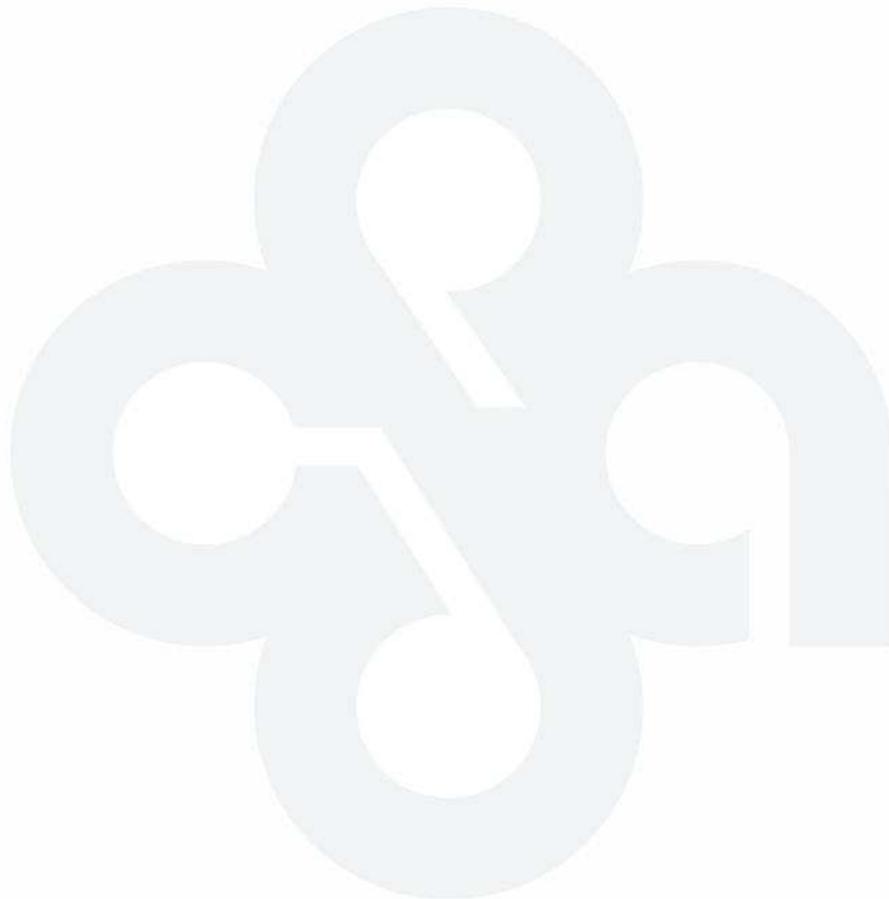
45. Lessey BA. Medical management of endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2000;73: 1089-96.

46. Valle RF, Sciarra JJ. Endometriosis: treatment strategies. *Ann NY Acad Sci* 2003;997:229-39.

47. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 10;3.

48. Practice Comitte of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2004;81:1441-46.

49. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 3;4.



Artículo de revisión

Incontinencia urinaria en niñas y adolescentes

Dra. María José Urzúa
Sub-especialista en piso pélvico
Ginecología y Obstetricia
Hospital Padre Hurtado
Facultad de Medicina Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo

Dra. Oriana Carrasco
Unidad de Atención Integral del Adolescente
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: ocarrasco@alemana.cl

Resumen

La evaluación y tratamiento de niños y adolescentes, supone entre un 10% y un 40% del quehacer de pediatras, urólogos y otros especialistas. La gran mayoría de los pacientes han recibido tratamiento y se ha resuelto su problema sin necesidad de haber tenido mayor intervención. Esto demuestra que la gran mayoría de las alteraciones son autolimitadas. A continuación se presenta una revisión del tema considerando epidemiología, conceptos básicos, fisiología y fisiopatología, evaluación y manejo.

Abstract

The evaluation and management of urinary incontinence in childhood and early adolescence is between 10% - 40% of the work of pediatricians, urologists and other specialists. Most of these patients have been treated conservatively prior to consultation with specialists, assuming that most presented spontaneous resolution of their disease. Here is a review considering definitions, epidemiology, basic concepts of physiology and pathophysiology, evaluation and management. All of the above related to children and adolescents.

Key words: Incontinencia de orina, enuresis, urgencia, infancia y adolescencia.

Introducción

La evaluación y manejo de la incontinencia urinaria en la infancia y adolescencia temprana representa entre un 10% - 40% del quehacer de los urólogos. La mayoría de estos pacientes han sido manejados de manera conservadora, asumiendo que la mayoría presentará resolución espontánea de su patología ⁽¹⁾, y solo son derivados o consultan cuando se convierte en un síntoma persistente. El hecho de persistir con escapes de orina genera gran angustia, tanto para el paciente como para sus padres. En una evaluación realizada por Ollendick, se describe que el "mojarse" en el colegio es la tercera peor cosa que les puede suceder, luego de la pérdida de alguno de los padres o quedarse ciego ⁽²⁾.

El presentar incontinencia no es una enfermedad, sino un síntoma-signo de alguna patología de base, de ahí la importancia de lograr esclarecer su etiología y de este modo otorgar un tratamiento adecuado. A continuación se realiza una revisión considerando definicio-

nes, epidemiología, conceptos básicos de fisiología y fisiopatología, evaluación y manejo.

Definiciones

Con el fin de unificar términos, el año 2006 el International Children's Continence Society (ICCS) publicó una guía con definiciones para síntomas, signos, interpretación de exámenes y tratamiento ⁽³⁾.

A continuación se aclaran algunos términos frecuentes:

- **Incontinencia de orina:** pérdida involuntaria de orina con o sin alteración estructural.
- **Enuresis:** es una micción que ocurre en un momento inapropiado, ya sea en cuanto a tiempo o lugar. **Enuresis nocturna primaria:** "humedecer la cama" sin que haya pasado un período seco mayor a 6 meses. **Enuresis nocturna secundaria:** "humedecer la cama" luego de haber pasado al menos un período de 6 meses seco. **Enuresis nocturna monosintomática:** presenta sintomatología asociada sólo de noche. **Enuresis nocturna polisintomática:** durante el día presenta urgencia, aumento de frecuencia o episodios de "humedad".
- **Urgencia:** deseo imperioso de orinar.
- **Urgincontinencia:** es el escape de orina en relación a un episodio de urgencia
- **Frecuencia:** número de veces que requiere orinar en 24 horas.

En relación al resto de la terminología, dado su poco uso en este grupo etario, se recomienda, realizar una descripción detallada del síntoma o hallazgo.

Epidemiología

Bloom describe como normalidad una frecuencia miccional de 3.5 a 7 veces/día, sin diferencias entre niños y niñas. Logrando la continencia las niñas a los 2.25 años, en tanto que los niños la logran a los 2.56, diferencia que es estadísticamente significativa ⁽⁴⁾. La incidencia de incontinencia descrita en época escolar (4 a 17 años), para ambos sexos alcanza un 10.5%. El principal grupo afectado son los menores de 10 años ⁽⁵⁾.

Según lo descrito por Jones en el Texas Children's Hospital, del total de pacientes que consulta, un 75% se encuentra entre 3 y 10 años y un 15 a 20% entre 11

y 17 años. La consulta en menores de 3 años y mayores de 17 años es muy poco frecuente ⁽⁶⁾.

Respecto del grupo sintomático: un 3.3% presenta incontinencia sólo diurna, un 1.8% durante el día y la noche y un 5.4% presenta únicamente enuresis. Si se compara en cuanto a la prevalencia en niños v/s niñas se obtiene un 11.2% y un 9.9% respectivamente, lo que no es estadísticamente significativo. En el grupo de niñas un 4.2% presenta incontinencia sólo diurna, un 1.6% durante el día y la noche y un 4.2% presenta únicamente enuresis ⁽⁵⁾.

Desarrollo de la continencia

Desde los 5 años de edad, se espera que los infantes presenten un patrón normal, tanto de almacenaje como de vaciado urinario.

Los recién nacidos presentan patrones variables de micción, siendo esto más complejo de lo que se creía. Se ha descrito la presencia de contracciones no inhibidas en 5 a 18% de niños sometidos a estudios urodinámicos ⁽⁷⁻⁸⁾. Habitualmente la micción ocurre durante la siesta luego de la alimentación. Para lograr un vaciamiento vesical adecuado, los niños presentan dos o tres episodios de micción a pesar de lo cual mantienen residuo postmiccional alto ⁽⁹⁻¹⁰⁾, aplicando presiones que superan los 100 cm H₂O⁽⁷⁻⁸⁾. Para lograr control de la micción se requiere: adecuada capacidad vesical y control tanto del esfínter uretral externo, como del detrusor ⁽¹¹⁾. Los recién nacidos presentan una capacidad vesical de 30-60 cc., lo que explica su alta frecuencia de vaciamiento vesical. A medida que aumenta la capacidad vesical (30 cc/año) disminuye la frecuencia miccional ⁽¹²⁻¹³⁾. Habitualmente el control del esfínter urinario externo se logra a los tres años, en tanto que el control del detrusor se logra en torno a los 4 años.

Al conseguir todo lo previamente descrito, se logra la continencia. El almacenamiento urinario se produce en una vejiga de volumen adecuado con capacidad de contraer el esfínter y relajar el detrusor. Luego el esfínter se relaja, el detrusor se contrae y de esta manera se produce la micción, lográndose un vaciamiento completo.

Evaluación diagnóstica

Anamnesis

Como toda evaluación, debe iniciarse con una detallada anamnesis. Se deben describir sintomatología asociada como disuria, hematuria, urgencia, frecuencia miccional y defecatoria, número de episodios de incontinencia y en cuántos de estos hay efectivamente escape de orina (% Wett). A través del % Wett se intenta objetivar la severidad del síntoma y permite evaluar la efectividad de la(s) terapia(s).

Un dato importante de obtener de parte de los padres, es sí los síntomas se acompañan de posturas inhibitorias de la urgencia, y si se presenta asociado a deseo miccional. Cuando esto ocurre, el diagnóstico y manejo se orienta hacia el área de los trastornos funcionales.

En general, la anamnesis urinaria es difícil de obtener en una primera entrevista con la (el) menor y sus padres, por lo que se recomienda el uso de la cartilla miccional, por al menos 48 a 72 horas. Estos diarios miccionales no son estandarizados, por lo que existen diversos tipos y modificaciones locales ⁽¹⁴⁾. Los diarios miccionales son cartillas que deben registrar la ingesta de líquido (volumen y tipo), la frecuencia y el volumen miccional y la presencia de síntomas, como urgencia o escape de orina. A través del registro en los diarios miccionales, se busca disminuir el error y describir de mejor manera la sintomatología. Si bien en la literatura se recomienda su uso para mayores de 7 años de edad, en nuestra revisión no encontramos cartillas infantiles, por lo que desarrollamos una, para compartirla con ustedes y usar en nuestros pacientes. (Ver anexo nº 1).

Anexo Nº 1. Cartilla infantil

Anote las horas de las orinas por 3 días completos (72 hrs.)

Fecha:	Fecha:	Fecha:

Respecto al aporte del examen físico, recordar que se requiere una evaluación general y segmentario, donde resulta importante una evaluación neurológica, exploración de genitales externos, del sector bajo de la columna y de la región anal. Todo lo anterior con el fin de identificar causas neurológicas o malformaciones que puedan estar contribuyendo en la etiología de la incontinencia ⁽¹⁵⁾. El síntoma de incontinencia puede ser parte de un cuadro de abuso sexual en menores, por lo que debe ser considerado y evaluado.

Estudio con exámenes e imágenes

En una primera instancia debería solicitarse sólo sedimento con urocultivo. Con esto se puede obtener información acerca de infecciones, diabetes, daño renal, alteraciones del pH y del calcio.

En general los pacientes con enuresis nocturna monosintomática, no requieren imágenes para su evaluación, basta con la historia. Sin embargo cuando existe enuresis diurna y/o mala respuesta a la terapia, se sugiere complementar el estudio con exámenes e imágenes ⁽¹⁵⁾.

Ultrasonido: con vejiga llena y vacía. Resulta útil para evaluar las paredes vesicales, si existe dilatación ureteral, la apariencia del cuello vesical y el residuo post miccional.

Cistouretrografía de eliminación: se utiliza cuando se encuentran alteraciones en la evaluación ultrasonográfica inicial. Si se indica se debe complementar con urodinamia.

Urodinamia: debido a lo susceptible que son sus mediciones, en relación a los movimientos, la poca tolerancia y la poca colaboración de los pacientes pediátricos, es que no se recomienda su uso en menores de 4 años ⁽¹⁴⁾. El único estudio chileno fue publicado en 1988, donde se estudiaron a 12 pacientes entre 5 a 15 años ⁽¹⁶⁾. Actualmente existen unidades implementadas para la realización de esta evaluación. La urodinamia es un procedimiento que permite valorar la funcionalidad del tracto urinario inferior, durante las fases de llenado, de continencia y la micción. Utiliza tres parámetros: **cistometría** (capacidad vesical, "compliance" del detrusor, presión intravesical durante el llenado y

vaciado, presencia de contracciones involuntarias durante el llene, grado de contractibilidad del detrusor durante la micción, presencia de residuo), **electromiografía del esfínter externo** (grado de actividad del esfínter, grado de coordinación con el músculo detrusor en la micción) y la **uroflujometría** (curva de flujo urinario, forma y continuidad, tasa de flujo y tiempo miccional). De los componentes de la urodinamia, el menos invasivo es la uroflujometría, por lo tanto, es de elección en los pacientes más pequeños⁽¹⁷⁾. Las indicaciones más conocidas de urodinamia en pediatría son enuresis, infecciones urinarias a repetición, malformaciones congénitas de las vías urinarias y genitales, espina bífida, vejiga neurogénica y pacientes con enfermedades neurológicas y/o trauma urogenital, entre otras.

La interpretación de los resultados debe ser individualizada y correlacionada con la edad del paciente, su sintomatología y los hallazgos de la exploración física realizada. Ajustar el examen a realizar según la necesidad⁽¹⁸⁾.

Causas de incontinencia

Anatómicas

- **Uréter ectópico.** La historia es de una paciente que orina y en forma inmediata inicia escape de orina. Al examen físico se objetiva flujo (orina) escaso a través del introito. Al secarlo reaparece. Ante la sospecha se puede realizar una ureterografía, buscar el ostium en uretra, vagina o perine. Si se encuentra el ostium, canalizarlo y con contraste en forma retrograda definir su trayecto. También se debe evaluar imágenes renales, para ver si se trata de un doble sistema pielocaliciario. El tratamiento quirúrgico es de elección, ya sea heminefrectomía o uretecto-mía subtotal^(19,20).
- **Epispadia.** Extremadamente infrecuente, se ha descrito en 1 de 500.000 niñas⁽²¹⁾. Historia de no lograr continencia, asociado al hallazgo de un meato uretral con fisura o con un clítoris bífido al examen físico⁽²²⁾.
- **Remanente del seno urogenital.** Cuando se encuentra asociado a una malformación mayor, la mayoría se diagnostica al momento del parto. En forma ocasional se diagnóstica por pérdida cons-tante de orina o Infección del Tracto Urinario (ITU) a repetición. Puede asociarse malformación uretral o del cuello vesical. Al examen físico se evidencia vaciamiento de la vejiga hacia la vagina. Previo a su reparación se requiere evaluación de los trayectos, imágenes de la vía urinaria alta y en algunos casos podría plantearse la evaluación urodinámica^(23,24).
- **Reflujo vaginal.** Mojarse luego de orinar habitualmente guarda relación con algún grado de reflujo hacia la vagina al orinar. Afecta hasta un 68% de las niñas^(25,26). Se produce generalmente por orinar con las rodillas juntas, lo que es muy frecuente cuando las niñas utilizan baños para adultos, ya que no alcanzan el suelo. La recomendación es orinar con las rodillas lo más separadas que se pueda, para lo cual generalmente les recomendamos orinar al revés en el WC y luego girar, manteniendo la distancia entre sus piernas separadas.
- **Reflujo vesicoureteral (RVU).** Su incidencia es desconocida, pero se estima que afectaría a menos del 1% de la población^(27,28). Afecta principalmente a las niñas, un 85% de los reflujo se ven en este grupo⁽²⁹⁾. Se ha descrito una relación entre la presencia de RVU y alteraciones del vaciamiento vesical, aunque se desconoce el mecanismo por el cual se vinculan. Se ha visto que en aquellos pacientes en que el RVU desaparece, rápidamente se alivia también la sintomatología urinaria. En las niñas con RVU, se ha planteado que las alteraciones del vaciamiento vesical serían lo que provoca el RVU⁽³⁰⁾. En la evaluación urodinámica de estas pacientes se describen contracciones no inhibidas del detrusor y alteración de la compliance⁽³¹⁾. Respecto al manejo de estas pacientes, el reimplantar uréteres ha mostrado buenos resultados⁽³²⁾.
- **Agglutinación de labios menores.** Patología frecuente en la ginecología de la infancia y adolescencia. Se produce en forma secundaria a una inflamación de la piel delgada e hipoestrogenizada en las niñas. Se describen disuria, poliaquiuria y goteo post miccional, por reflujo de orina secundario a la fusión, especialmente cuando esta compromete más de los dos tercios de sus bordes. Lo

habitual es administrar estrógenos en crema, sin tracción ni masaje, dos a tres veces al día, durante 2 a 4 semanas, esto logra la separación en la mayoría de los casos ⁽³³⁾. En forma excepcional se puede recurrir a la cirugía.

- **Iatrogenia.** Antiguamente se realizaba uretrotomía interna y dilatación uretral para el manejo de las infecciones del tracto urinario ⁽³⁴⁾. DeJong describió 21 mujeres menores de edad, que luego de los procedimientos previamente descritos evolucionaron con ITU recurrente, dificultad en el vaciamiento vesical e incontinencia secundaria a vejiga hiperactiva ⁽³⁵⁾. En la evaluación cistoscópica de estas pacientes, se evidenció la presencia de cicatriz en relación al cuello vesical. Para estas pacientes se considera terapia de primera línea el uso de anticolinérgicos y entrenamiento del piso pélvico.
- **Abuso sexual.** Representa un diagnóstico diferencial de gran relevancia, ya que en Chile la mayoría de los abusos sexuales se producen en menores de edad. Ellsworth describe hasta un 6% de abuso en menores que presentan alguna alteración de la micción ⁽³⁶⁾. Ante la duda de una posible agresión en menores de edad, sugiere denunciar, para que se lleve a cabo la investigación correspondiente ^(37,38).
- **Trauma.** Se ha visto en niñas secundario a fractura de caderas. Si bien es rara la lesión del tracto urinario, se debe sospechar cuando se evidencia sangre a través del meato uretral o en introito. También se puede presentar retención urinaria luego de la lesión. Se requiere la evaluación con uretrrocistoscopia y vaginoscopia. En general al realizar una reparación inmediata de la lesión, se presentan muy buenos resultados en lo que respecta a la continencia ⁽³⁹⁾.
- **Tumor.** La presencia de tumores pélvicos o genitourinarios puede ocasionar incontinencia por compromiso del cuello vesical, aumento de la presión extrínseca vesical y/o compromiso de la inervación, entre otras causas. Incluso se han descrito pacientes que evolucionan con retención urinaria.

- **Ambiental / Psicológico.** Un estudio realizado por Robson evidenció que aquellos niños que presentaban déficit atencional presentaban 2.7 veces más enuresis nocturna y 4.5 veces más enuresis diurna, respecto a niños sanos ⁽⁴⁰⁾. Se ha descrito el desarrollo de enuresis secundaria, en relación a episodios de stress. Kravitz describe hasta un 24% de enuresis nocturna en niños que han sufrido quemaduras ⁽⁴¹⁾. En términos generales un medio familiar-escolar adverso se ha asociado a una tasa mayor de incontinencia, afectando principalmente a la enuresis nocturna ⁽⁴²⁾.

- **Sistema Nervioso Central / Neurogénico.** La incidencia de disrrafias espinales ocultas es de 1 en 4000 nacidos vivos. Se puede sospechar ante la incapacidad para lograr continencia o cuando existe enuresis refractaria a tratamiento ⁽⁴³⁾. Ritchey evaluó radiográficamente 127 pacientes que presentaban enuresis diurna, encontrando un 48% de espina bífida oculta ⁽⁴⁴⁾. A su vez Pippi realizó una evaluación con RNM en 23 niños que presentaban enuresis diurna, identificando un 70% de espinas bífidas ocultas ⁽⁴⁵⁾.

Del desarrollo

- **Urgencia.** Es frecuente su incidencia entre los 5 y los 7 años. Se produce secundario a una demora en la modulación cortical de las contracciones del detrusor ⁽⁴⁶⁾. Durante el llenado, la presencia de contracciones del detrusor son percibidas por los niños como urgencia. Provocando contracción del esfínter externo, contracción del piso pélvico y posturas de continencia, como cruce de piernas y el apoyo en los talones ⁽⁴⁷⁾. De este modo se intervendrían las aferencias simpáticas, logrando cierre del esfínter externo por el pudendo y relajación del detrusor a través de la estimulación de receptores β ⁽⁴⁸⁾. A pesar de estas maniobras, igual se pueden presentar escapes de orina, principalmente en las tardes, cuando se encuentran cansados o cuando están jugando, dado que las maniobras compensatorias requieren de concentración.

Resulta interesante observar casos en que las menores realizan maniobras compensadoras, pero no

van al baño, lo que traduciría una falta de integración del sistema de control urinario periférico, con el central. Todo lo previamente descrito se debería a una vejiga inmadura y lo esperable es la resolución espontánea. A pesar de esto siempre se debe descartar la presencia de infección.

- **Incontinencia risoria.** Se define como el escape involuntario y total de orina en relación a la risa. La gran mayoría de los niños y adolescentes afectados no tendrán otra patología del sistema urinario. La característica principal de esta incontinencia, es que una vez que se inicia el flujo de micción es imposible detenerla. Es una condición rara, en que no se conoce tratamiento y se observa principalmente en niñas. En algunas pacientes ha resultado exitoso el uso de anticolinérgico y toxina botulínica, lo que sugiere la presencia de hiperactividad del detrusor ^(49, 50). También se ha relacionado con la "Cataplexia", condición en que la risa produce hipotonía muscular. Podría tratarse también de la activación del centro de micción a nivel central ⁽⁵¹⁾. Debido a lo expuesto, se ha propuesto el uso de metilfenidato. Berry describe un 80% de mejoría con limitados efectos adversos ⁽⁵²⁾.
- **Enuresis.** Un 15% de los niños a los 5 años presenta enuresis durante la noche, en general se resuelve en forma espontánea. Disminuye en un 15% por año hasta los 18 años, momento en el cual menos de un 1% presenta este problema. De los pacientes con enuresis un 15% es diurna y un 15% nocturna ⁽⁵³⁾. Es más frecuente en hombres ⁽⁵⁴⁾. La presencia de escape de orina de los niños durante la noche es normal y ocurre porque durante el sueño se excede la capacidad vesical. Las posibles causas de enuresis nocturna son poliuria, disminución de la capacidad vesical, hiperactividad del detrusor, incapacidad de despertarse ante el estímulo de vejiga llena ⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾.

Muchos padres de niños que mojan su cama, refieren que presentan sueño muy profundo. Los pacientes que presentan enuresis se levantarían en la noche un 8% vs un 40% en niños que no la presentan ⁽⁵⁹⁾. La enuresis nocturna ocurre en la fase de sueño no REM, momento

en que predomina el sistema parasimpático, que a su vez es el encargado de originar la micción.

La evaluación urodinámica de niños con enuresis nocturna reveló una capacidad vesical disminuida e hiperactividad del detrusor ⁽⁶⁰⁾.

Lo habitual es que la hormona antidiurética (vasopresina), aumente durante la noche, disminuyendo así el volumen urinario. En algunos niños con enuresis nocturna, hay ausencia de este ritmo circadiano, resultando en un alto volumen urinario, que excede la capacidad vesical y en consecuencia se produce el escape de orina ⁽⁶¹⁾. Sin embargo, a pesar de lo descrito previamente el no despertar por la sensación de plenitud vesical, no se explica. Dado lo frecuente que es el escape de orina nocturno, no se recomienda su tratamiento hasta los 7 años ⁽⁶²⁾. Para su tratamiento se ha propuesto el uso de alarmas de enuresis, Acetato de Desmopresina, Imipramina y Oxibutinina. Las "alarmas para el control de la enuresis" tienen un éxito entre 63% a 80%. Su uso medio para lograr beneficio es de 12 a 15 semanas. En una primera instancia es necesaria la participación de los padres para despertar al niño cuando suena la alarma y de este modo se generaría la educación de que cuando existe plenitud vesical, se deben levantar a orinar ⁽⁶³⁾.

Respecto al uso de Desmopresina, Moffat analiza 18 estudios randomizados que muestran que la disminución del escape de orina disminuiría de un 10 a 90%. Además se describe que un 25% de las pacientes logran mejoría momentánea ⁽⁶⁴⁾. Se describe como factor común en aquellas pacientes que no responde al uso de Desmopresina una capacidad vesical disminuida, en estos casos resultaría beneficioso el uso de Oxibutinina ⁽⁶⁵⁾.

Cuando persiste la enuresis en adolescentes en ausencia de sintomatología de día, no se debe sospechar lesiones estructurales-funcionales. En los estudios urodinámicos se evidencia hiperactividad del detrusor. Respecto al tratamiento, se recomienda el uso de Desmopresina asociado a Imipramina ⁽⁶⁶⁾.

Funcional

El término disfunción considera múltiples síntomas y signos entre los que se considera la urgencia, vacia-

miento vesical infrecuente, vaciamiento vesical incompleto, constipación y enuresis diurna o nocturna. Se cree que todo lo descrito previamente se debería a persistencia de un sistema urinario inmaduro.

En compensación a la presencia de contracciones no inhibidas del detrusor, la gran mayoría de los niños contrae el esfínter urinario externo y de esta forma logra la continencia, aunque no sea de un modo apropiado. El "síndrome de Hinman-Allen" se refiere a la vejiga neurogénica sin daño neurológico y este cuadro corresponde a la forma más grave de disfunción vesical⁽⁶⁷⁾. La gran mayoría de los niños con disfunción vesical no presentan alteración neurológica, en general no requieren estudio con urodinamia ni evaluación con RNM y en la mayoría se logran resultados adecuados, con el cambio de hábitos⁽⁶⁸⁾.

Como se planteó desde un principio, es muy importante tanto una historia detallada como un adecuado examen físico. Si se obtiene el antecedente de constipación, se puede iniciar un laxante por 48 a 72 horas, seguidos de cambios en hábitos y en la dieta. Ante el hallazgo de ITU se debe iniciar antibióticos. Dentro de los primeros cambios, se debe considerar establecer un horario para orinar.

Si entre la sintomatología se describe urgencia, se puede iniciar tratamiento anticolinérgico. El uso de Oxibutina una vez al día logra mayor adherencia⁽⁶⁹⁾.

En este nivel de decisión, se plantea la evaluación urodinámica. Si se objetivan residuos postmiccionales altos, está contraindicado el inicio de anticolinérgicos. En estos casos se podría utilizar bloqueadores alfa-adrenérgicos.

El tratamiento con bio-feedback (ejercicios mecánicos, electroestimulación) se puede indicar en aquellas pacientes que no responden a la terapia médica. En la literatura se describe que un adecuado entrenamiento de la musculatura pélvica, puede generar una mejoría de hasta un 70 a 90%^(68,70).

Genético

La presencia de incontinencia, se ha descrito en relación a algunos síndromes. En el "síndrome de Williams",

existe una delección del brazo largo del cromosoma 7, se asocia a déficit cognitivo, y alteraciones vasculares y viscerales. En un tercio de estos niños se evidencia incontinencia, predominando el escape de día y un aumento en la frecuencia⁽⁷¹⁾.

En relación a los pacientes que presentan el "síndrome de Ochoa", que se hereda en forma autosómica dominante, se evidencia una disminución de la elastina en la pared vesical, por lo que se comporta como una vejiga neurogénica sin lesión neurológica⁽⁷²⁾.

Hábitos

Algunos defectos de la micción se originarían en el momento en que se empiezan a adquirir las destrezas de continencia. Entre las situaciones que alteran la fisiología de la micción, se encuentra el retardo de la micción por estar en el colegio o porque se encuentran jugando. Esto en su forma más grave se traduce en el desarrollo de "lazy bladder"⁽⁷³⁾. Este síndrome finalmente produce una vejiga "suelta", lo que produce reducción de la frecuencia, residuo post miccional alto, orina por rebalse e ITU a repetición⁽⁷⁴⁾. Los hallazgos habituales de la urodinamia son: capacidad vesical aumentada, sin presencia de contracciones del detrusor⁽⁷⁵⁾.

Sin etiología clara. Se cree que es la evolución de una vejiga hiperactiva a una condición más grave. Cuando la patología es de grado moderado, podría deberse sólo a un retardo en adquirir los mecanismos de incontinencia.

Irritativo / Infeccioso

Infeccioso:

- **ITU.** Afecta a un 3% de las niñas y aumenta a un 3.3% hasta 5.8% en la adolescencia⁽⁷⁶⁾. El presentar un episodio de enuresis diurna una vez por semana se asocia a un riesgo aumentado de infección⁽⁷⁷⁾.
- **Oxiurias y Parásitosis Intestinal.** Pueden ocasionar enuresis secundaria. El diagnóstico se realiza con test de Graham y parasitológico seriado de deposiciones. El uso de antihelmínticos y/o antiparasitarios, rápidamente resuelve la sintomatología urinaria⁽⁷⁸⁾.

Irritativo:

- **Cistitis intersticial.** Su diagnóstico es infrecuente y se realiza en forma similar a los adultos. No se

describe tratamiento propio para las niñas, se sugiere tratamiento similar al realizado en adultos ⁽⁷⁹⁾.

- **Hipercalciuria.** Se ha asociado con urgencia miccional y aumento de la frecuencia. Además pueden presentar disuria y hematuria. Los cristales generarían irritación del urotelio. Como tratamiento, se debe aumentar la ingesta de líquidos y evitar la ingesta excesiva de calcio ⁽⁸⁰⁾.

Conclusión

La presencia de incontinencia es relativamente frecuente en la infancia, hasta volverse ocasional en la adolescencia. El realizar una buena anamnesis es suficiente en la mayoría de los casos, para acercarse a un diagnóstico. Como evaluación de primera línea siempre se debe solicitar un sedimento urinario con urocultivo. La gran mayoría de los síntomas se resolverá en forma espontánea. Cuando persisten es que se hace necesario la evaluación por especialista, con estudios complementarios, para realizar una aproximación a su posible etiología y de esta manera orientar su tratamiento.

Es importante integrar este tema, tanto al quehacer de otras especialidades como pediatría y a subespecialidades como ginecología infantil, para dar a nuestros pacientes la oportunidad de un manejo más integrado y multidisciplinario.

Referencias

1. Farhat W, Bägli DJ, Capolicchio G, et al. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol.* 2000 Sep; 164(3 Pt 2):1011-5.
2. Ollendick TH, King NJ, Frary RB. Fears in children and adolescents: reliability and generalizability across gender, age and nationality. *Behav Res Ther.* 1989; 27(1):19-26.
3. Nevés T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006; 176: 314-324
4. Bloom DA, Seeley WW, Ritchey ML, et al. Toilet habits and continence in children: an opportunity sampling in search of normal parameters. *J Urol* 1993; 149: 1807-90
5. Loening-Baucke V. Prevalence rates for constipation and fecal and urinary incontinence. *Arch Dis Child* 2007; 92:486-489
6. Jones E. Urinary Incontinence in Children. Chapter 12 Baylor College of Medicine Houston Texas
7. Yeung CK, Godley ML, Duffy PG, et al. Natural filling cystometry in infants and children. *Br J Urol.* 1995;75: 531-7.
8. Wen JG, Tong EC. Cystometry in infants and children with no apparent voiding symptoms. *Br J Urol.* 1998; 81: 468-73.
9. Sillen U, Solsnes E, Hellstrom AL, et al. The voiding pattern of healthy preterm neonates. *J Urol.* 2000;163: 278-81.
10. Holmdahl G, Hanson E, Hanson M, et al. Four-hour voiding observation in healthy infants. *J Urol.* 1996; 156: 1809-12.
11. Nash DF. The development of micturition control with special reference to enuresis. *Ann R Coll Surg Engl.* 1949; 5: 318-44.
12. Berger RM, Maizels M, Moran GC, et al. Bladder capacity (ounces) equals age (years) plus 2 predicts normal bladder capacity and aids in diagnosis of abnormal voiding patterns. *J Urol.* 1983; 129: 347-9.
13. Jansson UB, Hanson M, Hanson E, et al. Voiding pattern in healthy children 0 to 3 years old: a longitudinal study. *J Urol.* 2000; 164: 2050-4.
14. Bright E, Drake MJ, Abrams P. Urinary diaries: Evidence for the development and validation of diary content, format, and duration. *Neurourol Urodyn.* 2011; 30: 348-352.
15. Hoebeke P, Bower W, Combs A, et al. Diagnostic

Evaluation of Children with Daytime Incontinence. *J Urol* 2010; 183: 699-703.

16. Rodriguez E, Delucchi A, Holzer J, et al. Urodinamia en pacientes pediátricos normales. *Rev. Chil. Pediatr.* 1988; 59: 303-5.

17. Ramamuthy HR, Kanitkar M. Non invasive urodynamic assessment in children--are they reliable? Validation of non-invasive urodynamics in children with functional voiding disorders. *Indian J Pediatr.* 2010; 77: 1400-4.

18. Jong TP, Klijn AJ. Urodynamic studies in pediatric urology. *Nat Rev Urol.* 2009; 6: 585-94.

19. Wang S, Lang JH, Zhou HM. Symptomatic urinary problems in female genital tract anomalies. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 401-6.

20. Viers BR, Trost LW, Kramer SA. Ectopic ureter in an adolescent female presenting with primary nocturnal enuresis and new onset urinary incontinence. *J Urol.* 2011 Feb; 185: 689.

21. Gearhart JP, Jeffs RD. Exstrophy-epispadias complex and bladder anomalies. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, editors. *Campbell's urology.* Philadelphia: WB Saunders; 1998. P.1978.

22. Atilgan D, Uluocak N, Erdemir F, et al. Female epispadia: a case report and review of the literature. *Kaohsiung J Med Sci.* 2009; 25: 613-6.

23. Gonzalez R, Barthold JS. Urogenital sinus and cloaca. In: Gonzalez ET, Bauer SB, editors. *Pediatric urology practice.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. P. 673-85.

24. Tanagho EA. Anterior detrusor flap in urogenital sinus repair. *BJU Int.* 2008; 101: 647-61.

25. Kelalis PP. Urinary vaginal reflux in children. *Pediatric* 1973; 51: 991-2.

26. Warade M, Majid Y, Dayananda L, et al. Vesicovaginal reflux: A case report *Indian J Radiol Imaging* 2009; 19: 235-7

27. Politano VA. Vesicoureteral reflux in children. *JAMA* 1960; 172: 1252.

28. Rodriguez J. Reflujo vesicoureteral. *Rev. chil. pediatr.* [online]. 2000, vol.71, n.5 [citado 2011-02-21], pp. 441-44. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062000000500013&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0370-4106. doi: 10.4067/S0370-41062000000500013.

29. Atala A, Keating MA. Vesicoureteral reflux and me-gaureter. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, editors. *Campbell's urology.* Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1860

30. Herndon CD, De Cambre M, McKenna PH. Changing concepts concerning the management of vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001; 166: 1439-43.

31. Altobelli E, Buscarini M, Nappo SG, et al. Urodynamic investigation on children with vesicoureteral reflux identifies overactive bladder and poor compliance in those with voiding dysfunction *Pediatr Surg Int.* 2011 Jan 22.

32. Barroso Jr U, Jednak R, Barthold JS, et al. Outcome of ureteral reimplantation in children with the urge syndrome. *J Urol* 2001; 166: 1031-5.

33. Schober J, Dulabon L, Martin-Alguacil N, et al. Significance of topical estrogens to labial fusion and vaginal introital integrity. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2006; 19: 337-9.

34. Lyon RP, Tanagho EA. Distal urethral estenosis. *J Urol* 1965; 165: 929-33.

35. DeJong TP, van Gool JD, Dik P, et al. The treatment of post urethrotomy incontinence in pediatric and adolescent females. *J Urol* 2001; 165: 929-33.

36. Ellsworth PI, Merguerian PA, Copening ME. Sexual Abuse: another causative factor dysfunction voiding. *J Urol* 1995; 153: 773-6.

37. Pillai M. Mini-Reviews Genital Findings in Prepubertal Girls: What Can Be Concluded from an Examination?

- J Pediatr Adolesc Gynecol 2008; 21: 177-85.
38. Téllez C, Galleguillos T, Aliaga A, et al. Seasonal Variation of Sexual Abuse in Santiago de Chile. *Psychopathology* 2006; 39: 69-7.
39. Merchant III WC, Gibbons MD, Gonzalez Jr ET. Trauma to the bladder neck, trigone and vagina in children. *J Urol* 1984; 131: 747-50.
40. Robson WL, Jackson HP, Blackhurst D, et al. Enuresis in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Douth Med J* 1997; 90: 503-5.
41. Kravitz M, McCoy BJ, Tompkins DM, et al. Sleep disorders in children after burn injury. *J Burn Care Rehabil* 1993; 14: 83-90.
42. Byrd RS, Weitzman M, Lanpher NE, et al. Bed-wetting in US children: epidemiology and related behavior problems. *Pediatrics* 1996; 98: 414-9.
43. Mandell J, Bauer SB, Hallett M, et al. Occult spinal dysraphism: a rare but detectable cause of voiding dysfunction. *Urol Clin N Am* 1980; 7: 349.
44. Ritchey ML, Sinha A, DiPietro MA, et al. Significance of spina bifida occulta in children with diurnal enuresis. *J Urol* 1994; 152: 815-8.
45. Pippi Salle JL, Capolicchio G, Houle AM, et al. Magnetic resonance imaging in children with voiding dysfunction: is it indicated? *J Urol* 1998; 160: 1080-3.
46. Franco I. Overactive bladder in children. Part 1: pathophysiology. *J Urol* 2007; 178: 761-8.
47. van Gool JD, de Jonge GA. Urge syndrome and urge incontinence. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1629-34.
48. Chandra M, Saharia R, Shi Q, et al. Giggle incontinence in children: a manifestation of detrusor instability. *J Urol* 2002; 168: 2184-7.
49. Wefer B, Seif C, van der Horst C, et al. Botulinum toxin A injection for treatment-refractory giggle incontinence. *Urologe A* 2007; 46: 773-5.
50. Sher PK, Reinberg Y. Successful treatment of giggle incontinence with methylphenidate. *JUrol* 1996; 156: 656e8.
51. Berry AK, Zderic S, Carr M. Methylphenidate for giggle incontinence. *J Urol* 2009; 182: 2028-32.
52. Koff SA. Enuresis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, editors. *Campbell's urology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 2055.
53. Schmitt BD. Nocturnal enuresis. *Pediatr Rev* 1997; 18: 183-90.
54. van Gool JD, Nieuwenhuis E, ten Doeschate IO, et al. Subtypes in monosymptomatic nocturnal enuresis. II. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1999; 202 :8-11.
55. Yeung CK, Chiu HN, Sit FK. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol* 1999; 162: 1049-54.
56. Neveus T, Lackgren G, Tuvemo T, et al. Desmopressin resistant enuresis: pathogenetic and therapeutic considerations. *J Urol* 1999; 162: 2136-40.
58. Neveus T, Hetta J, Cnattingius S, et al. Depth of sleep and sleep habits among enuretic and incontinent children. *Acta Paediatr* 1999; 88: 748-52.
59. Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatr* 1997; 86: 381-4.
60. Nørgaard JP, Hansen JH, Wildschjøtz G, et al. Sleep cystometries in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 1989; 141: 1156-9.
61. Nevéus T, Stenberg A, Läckgren G, et al. Sleep of children with enuresis: a polysomnographic study. *Pediatrics* 1999; 103: 1193-7.
62. Elsayed ER, Abdalla MM, Eladl M, et al. Predictors of severity and treatment response in children with monosymptomatic nocturnal enuresis receiving behavioral therapy. *J Pediatr Urol*. 2011 Feb 3.

63. Monda JM, Husmann DA. Primary nocturnal enuresis: a comparison among observation, imipramine, desmopressin acetate and bed-wetting alarm systems. *J Urol* 1995; 154: 745–8.
64. Hodge SJ, Atala A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis. *Curr Urol Rep* 2011; 12: 1-2.
65. Rushton HG, Belman AB, Zaontz MR, et al. The influence of small functional bladder capacity and other predictors on the response to desmopressin in the management of monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 1996; 156: 651–5.
66. Zaffanello M, Giacomello L, Brugnara M, et al. Therapeutic options in childhood nocturnal enuresis. *Minerva Urol Nefrol.* 2007; 59: 199-205.
67. Hinman Jr F. Nonneurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome) –15 years later. *J Urol* 1986; 136:769–77.
68. Koenig JF, McKenna PH. Biofeedback Therapy for Dysfunctional Voiding in Children *Curr Urol Rep.* 2011 Jan 7
69. Reinberg YE, Crocker JJ, Aliabadi HA, et al. Prospective, open label, crossover study of the side effects and efficacy of extended release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in children with urinary incontinence. Abstract #94 American Academy of Pediatrics Section on Urology 2001 Annual Meeting; October 20, 2001; San Francisco, CA.
70. Herndon CD, Decambre M, McKenna PH. Interactive computer games for treatment of pelvic floor dysfunction. *J Urol* 2001; 66: 1893–8.
71. Schulman SL, Zderic S, Kaplan P. Increased prevalence of urinary symptoms and voiding dysfunction in Williams syndrome. *J Pediatr* 1996; 129: 466–9.
72. Homsy YL. Dysfunctional voiding syndromes and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 116–21.
73. Merlini E, Sangiorgio L, Seymandi P. The lazy bladder syndrome: a possible urodynamic evolution in patients with idiopathic detrusor and pelvic floor overactivity. *Pediatr Med Chir* 2004; 26: 187e90.
74. Nijman RJ. Role of antimuscarinics in the treatment of non- neurogenic day time urinary incontinence in children. *Urology* 2004; 63: 45e50
75. Bauer SB, Retik AB, Colodny AH, et al. The unstable bladder in childhood. *Urol Clin North Am* 1980; 7: 321e36.
76. Lindert KA, Shortliffe LM. Evaluation and management of pediatric urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 1999;26:719–28.
77. Hansson S. Urinary incontinence in children and associated problems. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 141:47.
78. Sacdev YV, Howards SS. Enterobius vermicularis infestation and secondary enuresis. *J Urol* 1975; 113: 143–4.
79. Park JM. Is interstitial cystitis an underdiagnosed problem in children? A diagnostic and therapeutic dilemma. *Urology* 2001; 57: 30–1.
80. Parekh DJ, Pope IV JC, Adams NC, et al. The role of hypercalciuria in a subgroup of dysfunctional voiding syndromes of childhood. *J Urol* 2000; 164: 1008–10.

Artículo de revisión

Biología molecular en el diagnóstico clínico, aporte del desarrollo de las técnicas de biología molecular en la medicina de hoy

Dra. Valeska Vollrath

Departamento Laboratorio Clínico

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

Contacto: vvollrath@alemana.cl

Resumen

Las técnicas para el diagnóstico genético molecular de enfermedades se emplean cada vez más en la medicina, siendo la "Reacción en cadena de la Polimerasa o PCR" la técnica más empleada en el laboratorio clínico molecular. Sus ventajas con respecto a las pruebas convencionales son su rapidez, precisión y alta sensibilidad, tanto en la identificación de patógenos, como de secuencias genómicas mutadas que se quieran evaluar. Hoy en día se dispone de sistemas cerrados, que incluso permiten la detección de múltiples blancos de manera simultánea, para el diagnóstico del agente etiológico o de secuencias mutadas en forma muy rápida y sin riesgo de contaminación. Tras la secuenciación del primer genoma humano, hace tan sólo doce años, y más concretamente posterior al desarrollo de metodologías de alto rendimiento como la secuenciación de nueva generación (NGS, Next Generation Sequencing) que ha permitido disminuir considerablemente los costos, la factibilidad de utilizar esta tecnología para el descubrimiento de genes relacionados con enfermedades mendelianas, identificación y análisis de los diferentes tipos de cáncer, diagnósticos no invasivos y estudios farmacogenéticos es ya una realidad que se discute a continuación.

Abstract

The techniques for genetic/molecular diagnosis of diseases are being more commonly used in medicine. Among them, the "Polimerase chain reaction" or PCR is the most frequently used technique in molecular clinical laboratories. Compared to the conventional laboratory techniques it has advantages such as being faster, precise and with a high sensibility for the identification of pathogens and mutated genomic sequences that need to be studied. Nowadays we have closed systems that even allow simultaneous detection of multiple targets, for the diagnosis of microbiological agents or mutated sequences in a timely manner and without risk of contamination. After sequencing the first human genome, just twelve years ago, and after the development of high performance methodologies such as Next Generation Sequencing (NGS) that have allowed a significant reduction in the fees, the chance of using this technology to search for genes related to Mendelian diseases, identification and analysis of different types of cancer, non-invasive diagnosis and pharmacological studies are now a reality that we discuss below.

Introducción

El gran avance en la biología molecular no hubiera sido tal, sin el desarrollo de la técnica de "Reacción en cadena de la Polimerasa o PCR" hace 30 años por Kary Mullis. Esta técnica permite que pequeñas cantidades de material genético sean amplificadas en millones de copias en pocas horas y fue demostrada su potencialidad, precisamente en el área clínica, por el diagnóstico molecular de Anemia falciforme a partir de líquido amniótico, con la cual ganó el premio nobel en 1993 ⁽¹⁾. La PCR ha sido reconocida mundialmente como uno de los progresos científicos más importantes de nuestra generación. Este método tuvo gran impacto en microbiología ya que las técnicas habituales de detección eran lentas, no fáciles y con muy baja sensibilidad. El PCR logró realizar la detección muy rápida de bacterias, hongos y virus asociados a enfermedades infecciosas que eran de difícil diagnóstico.

En 1993 surge la gran modificación al PCR, con el desarrollo del PCR en tiempo real, que consiste en la amplificación de la secuencia de interés, incorporando una sonda o sustancia fluorescente a la reacción, convirtiéndola así en una técnica cuantitativa. En sus primeras etapas, el PCR con fines diagnósticos fue con ensayos diseñados en el propio laboratorio o "in-house". Por lo tanto, fue necesaria la incorporación a programas de controles de calidad externos y a partir de 2006 se utilizan ensayos verificados y certificados por la US Food and Drug Administration (FDA) para uso diagnóstico in vitro (IVD) ⁽²⁾. Como el PCR empezó a dar una respuesta rápida a las necesidades de diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad, fue necesaria la automatización de los procesos desde la extracción del material genético hasta su detección de patógeno o mutación asociada a enfermedad, incluyendo optimización de la detección simultánea en formato de paneles múltiple. A partir del año 2003, en que se publica el genoma humano y se dan a conocer las primeras plataformas de secuenciación masiva, que permiten obtener secuencias genómicas en horas, se potencian las investigaciones enfocadas al diagnóstico molecular personalizado en oncología, aplicando terapias adecuadas al paciente, como también establecer factores genéticos de riesgo que permitan en el futuro mejorar las condiciones de vida de la población ⁽³⁾.

Sistemas de PCR múltiples automatizados y cerrados

El diagnóstico diferencial por PCR múltiple en infecciones agudas, es de gran ayuda cuando no hay una sintomatología clara. La capacidad de detectar rápidamente y distinguir múltiples organismos infecciosos en una determinación, es fundamental para el diagnóstico preciso de los brotes estacionales y esporádicos, patógenos y agentes de infecciones intrahospitalarias. La identificación rápida y precisa permite a los médicos iniciar tratamiento antibacteriano o antiviral tempranamente o pueden informar oportunamente las medidas de control hospitalario. Es así como se disponen de PCR múltiples para infecciones respiratorias, intestinales, patógenos presentes en cultivo sanguíneo, infecciones intrahospitalarias y enfermedades infecciosas de transmisión sexual ⁽⁴⁻⁶⁾. La ventaja adicional de estos sistemas cerrados, es que procesan y analizan la muestra de forma simultánea, por lo tanto evitamos contaminación y aumenta la rapidez del resultado. Un panel a destacar es el de Sepsis, ya que es una causa principal de muerte y la identificación hasta ahora ha sido muy tediosa y larga. Este panel detecta en forma rápida y precisa al patógeno y la resistencia a los antimicrobianos directamente del cultivo de sangre y por lo tanto se puede iniciar el tratamiento correcto de manera oportuna ⁽⁷⁾. En la **Tabla 1**, se describen los distintos paneles y patógenos que se detectan.

Medicina personalizada a través de la farmacogenética

La farmacogenética estudia las influencias de las variaciones genéticas heredadas (genotipo) en la diferencia en la respuesta a un determinado fármaco (fenotipo). Los principales genes responsables son los que codifican las enzimas metabolizadoras de drogas pertenecientes a la familia de los citocromos P450 (CYP450) ⁽⁸⁾. Entre los más estudiados están el CYP2D6 y CY2C19, que participan en el 25% del metabolismo de drogas de uso habitual en distintas áreas de la medicina. De acuerdo a estas variantes genéticas, los individuos se clasifican en metabolizadores extensivos, intermedios, lentos y ultrarrápidos. Una de las aplicaciones que está siendo incorporada en los laboratorios de diagnóstico molecular, es la determinación del perfil de mutaciones de los CYP450 para poder establecer el genotipo del

Tabla 1. Sistemas automatizados cerrados basados en extracción, amplificación y detección en forma simultánea de múltiples patógenos. Sistemas de paneles FilmArray y GeneXpert.

Panel de identificación de patógenos en cultivo sanguíneo			
Bacterias Gram positivas Enterococcus Listeria monocytogenes Staphylococcus aureus Streptococcus agalactiae Streptococcus pneumoniae Streptococcus pyogenes	Bacterias Gram negativas Acinetobacter baumannii Haemophilus influenzae Neisseria meningitidis Pseudomonas aeruginosa Enterobacter cloacae complex Escherichia coli Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae Proteus Serratia marcescens	Levaduras Cándida albicans Cándida glabrata Cándida krusei Cándida parapsilosis Cándida tropicalis	Genes de Resistencia Antimicrobiana mecA – meticilino resistencia vanA/B - vancomicina resistencia KPC - carbapenemasa resistencia
Panel de identificación de patógenos respiratorios			
Virus Adenovirus Coronavirus (HKU1, NL63, 229E, OC43) Metapneumovirus Rhinovirus/Enterovirus Influenza (A, A/H1, A/H3, A/H1N1) Influenza B Parainfluenza (1, 2, 3, 4) Virus respiratorio sincicial	Bacterias Bordetella pertussis Chlamydomphila pneumoniae Mycoplasma pneumoniae		
Panel de identificación de patógenos gastrointestinales			
Bacterias Campylobacter (jejuni, coli and upsaliensis) Clostridium difficile (Toxin A/B) Plesiomonas shigelloides Salmonella Yersinia enterocolitica Vibrio (parahaemolyticus, vulnificus) Vibrio cholerae	Bacterias diarreogénica E.coli/Shigella Enteroagregativa E. coli (EAEC) Enteropatógena E. coli (EPEC) Enterotoxigénica E.coli (ETEC) lt/st Shigatoxigénica E.coli (STEC) stx1/stx2 E. coli O157 Shigella/Enteroinvasiva E. coli (EIEC)	Parásitos Cryptosporidium Cyclospora cayetanensis Entamoeba histolytica Giardia lamblia	Virus Adenovirus F40/41 Astrovirus Norovirus GI/GII Rotavirus A Sapovirus (I, II, IV and V)
Portafolio de GeneXpert			
Enfermedades infecciosas intrahospitalarias Xpert® MRSA Xpert® SA Nasal Complete Xpert® MRSA/SA Xpert® C. difficile Xpert® vanA/vanB Xpert® Carba-R	Enfermedades infecciosas Xpert® MTB/RIF Xpert® Flu Xpert® EV	Enfermedades infecciosas de transmisión sexual Xpert® HPV Xpert® CT/NG Xpert® CT Xpert® GBS	Oncología y genética Xpert® FII & FV Xpert® BCR-ABL Monitor

paciente y poder dar un tratamiento indicado con la dosis adecuada evitando así efectos adversos⁽⁹⁾. En la **Tabla 2**, podemos observar los distintos genotipos de los CYP2D6 y CYP2C19, las drogas que son metabolizadas por ellos y el área terapéutica en la cual se utilizan. Una información más completa de los medicamentos aprobados por la FDA, con información farmacogenómica en su etiquetado la puede obtener en su sitio en Internet ⁽¹⁰⁾.

Aplicaciones clínicas de la nueva generación de secuenciadores masivos “Next-Generation sequencing (NGS)”

Diagnóstico prenatal no invasivo

El diagnóstico prenatal no invasivo (NIPT) no presenta riesgo de pérdida del embarazo asociado al procedimiento, demostrando ser eficaz en la detección de aneuploidías (T13, T18, T21, 45, X Y 47,

XXY) a partir de DNA fetal circulante en el plasma materno en el primer trimestre de gestación. Debido a su análisis restringido de cromosomas, esta prueba resulta ser altamente precisa, con sensibilidad y especificidad que están cercanas al 100%. Hoy existen compañías que ofrecen esta determinación con altos estándares de calidad, con lo cual ya los NIPT están siendo incorporados como parte de los análisis solicitados a pacientes de alto riesgo de embarazo con aneuploidías ⁽¹¹⁾. Esta tecnología permite tasas de detección cercanas al 99%, con una muy baja tasa de falsos positivos. Los métodos habituales de detección de aneuploidías se acercaba a 90% de detección, con

2-5% de falsos positivos. En resumen, en el grupo de pacientes con interés en conocer el cariograma fetal, los NIPT permiten mejorar la capacidad de detección, con una disminución de amniocentesis en fetos sanos. Queda aún por mejorar los costos del examen, los que no lo convierte en un examen de primera línea para muchos pacientes. Por último, el interés de este tipo de exámenes para la salud pública nacional requiere una correcta evaluación de otras necesidades, para poder poner en orden de priorización adecuados. Esto cobra importancia dado que las cromosopatías no son corregibles.

Tabla 2. Drogas metabolizadas por las Enzimas CYP2D6 y CYP2C19.

Marcador Genético/Genotipos	Área terapéutica	Drogas metabolizadas
CYP2D6 *1,*2,*3,*4,*5,*6,*9,*10,*17,*29,*41	Psiquiatría	Atomoxetina, Doxepin, Citalopram, Fluoxetina, Modafinilo, Paroxetina, Risperidona, Trimipramina, Venlafaxina
	Cardiovascular	Carvedilol, Metoprolol, Propanolol, Propafenona
	Neurología	Dextrometorfano, Galantamina, Tetrabenazina
	Analgésicos	Codeína, tramadol, acetaminofeno
CYP2C19 *1,*2,*3,*4,*5,*6,*7,*8,*9,*10,*17,	Traumatología	Carisoprodol
	Psiquiatría	Citalopram, Diazepam, Fluvoxamina
	Neurología	Clobazam
	Cardiovascular	Clopidogrel, Prasugrel
	Gastroenterología	Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lanzoprazol, Dexlansoprazol, Rebepurasol

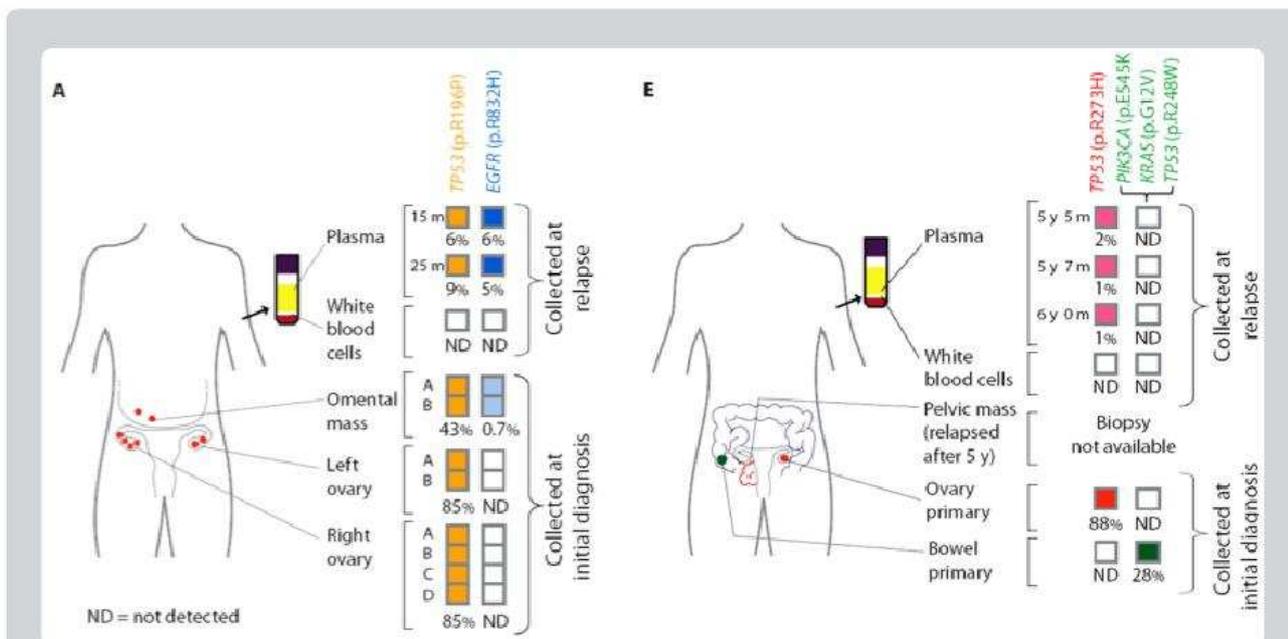
Oncología

En la actualidad, el análisis de mutaciones del DNA es una prueba de laboratorio importante en diversas áreas de la oncología, permitiendo el tratamiento cada vez más personalizado tanto para tumores sólidos y neoplasias hematológicas. Los métodos tradicionales de análisis consisten en la detección de mutaciones individuales por PCR en tiempo real, secuenciación de capilar (Sanger) y PCR con análisis de fragmentos (PCR-RFLP). El análisis molecular guía el tratamiento de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón, colorrectal, melanoma, sarcomas y subtipos de leucemia y linfomas. La limitante de estos análisis son el bajo rendimiento e información mutacional adicional a la evaluada.

Si bien esta información ha sido de gran utilidad hasta ahora, está restringida a mutaciones ya determinadas y no da información de mutaciones nuevas, posibles asociaciones y/o perfiles mutacionales de varios oncogenes en la misma muestra tumoral. Esta limitación está siendo abordada por la utilización de la secuenciación completa de los genes asociados a cáncer en formato de paneles, por la metodología de la secuenciación masiva. Usando esta metodología, se está incrementado el conocimiento de la frecuencia mutacional, ya sea de las mutaciones descritas o nuevas en un determinado tumor, como a su vez la presencia de más de una mutación en diversos tipos de cáncer ⁽¹²⁻¹³⁾.

Por otra parte, la NGS ha permitido la determinación de mutaciones en el plasma de pacientes con cáncer, analizando el DNA libre de las células tumorales circulante con el propósito de obtener información, tanto del tumor como de las metástasis. Una de estas estrategias es el método amplificación y secuenciación masiva de genes etiquetados (TAM-Seq). El estudio con

TAM-Seq realizado en pacientes con cáncer ovárico, logró detectar los genes TP53, EGFR, BRAF y KRAS a muy baja frecuencia alélica <2% con sensibilidad y especificidad mayor al 97%. Además fue capaz de identificar el origen de la recaída metastásica (Figura 1). Esta metodología, aún promisoría, es capaz de reflejar el curso clínico y tratamiento de la enfermedad⁽¹⁴⁾.



Fuente: Tim Forshew, 1Sci Transl Med 4, 136ra68 (2012)

Figura 1. Aplicación de la secuenciación masiva de DNA tumoral circulante (ctDNA) relevantes en clínica. Utilización de la secuenciación masiva de productos amplificados por PCR (tagged -amplicon deep sequencing: TAM-Seq), correspondientes regiones seleccionas de genes asociados a cáncer.

(A) Análisis retrospectivo por TAM-Seq de biopsias de tumor de ovario (n=5 izq. y n=2 der.) y dos muestras de plasma obtenidas posterior a la cirugía a los 15 y 25 meses.

(B) Análisis retrospectivo de muestras de tumores primarios sincrónicos (intestinal y de ovario) recogido en el momento de la cirugía inicial y tres muestras de plasma obtenidas en la recaída después de 5 años.

Conclusión

Debido a la disminución en los costos de NGS, estas aproximaciones metodológicas de alto rendimiento podrían, en un futuro cercano, facilitar el análisis de DNA circulante no invasivo o “biopsia líquida” como una medicina personalizada del cáncer.

Además, un punto de gran importancia a tener en cuenta en la utilización de NGS en diagnóstico clínico, es la capacidad de analizar la información obtenida,

debidamente procesada, por grupos profesionales interdisciplinarios que incluyan investigadores, bioinformáticos y del área de salud pública. Es así como toda prueba diagnóstica, debe cumplir con las reglas de: validez analítica, validez clínica, la utilidad en la práctica clínica y con todas las implicancias éticas, sociales y legales que permitan establecer con seguridad el llevar el diagnóstico por NGS al contexto clínico.

Referencias

1. Saiki R, Scharf S, Faloona F, et al. Enzymatic amplification of β -Globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*. 1985 Dec 20;230(4732):1350-4.
2. Ensayos aprobados por la FDA. <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/invitrodiagnostics/ucm330711.htm#microbial>
3. Soon WW, Hariharan M, Snyder MP. High-throughput sequencing for biology and medicine. *Mol Syst Biol*. 2013;9:640. Review.
4. Khare R, Espy MJ, Cebelinski E, et al. Multiplex Detection of Gastrointestinal Pathogens: A Comparative Evaluation of Two Commercial Panels Using Clinical Stool Specimens. *J Clin Microbiol*. 2014 Aug 6. pii: JCM.01637-14.
5. Ruggiero P, McMillen T, Tang YW, et al. Evaluation of the BioFire FilmArray respiratory panel and the GenMark eSensor respiratory viral panel on lower respiratory tract specimens. *J Clin Microbiol*. 2014 Jan;52(1):288-90.
6. Bodmer T, Ströhle A. Diagnosing pulmonary tuberculosis with the Xpert MTB/RIF test. *J Vis Exp*. 2012 Apr 9;(62):e3547.
7. Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, et al. Rapid identification of pathogens from positive blood cultures by multiplex polymerase chain reaction using the FilmArray system. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 Dec;74(4):349-55.
8. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med*. 2003;348:529-37.
9. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, et al. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther*. 2013 Jun;17(3):165-84.
10. Sitio FDA, fármacos con rotulación farmacogenética. <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>
11. Norwitz ER, Levy B. Noninvasive prenatal testing: the future is now. *Rev Obstet Gynecol*. 2013;6(2):48-62. Review.
12. Nikiforova MN, Wald A, Roy S, et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):E1852-60.
13. Chevrier S, Arnould L, Ghiringhelli F, et al. Next-generation sequencing analysis of lung and colon carcinomas reveals a variety of genetic alterations. *Int J Oncol*. 2014 Sep;45(3):1167-74.
14. Forsheo T, Murtaza M, Parkinson C, et al. Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA. *Sci Transl Med*. 2012 May 30;4(136)

Artículo de revisión

La evaluación del profesional en entrenamiento y sus competencias (Endoscopia Digestiva)

Dr. Roque Sáenz

Servicio Gastroenterología y Unidad Endoscopia Digestiva

Departamento Medicina Interna

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clinica Alemana

Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

WEO/WGO Training Center

Dra. Ivonne Orellana

Hospifuturo, Servicio de AxxisGastro, Universidad Central de Ecuador

Quito, Ecuador

Servicio Gastroenterología y Unidad Endoscopia Digestiva

Departamento Medicina Interna

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clinica Alemana

Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

WEO/WGO Training Center

Contacto: rsaenz@alemana.cl - ivoorellana@live.com

Palabras Clave - Key words

Programa de entrenamiento, competencia, incompetencia, simulación, evaluación, mentoring.

Introducción

El objetivo del personal médico en endoscopia digestiva, es entregar un servicio de calidad. Esto es, que el uso de los procedimientos debe fundamentarse en indicaciones aceptadas, que los diagnósticos sean lo más acertados posibles, proporcionar una terapia adecuada, dentro de la máxima comodidad y seguridad para el paciente, minimizando los riesgos.

La endoscopia gastrointestinal ha evolucionado para convertirse, no sólo en un elemento diagnóstico, sino también terapéutico, incorporando nuevos procedimientos, nuevos instrumentos y nuevas aplicaciones, tanto para realizar nuevos procedimientos, como para

los tradicionales. La **competencia** debe establecerse como una necesidad, permitiendo al médico en entrenamiento desempeñarse como endoscopista idóneo y evitar riesgos a los pacientes ⁽¹⁾.

Cada destreza debe entenderse como un “*contrato de enseñanza*”. Durante el período de aprendizaje, se va a obtener lo acordado y se va a trabajar en este sentido durante todo el período de formación, conociendo los momentos y formas de la evaluación para obtener la competencia. Establecer objetivos en lo cognitivo y en las destrezas, los métodos para lograrlo, establecer diálogos y “*mentoring*” directo y evaluar si el “contrato” se ha cumplido, para considerar competente al médico o profesional en entrenamiento (por ejemplo, enfermeras que se entrenan y realizan endoscopia digestiva en el Reino Unido).

La metodología de la enseñanza de endoscopia digestiva, comienza por la adquisición del conocimiento actualizado, audiovisuales, atlas, cursos, talleres y luego en modelos, simuladores y animales *ex vivo*. La etapa última es en pacientes, bajo directa supervisión.

El proceso de control de calidad incluye que los procedimientos se certifiquen solo para los profesionales competentes en el tiempo y que participen en mejorar la calidad a través de procesos de re entrenamiento y educación médica continua (EMC). Este proceso no solo debería involucrar a los médicos endoscopistas, sino a todo el personal de salud.

“Competente es aquel profesional a quien encargáramos realizar un procedimiento a un familiar cercano”.

Existen varias organizaciones nacionales e internacionales que trabajan en forma permanente para facilitar este proceso. Una de las instituciones que lidera este proceso, es la Organización Mundial de Endoscopia Digestiva (OMED/WEO), la cual ha trabajado por años en establecer normativas.

Al respecto, los doctores Peter Cotton y Douglas Faigel han desarrollado guías para organizar a las instituciones y obtener una atención de alta calidad⁽²⁾. También se ha elaborado un documento con la participación de numerosos especialistas, sobre calidad en endoscopia bajo las recomendaciones de la ASGE⁽³⁾. A nivel latinoamericano, se ha redactado un documento de gran difusión y uso, desde el Comité de Educación, de la Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva (SIED)⁽⁴⁾.

Considerando que los países tienen diferentes recursos, la aplicación de estas directrices es variable. A pesar de ello, estas recomendaciones permiten continuar mejorando los procesos ya que proponen un camino de desarrollo. Estas deberían ser utilizadas por las organizaciones educativas de todo el mundo, para establecer metas en sus programas de educación médica continua, mejorando así la calidad de la endoscopia digestiva. Un programa en este sentido ha sido aplicado en el Reino Unido, con excelentes resultados de mejoría de la calidad de la endoscopia, en todo el país.

Este aparece como un objetivo en las sociedades científicas y las universidades de los diferentes países: asegurar la calidad y que se estandaricen los criterios de competencia aceptados, permitiendo homogeneidad en los resultados.

Determinación de competencia

La formación estándar en gastroenterología o cirugía general, está planificada para que al término del programa, el médico esté capacitado para realizar algunos procedimientos endoscópicos en forma independiente. La competencia en procedimientos específicos, debe establecerse mediante evaluaciones objetivas, siempre que sea posible. Esta competencia se establece para cada procedimiento por separado.

Un endoscopista es competente, si puede realizar un procedimiento endoscópico gracias a que tiene los conocimientos, habilidades técnicas y la experiencia adquirida para realizarlo de manera segura y fiable, sin ayuda o supervisión⁽⁵⁾. Otra manera de considerar a un endoscopista competente, es si el jefe de un servicio de endoscopia, considera que puede desempeñarse al menos como el promedio de sus pares en su lugar de trabajo. En la primera opción, existe un proceso formativo que es capaz de certificar la capacidad del profesional, siendo esto válido en cualquier institución. En la segunda, se entrega la competencia por la autoridad, en su rol como tal.

Principios básicos de competencia

Existen elementos esenciales que se deben determinar a la hora de definir una competencia:

En primer lugar deben poder identificarse los parámetros de calidad de un procedimiento en particular, los cuales son importantes para la correcta ejecución y buen resultado. Por ejemplo, la realización de una colonoscopia incluirá: factores técnicos, tiempo de llegada al ciego, capacidad de intubación de la válvula íleo cecal, detección de pólipos de tipo serrado y la retroflexión, entre otras.

La competencia incluye la evaluación de los conocimientos necesarios, para reconocer la patología gastrointestinal, una correcta interpretación de los resultados y establecer la conducta terapéutica más adecuada.

Para lograr una competencia, es necesario completar la curva de aprendizaje y esto incluye el desenvolverse al menos como el promedio de los expertos endoscopistas en la comunidad, usando parámetros de calidad.

Por el contrario, la incompetencia lleva a un mal diagnóstico, mayor tasa de complicaciones, procedimientos incompletos, necesidad de repetir los estudios endoscópicos, riesgos innecesarios en los procedimientos y daños del instrumental de endoscopia, los que deben evitarse, protegiendo así a los pacientes y utilizando en forma correcta los recursos.

Programa de evaluación

Un plan de enseñanza de endoscopia digestiva, debe realizarse en el marco de un programa de gastroenterología o cirugía digestiva, en una unidad acreditada para la enseñanza. Unidad con infraestructura necesaria y suficiente carga de procedimientos y patologías, un cuerpo docente dedicado y equipamiento actualizado, para lograr un correcto programa de entrenamiento ⁽⁶⁾.

La enseñanza de destrezas manuales, requiere de docentes especializados en esta área.

La implementación de cursos de formación de docentes, ha sido viable a través de sociedades científicas como la WGO-OMED, o la British Society of Gastroenterology, a través del Joint Advisory Group on GI Endoscopy (JAG), mediante los cursos "Train The Trainers", que han tenido gran repercusión a través de las sociedades locales y en todo el mundo. El modelo implementado en el Reino Unido, con tres centros de enseñanza y evaluación de competencias, ha permitido en solo algunos años mejorar en forma homogénea en el país, los resultados de la calidad de la endoscopia (www.thejag.org.uk).

La evaluación es un proceso difícil en gastroenterología, porque se trata de tener conocimiento de los procedimientos, actitudes, habilidades, criterio clínico, asertividad, aspectos culturales, además de la necesidad de saber cómo evaluar competencias, tanto en habilidades endoscópicas clásicas, como en una nueva tecnología.

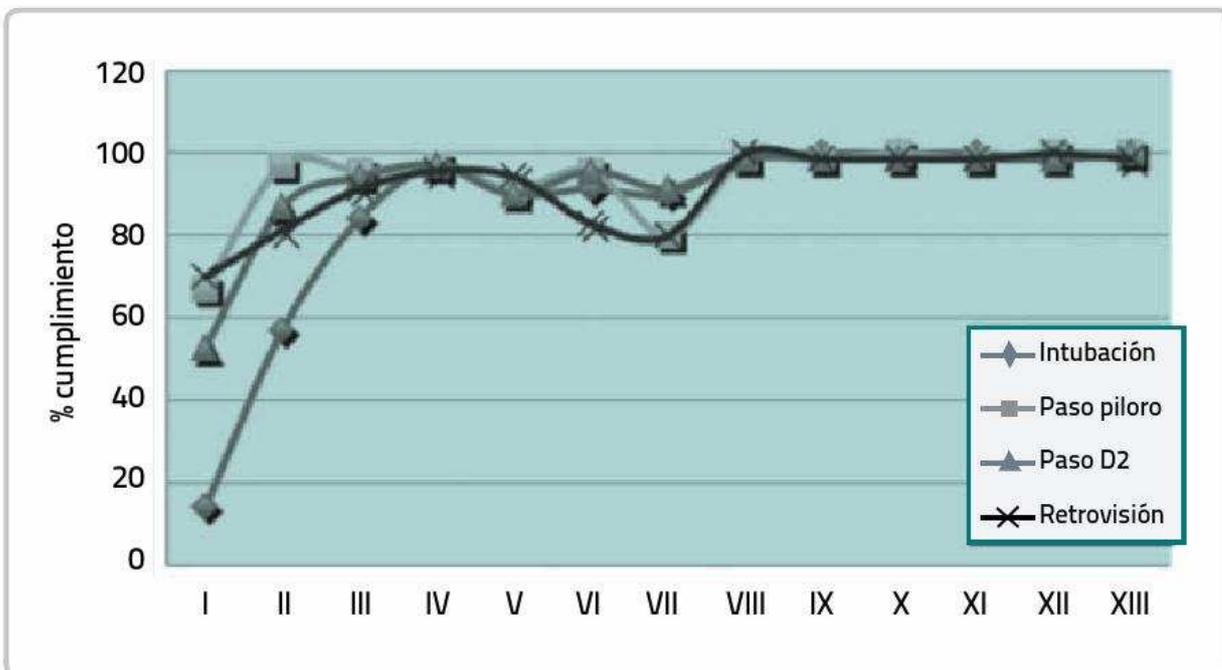
La existencia de un «libro de registro» (o registro electrónico) de lo realizado en el período de formación es conveniente, porque proporciona la información adecuada de lo realizado. Los "criterios de calidad" en la realización de la endoscopia deben ser aplicados y también ser una referencia importante, para evaluar competencias. "Conocerlos, enseñarlos, practicarlos y exigirlos" ⁽⁴⁾. Durante el período de formación, debe existir una tutoría directa, con una evaluación global y completa, incluyendo puntualidad, interés, participación, conocimiento, dedicación, desempeño, destrezas y humanidad, entre otras. Lo que permite tener una impresión integral del endoscopista.

Los números de umbral o los mínimos necesarios para ser evaluados, son difíciles de conseguir durante el período de entrenamiento y por lo general se obtienen durante la práctica posterior. No es recomendable evaluar al candidato si no se han cumplido los números necesarios. Se debe considerar que los alumnos son diferentes en aptitudes, y a pesar de ello, el programa debe ser capaz de lograr una formación adecuada.

En muchos tipos de formación, los criterios mínimos para la aprobación pueden ser suficientes. Sin embargo, algunos modelos obligan la aplicación de la puntuación promedio, o incluso, las mejores puntuaciones. A su vez, existen diferentes tipos de evaluación, las cuales deben permitir la aprobación y la selección de los alumnos.

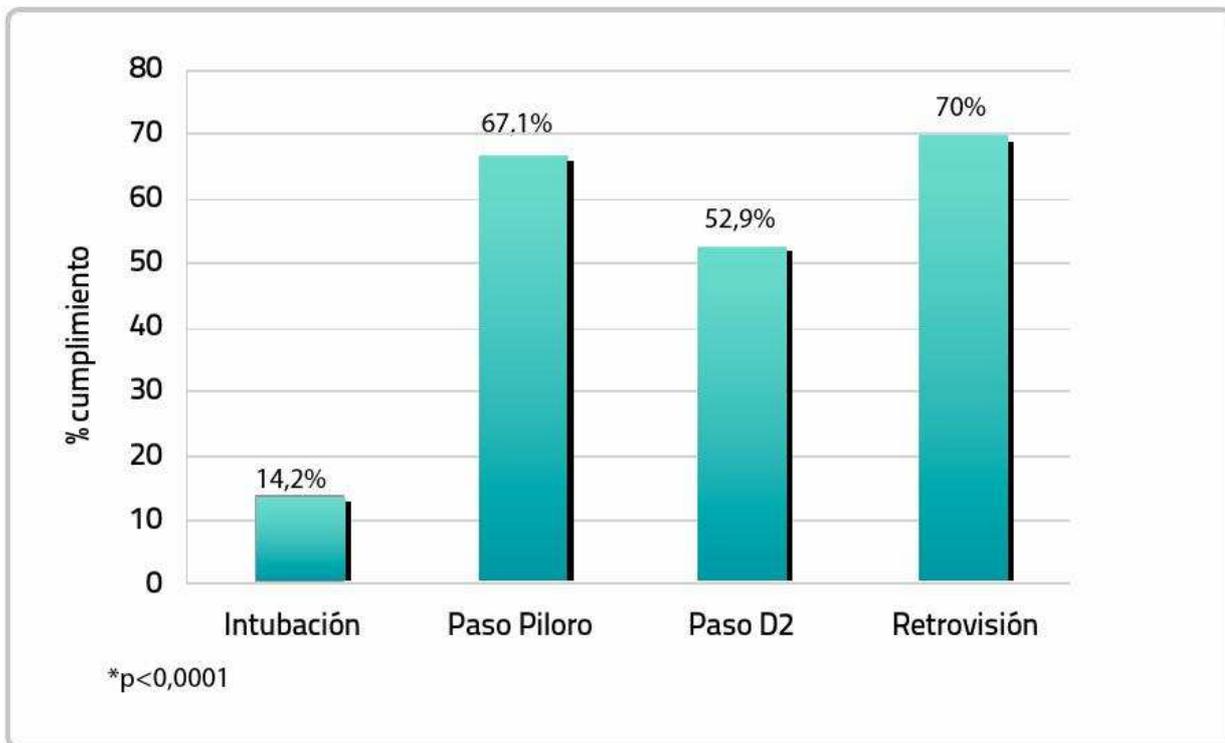
En el camino del aprendizaje, existen varios modelos de enseñanza que son útiles en endoscopia digestiva, como son los simuladores, mecánicos, electrónicos, virtuales, o modelos animales «ex vivo», antes de la exposición a pacientes. La sistematización de la enseñanza y aprendizaje de la endoscopia durante la etapa clínica, apunta a cumplir los objetivos establecidos desde el inicio ⁽⁷⁾. Esta vía permite una curva de aprendizaje más expedita, aunque estudios comparativos, entre aquellos que siguieron este camino versus aquellos que lo hicieron directamente en pacientes, señala que tienden a igualarse después de cerca de 30 procedimientos. (Figuras 1, 2, 3).

Figura 1. Curva de aprendizaje de los 4 hitos

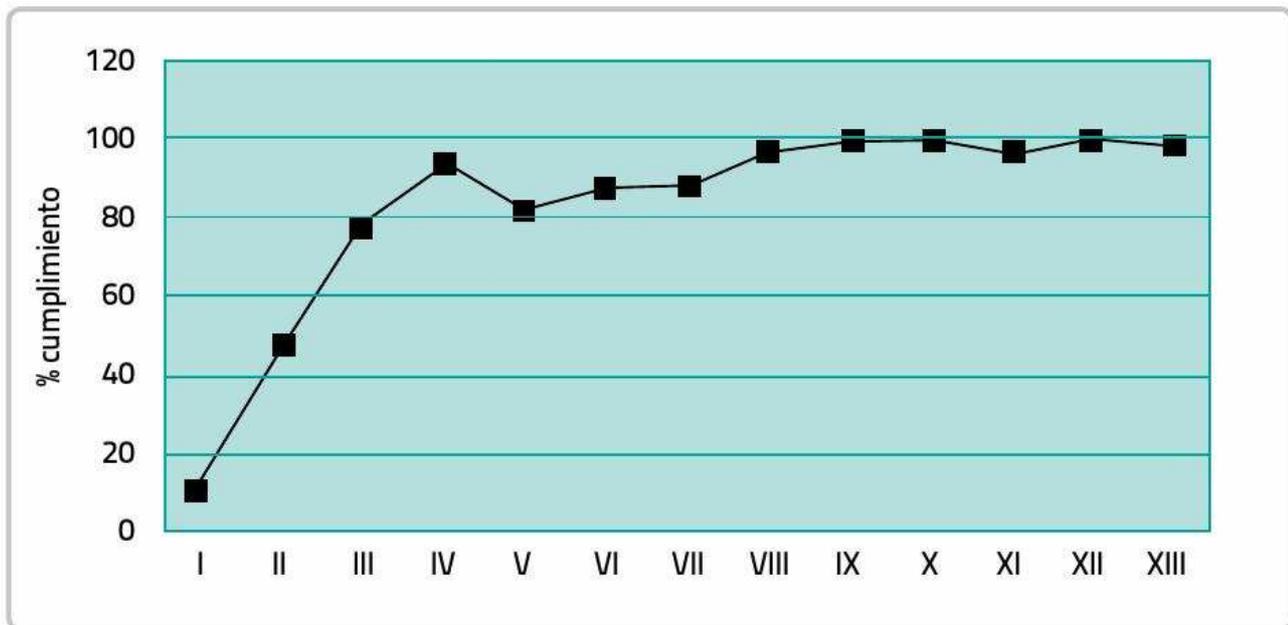


Fuente: Revista Gastroenterología Latinoamericana Volumen No 23- Artículo Original Página 193.

Figura 2. Nivel de rendimiento inicial para cada uno de los hitos (10 primeras endoscopías).



Fuente: Revista Gastroenterología Latinoamericana Volumen No 23- Artículo Original Página 194.

Figura 3. Curva de aprendizaje considerando EDA completas

Fuente: Revista Gastroenterología Latinoamericana Volumen No 23- Artículo Original Página 194.

Al igual que otros procedimientos en medicina, los procedimientos endoscópicos han sido enseñados en el escenario clínico, con pacientes reales a través del aprendizaje basado en la experiencia (*"Hands-on learning"*) y el *"mentoring"* directo, idealmente en relación un docente un aprendiz o hasta tres aprendices, por ejemplo.

Esta metodología tiene limitaciones, como el incremento en la duración del procedimiento, la aceptación por parte de los pacientes para que un profesional en formación realice estos exámenes, además del riesgo potencial involucrado. A pesar de ello, se considera una etapa necesaria en la formación y en la adquisición de la competencia. No se comprende una capacidad quirúrgica que no haya sido realizada en forma tutorada previamente.

En particular, existe una variedad de recursos como son los modelos ex vivo de animales y animales vivos. Estos dispositivos han mejorado la adquisición de habilidades y llegar a realizar procedimientos terapéuticos, como por ejemplo en la hemostasia de hemorragias digestivas variceales o no variceales ⁽⁸⁾.

A pesar de todo el desarrollo en la simulación, pocos estudios han podido corroborar el incremento en la seguridad para las pacientes.

Documentación de las actividades

La documentación de los procedimientos realizados, debe ser cuidadosa por parte del profesional en entrenamiento y del docente. Es recomendable llevar un libro de registro con los procedimientos realizados, su resultado y el grado de supervisión que requirieron. Esto es útil cuando es necesario un número mínimo de procedimientos, para considerar que un endoscopista está en condiciones de realizar los procedimientos con seguridad (*"Log-Book"*, hoy día electrónico). En este registro, deben consignarse todas las actividades docentes, investigación y publicaciones, asistencia a cursos y congresos y presentaciones que le haya correspondido realizar. Es un documento objetivo y que permite una visión global del endoscopista en formación ⁽⁹⁾.

En la Guía de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) ⁽¹⁰⁾, se recomienda un número mínimo para la mayoría de procedimientos endoscópicos. Sin embargo estos números solo representan un punto de referencia aproximado, que no asegura la adquisición de una adecuada competencia para todos.

Del mismo modo, WEO/OMED y otras organizaciones internacionales, han establecido estos rangos recomendados como umbral ⁽¹¹⁾.

Tabla N° 1. Número de procedimientos recomendados para adquirir competencia en diferentes procedimientos de endoscopia digestiva (ASGE).

A. Nivel básico

PROCEDIMIENTO	NÚMERO REQUERIDO
Esofagogastroduodenoscopia	130
Incluye tratamiento de hemorragia no variceal (10 con hemorragia activa)	25
Incluye tratamiento de hemorragia variceal (5 con hemorragia activa)	20
Dilatación Esofágica (c/guía y a través del endoscopio)	20
Colonoscopia	140
Incluye polipectomía con asa y hemostasia	30
Gastrostomía Percutánea endoscópica	15
Capsula endoscópica (Intestino delgado)	20

B. Nivel avanzado

PROCEDIMIENTO	NÚMERO REQUERIDO
Colangiopancreatografía retrógrada Endoscópica	200
Ultrasonido Endoscópico (pancreático & no-pancreático)	150
Pancreatobiliar	75
Aspiración con aguja fina	25 pancreático 25 no-pancreático
Endosonografía (solo lesiones luminales no pancreáticas)	100
Estadificación de tumores	50

Se debe evaluar además diferentes destrezas en los procedimientos, como se menciona en la Tabla N°2.

Tabla N° 2. Criterios de desempeño por procedimiento endoscópico, para evaluación.

A. Nivel básico

PROCEDIMIENTO	CRITERIOS DE DESEMPEÑO
EDA	Intubación esofágica y pilórica Retroflexión del cardias
Colonoscopia	Intubación del ángulo esplénico Intubación del ciego Intubación del ileon (deseable) Retroflexión rectal
Enteroscopia con balón	Identificar ligamento de Treitz Visualización del órgano estimado (yeyuno, íleon) comparado con el instructor Profundidad estimada de inserción comparada con el instructor
Endoscopia con cápsula	Visualizar esófago Visualizar estómago Visualización de duodeno Visualizar papila mayor Visualizar válvula ileocecal Visualizar colon

B. Nivel avanzado

PROCEDIMIENTO	CRITERIOS DE DESEMPEÑO
CPRE	Canular conducto deseado Opacificar el conducto deseado Instalación de prótesis Esfinterotomía Extracción de cálculos
Ultrasonido Endoscópico	Intubación de esófago y píloro Imágenes del órgano o lesión deseados Biopsia exitosa de la lesión Estadificación de tumores concordante con: Hallazgos quirúrgicos Hallazgos EUS del entrenador Sensibilidad similar a lo comunicado en la literatura
Todos los procedimientos	Reconocimiento adecuado de hallazgos normales y anormales Tratamientos endoscópicos/ médicos adecuados, de acuerdo a los hallazgos endoscópicos y complicaciones.
Polipectomía Dilatación esofágica Motilidad esofágica Hemostasia PEG Dilatación neumática Ablación de tumores Prótesis esofágicas y enterales	Desempeño satisfactorio

Estos números, podrían indicar que el endoscopista ha alcanzado una o más competencias, que podrían ser evaluadas en forma directa y de manera objetiva. Se considera además el obtener desempeño satisfactorio, en varias técnicas terapéuticas endoscópicas complementarias.

No es aceptable que se realicen procedimientos sin la capacidad de tratar con seguridad y eficacia la mayoría de los hallazgos importantes o sus complicaciones. Existen destrezas que son vinculantes. Por ejemplo, no se puede hacer endoscopia de sangrantes, si no se cuenta con destrezas y competencia para ligar varices o realizar procedimientos endoscópicos hemostáticos, o realizar colonoscopia, si no se cuenta con la capacidad de extirpar pólipos. En ERCP, no debe realizarse si no se puede extraer los cálculos biliares que se encontraron o el manejo adecuado de las complicaciones y su prevención.

El número de procedimientos no es un concepto estático durante el entrenamiento o la carrera, porque el médico que está en entrenamiento debe estar permanentemente demostrando su competencia o adquirir otros nuevos conocimientos. Se recomienda mantener un mínimo de procedimientos por periodo de tiempo, para mantener la competencia y privilegios.

Las curvas de aprendizaje son herramientas útiles en esta sistematización y se definen, en forma simple, como el tiempo y el número de procedimientos que un médico en entrenamiento necesita para ser capaz de realizar una técnica de forma independiente, con un resultado razonable⁽¹²⁾.

Múltiples estudios, han evaluado la adquisición de destrezas a través de curvas de aprendizaje y han sido llevados a cabo en diversas áreas de la cirugía y técnicas endoscópicas complejas, como la disección submucosa o el PerOral Esophageal Myotomy (POEM), tanto en modelos experimentales, como en la experiencia clínica en pacientes⁽¹³⁾.

La competencia debe obtenerse para cada procedimiento por separado, por ejemplo manejo de hemorragia variceal con ligadura, instalación o retiro de stents, mucosectomía, disección submucosa endoscópica o POEM, entre otros.

Habilidades y competencias

El grado de habilidad del endoscopista, varía de persona a persona. Sin embargo hay unos criterios mínimos, que deben ser definidos antes de hacer una evaluación. Existen diferentes tipos de evaluación disponibles. El instructor debe comunicar al endoscopista en formación cuáles serán utilizados, conociendo las reglas del juego desde el comienzo. Esta debe contener criterios sólidos, si se la usa adecuadamente será una herramienta idónea y es inútil cuando no se cumplen.

A través de los procesos de aprendizaje, se tiene como objetivo transformar al estudiante de endoscopia desde una persona *incompetente inconsciente*, (no sabe que no sabe determinada competencia), luego de un proceso de adquirir conocimientos llegue a ser *incompetente consciente* (sabe que no está preparado para desarrollar una técnica) y luego de aprender y ejecutar bajo supervisión la técnica, llegar a ser *competente consciente*, que es la etapa que se pretende alcanzar, en el proceso de aprendizaje. Esto se logra a través de la práctica reiterada.

El docente es habitualmente *competente inconsciente*, ya que realiza los procedimientos en forma cotidiana, expedita y segura.

En los nuevos modelos de aprendizaje, se trata de que el estudiante observe lo que se hace, escuche la verbalización de los diferentes pasos por el docente, verbalice el mismo el procedimiento por pasos, mientras el docente lo ejecuta, haga lo que vio, verbalizando el modo de ejecutar los procedimientos, mientras el docente corrige. De este modo se logra adquirir la competencia. En procedimientos complejos o prolongados, suele ser necesario segmentar el aprendizaje en diferentes pasos.

Cuando se evalúan la competencias

La evaluación del aprendizaje es una actividad compleja, continua, integradora y debe ser usada de forma global e idealmente objetiva.

Los momentos precisos que deben ser considerados para evaluación de competencias son: antes (*background*), durante y al final del entrenamiento o formación. En la fase inicial se establecerán las metas a las cua-

les se aspira. En la fase intermedia se deberán controlar periódicamente los objetivos, y establecer diálogos (*feedback*) frecuentes, que permitan corregir defectos en el proceso. Al final del período de entrenamiento, se deberá controlar el cumplimiento de los objetivos. Todo este proceso se mantendrá durante la vida profesional del educando, en la llamada Educación Médica Continua (CME). En endoscopia digestiva es necesario precisar que debido al desarrollo de nuevas técnicas, aplicaciones o tecnologías, será necesario permanentemente el entrenamiento y la obtención de nuevas competencias y su evaluación.

La Sociedad Americana de Endoscopia Digestiva (ASGE), ha establecido ⁽¹⁴⁾ que “los procedimientos más complejos diagnósticos y terapéuticos, se utilizan menos que los procedimientos estándar y tienen mayor riesgo de complicaciones. Por ello la realización exitosa de ellos, requiere de menos endoscopistas con mayor destreza y experiencia durante un mayor tiempo de entrenamiento.” “No es posible para todos los programas de formación, la enseñanza de estos procedimientos a todos los estudiantes. La adquisición de estas destrezas por un número selecto de endoscopistas, requiere por lo tanto de un período de entrenamiento mayor y que no será menor de un año”.

Retro-alimentación (*feedback*)

Este es probablemente el aspecto más importante, en el proceso de aprendizaje, porque permite interactuar al endoscopista con el instructor. Este proceso tiene algunas características: idealmente permite interactuar y opinar para mejorar. Se debe realizar en un ambiente privado, para establecer confianza entre los involucrados, debe ser específico, coherente y estar enmarcado en objetivos enfocados y alcanzables (SMART, por sus siglas en inglés). También debe ser frecuente y constructivo.

La evaluación tiene por objeto optimizar las capacidades de los estudiantes y profesionales para mantener la motivación, direccionarla hacia el aprendizaje futuro, proporcionar una base para la elección de los candidatos para la formación futura y proteger sobre todo al público, mediante la identificación de incompetencias⁽¹⁵⁾.

La retroalimentación crítica inesperada puede ser devastadora, especialmente si se administra en el camino

equivocado y sin fundamento. Puede ser perjudicial.

Métodos principales de evaluación

Los métodos más comúnmente usados para la evaluación de los conocimientos, son los cuestionarios con preguntas de opción múltiple, preguntas estructuradas o semi estructuradas, preguntas de respuesta corta. Otros métodos comúnmente utilizados en evaluación, son los ejercicios orales o escritos, de situaciones clínicas reales o simuladas. El realizar un vídeo, de un caso endoscópico efectuado por el educando, permitirá discutir y evaluar el desempeño (DOPS).

De igual forma el utilizar audiovisuales conocidos como método evaluador es válido y actual.

Hay pocos métodos objetivos para lograr definir la adquisición de destrezas que avalen la competencia y por lo tanto, la evaluación puede caer en la subjetividad de los docentes a cargo. Esto se pone de manifiesto cuando la mayoría de los directores de programas de endoscopia afirman que son capaces de distinguir un endoscopista competente, cuando lo ven trabajar. El demostrar en pacientes su competencia ⁽¹⁴⁾.

Es importante evaluar la destreza adquirida, con la mayor objetividad posible, apoyándose en elementos clave, tales como:

La revisión del libro de registro (portafolio), con el número de procedimientos realizados, la opinión del supervisor durante las diferentes etapas y el tipo de procedimientos para el cual se ha capacitado. Todo esto debe además cumplir con los parámetros de control de calidad, a fin de determinar que un endoscopista es competente.

Se han utilizado simulaciones de alta tecnología, pacientes estandarizados y exámenes clínicos objetivos estructurados (OSCE), pacientes incógnitos estandarizados o modelos animales.

Son destacables los formularios de evaluación (lista de cotejo), elaborados por el JAG (Grupo Consultivo Mixto de Gastroenterología del Reino Unido), Tabla N° 4.

Tabla N° 4. Ejemplo formulario de evaluación del Reino Unido por Joint Advisory Group on GI Endoscopy

JAG

Joint Advisory Group
on GI Endoscopy

Summative DOPS Assessment Form Colonoscopy and Flexible Sigmoidoscopy

Colonoscopist

Trainer / Peer

Date (DD/MM/YYYY)

Scale and Criteria Key

4 Highly skilled performance

3 Competent and safe throughout procedure, no uncorrected errors

2 Some standards not yet met, aspects to be improved, some errors uncorrected

1 Accepted standards not yet met, frequent errors uncorrected

n/a Not applicable

Major Criteria Minor Criteria

Criteria	Score	Comments
Assessment, consent, communication <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Obtains informed consent using a structured approach <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Satisfactory procedural information <input type="checkbox"/> Risk and complications explained <input type="checkbox"/> Co-morbidity <input type="checkbox"/> Sedation <input type="checkbox"/> Opportunity for questions <input type="checkbox"/> Demonstrates respect for patient's views and dignity during the procedure <input type="checkbox"/> Communicates clearly with patient, including outcome of procedure with appropriate management and follow up plan. Full endoscopy report. 	<input type="text"/> 	
Safety and sedation <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Safe and secure IV access <input type="checkbox"/> Gives appropriate dose of analgesia and sedation and ensures adequate oxygenation and monitoring of patient <input type="checkbox"/> Demonstrates good communication with the nursing staff, including dosages and vital signs 	<input type="text"/> 	
Endoscopic skills during insertion and procedure <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Checks endoscope function before intubation <input type="checkbox"/> Performs PR <input type="checkbox"/> Maintains luminal view / inserts in luminal direction <input type="checkbox"/> Demonstrates awareness of patient's consciousness and pain during the procedure and takes appropriate action <input type="checkbox"/> Uses torque steering and control knobs appropriately <input type="checkbox"/> Uses distension, suction and lens washing appropriately <input type="checkbox"/> Recognises and logically resolves loop formation <input type="checkbox"/> Uses position change and abdominal pressure to aid luminal views <input type="checkbox"/> Completes procedure in reasonable time 	<input type="text"/> 	
Diagnostic and therapeutic ability <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Adequate mucosal visualisation <input type="checkbox"/> Recognises caecal/desc. colon landmarks or incomplete examination <input type="checkbox"/> Accurate identification and management of pathology <input type="checkbox"/> Uses diathermy and therapeutic techniques appropriately and safely <input type="checkbox"/> Recognises and manages complications appropriately 	<input type="text"/> 	

Case Difficulty

Extremely easy	Fairly easy	Average	Fairly difficult	Very challenging
1	2	3	4	5

Learning objectives for next cases

Se puede incluir un *check list*, como el aplicado en los Estados Unidos (MCSAT - Clínica Mayo) ⁽¹⁶⁾, Tabla N° 5, que cuenta con un programa de evaluación continua de desempeño, de gran utilidad no solo para profesionales en entrenamiento, sino también para endoscopistas que controlan sus propios resultados y los del grupo de trabajo. Existen guías en este sentido elaboradas por el Consejo de Acreditación para la Educación Médica de Posgrado (Tabla N° 6).

Tabla N° 5. MCSAT- Tabla de evaluación de habilidades de Clínica Mayo

Date:	Fellow's Name:	Staff:
Time of Intubation:		
Time at Maximal Insertion (Cecum or maximal Extent of procedure):		
Time of Extubation:		
<p>What is the farthest landmark the fellow reached without any hands-on assistance: N/A - fellow observed only or Procedure terminated before completion.</p> <p>1- Rectum, 2- Sigmoid, 3- Splenic flexure, 4- Hepatic flexure, 5- Cecum No TI attempt (completed cecal intubation without hands-on assistance and no attempt at TI) 5- Cecum Failed TI attempt (completed cecal intubation without hands-on assistance and Failed attempt at TI) 6- Terminal Ileum (Successful intubation of TI) 9- Other-Post surgical anatomy encountered, fellow reached maximal intubation.</p>		

Tabla N° 6. Consejo de Acreditación para la Educación Médica de Postgrado

<p>1. Patient care Assessment of relevant history, imaging, physical examination, recommendations for diagnostic and/or therapeutic endoscopic options, development of management plan, and performance of essential procedures with special attention to assessment of competent performance of diagnostic/therapeutic endoscopy</p>
<p>2. Medical knowledge Assessment of clinically applicable cognitive skills that underlie the practice of GI endoscopy and the ability to apply this knowledge in clinical decision making regarding endoscopic procedures</p>
<p>3. Interpersonal and communication skills Assessment of skills required for effective interactions with other health care providers and patients and their families</p>
<p>4. Professionalism Assessment of Sensitivity and responsiveness to patients, staff, and colleagues while performing endoscopy</p>
<p>5. Practice-based learning and improvement Assessment of Ability to analyze and evaluate their endoscopic experiences and implement strategies to continually improve the quality of endoscopic practice Ability to apply knowledge of study design and statistical methods to the appraisal of endoscopic studies</p>
<p>6. System-based practice Assessment of Timely and accurate reporting of procedure results Use of standard terminology Ability to understand, access, and use resources and providers such as surgeons, oncologists, pathologists, and radiologists to provide optimal endoscopic care Ability to apply evidence-based, cost-conscious strategies to prevention, diagnosis, and management of GI diseases</p>

En el último tiempo se ha establecido que el proceso óptimo de aprendizaje tendría esta secuencia: conocimientos teóricos necesarios para esta especialidad, observación en modelos o videos, simulación, maniobras en preparados animales ex vivo, talleres, práctica en modelos animales y finalmente en el desarrollo de su práctica clínica.

No es posible un gran volumen de procedimientos endoscópicos, en todos los programas de formación y, por tanto, muchos endoscopistas agregan habilidades después de convertirse en endoscopistas competentes y cuando ya se desenvuelven en su práctica clínica (experiencia).

El instructor tiene también un rol en exigir y conducir al educando en la realización de conferencias, investigación y docencia. Todo esto entrega una formación integral y de alta calidad.

Los instructores reconocen que el enseñar a los demás, es el mejor instrumento para aprender, porque con esto se retiene alrededor del 80% de los beneficios y conceptos en esta actividad.

Otra área en la que se debe motivar al alumno es a participar en la investigación desde el comienzo. Lo ideal es encontrar un alumno con mente abierta y sobre todo a un docente que logre mantenerlo motivado y lo ayude de manera incondicional en este proceso.

Implícito a la investigación está incluida la actividad de publicar y presentar los resultados en congresos. Estos son también un objetivo de capacitación.

Nunca olvidar que el proceso de aprendizaje debe tener una dirección, un objetivo, un método conocido, la obligación de evaluar y debe ser divertido, agradable.

Resumen

La evaluación es compleja y contiene varios aspectos que deben ser considerados. Lo más importante es conocer las normas del "contrato de enseñanza" durante el período de formación por el alumno, las que deben ser respetadas y cumplidas.

Todo este proceso servirá para garantizar que el endoscopista en formación pueda realizar de manera segura los procedimientos endoscópicos, para los que logró su competencia.

El utilizar estos conceptos en la formación y evaluación de endoscopistas, permitirá el obtener estudios de calidad de manera estándar en una comunidad, y debe trabajarse en ese sentido.

Referencias

1. Peterson W. "Perspectives on Training in Gastroenterology", *Gastrointest Endosc. Clinics of North America*. Vol 5. Nro 2 April 1995.
- 2.- Faigel DO, Baron TH, Lewis B, et al. Ensuring competence in endoscopy ASGE. Available at <http://www.asge.org/nspages/practice/patientcare/competence.pdf>.
- 3.- Bjorkman DJ, Popp JW. Measuring Quality of Endoscopy. *GIE 2006 63: Supplement*.
- 4.- Libro Calidad en Endoscopia. Sáenz R. SIED IKU Editores. Santiago de Chile / Septiembre 2010.
- 5.- Vargo J. North of 100 and South of 500: Where the "set spot" of colonoscopic competence lie? *Gastrointest. Endosc. Volume 71.Nº 2:2010*.
- 6.- MV Sivak Jr. The art of endoscopic instruction. *Gastrointest Endos Clin N Am*. 1995 Apr; 5(2) 299-31.
- 7.- Cohen J. Computer for colonoscopic training. Where do they fit? *Gastrointest Endosc. Vol 71, No 2: 2010*.
- 8.- Hochberger J, Matthes K, Maiss J, et al. Training with the compact EASIE biologic endoscopy simulator significantly improves hemostatic technical skill of gastroenterology fellows: a randomized controlled comparison with clinical endoscopy training alone. *Gastrointest Endosc 2005; 61: 204-15*.
- 9.- Fossman E, Sáenz R, Yurdaydin C. Standards in Gastroenterology Training WGO 2007.
- 10.- Faigel DO, Cotton, PB. The London OMED position statement for credentialing and quality assurance in digestive endoscopy. *Endoscopy 2009; 41: 1069-1074*.
- 11.- Wexner SD, Litwin D, Cohen J, et al. Principles of privileging and credentialing for endoscopy and colonoscopy. *Gastrointest Endosc 2002; 55: 145-8*.
- 12.- Ramsay CR, Grant AM, Wallace SA, et al. Statistical assessment of the learning curves of health technologies. *Health Technol Assess 2001; 5:1-79*.
- 13.- Thurstone LL. The Learning Curve Equation. *Psychological Monographs General and Applied 1919; 26: 1-51*.

14.- Adler DG, Bakis G, Coyle WJ, et al. Principles of training in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2012; 75: 231-5.

15.- Miller A, Archer J. Impact of workplace based assessment on doctors' education and performance: a systematic review. *BMJ* 2010; 341.

16.- Sedlack RE. The Mayo Colonoscopy Skills Assessment Tool: validation of a unique instrument to assess colonoscopy skills in trainees. *Gastrointest Endosc.* 2010; 72 (6): 1125-33.



Caso Radiológico

Caso Radiológico: Isquemia Mesentérica Aguda

Dra. Camila De La Barra
Residente de Radiología
Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clinica Alemana
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Dr. Pablo Soffia
Profesor de Radiología
Departamento de Imágenes
Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clinica Alemana
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Dra. Daniela Barahona
Radióloga
Departamento de Imágenes
Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clinica Alemana
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: psoffia@alemana.cl

Presentación del caso

Paciente de sexo femenino, 77 años, con antecedentes de hipertensión arterial y accidente cerebro vascular secuelado. Consultó en el servicio de urgencia de su comuna, por cuadro de 5 horas de dolor abdominal difuso de inicio brusco, intenso, asociado a vómitos, diarrea y disnea. Al examen físico de ingreso se encontró en buenas condiciones generales, con abdomen blando pero doloroso a la palpación del epigastrio. Dentro de los exámenes se realizó electrocardiograma (ECG) que mostró alteraciones del segmento ST, por lo que fue derivada al hospital de referencia para estudio y manejo de síndrome coronario agudo. Siendo descartada la cardiopatía isquémica, fue reenviada al centro de origen, objetivándose al reingreso gran distensión abdominal y resistencia muscular. Se realizó entonces una tomografía computada (TC) de abdomen y pelvis con medio de contraste intravenoso

que evidenció un defecto de llene central en la arteria mesentérica superior (AMS) distal al ostium (**Figura 1 y Figura 2**), asas de intestino delgado dilatadas, con paredes adelgazadas que no realizaban con el medio de contraste (**Figura 1 y Figura 2**), niveles hidroaéreos y neumatosis intestinal (**Figura 3**), signos radiológicos de isquemia mesentérica aguda. Con este diagnóstico se realizó laparotomía exploradora que confirmó la presencia de 3,5 metros de asas intestinales necróticas (**Figura 4**), las que son resecadas previa ligadura y sección del mesenterio. Se cierran los cabos proximal y distal del asa normal. A su vez se comprueba viabilidad de 1,6 metros de asas distales al ángulo de Treitz y de 10 cm del íleon distal, con indemnidad del ciego y colon.

Al término de la cirugía la paciente es trasladada a la unidad de tratamientos intensivos (UTI), evolucio-

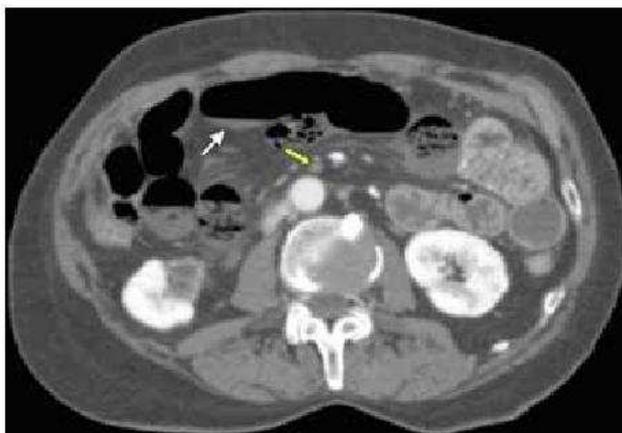


Figura 1. Tomografía computada de abdomen y pelvis, corte axial en fase porto-venosa en donde se observa defecto de llene central de la arteria mesentérica superior distal al ostium (flecha amarilla), además de asas de intestino delgado dilatadas, de paredes adelgazadas y que no realzan con el medio de contraste (flecha blanca).



Figura 2. Reconstrucción coronal de tomografía computada de abdomen y pelvis, que evidencia la extensión del trombo al interior de la AMS (flecha amarilla) y la distribución de la isquemia en asas derechas, respetando el intestino delgado izquierdo (flecha blanca).

nando favorablemente. A las 48 horas de la primera intervención se realiza una segunda laparotomía exploradora, que comprueba intestino delgado vital, sin progresión de la isquemia. Se realiza reconstrucción del tránsito intestinal mediante anastomosis íleo-ascendo, latero-lateral. El procedimiento fue bien tolerado, iniciándose terapia anticoagulante.

Discusión

La isquemia mesentérica aguda es una entidad de baja incidencia, presentándose en cerca de 1 de cada 1000 pacientes hospitalizados, con una elevada tasa de mortalidad de hasta el 70%⁽¹⁾. Fisiopatológicamente corresponde al inicio brusco de hipoperfusión intestinal de origen oclusivo o no oclusivo, arterial o venoso. La Asociación Americana de Gastroenterología propuso en el año 2000 una clasificación, identificando diferentes subgrupos según causa: embolía de AMS, trombosis de la AMS, trombosis de la vena mesentérica superior (VMS) e isquemia arterial no oclusiva.⁽²⁾ De éstas, la oclusión embólica de la AMS es la más común, con el 50% de los casos, producto de émbolos en su mayoría provenientes de las cavidades cardiacas izquierdas. En

segundo lugar se encuentra la oclusión trombótica de la AMS, con el 15%-35% de los casos, pudiendo ocurrir en el contexto de estenosis aterosclerótica progresiva, traumas e infecciones. Siguiendo en frecuencia, la isquemia arterial no oclusiva es una causa importante, representando el 20%-30% de los eventos. Esta es secundaria a vasoconstricción esplácnica primaria presente en estados de hipotensión severa o consumo de cocaína. Finalmente se encuentra la trombosis de la VMS, siendo una entidad poco habitual, con el 5% del total.

Las manifestaciones clínicas iniciales incluyen dolor abdominal intenso de inicio brusco y desproporcionado para los hallazgos al examen físico, acompañado de náuseas, vómitos y diarrea⁽³⁾. Lo inespecífico de estos síntomas dificulta el diagnóstico precoz, por lo que facilita la progresión del cuadro hacia la necrosis y perforación⁽¹⁾. Dada la elevada mortalidad de esta entidad, es fundamental sospecharla en pacientes con cuadro clínico sugerente y factores de riesgo conocidos como son la edad avanzada, insuficiencia cardiaca, arritmias, valvulopatías y neoplasias malignas abdominales⁽³⁾.



Figura 3. Corte axial de tomografía computada a nivel pelviano que muestra la presencia de neumatosis en algunas asas de íleon (flecha blanca).



Figura 4. Pieza quirúrgica obtenida en la laparotomía exploradora que demuestra extensa necrosis de las asas. Se realizó resección de 3,5 metros de intestino delgado.

La TC se ha convertido en la modalidad diagnóstica de elección para la isquemia mesentérica con una sensibilidad y especificidad del 93,3% y 95,9% respectivamente⁽¹⁾, permitiendo adicionalmente el diagnóstico diferencial del abdomen agudo⁽¹⁾. Los hallazgos tomográficos son variables y dependen del tipo de compromiso, arterial o venoso, y de la severidad de éste. En la isquemia pálida, resultado de la oclusión arterial trombótica o embólica severa, es posible encontrar adelgazamiento parietal y distensión luminal con íleo adinámico, causados por la atonía secundaria al daño postisquémico de los plexos nerviosos. La ausencia o disminución marcada del realce luego de la administración del medio de contraste es también una manifestación frecuente^(2,4). En la oclusión arterial transitoria (por reperfusión espontánea o terapéutica), el daño por isquemia-reperfusión se puede manifestar por engrosamiento parietal, estratificado u homogéneo, secundario a edema o hemorragia. A su vez, las alteraciones de la barrera capilar pueden determinar una hiperemia reactiva, dada por el rápido paso del medio de contraste al plano mucoso/submucoso⁽²⁾. Cuando la isquemia es causada por trombosis venosa, la ectasia y el edema secundario determinan los hallazgos, siendo lo más característico el engrosamiento parietal con estratificación en diana.

A su vez la ectasia venosa y el exudado hemorrágico causan congestión del mesenterio con un aumento de su densidad⁽²⁾.

La neumatosis intestinal y el gas portomesentérico acompañan a la isquemia mesentérica, sin embargo no son específicos ya que pueden estar presentes en cuadros inflamatorios, infecciosos y neoplásicos⁽⁴⁾. En la TC el gas portomesentérico se manifiesta como acumulaciones gaseosas en las venas mesentéricas que pueden extenderse a las ramas intrahepáticas de la porta con una distribución periférica⁽⁴⁾.

Referencias

1. Mencke J. Diagnostic Accuracy of Multidetector CT in Acute Mesenteric Ischemia: Systematic Review and Meta-Analysis 1. *Radiology* 2010 256:1, 93-101.
2. Huete A. Isquemia Mesentérica Aguda: Evaluación con Tomografía Computada Multidetector. *Rev. chil. radiol.* 2006; 12: 79-91.
3. Tendler D, Lamont T. Acute mesenteric ischemia. *UptoDate*, Jun 2013.
4. Wiesner W, Khurana B, Ji H, et al. CT of Acute Bowel Ischemia¹. *Radiology* 2003 226:3, 635-650.

Estadísticas para el clínico

Aprenda a realizar una correlación

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

Son frecuentes las palabras “asociación”, “correlación” y “concordancia” en medicina. No es de extrañar que en las visitas, un destacado profesor interrogue a sus alumnos en formación sobre la asociación entre los niveles de colesterol e infarto al miocardio, o la correlación entre la osteopenia y el riesgo de fractura de cuello de fémur. Algunos utilizan los términos en forma intercambiada, como si fueran lo mismo, y por qué no reconocerlo, parecen indicar lo mismo: algo se parece a otro, en términos matemáticos. “Seguramente alguien lo demostró en forma correcta...” pero en nuestro rol de clínico, no sabemos cómo realizarlo y menos interpretarlo.

Lo primero es conocer que los tres conceptos son diferentes, requieren métodos matemáticos diversos, y se aplican en contextos diferentes. “Asociación” es la mayor frecuencia de una opción en una variable dicotómica (sí/no, azul/rojo/verde), cuando otra variable se presenta de otra forma. Por ejemplo: las mujeres presentan más frecuentemente cáncer de mama. Aquí, el género es la primera variable, en la cual la opción “mujer”, ocurre más frecuentemente

y “en asociación” a la opción de presentar cáncer de mama, la segunda variable dicotómica de esta asociación. Otro ejemplo más clásico: hay una mayor frecuencia de personas “zurdas” entre ingenieros que entre médicos. La mano predominante es una y la profesión es otra variable dicotómica. Solo para mencionarlo en este momento, las asociaciones se estudian con el test de Chi cuadrado (X^2), o el test de Fisher. Un próximo artículo de “estadísticas para el clínico” abordará este tema.

Concordancia es la característica de dos mediciones de la misma variable numérica, cuando entregan el mismo valor. Si la pesa de la consulta 3 de ginecología y la consulta 6 de medicina interna entregan el mismo peso para la paciente, se puede decir que son concordantes. Si en cincuenta pacientes medidas por dos profesionales en forma ciega se prueba que hay una diferencia promedio de 2kg en favor de uno de ellos, se puede concluir que hay una discordancia promedio de 2kg. La concordancia, a diferencia de otros tipos de análisis, no se clasifican como “significativas” o “no significativas”, sino aceptable o no, aplicando solo un

criterio clínico. Por ejemplo, la diferencia de 2kg entre un profesional y otro, que se repite en forma constante, en 50 pacientes evaluadas, no puede ser considerado aceptable, desde el punto de vista clínico, pues puede tener implicancias.

Y en breves palabras, correlación es la capacidad de dos variables numéricas de tener una relación tal, que el aumento de uno de ellos se acompaña del aumento del otro. A su vez, una disminución de uno lleva a la del otro. Esto se puede ejemplificar en la correlación que existe entre el peso y la estatura de una persona, en una población de 100 personas. En general, se cumple que a mayor estatura, mayor peso. Otro ejemplo puede ser la correlación entre la obesidad de una población de hombres mayores de 40 años, y el colesterol. Para poder establecer una relación llamada "correlación", se requiere que ambas variables sean numéricas, pertenezcan al mismo individuo y que varíen en forma similar, ambos en incremento o ambos en disminución.

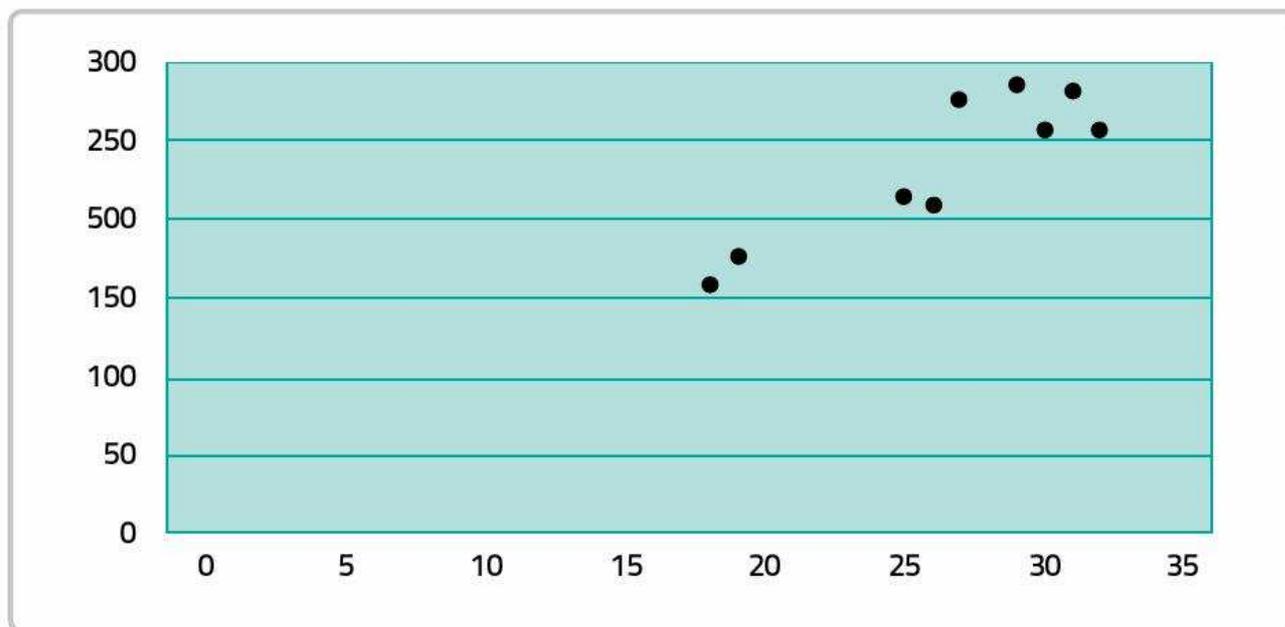
El siguiente ejemplo incluye una población de hombres jóvenes bajo 35 años, deportistas, pertenecientes a un "club de runners". La hipótesis es que aquellos más obesos (IMC sobre 30), presentan mayor colesterol y riesgo de infarto durante los entrenamientos o competencias. Se dispone de una tabla, con los valores de IMC y colesterol plasmático, en ayunas.

IMC	Colesterol (mg%)
25	213
27	276
29	284
30	256
19	176
31	280
32	256
18	157
25	216
26	210

Un clínico, iniciándose en investigación, quisiera saber si estas variables se asocian en forma significativa. Una forma fácil de realizar esto, es viendo si el orden de menor a mayor para cada parámetro coincide. La siguiente tabla muestra esta aproximación. A pesar de lo simple, la demostración de una correlación entre las variables es un método matemático, que podrá resolvernros la duda con claridad.

IMC	Colesterol (mg%)	orden de IMC	orden de colesterol
18	157	1	1
19	176	2	2
25	213	3	4
25	216	4	5
26	210	5	3
27	276	6	7
29	284	7	9
30	256	8	6
31	280	9	8
32	256	10	10

Aquí se observa como el orden de los pacientes, por colesterol, se parece mucho al del IMC. El hombre con menor IMC, tenía además el menor colesterol, aquel con mayor IMC, tenía el más alto colesterol del grupo. Este análisis ya supone que existirá correlación. El siguiente paso es la construcción de un gráfico de puntos, también llamado "dispersión", o "x-y", dado que se grafica en un plano cartesiano ambas variables. Este se puede crear en Excel, o en cualquier planilla de cálculos y en todos los programas de estadísticas: medcalc, spss, stata, entre otros. Se pueden copiar los datos de la Tabla 1, en las celdas a1 a b11, incluyendo los encabezados. Según la versión de Excel, basta seguir las instrucciones, y puede obtenerse el siguiente gráfico.



Es importante la asignación del eje x. Normalmente, de ambas variables, una de ellas es definida como la variable dependiente cuando se considera la que puede explicar, fisiológicamente, la otra variable.

Coefficiente de correlación "r" y Coeficiente de determinación "R²"

La comprobación de que ambas variables se correlacionan, se realiza mediante el test de Pearson. Este test entrega un valor de "r", llamado coeficiente de correlación, el cual puede ser entre -1 y 1. Valores cercanos a 1 indican una alta correlación lineal. Aquellos cercanos a -1 sugieren una alta correlación lineal negativa (al aumentar una variable, disminuye la otra). Valores de "r" cercanos a 0 sugieren una falta de correlación. El cálculo se puede realizar usando el [calculador online](http://www.quantitativeskills.com/sisa/). El sitio web entrega el resultado de la correlación y su significancia estadística. En este caso, $r=0,8968$ y $p<0,002$. La interpretación de este valor es una alta correlación entre ambas variables, con significancia estadística. Un coeficiente de correlación cercano a 1 significa que los puntos están cerca de la línea de regresión.

El coeficiente de determinación R^2 es simplemente el cuadrado de R, y como tal, no puede ser negativo. Esto permite que las correlaciones sean fuertes con

R^2 cercanas a 1, y evita lo que $= 0$, ocurre con "r", en que tanto -1 y 1 son correlaciones fuertes. Al ser una función al cuadrado, un $r=0,89$ corresponde a $R^2=0,79$, es decir, la misma correlación se expresa con un valor diferente. Desde el punto de vista clínico, el coeficiente de determinación R^2 es más útil que "r", pues expresa el porcentaje de las variaciones de los datos explicables por la variable independiente. En este caso: el 79% de las variaciones del colesterol son explicadas por las variaciones del IMC, el restante 21% se debe a causas no evaluadas.

Regresión lineal

Regresión es la creación de la fórmula matemática, a partir de los puntos de la población. La regresión puede ser lineal (dos variables, que conforman una línea, dado por la fórmula algebraica)

$$Y=mX+n$$

Y es el valor de la variable dependiente (en este caso colesterol) y X es el valor del IMC de cada paciente. M es el valor de la pendiente de la línea, y N el punto de intersección de la línea en el eje y. Una regresión lineal es la creación de una fórmula lineal, a partir de los datos de un estudio, en que hay dos variables numéricas para cada paciente. El método matemático se llama "mínimos cuadrados", y no se desarrollará en este

capítulo, dada la facilidad con que se puede obtener en muchos programas computacionales disponibles.

Existen regresiones polinomiales, logarítmicas, exponenciales, multivariadas. Estas son un nivel más complejo, y no serán analizadas en este capítulo. Es importante saber que una regresión lineal puede ser estadísticamente significativa, cuando dos variables se

correlacionan en forma logarítmica o exponencial. Por ello, la exploración de una regresión lineal no implica que la relación matemática sea lineal, solo se puede concluir que puede ser lineal.

El lector podrá realizar sus primeras correlaciones y regresiones lineales a partir de lo descrito en este artículo.



Quiz

Figura 1.

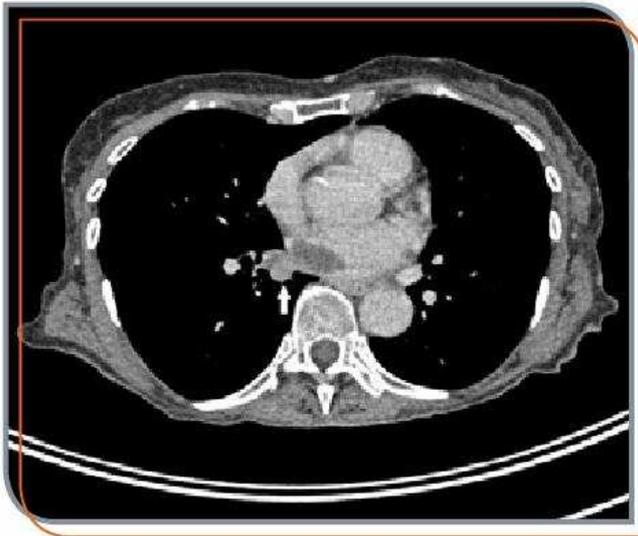


Figura 2.



Paciente de 52 años, fumadora, con historia de dolor en cadera derecha y tos seca de 2 meses de evolución. RMN de pelvis demostró lesión osteolítica en femur derecho. TAC de tórax evidenció múltiples nódulos pulmonares e imagen hipodensa desde la vena pulmonar derecha hacia la aurícula izquierda (Figura 1).

¿Con qué técnica se obtuvo la imagen ecográfica de la Figura 2 y qué estructuras se visualizan? ¿Cuál fue el diagnóstico final?

Imágenes gentileza Dr. Sebastián Fernández-Bussy, jefe unidad Neumología Intervencional Clínica Alemana.

Respuesta Quiz

Página 175

[Haga click aquí](#)

Perfil Profesional

Dr. Enrique Bosch Ostalé

“Clínica Alemana es un sitio privilegiado para desarrollar la carrera profesional”

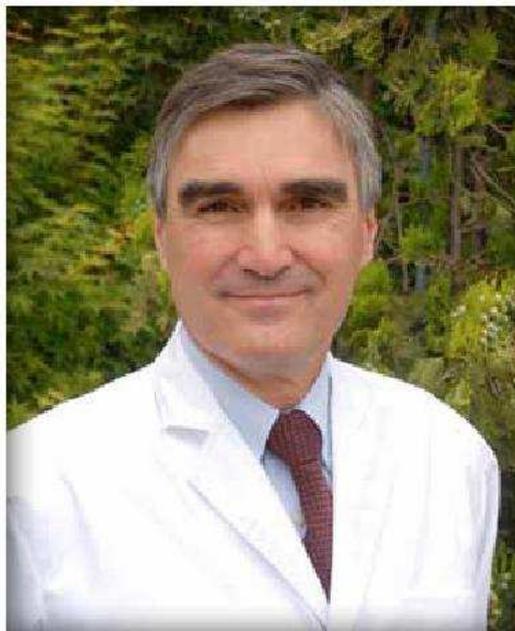
Claudia Carranza C.
Desarrollo Médico
Departamento Científico Docente
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: ccarranza@alemana.cl

El Dr. Enrique Bosch, jefe del Departamento de Imágenes de Clínica Alemana desde septiembre de 1995, no tenía planificado estudiar Medicina. Llegó a esta carrera, en la que lleva más de 30 años, de manera intuitiva. Siguiendo un impulso. Y nunca se ha arrepentido.

Cuando terminó la educación secundaria, su familia emigró a España. “Me tocaba entrar a la universidad y había pensado en ingeniería porque crecí en una familia “ingenieril”. Iba camino a inscribirme en la Facultad de Ingeniería y el bus pasó delante de la Escuela de Medicina.

Me bajé, hice todos los trámites y tomé los exámenes para entrar a la carrera. Fue un impulso intuitivo”, explica el Dr. Bosch. Y agrega que “fue una gran sorpresa y alegría para mi papá. Empecé en la Universidad Complutense de Madrid y después mi familia decidió volver a Chile el año 1974, y seguí acá en la Universidad de Chile, en el Hospital Salvador y después hice la beca de Radiología en el Salvador”.



Dr. Enrique Bosch

Luego comenzó una pequeña consulta privada y posteriormente se incorporó al Hospital del Trabajador de Rancagua, desde el que fue trasladado al de Santiago. “Después de algunos años, sentí muchas ganas de salir, viajar, y un poco de frustración por la calidad de la beca que había recibido, pese a estar muy agradecido con mis profesores. Concretamente porque pocas veces podía aportarle más información a los clínicos. Los buenos clínicos sabían mucha radiología. Además, empezó a aparecer una cantidad de tecnología tremenda...la ecotomografía, el

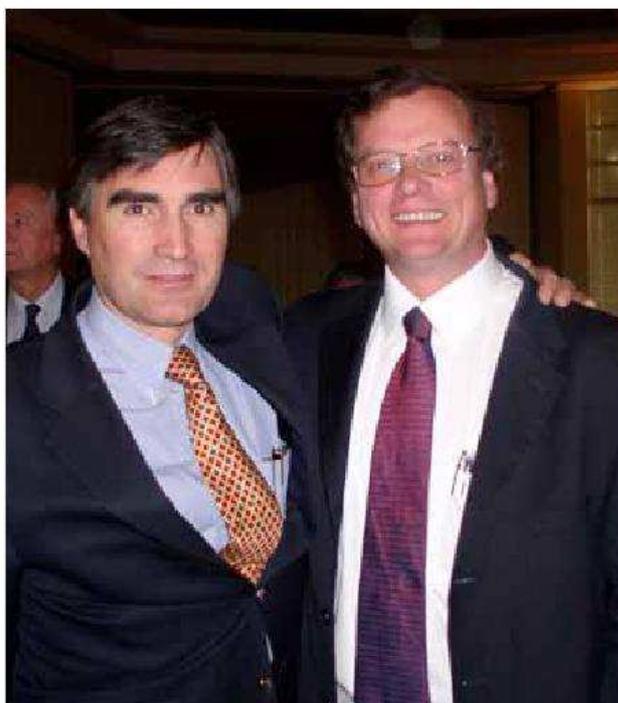
scanner, muchas cosas. Obviamente el nivel de la beca que yo había recibido estaba un poco desfasado con lo que estaba ocurriendo en el mundo. Y siempre tuve la inquietud por tener más capacitación”, señala.

Postuló a la Universidad de California, San Diego, y en 1991 partió a Estados Unidos con su señora Verónica y sus tres hijos. Ahí realizó un Fellowship en Radio-

logía Osteoarticular (julio 1991-diciembre 1992), un Fellowship en Ultrasonido Diagnóstico (enero-marzo 1993) y un Fellowship en Tomografía Axial Computada y Resonancia Magnética en patología abdominal y pelviana (abril-junio 1993). "En el Departamento de Radiología de la U. de California me recibieron extraordinariamente bien. Estando ya en el final de los dos años de mi estadía, recibí una carta del médico subdirector de Clínica Alemana, el Dr. Claus Krebs, quien había escuchado que yo andaba en Estados Unidos y me invitaba a conversar con él. Cuando regresé a Chile, a finales de junio de 1993, volví al Hospital del Trabajador y ahí me pidieron que tomara la jefatura del Departamento. Y me acerqué a hablar con el Dr. Krebs, lo conocí en la pequeña oficina que tenía en el primer piso. Conversamos y me invitó a incorporarme a trabajar en la Clínica", sostiene.

Un sitio privilegiado

En septiembre de 1993 el Dr. Bosch se integró a Scanner – Resonancia de Clínica Alemana con unas pocas horas, ya que tenía un compromiso con el Hospital del Trabajador. A los 2 ó 3 meses, luego de presentar un proyecto de desarrollo para esa área, le pidieron que se hiciera cargo del Servicio de Scanner



Dr. Enrique Bosch junto a Ricardo Droste en la clausura del año académico 2004 de Clínica Alemana.

y Resonancia. Un año y medio después, fue nombrado jefe del Departamento de Imágenes, que dirigía el Dr. Krebs como subdirector. En 2015 cumple 20 años en ese cargo, siendo uno de los jefes de departamento más antiguos junto al Dr. Alfredo Gantz.

"Ha sido una experiencia extraordinaria, un sitio privilegiado para desarrollar la carrera profesional. Creo que hay muy pocos sitios como este en América Latina. Siempre destaco que se trata de una institución sin fines de lucro y que reinvierte todas sus utilidades. Es una institución que la hacemos entre todos. En la que he tenido la oportunidad de participar en tantas cosas". Una de las actividades que destaca entre las más visionarias, "fue cuando tratando de leer el futuro, nos pidieron a los jefes de departamento, cuando era director el Dr. Schilling, que describiéramos en 10 puntos cómo veíamos a la Clínica en 10 años más. Recuerdo claramente que todos los jefes de departamento en aquellos años dijimos que veíamos a la Clínica involucrada absolutamente en la docencia e investigación. Y de ahí, en pocos años vino la asociación con la universidad".

Destaca que está agradecido de muchas cosas, entre ellas de la asociación con la Universidad del Desarrollo, que les permitió la posibilidad de tener programas de formación de subespecialidad en radiología. "Compartir la actividad con gente joven nos ha enriquecido inmensamente y nos ha aportado a mantenernos muy vigentes. Hemos formado más de 30 radiólogos, que hoy están repartidos a lo largo de Chile. Desde octubre del año pasado me incorporé como asesor al proyecto de telerradiología del Ministerio de Salud, que permite que todos los hospitales públicos tengan informes de scanner de urgencia en un plazo de dos horas, de Arica a Punta Arenas. Cada noche se informan 450 scanner. Me ha tocado recorrer los hospitales de Chile y una de las satisfacciones más inmensas que he tenido es cuando he ido a Calama o a Punta Arenas y me encuentro con post becados nuestros. Es realmente gratificante".

Con entusiasmo, sigue compartiendo su trayectoria en la Clínica. "Ha sido un permanente crecimiento personal, de relaciones, hemos hecho grandes amistades. Hemos contado con un gran grupo

humano, de una gran lealtad y franqueza en lo bueno y en lo malo, incluyendo los jefes de servicio, tecnólogos, enfermeras, secretarias y auxiliares. Hemos crecido profesionalmente, hemos podido trabajar con la tecnología más moderna, hemos sido pioneros muchas veces, en muchas áreas a nivel latinoamericano. Pero también la clínica ha tenido muy claro, y siempre hemos compartido con la dirección, que lo medular para mantener un buen liderazgo es que hemos invertido mucho en las personas, hemos invertido en capacitación". Agrega que "una cosa que en sus años le gustó muchísimo a la dirección de la clínica fue que propuse que por cada peso que la dirección me diera para capacitar fundamentalmente a los médicos, nosotros como grupo médico poníamos otro peso. Lo llamábamos el 1 + 1. Esto ya se ha desperfilado, porque han ido cambiando las cosas, pero lo hicimos así varios años y permitió que muchos médicos salieran por períodos de uno o dos años al extranjero a capacitarse. Fue un esfuerzo compartido entre el grupo médico y la clínica, con la visión de que la clave del éxito está en las personas. Podemos tener muy lindos edificios y muy buenas máquinas, pero es fundamental tener a las personas adecuadas detrás", precisa.

Invitación a soñar

Al asumir su jefatura, el departamento de Imágenes lo integraban entre 60 y 70 personas. Hoy son cerca de 270, equipo formado por médicos radiólogos, tecnólogos médicos, secretarias y auxiliares. "El crecimiento ha sido tremendo, paralelo a lo que ha crecido la Clínica. Hoy en día casi todos estos servicios funcionan 24/7, en Vitacura y La Dehesa. También hemos hecho un trabajo muy bonito de integración con las clínicas de Temuco y Valdivia, un intercambio permanente de gente de Temuco que viene a capacitarse, y yo también voy y trato de ayudar y asesorar allá. Por ejemplo si ellos no tienen algún especialista, como estamos interconectados por las redes, nosotros les informamos algunos exámenes permanentemente a ellos. Ha sido tratar de formar un gran equipo".

Sobre sus responsabilidades como jefe de departamento, señala que algo fundamental ha sido la búsqueda y selección de las personas. Y que esa ha sido también la clave del crecimiento de esta área. "No hay

que tener miedo a incorporar a los mejores. No tener miedo de que alguien me venga a hacer sombra. Lo que he conseguido es traer a gente brillante y lo que han hecho es tirarme a mí para arriba. En la selección de personas, otro consejo que siempre he manejado es que no necesito un médico que tenga todos los conocimientos técnicos, pero que sea emocionalmente inmaduro o que no entienda la importancia de trabajar en equipo. Siempre he privilegiado la búsqueda de personas equilibradas, que tengan todas las habilidades técnicas pero a la vez todas las habilidades sociales para trabajar en equipo, para entender que todos nos necesitamos. Una estrella solitaria brillando no nos sirve", aclara.

Confiesa que en estos años liderando el equipo de imágenes, "he tratado de que todos podamos soñar, de invitar a soñar en que las cosas siempre se pueden hacer mejor, de que aquí lo podemos pasar muy bien, que aquí podemos gastar muy bien nuestra vida, atendiendo muy bien a los enfermos. En este sueño está también el vivir valores de lealtad, de hablar siempre con la verdad, enfrentar los temas de frente, no esquivar los problemas. Cuando nosotros vemos una realidad que está mal o algún problema y no lo abordamos, nos invalidamos como profesionales o como jefaturas. Creo que he tratado de imprimir que soñemos con que siempre podemos ser mejores personas, mejores profesionales. Y que esta es una profesión que está en clave de servicio hacia los demás. Aunque estemos en el área privada. Estamos en clave de servicio y tenemos que abrir los ojos muy bien para ver lo que los pacientes están sintiendo. Tenemos que tratar de focalizarnos en eso".

Aplicando la enseñanza familiar

El Dr. Bosch creció en una familia de empresarios y actualmente pertenece al directorio de la empresa que creó su padre. "Desde chiquitito recibí una educación paralela a la tradicional, en términos de responsabilidad, de gestión. Antes de salir de vacaciones en el verano, mi papá nos obligaba a trabajar un mes como obreros. Eso nos dio un sentido de realidad de la vida tremendo. Acompañé toda la vida profesional de mi padre y él poco a poco nos fue incorporando y nos transmitió el ser responsables de lo que había creado. Nunca he hecho un MBA oficial, pero eso me dio una visión muy profunda del

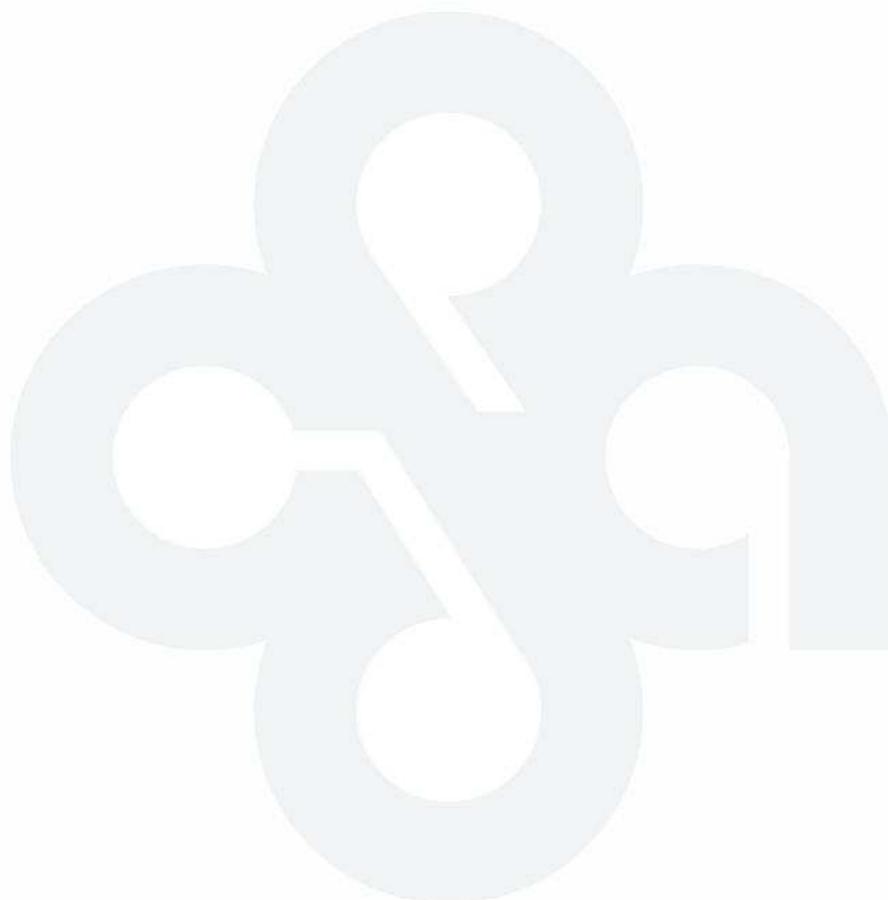
tema de la gestión, de cómo administrar, de los desafíos de la administración". Explica que esto también le ha permitido seguir en contacto con otro mundo y con los desafíos de otras áreas de la actividad nacional. "Creo que todas las cosas me enriquecen, mi experiencia en Clínica Alemana enriquece mi visión de esta empresa familiar y viceversa, lo mismo con mi trabajo en el Ministerio. Al final hay muchos problemas que son comunes y he ido aprendiendo del privilegio de compartir con distintas personas. Ha sido un permanente aprender nuevas visiones, crecer, ampliar la mirada de las cosas".

"He tenido una vida muy entretenida. Verónica, mi mujer, me acompaña hace muchos años y tenemos tres hijos, de los que estamos muy orgullosos: Javier, que es ingeniero, trabajó durante cinco años, en un Techo para Chile, en una consultora minera, y en el ministerio de Minería. Se acaba de ir a Londres, para hacer estudios durante 2 años; la Verito, que se casó el 2009, vive en Shanghai, China hace 6 años con mi yerno Cristian, y me tiene a mis dos nietas muy alejadas, lo que me obliga a ir lo más que pueda a

verlas a China; y Andrés, el menor, está terminando ingeniería, haciendo la memoria, es muy regalón, generoso y un gran montañista. Es el único que vive con nosotros".

Sin duda la importancia de la familia, los valores transmitidos tanto en su vida personal como profesional y el compromiso social, son elementos que lo definen. "El éxito que mi padre tuvo como empresario, le corresponde un 50% a mi madre. Porque ella estuvo criándonos a los 7 hijos y estuvo siempre apoyando a mi padre. Entre ella y mi padre nos transmitieron valores a fuego. Somos todos los hermanos trabajólicos, todos profesionales y somos muy agradecidos de la vida. Uno tiene una visión filosófica, que todo este privilegio de haber tenido una hermosa familia, una buena educación que recibimos, tenemos la responsabilidad de devolverlo de alguna manera. También tengo una gratitud gigante con esta institución, la posibilidad de desarrollar nuestra profesión al nivel que lo hemos podido hacer ha sido un privilegio inmenso", puntualiza.





Respuesta Quiz

La imagen de la Figura 2, fue captada por endosonografía bronquial (EBUS). Se visualiza tumoración en vena pulmonar y masa intracavitaria en aurícula izquierda.

Se realizó punción de lesión en vena pulmonar por vía endobronquial guiados por EBUS y el resultado fue un Adenocarcinoma de origen pulmonar.

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	Nº 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
Campanas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Controversias	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Cursos y Congresos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Editorial	-----			
Etica 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 Estructurado	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° 3 / agosto 2014