

# Contacto Científico

Revista electrónica científica  
y académica de Clínica Alemana



## 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

- 
- 4**      **Editorial**  
Dr. Masami Yamamoto
- 
- 5**      **Alargamiento y reconstrucción de extremidades:  
conceptos actuales y revisión de tema**  
Dr. Pablo Wagner
- 
- 11**     **Cuerpos extraños digestivos en Pediatría.  
Experiencia en Clínica Alemana de Santiago  
con 170 casos**  
Dra. Gloria Ríos / Dr. Francisco Alliende / Dra. Isabel Miquel  
Dra. María Eugenia Arancibia / Dra. Lorena Rodríguez / Dr. Eric Saelzer
- 
- 21**     **Las teorías de la evolución y de la ecología en  
el cáncer. Fundamentos y perspectivas**  
Dr. Andreas Kullak
- 
- 29**     **Íleo biliar: hallazgos imagenológicos**  
Dr. Francisco Zúñiga / Dr. Giancarlo Schiappacasse / Dr. Pablo Soffia
- 
- 32**     **Curvas de sobrevida: Kaplan Meier**  
Dr. Masami Yamamoto
- 
- 35**     **Noticias**
- 
- 39**     **Quiz**  
Dr. Reinaldo Rosas
- 
- 40**     **Perfil profesional**  
Premios Dirección Médica
- 
- 45**     **Normas Editoriales**
- 

Editorial  
 Alerta  
 Buenas Prácticas Clínicas  
 Cartas al Editor  
 Casos Clínicos  
 Campañas y Revisión  
 Contribución Original  
 Controversias  
 Cursos y Congresos  
 Estado del Arte  
 Etica 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

**Dr. Masami Yamamoto C.**

**Editor Jefe**

**Contacto Científico**

Contacto: myamamoto@alemana.cl

Aunque muchos estemos de vacaciones, el comité editorial de la Revista Contacto Científico sigue trabajando, presentando su primer número de febrero y alcanzando así los 6 números al año. Esto es un requisito para la incorporación a buscadores como Scielo o Lilacs. El ingreso a Pubmed, será una meta a largo plazo de nuestra revista institucional y un objetivo ineludible para el grupo médico de Clínica Alemana. Este número representa un gran avance en la capacidad de nuestro equipo profesional en crear documentos de valor académico y docente para nuestro medio.

La educación médica se ha convertido en un asunto de medición también. La docencia y la adquisición de competencias pueden ser objetivables. Su optimización es de interés general, dado que un procedimiento que se aprende con 5 repeticiones o 50 tiene un costo totalmente diferente. Al respecto, es una gran pregunta la cantidad de procedimientos que como primer operador debe realizar un cirujano para poder realizar una colecistectomía laparoscópica en forma segura. Para esto hay respuestas de diversas publicaciones. Sin embargo, sabemos que a mayor cantidad de casos y complicaciones haya visto un médico, mayor experiencia y probabilidad de éxito en futuras intervenciones. Es el valor de la experiencia. Aquellos procedimientos más generalizados, comunes, son fácilmente estandarizables. Las cirugías más complejas o infrecuentes son difíciles de medir, y para ello hay pocos estudios. Probablemente, estos últimos son los que distinguen las

instituciones más complejas. Los procedimientos no quirúrgicos también tienen procesos de evaluación: la instalación de catéteres, las maniobras de reanimación, etc. Sin duda la educación médica está dando pasos concretos hacia la optimización de resultados docentes, permitiendo estandarizar la entrega de competencias.

Destacan entre las revistas de educación médica *Academic Medicine* (impact factor 3,524) y *Medical Education* (IF = 3,176). Kebede, en su carta al editor en *Academic Medicine* de febrero de este año, ha mencionado tres ideas centrales de la educación médica. Primero, que las escuelas debieran considerar más la salud pública como un objetivo central, y no como un ramo introductorio a la medicina. Segundo, que la educación debe transitar desde la memorización hacia la capacidad de resolver problemas. Y por último, la investigación debe tener una priorización en cuanto a beneficio comunitario, logrando beneficios a una población mayor, o grupos vulnerables, permitiendo orientar los esfuerzos.

Al respecto, *Contacto Científico* es una revista de revisión, con fines de educación y extensión, la cual tiene un gran rol en la educación de estudiantes de medicina y en la formación continua de médicos titulados. Se incluirán artículos originales según el interés de los autores, y estará abierta a autores externos a Clínica Alemana, siempre que sus artículos contribuyan a nuestra institución y al medio nacional.



## Artículo de revisión

# Alargamiento y reconstrucción de extremidades: conceptos actuales y revisión de tema

Dr. Pablo Wagner H.  
Unidad de Tobillo y Pie  
Departamento de Traumatología  
Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clinica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Email: pwagnerh1@gmail.com

### Resumen

El alargamiento y reconstrucción de extremidades trata las discrepancias de longitud y las deformidades de extremidades tanto superiores como inferiores. Lograr un adecuado tratamiento en forma temprana evita secuelas irreversibles.

Los métodos de tratamiento existentes son fijadores externos y/o internos. Los fijadores externos tienen una alta frecuencia de infecciones superficiales a través de las agujas, sin embargo son altamente versátiles, siendo capaces de corregir prácticamente cualquier deformidad. Los fijadores internos (por ejemplo clavos intramedulares) no pueden corregir grandes deformidades, así como tampoco realizar grandes alargamientos, sin embargo su frecuencia de complicaciones es mucho menor.

Estos métodos de tratamiento logran resultados muy precisos. Logran un margen de error en la corrección de 1 grado y 3.5 mm de longitud, lo cual no tiene consecuencias mecánicas para una extremidad. La tasa de satisfacción es de alrededor de 90% logrando un alivio del dolor significativo. La reconstrucción de extremidades puede solucionar

patologías de la más variada índole, aliviando, total o parcialmente, síntomas derivados de deformidades esqueléticas. Sin embargo es importante tratar estas deformidades tempranamente para lograr una corrección y alivio de síntomas duradero y confiable.

### Abstract

Limb lengthening and reconstruction surgery treats the upper and lower extremities length discrepancies and deformities. To perform this surgery early in life prevents the appearance of important functional sequelae.

Treatment methods are internal or external fixators. External fixators have a high frequency of superficial infections, however they are very versatile, being able to correct virtually any deformity. The internal fixators (e.g. intramedullary nails) cannot correct large deformities, nor make big lengthenings, however their complication rate is much lower. Regarding their surgical results, these treatment methods are quite precise. They achieve a skeletal correction within an error of less than 1 degree and 3.5 mm in length. The satisfaction rate is around 90% achieving a significant pain relief.

The extremities reconstruction can solve pathologies of most varied nature, improving partially or completely symptoms derived from skeletal deformities. However it is important to treat these deformities early in life to achieve durable and reliable symptoms relief.

## Introducción

El alargamiento y reconstrucción de extremidades son tratamientos aplicados a cuadros de discrepancias de longitud y a deformidades de extremidades respectivamente. En los últimos 20 años ha habido un gran avance en el conocimiento y tecnología disponible para tratar estas patologías, mejorando significativamente la precisión del tratamiento y la tolerancia del paciente al mismo. Tanto las discrepancias de longitud de extremidades como las deformidades son causa creciente de motivo de consulta debido a la discapacidad funcional que pueden producir.

A través de la historia, el alargamiento y corrección de deformidades en extremidades ha sufrido múltiples modificaciones. Inicialmente fue descrita por Codivilla<sup>(1)</sup> como una osteotomía (corte en el hueso) asociada a tracción con hasta 75kg. Posteriormente se han realizado múltiples avances en la técnica, entre los que destacan una drástica disminución en la velocidad de distracción, adecuado manejo de partes blandas, mejoras en la estabilidad ósea, entre otras cosas.

Esto ha logrado una creciente mejora en la tolerancia del paciente al procedimiento, menores complicaciones y una disminución en la morbimortalidad. Un gran responsable del importante avance en reconstrucción de extremidades fue el ruso Gavril Ilizarov (1921-1992), quien describió por primera vez la capacidad de autoregeneración ósea. Mediante una distracción de hasta 1 mm diario, fraccionado en múltiples veces al día, se logra la regeneración ósea, o llamada osteogénesis por distracción. Este proceso consiste en la capacidad del hueso frente a una osteotomía (corte en el hueso) y a una distracción progresiva milimétrica, de formar nuevo hueso (osteogénesis). Si a esta distracción progresiva se le agrega una lenta corrección de una defor-

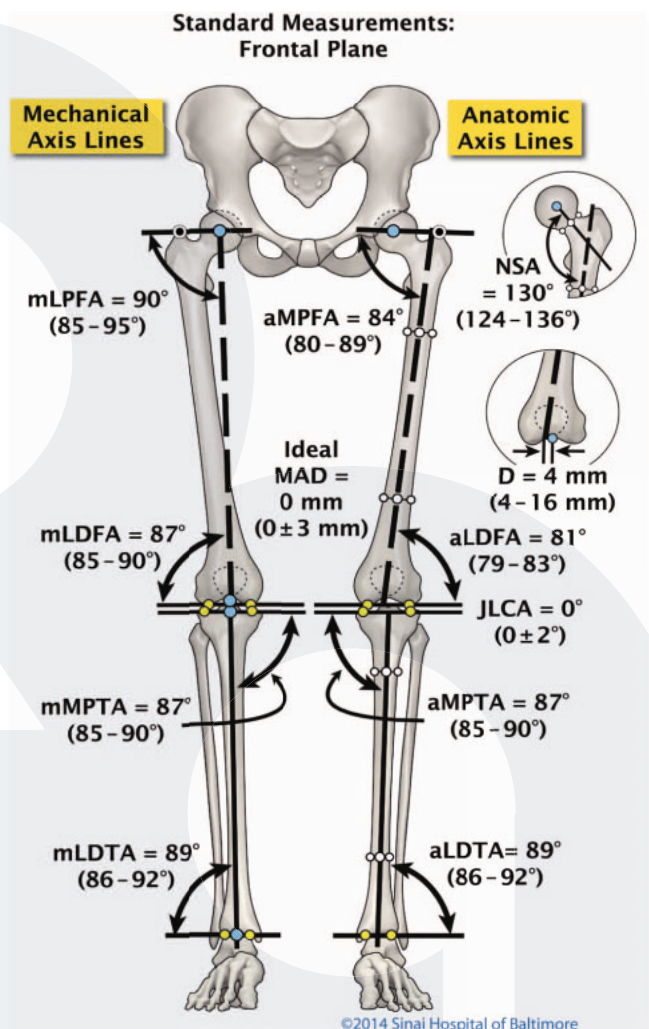
dad ósea subyacente, se logrará un alargamiento al mismo tiempo que una corrección de la deformidad ósea<sup>(2)</sup>.

## Discrepancias y deformidades de extremidades

La discrepancia de longitud de extremidades es una condición muy frecuente en la población general. Hasta un 30% presenta hasta 1.5 cm de diferencia en la longitud de sus extremidades inferiores<sup>(3,4,5)</sup>. A pesar que no ha sido posible identificar claramente en estudios qué alteraciones biomecánicas producen la discrepancia de extremidades, se recomienda corregir, ya sea mediante plantillas o cirugía, las diferencias de longitud de extremidades de más de 1.5 cm. Esa diferencia puede causar en la adultez molestias en el área dorsolumbar, caderas, rodillas e incluso en zona cervical. Se ha demostrado que la diferencia en la longitud de extremidades es uno de los factores de riesgo para desarrollar artrosis de rodilla<sup>(6)</sup>. Los síntomas que aparecen son explicados probablemente por las siguientes razones: asimetría en la actividad muscular, desviación compensatoria de la columna, cojera (difícil de percibir en ocasiones), alteraciones de eje mecánico y carga de peso en ciertas articulaciones, entre otras.

Las deformidades en las extremidades se encuentran en casos de secuelas post-traumáticas, post-tumorales, idiopáticas, congénitas, entre otras. A diferencia de las discrepancias de longitud, tienen consecuencias biomecánicas fácilmente evaluables y cuantificables. Estas se centran en la diferencia en el eje mecánico de carga que se produce al contactar el pie en el suelo. Luego de este apoyo se produce una transferencia de presiones que, en condiciones ideales, debe pasar por el centro del tobillo, rodilla para terminar en el centro de la cadera (Figura 1)<sup>(7)</sup>. Desviaciones en esta línea de carga (eje mecánico), pueden producir artrosis en las articulaciones vecinas, debido a una carga asimétrica y no fisiológica sobre esa articulación (por ejemplo artrosis de platillo tibial medial en casos de genu varo). La artrosis es más grave y de aparición temprana, en casos de deformidades mayores y con inestabilidad articular asociada.

**Figura 1.** Eje mecánico y anatómico de la extremidad con los ángulos articulares promedio



Reprinted with permission from the Rubin Institute for Advanced Orthopedics, Sinai Hospital of Baltimore.

Por estas razones esta especialidad se centra en corregir la discrepancia de longitud y las deformidades de extremidades evitando secuelas en el aparato locomotor. Las patologías más frecuentemente encontradas son cuadros congénitos musculoesqueléticos (pie bot, hemimelia fibular), deformidades post-traumáticas o post-tumorales, deformidades idiopáticas, entre otras.

### Talla baja y displasias esqueléticas

Otro cuadro que está siendo frecuente causa de consulta es la talla baja. La talla baja patológica es frecuente en casos de displasias esqueléticas, siendo la más habitual la acondroplasia. En estos casos

se encuentran extremidades de menor longitud, centrada en la zona proximal de la extremidad, húmero en el caso de la extremidad superior y fémur en la extremidad inferior (llamada rhizomelia)<sup>(8)</sup>. Además es casi de regla una deformidad en varo bilateral de las extremidades inferiores, dependiente tanto de la tibia proximal como del fémur distal. Esta deformidad es en términos de funcionalidad futura la más importante a corregir, ya que puede llevar a artrosis de rodilla a mediano plazo. En otro plano, hay creciente interés por aumento de estatura es pacientes con talla baja fisiológica. Esto por motivos culturales, sociales e incluso económicos<sup>(9,10)</sup>. En estos, dependiendo de su objetivo de estatura, se le plantea un alargamiento en 2 segmentos (ambas tibias o fémures) o a los 4 segmentos (fémures y tibias).

La mayoría de estas patologías se inician en la infancia, momento en el que es beneficioso comenzar la corrección, ya que se aprovecha el mismo crecimiento óseo del infante para corregir deformidades o asimetrías en la longitud de extremidades. Lamentablemente en la mayoría de los casos los pacientes consultan en la adultez, cuando algún síntoma ya ha comenzado a limitar sus actividades de la vida diaria. Estos síntomas son frecuentemente consecuencia de una artrosis. Cuando esta es inicial, la corrección de la deformidad esquelética puede ser exitosa en aliviar, al menos parcialmente, los síntomas articulares. Sin embargo, si la artrosis es avanzada, una corrección de la deformidad no será efectiva en mejorar los síntomas, siendo necesario otro procedimiento (fijación o reemplazo articular).

### Técnicas de alargamiento y corrección de las deformidades

Todas las técnicas de alargamiento y corrección de deformidades mediante osteogénesis por distracción se realizan a una velocidad de aproximadamente 1 mm al día fraccionado en 4 veces. Este proceso se inicia una semana después de realizada la osteotomía (corte en el hueso). Opciones quirúrgicas para realizar esta distracción consisten en fijadores externos, que pueden ser monolaterales o circulares, y en fijadores internos, como los clavos

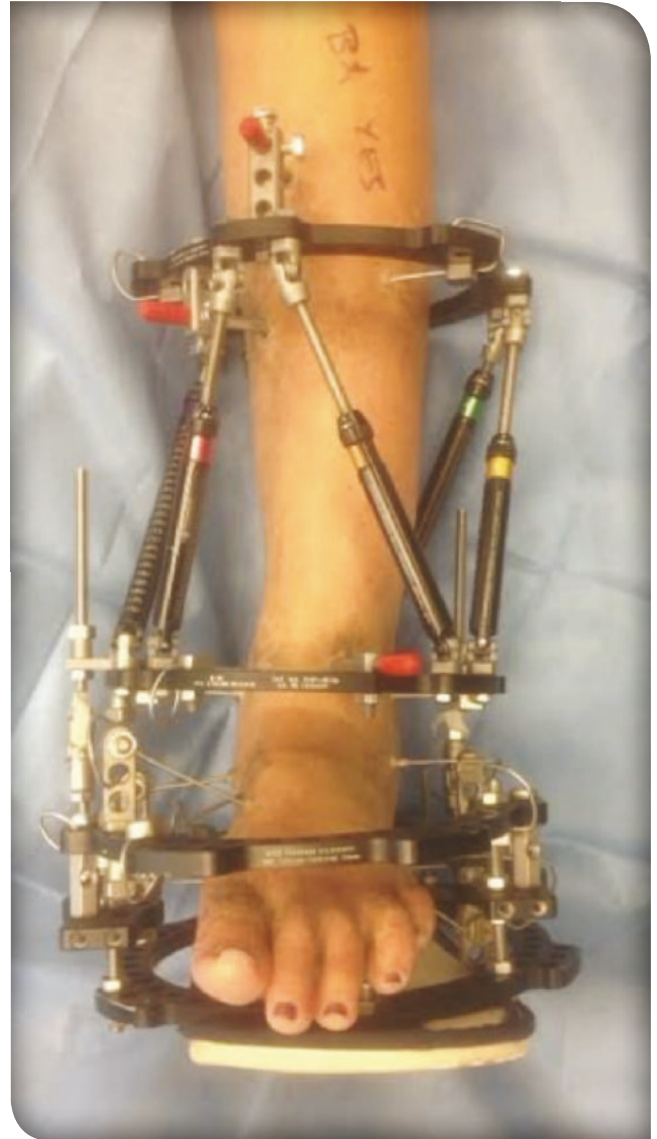


intramedulares motorizados. Todas las correcciones óseas deben ser realizadas por el mismo paciente en forma ambulatoria y diaria de acuerdo a una pauta entregada por el tratante. Varias veces al día el paciente debe girar una barra o activar un motor una cierta cantidad. Esto es lo que logrará la corrección ósea deseada.

Es importante destacar que las opciones quirúrgicas que se describirán a continuación son principalmente utilizadas en adultos. En infantes muchas de las patologías son tratables mediante el actuar sobre los cartílagos de crecimiento, pudiéndose enlentecer el crecimiento o corregir una deformidad, en caso de una diferencia de longitud o de una deformidad en las extremidades, respectivamente.

Los fijadores externos son aparatos que a través de agujas o *pins* que atraviesan el hueso (y todas las estructuras blandas que lo rodean) son capaces de movilizar el hueso en la dirección y velocidad que decida el cirujano. Estos son molestos (principalmente durante las primeras semanas), debido a que las agujas o *pins* deben atravesar estructuras inervadas (como músculos, fascia, ligamentos, periostio, etc.) antes de llegar al hueso. Además estas agujas, debido a su contacto con el exterior y la piel, sufren infecciones superficiales frecuentes si no se realiza un frecuente y adecuado aseo local<sup>(2)</sup>. La configuración del fijador (monolateral, híbrido, circular, etc.) es definida dependiendo de la patología a corregir, localización de la deformidad (fémur, tibia, pie, etc.), necesidad de corrección multiplanar o uniplanar, entre otros factores. Es importante considerar que la estabilidad de un fijador está directamente relacionada con la cantidad de planos que estabiliza, el número de puntos de fijación ósea, la resistencia del material del fijador, la distancia del fijador al hueso, entre muchos otros factores. En 1995 fue desarrollado un nuevo concepto en fijadores externos circulares tipo hexápodos, el Taylor spatial frame<sup>®</sup> (Smith and Nephew, Memphis, TN, USA). Estos cambiaron el concepto de corrección de deformidades basándose en un hexápodo (6 barras oblicuas uniendo 2 anillos). Gracias a esta configuración se pueden corregir múltiples planos (incluyendo rotaciones) con la variación coordinada y milimétrica de las barras oblicuas (Figura 2).

**Figura 2.** Fijador externo tipo hexapodo Taylor Spatial Frame<sup>®</sup>. Nótese las barras oblicuas en múltiples direcciones.



Los fijadores internos son clavos intramedulares motorizados que son capaces de alargarse estando dentro del hueso frente a un estímulo externo aplicado por el paciente (puede ser campo magnético, movimiento, ondas, etc.). Sólo están disponibles para huesos tubulares grandes (fémur, tibia y húmero) y no para pie o antebrazo por ejemplo. Estos tienen algunas limitaciones vs los fijadores externos. Por ejemplo son capaces de distraer sólo hasta 8 cm (los externos tienen una capacidad teórica de alargamiento ilimitada) y su capacidad de corregir deformidades es menor que los fijadores externos. Sin embargo tienen la gran ventaja de ser mucho mejor to-



lerados, tener menos complicaciones, mayor satisfacción de los pacientes y de ser suficientes en la gran mayoría de los casos, manteniendo los mismos resultados finales.

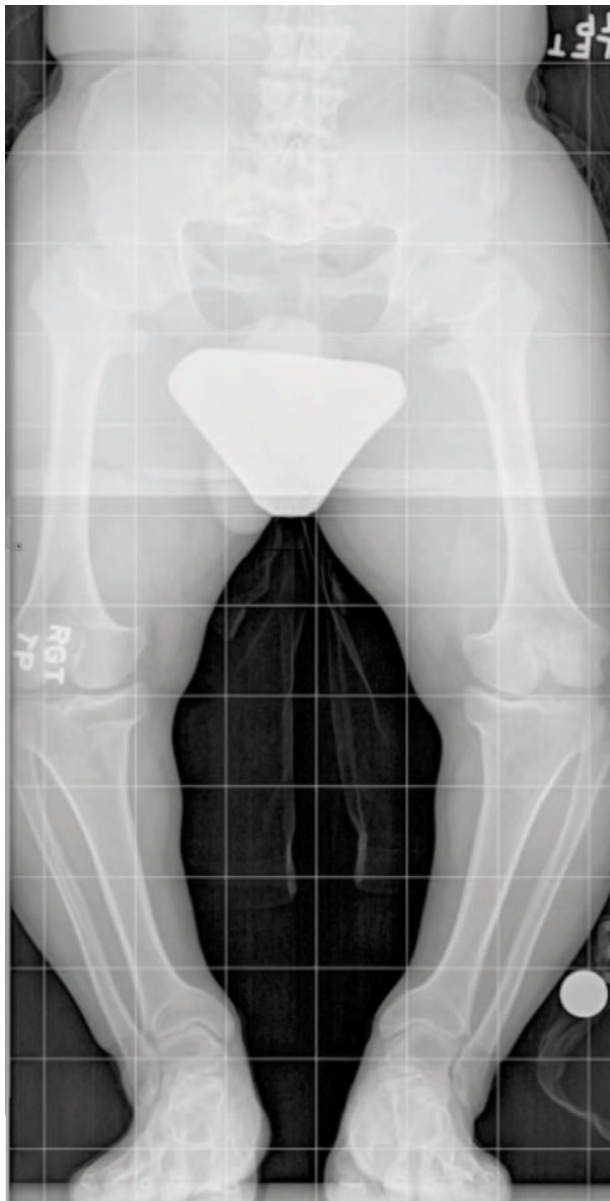
### Resultados y complicaciones

Desde el punto de vista de la precisión de las cirugías de deformidades y alargamiento, estas tienen un margen de error de 3.5 mm en el largo total objetivo <sup>(11)</sup>. La corrección de las deformidades tiene una precisión de

1 grado con el fijador externo <sup>(12,13)</sup>. La satisfacción de los pacientes es alta, 90% <sup>(9, 12)</sup>.

Los resultados funcionales son diferentes dependiendo de la causa que originó la cirugía (Figura 3). En general pacientes que fueron intervenidos por una talla baja fisiológica (razón cosmética y no funcional), tienen resultados de satisfacción algo peores que aquellos operados por una deformidad <sup>(9, 10)</sup>.

**Figura 3.** Paciente acondroplásico pre y post alargamiento



Dentro de las complicaciones, debemos separar por técnica quirúrgica ocupada. Los fijadores externos tienen una alta frecuencia de infecciones superficiales (70%-90%) que sin embargo son de fácil y rápida solución (antibióticos orales y aseo)<sup>(14)</sup>.

Además, debido a que la musculatura, ligamentos, fascia, entre otros, también se van alargando, la frecuencia de contracturas articulares, subluxaciones articulares, dificultad en la movilidad articular y dolor puede llegar a un 15% si no se realizan las adecuadas liberaciones de partes blandas al momento de la cirugía y no se realiza un adecuado seguimiento del paciente<sup>(15, 16)</sup>.

Neuropatías por distracción ocurren en casos en que las partes blandas no se hayan ido regenerando a la velocidad que se está alargando la extremidad. En estos casos se debe disminuir la velocidad de distracción por unos días hasta que remitan los síntomas<sup>(14)</sup>.

## Conclusiones

La técnica de alargamiento de extremidades, incluyendo el conocimiento de la biología y remodelación ósea, así como la adaptación de las partes blandas al alargamiento ha aumentado exponencialmente en los últimos 50 años, presentando un gran avance en la tecnología aplicada en los últimos 20 años. La siguiente evolución en la cirugía de alargamiento de extremidades es lograr una automatización en el alargamiento, es decir que no requiera intervención del paciente para cumplir con la meta del alargamiento. La intervención del paciente pone en riesgo la rigurosidad del tratamiento y con eso, el éxito del resultado final.

La reconstrucción y alargamiento de extremidades es una subespecialidad muy joven dentro de la Ortopedia y Traumatología, tanto en Chile como en el mundo. Esta es muy poco conocida no sólo a nivel de la población general, sino también entre las especialidades de la medicina. Las consecuencias de la dismetría y/o deformidades de extremidades pueden llegar a ser muy limitantes, por lo que es importante que se tenga conocimiento de que estas patologías tienen solución, siempre y cuando se le ofrezca a los pacientes en forma temprana.

## Referencias

1. Codivilla A. On the means of lengthening, in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. *Clin Orthop Relat Res* 1904; 301:4-9.
2. Hasler CC, Krieg AH. Current concepts of leg lengthening. *J Child Orthop*. 2012 Jun;6(2):89-104.
3. Guichet JM, Spivak JM, Trouilloud P, et al. Lower limb length discrepancy. An epidemiologic study. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 272:235-241.
4. Gross RH. Leg length discrepancy: how much is too much? *Orthopedics* 1978;1:307-310.
5. Helling AL. Leg length inequality. A prospective study of young men during their military service. *Ups J Med Sci* 1988; 93:245-253.
6. Harvey WF, Yang M, Cooke TD, et al. Association of leg length inequality with knee osteoarthritis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152:287-295.
7. Paley D, Herzenberg JE. *Principles of deformity correction*, 2005, 3rd edn. Berlin/New York, Springer.
8. Kim SJ, Balce GC, Agashe MV, et al. Is bilateral lower limb lengthening appropriate for achondroplasia?: midterm analysis of the complications and quality of life. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Feb;470(2):616-21.
9. Novikov KI, Subramanyam KN, Muradisinov SO, et al. Cosmetic lower limb lengthening by Ilizarov apparatus: what are the risks? *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Nov;472(11):3549-56.
10. Catagni MA, Lovisetti L, Guerreschi F, et al. Cosmetic bilateral leg lengthening: experience of 54 cases. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 Oct; 87(10):1402-5.
11. Burghardt RD, Herzenberg JE, Specht SC, et al. Mechanical failure of the Intramedullary Skeletal Kinetic Distractor in limb lengthening. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93:639-643.
12. Manner HM, Huebl M, Radler C, et al. Accuracy of complex lower limb deformity correction with external fixation: a comparison of the Taylor Spatial Frame with the Ilizarov ring fixator. *J Child Orthop*. 2007 Mar;1(1):55-61.
13. Seide K, Wolter D, Kortmann HR. Fracture reduction and deformity correction with the hexapod Ilizarov fixator. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;363:186-195.
14. Dahl MT, Gulli B, Berg T. Complications of limb lengthening. A learning curve. *Clin Orthop Relat Res*. 1994;301:10-18.
15. Kirane YM, Fragomen AT, Rozbruch SR. Precision of the PRECICE internal bone lengthening nail. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Dec;472(12):3869-78.
16. Shabtai L, Specht SC, Standard SC, et al. Internal lengthening device for congenital femoral deficiency and fibular hemimelia. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Dec;472(12):3860-8.

## Artículo de revisión

# Cuerpos extraños digestivos en Pediatría. Experiencia en Clínica Alemana de Santiago con 170 casos.

Dra. Gloria Ríos M.

Dr. Francisco Alliende G.

Dra. Isabel Miquel E.

Dra. María Eugenia Arancibia S.

Dra. Lorena Rodríguez G.

Dr. Eric Saelzer W.

Unidad de Gastroenterología

Departamento de Pediatría

Clínica Alemana de Santiago. Facultad de Medicina, Clínica Alemana

Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: [griosm@alemana.cl](mailto:griosm@alemana.cl)

### Resumen

La ingestión de cuerpo extraño (CE) es frecuente en la infancia, requiriendo el 10-20% extracción endoscópica.

**Objetivo:** analizar las características demográficas, clínicas y endoscópicas de los pacientes que requieren manejo endoscópico.

**Pacientes y método:** menores de 15 años ingresados entre noviembre 2007 y noviembre 2011. Se completó formulario con datos desde la ingestión hasta la extracción del CE.

**Resultados:** 170 pacientes, 52,4% varones, edad promedio: 4 años y 3 meses. En 78,5% la ingestión de CE ocurre en el hogar, el 82,1% consulta en las primeras 2 hrs. Los síntomas post ingestión fueron digestivos,

respiratorios y dolor local. La localización fue con Rx. en 87,6%. En el 91,8 % se extrajo el CE. Localización: 1,3% retrofaringeo, 69,3% esófago, 23% estómago, 1,9% duodeno, 3,8% distal a duodeno. Los CE más frecuentes fueron los redondos (56,4%) y entre ellos las monedas, punzantes (24,1%), baterías (14,7%), imanes (2,9%) y de gran tamaño (1,8%). Se encontró lesión de mucosa en el 53,5 %, requiriendo hospitalización el 9,8%.

**Conclusiones:** la ingestión de CE ocurre en el hogar y es más frecuente en pre escolares. El CE más frecuente fue la moneda. La localización del CE fue con Rx. simple. No hubo fracaso ni complicaciones en la extracción endoscópica.

**Palabras claves:** cuerpo extraño, extracción endoscópica, edad pediátrica.

## Abstract

Foreign Body (FB) ingestion is common in childhood, often requiring endoscopic removal in 10-20% of cases.

Objective: describe demographic, clinical and endoscopic features of patients requiring endoscopic management of FB ingestion.

Patients and methods: Children under 15 years of age, requiring endoscopic management of ingested FB, were enrolled between November 2007 and November 2011. Data was registered on standardized forms covering time of ingestion of FB until after FB extraction.

Results: Of the 170 patients requiring endoscopic management, 52.4% were males, age mean 4,3 years. Ingestion of FB occurs at home in 78.5% and 82.1% sought medical attention within the first 2 hrs. Symptoms after ingestion were gastrointestinal, respiratory and localized pain. In 87.6% of cases X-rays revealed FB location. The FB was extracted in 91.8% of patients. FB location sites: retropharynx 1.3%, esophagus 69.3%, stomach 23%, duodenum 1.9% and 3.8% were distal to the duodenum. Most FBs (56.4%) were round, mainly coins; the rest were sharp objects (24.1%); batteries (14.7%); magnets (2.9%) and large objects (1.8 %). Mucosal lesion was found in 53.5% of patients, 9.8% required hospitalization.

Conclusions: FB ingestion occurs primarily at home and is most common in preschoolers. Coins are the most common FB ingested. The location of the FB was detected with x- rays. There were no failures or complications in endoscopic removal in this series.

**Keywords:** foreign body, endoscopic removal, childhood.

## Introducción

La ingestión de cuerpo extraño (CE) es un accidente frecuente en los niños, ya que como parte de su desarrollo se llevan a la boca toda clase de objetos<sup>(1)</sup>. Seguimiento de niños sanos ha mostrado que alrededor de un 4% se traga una moneda en los prime-

ros años de vida<sup>(2)</sup>. La ingestión de CE constituye un motivo de consulta en servicios de urgencia, solo un 10-20 % requiere resolución endoscópica y en forma excepcional tratamiento quirúrgico<sup>(3,4)</sup>. Las complicaciones graves como perforaciones, fístulas a órganos vecinos o grandes vasos, son poco frecuentes pero implican riesgo vital<sup>(5-9)</sup>.

El tipo de CE varía de un país a otro, dependiendo de factores culturales, ambientales y alimentarios<sup>(10-13)</sup>. La conducta con los CE digestivos se basa en presencia de síntomas, sus características (tamaño, forma y composición) y localización<sup>(14-16)</sup>.

El objetivo del estudio es evaluar las características clínicas y endoscópicas de los pacientes con CE que ingresan al Servicio de Urgencia de Clínica Alemana (SUCA) para extracción endoscópica.

## Pacientes y método

Se estudiaron en forma correlativa pacientes referidos a SUCA para extracción de CE, ingresados entre noviembre de 2007 y noviembre de 2011, provenientes de centros hospitalarios públicos y privados. La conducta seguida se basó en la "Pauta de Manejo de CE Digestivo", documento interno de Clínica Alemana de Santiago (CAS) (Tabla 1). Se registraron los datos demográficos, clínicos y endoscópicos de acuerdo a un protocolo preexistente. La endoscopia fue realizada por un gastroenterólogo infantil de CAS, bajo sedación administrada por anestesiólogo pediátrico. Se realizó el análisis de datos con estadística descriptiva con medidas de frecuencia, tendencia central y dispersión.

## Resultados

Durante el período, 170 pacientes con CE requirieron evaluación endoscópica. Las características demográficas se muestran en la Tabla 2. El 77,6% presentó síntomas post ingestión del CE, los que generalmente estaban asociados: digestivos en 44,2%, dolor local 34,5%, respiratorios 30,3% y otros 1,8%.

El tiempo entre ingestión del CE y consulta al Servicio de Urgencia se observa en el Gráfico 1, destacando que el 82,1% consulta durante las dos primeras horas.



**Tabla 1.** Pauta de Extracción de Cuerpo Extraño (CE) Digestivo Alto en Clínica Alemana (CAS)

Tipo de CE	En Esófago	En Estómago y duodeno
Moneda	Siempre remover Sintomático: urgente Asintomático: antes de 24 hrs > de 2 cm extraer precozmente.	Observar hasta por 3-4 semanas Mayores de 2 cm considerar extracción precoz.
Pilas tipo botón	Extracción urgente	Observar hasta 48 hrs.
Corto punzante	Extracción urgente	Extracción urgente
Alimento	Sintomático: extracción urgente Asintomático: antes de 12 hrs.	
CE grandes*	Extracción programada	Extracción programada
Imán	Si son 2 o más extraer urgente Si es uno extracción programada Evitar contacto con artículos metálicos externos.	Si son 2 o más extraer urgente Si es una extracción programada Evitar contacto con artículos metálicos externos.
Droga	No endoscopia	No endoscopia

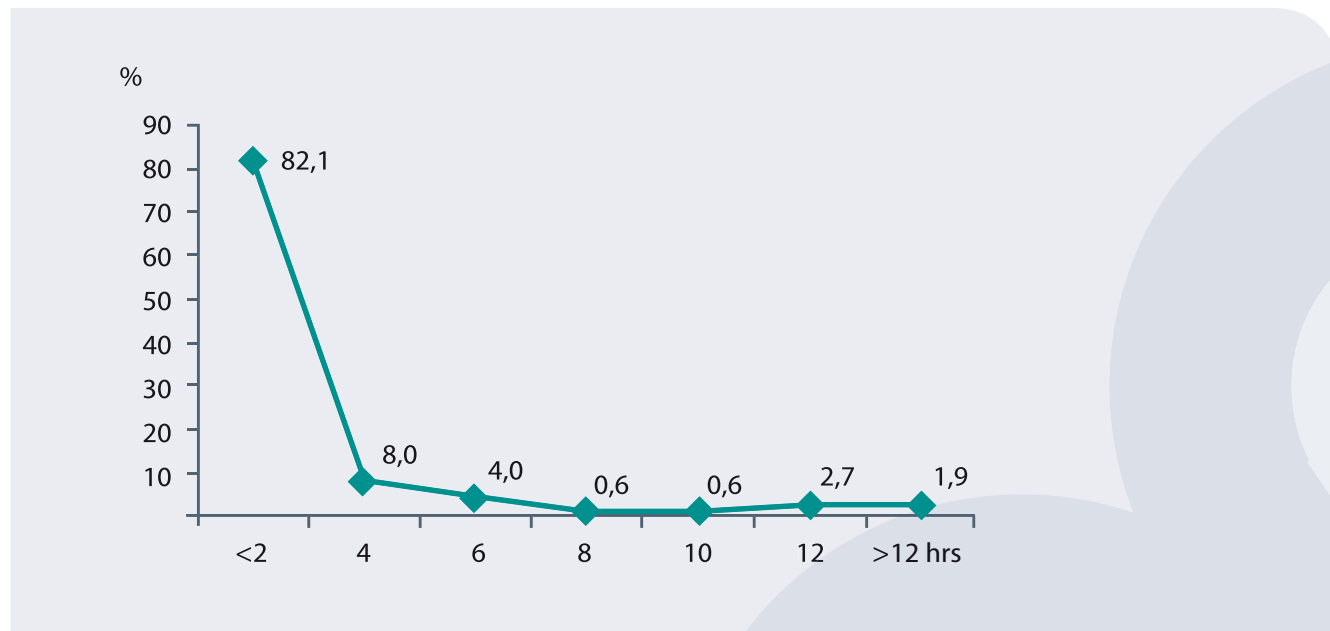
\*CE grandes en lactantes: > 3 x 2 cm y en preescolar y escolar: > 5 x 2 cm

**Tabla 2.** Características demográficas de los pacientes

Edad: promedio: 4 años 3 meses (1 mes a 14 años 9m)
Lactantes: 50 (varón: 21), Preescolares 77 (varón: 44), Escolares: 43 (varón: 24)
Sexo: masculino: 89 (52,4%)
femenino: 81 (47,6%)
Procedencia: hospitales públicos: 79 (46,5%)
CAS: 62 (36,5%)
Otros centros privados: 29 (17,1%)
Lugar de ingestión del CE: Su casa: 78,5%, Otras casas: 11,5%
Colegio: 4,9 %, Vía pública: 4.1%, Restaurante: 0,6%

CAS: Clínica Alemana de Santiago

**Gráfico 1.** Tiempo transcurrido entre la ingestión del CE y consulta en Servicio de Urgencia.



En 65 casos (39,6%) se intentaron maniobras de extracción, aplicadas por el cuidador del niño, como compresión abdominal y/o torácica en 33,8%, intento de extracción manual 26,1%, maniobras asociadas 18,5%, cambio de posición 13,8%, administración de líquidos 4,6%, siendo todas ellas fallidas.

El tipo de CE se describe en la Tabla 3 siendo los más frecuentes los redondos y/o romos. El 87 % eran radiopacos y el 94,7% únicos.

De los 96 objetos romos, 67 (69,8%) fueron monedas, las que se detallan en Tabla 4, siendo la más frecuente la de \$10. Los otros objetos redondos fueron botones, ruedas, argollas de llaveros, anillo, bolas de diversos materiales, tuerca, piedra, alimentos y carozo de guinda.

Los objetos corto punzantes tenían diversos orígenes como trozos de vidrio, plástico y discos compactos; tornillos, alfileres y agujas de costura; medallas y aros de forma irregular, artículos de ortodoncia, pinches; alimentos (espina de pescado y huesos de pollo); alfileres de gancho, clips, ganchos y misceláneas.

**Tabla 3.** Características de cuerpos extraños ingeridos

Característica	n	%
Romos-Redondos	96	56,5
Corto punzante	41	24,1
Pilas tipo botón	25	14,7
Imán	5	2,9
CE de gran tamaño	3	1,8
Total	170	100,0

**Tabla 4.** Tipo y diámetro de monedas extraídas

Tipo de moneda* y diámetro		n	%
\$ 1 y 5	15.5 mm	4	6,0
\$ 10	21.0 mm	37	55,2
\$ 50-100-500	23-27 mm	20	29,9
No identificadas		6	8,9
Total		67	100,0

\* Monedas chilenas

Las baterías tipo botón, entre 7 y 20 mm, estaban en desuso, pertenecían a equipos o juegos electrónicos. Se extrajeron 22/25 pilas, 10 de esófago y 12 de estómago. De las 3 que no se extrajeron, 2 estaban distales al alcance del endoscopio y una no se encontró, pero si se observó lesión mucosa por su paso.

Los imanes fueron de diversa forma y tamaño (una flor, un botón y tres imanes redondos pequeños). Solo en un caso se encontró dos imanes adheridos.

Del total de los CE, veinte (11,8%) correspondían a artículos utilizados por niños, como juguetes redondos (10), pinches (3), alfileres de gancho (4)

y medallas (3). Los objetos ingeridos en el colegio fueron: alfileres en dos casos en uso en actividades escolares y los otros objetos fueron monedas, juguetes y alimento. En diez pacientes (5,9%) el CE fue alimento impactado en esófago, de los cuales cuatro fueron punzantes.

La Tabla 5 detalla el método diagnóstico utilizado para determinar la localización del CE. La Rx simple fue concluyente en 86,5 % de los casos. Se usó radioscopia intra procedimiento en nueve casos y se pudo determinar que en cuatro el CE estaba en estómago, entre restos de alimentos y en cinco distal al alcance del endoscopio.

**Tabla 5.** Método diagnóstico utilizado para la localización del CE

Método diagnóstico	n	%
Rx. Simple	147	86,5
Rx. contrastada	3	1,7
Clínica (+) –Endoscopia (+)	18	10,6
Hallazgo de endoscopia	2	1,2
Total	170	100,0

**Figura 1.** Cuerpos extraños metálicos ingeridos por niños



En cuatro pacientes se encontraron factores de riesgo de impactación de CE: tres estenosis esofágica y una esofagitis eosinofílica (EoE).

La Tabla 6 describe la localización del CE al momento de la endoscopia. El 63,5% se encontraba en esófago (81,5% en esófago superior, 8,3% en medio y 10,2% en inferior).

**Tabla 6.** Localización de cuerpo extraño digestivo

Localización de CE	n	%
Retro faríngeo	2	1,3
Esófago	108	63,5
Estómago	37	21,8
Duodeno	3	1,7
Distal duodeno	6	3,5
No encontrados	14	8,2
Total	170	100,0



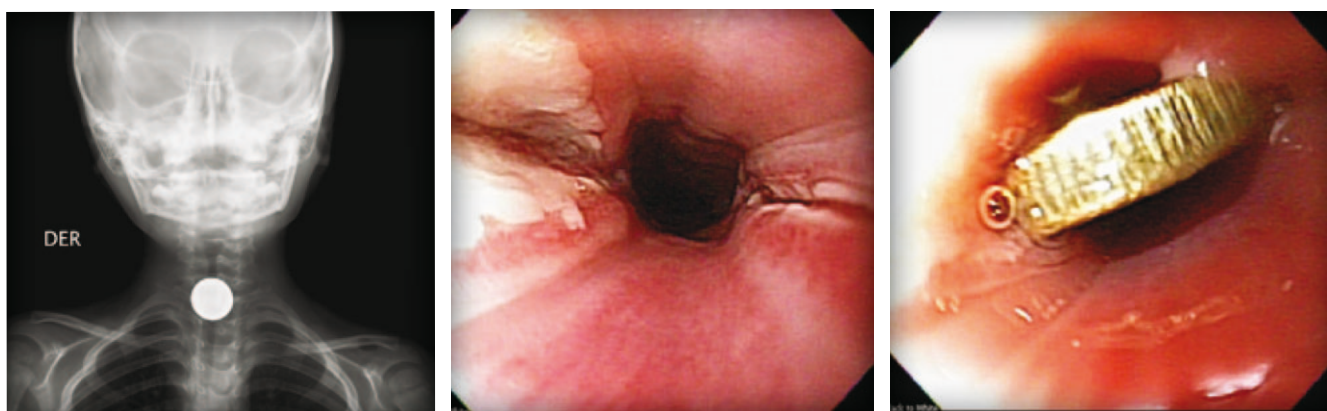
El tiempo entre ingestión del CE y extracción endoscópica fue muy variable y dependió del tipo de CE. El 95.3% de los CE redondos se extrajo antes de las 31 horas de ingeridos, existiendo cuatro casos de consulta muy tardía (4-7, 25 días). Los punzantes entre 2 hrs a 20 hrs30 min; baterías entre 2 a 10 hrs y los imanes entre 1hr 30 minutos a 6 hrs.

Para la extracción del CE se usó pinza "diente de ratón" en 107 casos (71,3%), pinza "caimán" en 19 (12,6%),

canastillo dormía en 8 (5,3%), y malla en 4 (2,6%).

En 86 casos (50,6%) se encontraron lesiones asociadas al CE, una retro faríngea, 66 esofágicas, 18 gástricas y una duodenal. Esta se relaciona principalmente con el tipo de CE, observando lesión en todas las baterías impactadas en esófago y en el 82% de los objetos punzantes. La mayoría de las lesiones fueron superficiales como áreas congestivas o erosiones lineales por decúbito.

**Figura 2.** Cuerpo extraño (moneda) esofágico, hallazgos radiológicos y endoscópicos



Requirieron hospitalización nueve pacientes por la severidad del compromiso de la mucosa. De ellos uno correspondía a un lactante de un mes, con una moneda alojada en tercio superior de esófago durante una semana y ocho pacientes por lesión esofágica secundaria a batería tipo botón. Los restantes 161 pacientes (94,7%) fueron dados de alta, posterior a la recuperación de la sedación. No hubo complicaciones asociadas a la extracción del CE, ni a la sedación en esta serie.

### Discusión

En esta serie la ingestión de CE es un accidente que ocurre en el hogar, afecta principalmente a menores de 6 años, sin diferencia en sexo, lo que coincide con otras series<sup>(17,18)</sup>. Es destacable la presencia de dos lactantes de uno y tres meses que aún no tienen capacidad de llevarse objetos a la boca. En ellos la ingestión posiblemente ocurre por la intervención de otros niños. Los síntomas referidos son similares a los descritos por otros<sup>(10,18)</sup>. Cuando estos están presentes al momento de la endoscopia, habitualmente confirma la presencia del CE<sup>(4)</sup>, pero el estar asintomático no es

sinónimo de su migración. En la literatura se ha reportado que entre el 51-84 % de los casos, el accidente ocurre en presencia de un adulto<sup>(19,20)</sup>. Coincidimos con R. Paul<sup>(20)</sup>, en que la presencia de un adulto no impide que el niño se lleve objetos a la boca.

El 82,1% consulta precozmente, lo que contrasta con la serie de Gregori D donde solo el 25% lo hace<sup>(21)</sup>. La consulta precoz de nuestra población (pública y privada) se puede explicar por facilidad de acceso a servicios de urgencia, los niños estaban acompañados, las maniobras de extracción en el hogar fueron fallidas, y no sabemos si en este sub grupo de pacientes que requirieron extracción del CE, los síntomas fueron más alarmantes. Por tratarse de un accidente, lo habitual es que ingieran solo un CE, tal como lo vimos en nuestra serie. Solo el 5,3% tenía dos CE. Cuando se encuentra más de un CE puede corresponder a una forma de maltrato infantil<sup>(22,23)</sup>. Tokar B reporta que niños con alteraciones anatómicas esofágicas, presentan 8.5 veces más complicaciones, por lo que es importante tener presente este antecedente<sup>(24)</sup>. En esta serie encontra-

mos solo tres pacientes con atresia esofágica operada y cursaron sin complicaciones. El paciente portador de EoE presentó dos episodios de impactación de alimentos. Se debe sospechar este cuadro en escolares, generalmente varones, con impactación de alimentos en esófago, sin tener alteración anatómica. En estos casos se recomienda tomar biopsias escalonadas del esófago <sup>(25,26)</sup>. Nosotros no aplicamos esta norma en forma rutinaria por lo que podemos estar sub diagnosticando la EoE.

El método diagnóstico fue la radiografía simple (86,5%). Se recomienda que incluya cuello, tórax y abdomen en 2 posiciones AP y Lateral <sup>(4, 14)</sup>. Cuando el CE es radiolucido se han planteado otros posibles exámenes como Rx. contrastada, tomografía computada y evaluación endoscópica <sup>(4)</sup>. El uso de medio de contraste es controversial porque dificultaría la visión del cuerpo extraño durante la endoscopia y existiría riesgo de aspiración si el esófago se encuentra obstruido<sup>(14)</sup>. Para evitar el riesgo de aspiración se recomienda usar esta técnica solo en pacientes capaces de deglutir y controlar el volumen de bario a administrar. En nuestra serie en 3 casos se realizó estudio contrastado, utilizando una pequeña cantidad de bario diluido, sin observar complicaciones ni dificultad en la extracción del CE.

Coincidente con la literatura, la mayoría de los CE estaban impactados en esófago, y dentro de él, en esófago superior <sup>(10, 27)</sup>. Esto se explica porque el esófago es la zona más angosta del tracto gastrointestinal y tiene tres estrecheces fisiológicas que dificultan el avance del CE <sup>(28)</sup>.

La moneda fue el CE más frecuente, representando el 39,4% del total de los CE, situación similar a lo observado en series europeas y americanas <sup>(16,29)</sup>. Se han descrito varias técnicas para extraerlas <sup>(30,31)</sup>. Lo recomendable es realizar la técnica que cada centro domine, de acuerdo a sus medios y disponibilidad de equipamientos. Aunque el 94,7% de las monedas se extrajeron en el plazo estipulado por las diversas pautas,<sup>(14-16)</sup> en el 53,7% ya se evidenciaba daño en la mucosa.

Los objetos punzantes son los segundos en frecuencia. Tienen indicación de extracción por el riesgo de perforación de órganos y originar fístulas, abscesos, etc. En los últimos años hemos observado una disminu-

ción en la ingestión de alfiler de gancho en lactantes, de 14.6% en una serie previa <sup>(32)</sup> a 2,3%. en la actual. La ingesta de baterías va en aumento, lo que se relaciona con su mayor disponibilidad. Al igual que en otras series, estas correspondían a juguetes o comandos de equipos<sup>(33)</sup>. Cuando las pilas están impactadas en esófago se deben extraer antes de 2 horas <sup>(33)</sup>, cuando se encuentran en estómago las conductas recomendadas son variables <sup>(34- 38)</sup>. En esta serie observamos que las pilas gástricas también producen lesiones mucosas en pocas horas, lo que nos hace plantear al igual que otros autores la necesidad de su extracción precoz.

Los imanes eran parte de juegos y pueden producir daño aun siendo únicos <sup>(39)</sup>, ya que al adherirse a objetos metálicos externos como hebilla de cinturón pueden producir perforación intestinal.

En esta serie, la extracción precoz del CE se relaciona con la consulta precoz, localización y tipo de CE.

En relación a la técnica de extracción es importante disponer de una variedad de pinzas y en lo posible de un cuerpo extraño similar al que se tragó el niño, para poder simular antes de la endoscopia maniobras de agarre y extracción del CE.

En otras series se reporta un 15% de complicaciones menores <sup>(35)</sup> interpretándose como resultado de la extracción precoz del CE. Nosotros encontramos una alta frecuencia de lesiones mucosas, consideradas complicaciones menores. Estas son por decúbito o por el paso de objetos punzantes, se localizan mayoritariamente en esófago (76,7%) y se relacionan con el tipo de CE más que con su tiempo de permanencia. Esto lo explicamos por una búsqueda sistemática de lesiones, ya que el tiempo de extracción también fue precoz. Solo nueve pacientes requirieron hospitalización para observación, por la severidad del daño de la mucosa, evolucionando en buena forma con tratamiento médico.

Todos los casos se resolvieron por vía endoscópica y sin complicaciones

## Conclusión

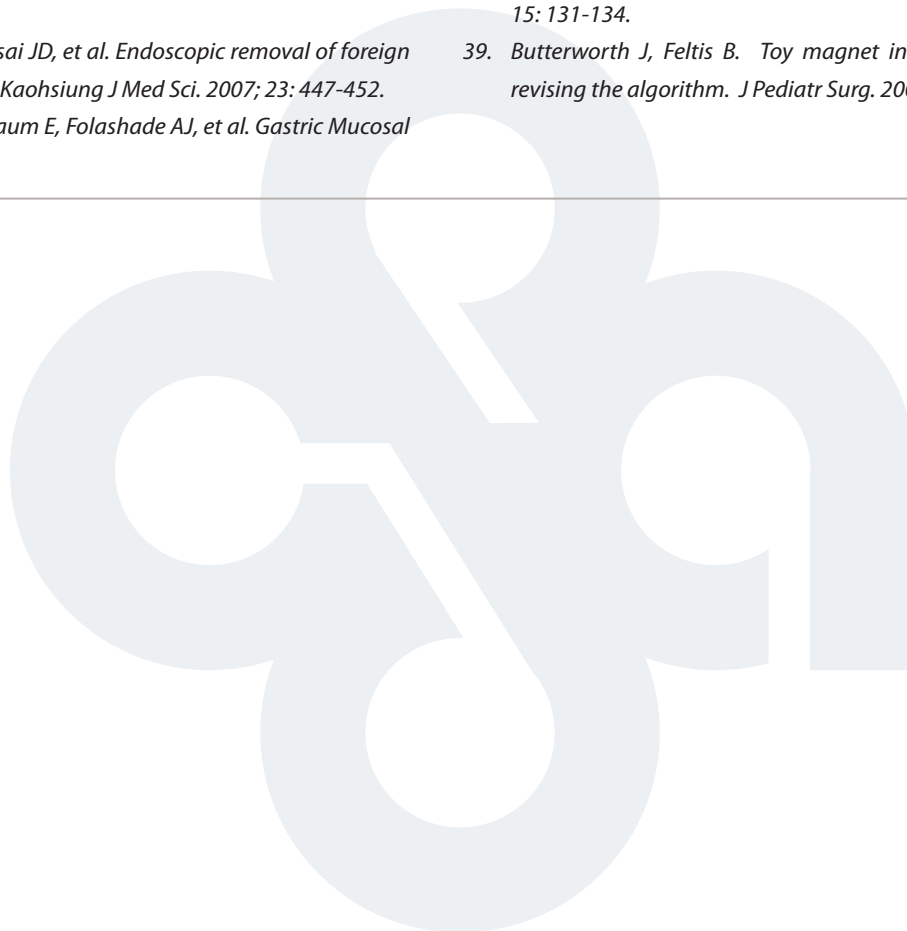
La ingestión de CE es un accidente que ocurre en el hogar, preferentemente en el menor de 6 años. Son diversos, siendo la moneda el más frecuente. El método

diagnóstico es la Rx. simple. La extracción endoscópica con el paciente en sedación profunda, fue exitosa y sin complicaciones. El conocer las circunstancias de este accidente podría ayudar a disminuir su incidencia.

## Referencias

1. Stevenson RD, Allaire JH. The development of normal feeding and swallowing. *Pediatr Clin North Am.* 1991; 38:1439-53.
2. Conners G, Chamberlain J, Weiner P. Pediatric coin ingestion: A home-based survey. *The American Journal of Emergency Medicine.* 1995; 13: 638-640.
3. Wyllie R. Foreign bodies in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Ped.* 2006; 18: 563-564.
4. Conners GP. Pediatrics Foreign body ingestion. *Emedicine.* Jul 12, 2010.
5. Aktay AN, Werlin SL. Penetration of the stomach by an accidentally ingested straight pin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34:81-82.
6. Pickard LR, Tepas JJ, Agarwal BL, et al. Duodeno-renal fistula: An uncommon complication of an ingested foreign body. *J of Pediatr Surg.* 1980; 15:337-338.
7. Beer S, Avidan G, Viure E, et al. A foreign body in the oesophagus as a cause of respiratory distress. *Pediatr Radiol.* 1982; 12:41-42.
8. Bocquet N, Guillot L, Mougnot JF, et al. Hematemesis in an 11 month child: an unusual symptom revealing a foreign body in the stomach. *Arch Pediatr.* 2005; 12: 424-426.
9. Chen MK, Bejerle EA. Gastrointestinal foreign bodies. *Pediatr Ann.* 2001; 30:736-742.
10. Nandi P, Ong GB. Foreign body in the oesophagus: review of 2394 cases. *Br J Surg.* 1978; 65: 5-9.
11. Pak MW, Lee WC, Fung HK, et al. A prospective study of foreign body ingestion in 311 children. *International J Paediatrics Otorhinolaryngology* 2001; 58: 37-45.
12. Lakdhar-Idrissi M, Hida M. Foreign body ingestion in children: 105 case reports. *Arch Pediatr.* 2011; 18(8):856-862.
13. Ríos G, Alliende F, Miquel I, Arancibia ME, Rodríguez L, Saelzer E. Extracción endoscópica de cuerpos extraños digestivos. *Rev Chil Pediatr* 2013; 84 (5) 505-512.
14. Ikenberry S, Jue T, Anderson M, et al. Standards of Practice Committee. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Guidelines for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:1085- 1091.
15. Uyemura MC. Foreign body ingestion in children. *Am Fam Physician.* 2005; 72:287-291.
16. Arana A, Hauser B, Hachimi-Idrissi S, et al. Management of ingested foreign bodies in childhood and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2001; 160:468-472.
17. Cheng W, Tam PKH. Foreign Body ingestion in children: Experience with 1265 cases. *J Pediatr. Surgery* 1999; 34:1472-1476.
18. Panieri E, Bass DH. The management of ingested foreign bodies in children- a review of 663 cases. *Eur J Emerg Med.* 1995; 2: 83-87.
19. Louie JP, Alpern ER, Windreich RM. Witnessed and unwitnessed esophageal foreign bodies in children. *Pediatr Emerg Care.* 2005; 21:582-585.
20. Paul R, Christoffel K, Binns H, et al. Foreign body ingestions in children: Risk of complication varies with site of initial health care contact. *Pediatrics* 1993; 91:121-127.
21. Gregori D, Scarinzi C, Morra B, et al. Ingested foreign bodies causing complications and requiring hospitalization in European children: Result from ESFBI study. *Pediatrics International* 2010; 52: 26-32.
22. Gomez de Terreros I, Gomez de Terreros M, Serrano Santamaria M, et al. Ingestión reiterada de cuerpos extraños. Forma inusual de presentación del síndrome de Munchausen por poderes. *Child Abuse & Neglect.* 1996; 20:613-20.
23. Nolte, K B. Esophageal Foreign Bodies as Child Abuse: Potential Fatal Mechanisms. *Am J Forensic Med Pathol.* 1993 Dec; 14:323-6.
24. Tokar B, Cevik AA, Ilhan EH. Ingested gastrointestinal foreign bodies: predisposing factors for complications in children having surgical or endoscopic removal. *Pediatr Surg Int.* 2007; 23:135-139.
25. Hurtado CW, Furuta GT, Kramer RE. Etiology of esophageal food impactions in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 43-6.
26. Kerlin P, Jones D, Remedios M, et al. Prevalence de eosinophilic esophagitis in adult with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41 :356-61.
27. Macpherson RI, Hill J, Othersen HB, et al. Esophageal Foreign Bodies in Children: Diagnosis, Treatment, and Complications. *Am J Roentgenol.* 1996; 166:919-924.
28. Bloom R, Nakano P, Gray S, et al. Foreign bodies of the gastrointestinal tract. *Am Surg.* 1986; 52:618-621.
29. Little DC, Shah SR, St Peter SD, et al. Esophageal foreign bodies in the pediatric population: our first 500 cases. *J Pediatr Surg.* 2006; 41:914-918.
30. Waltzman M, Baskin M, Wypij D, et al. A randomized clinical trial of the management of esophageal coins in children. *Pediatrics.* 2005; 116: 614-619.
31. Soprano JV, Mandl KD. Four strategies for the management of esophageal coins in children. *Pediatrics* 2000; 105: 1-5.

32. Ríos G, Miquel I, Saelzer E. Endoscopic removal of foreign bodies from upper gastrointestinal tract of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31(Suppl 2) S 189.
  33. Litovitz T, Whitaker N, Clark L. Preventing battery ingestions: An analysis of 8648 cases. *Pediatrics.* 2010; 125:1178-1183.
  34. Litovitz T, Whitaker N, Clark L, et al. Emerging battery-ingestion hazard: clinical implications. *Pediatrics* 2010 Jun; 125:1168-77.
  35. Lin CH, Chen AC, Tsai JD, et al. Endoscopic removal of foreign bodies in children. *Kaohsiung J Med Sci.* 2007; 23: 447-452.
  36. Takagaki K, Rothbaum E, Folashade AJ, et al. Gastric Mucosal Damage From Ingestion of 3 Button Cell Batteries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53:222-223.
  37. Aydogdu S, Arikan Ç, Çakir M, et al. Foreign body ingestion in Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2009; 51:127-132.
  38. Maluenda C, Varea V, Bodas A. Ingesta de cuerpos extraños. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. SEGHP-AEP 2011 Cap 15: 131-134.*
  39. Butterworth J, Feltis B. Toy magnet ingestion in children: revising the algorithm. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: e3-5.
- 





## Artículo de revisión

# Las teorías de la evolución y de la ecología en el cáncer. Fundamentos y perspectivas

Dr. Andreas Kullak B.

Departamento de Traumatología

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clinica Alemana,

Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: akullak@alemana.cl

### Teoría de la evolución y el origen del cáncer

La teoría de la evolución considera al cáncer como una condición insoluble de la condición de multicelularidad o dicho de un modo más simple, el primer cáncer aparece con el primer multicelular. El primer multicelular podría haber aparecido hace alrededor de 1 billón de años atrás <sup>(1)</sup>, 3 billones de años después haber comenzado la vida <sup>(2)</sup>. Hasta antes de la aparición de los primeros multicelulares, la evolución seleccionó las características de los microorganismos por su capacidad de perdurar, esto es, maximizando lo que es efectivo para ello: la reproducción (*fitness*), la capacidad de invadir los espacios adyacentes (ocupación del nicho) y por la ocupación de nuevos nichos (adaptación). La multicelularidad se habría iniciado en las agregaciones o agrupación de unicelulares, una natural consecuencia de la replicación en un lugar determinado. Sin embargo, ¿cómo y por qué sucedió que algunos unicelulares sacrificasen el mecanismo más importante para seguir existiendo, que es la de su propia replicación, en favor de la multicelularidad? ¿Cuál fue la presión evolutiva que produjo esta primera transición de identidad, la de una identidad unicelular a una multicelular? Esta transición de identidad hacia un multicelular no es única, ha ocurrido repetidas veces, de forma independiente y en distintas taxas. Esto hace muy poco probable que exista un sólo proceso desencadenante<sup>(3)</sup>. El hecho

más relevante para explicar el origen del cáncer es que la transición a una identidad multicelular implica la diferenciación en células germinales y somáticas y esto conlleva necesariamente a la selección de mecanismos que regulen diferenciadamente la replicación celular en el multicelular.

### Teoría de la evolución y supresores del cáncer

La selección de mecanismos que regulan la replicación y los que son responsables de suprimir a las células neoplásicas, ha sido enormemente exitosa si se tiene presente que las 60 trillones las células que conforman el cuerpo humano demandan de una reposición diaria de 500 billones de ellas <sup>(4)</sup>. Este éxito es mayor aun si se tiene presente que en el caso de ocurrir una mutación favorable a la replicación de una de las células de un tejido, la selección celular que ocurre en ese tejido u órgano va a favorecer a aquella célula que tienen la mayor capacidad de replicación (selección somática). Así es como las células premalignas y neoplásicas incrementan su prevalencia en el órgano en el que se originaron <sup>(5)</sup>. Un cáncer no se compone de un solo tipo (clon) celular, sino que es una comunidad celular estrechamente involucrada entre sí y con el tejido sano circundante. El cáncer no es una entidad clínica precisa de causa única, de células idénticas, con tratamiento y pronóstico bien definidos. Lo que se observa es la

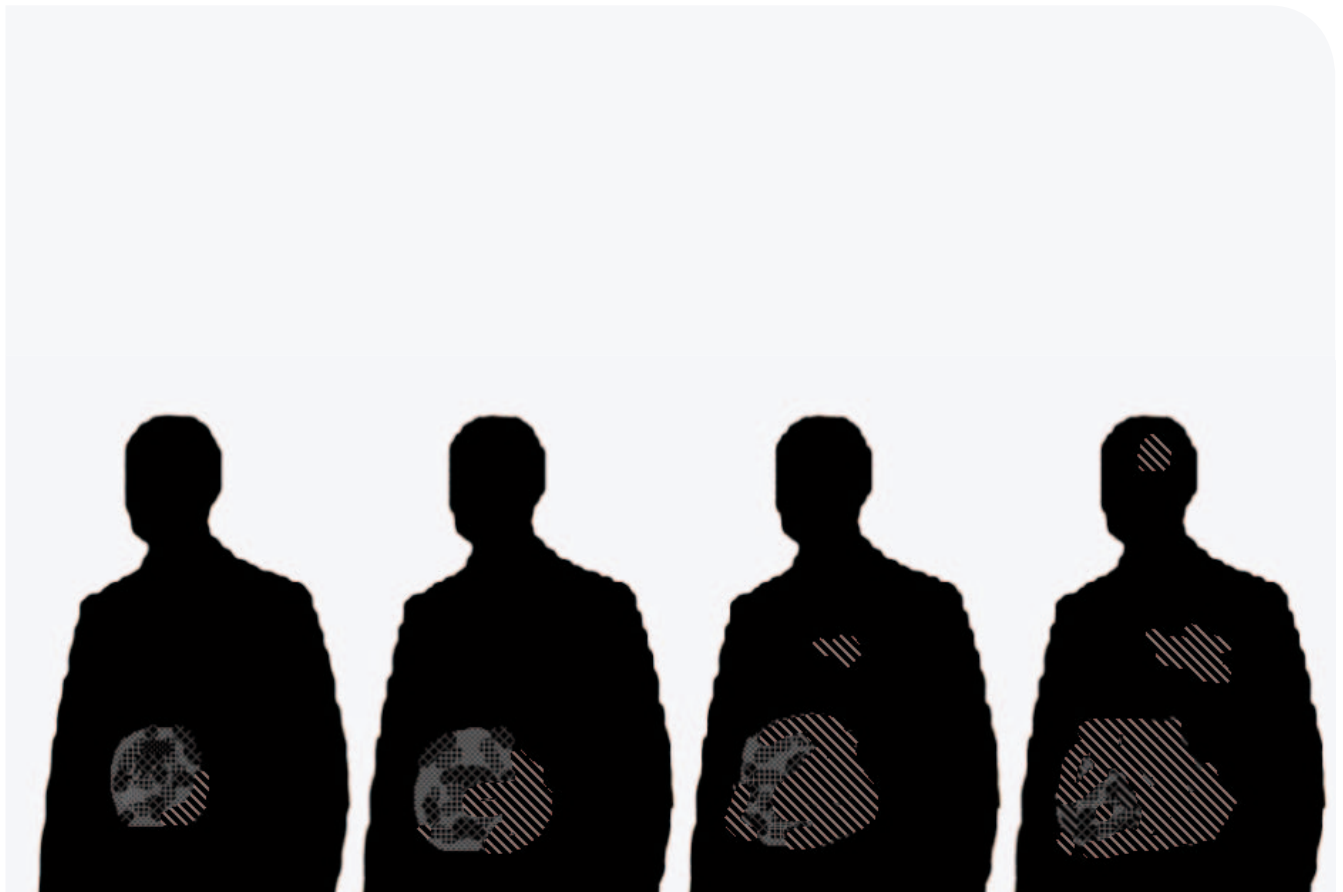
evolución de un complejo celular muy heterogéneo y variado, cuya gran diversidad explica las tan disimiles respuestas terapéuticas y los pronósticos con enormes intervalos de confianza para un mismo cáncer. Para comprender estos hechos, que ocurren a escala de poblaciones celulares, es de gran utilidad la teoría de la ecología (ver más adelante).

## Selección somática versus selección de individuos

En la medida que los organismos incrementan su tamaño, pasando de millones a trillones de células, y que prolongan su vida, de pocas horas a muchas décadas, aumentan las probabilidades de alguna mutación celular que confiera a esa célula un aumento de su capacidad de replicación. En la medida en que esta célula mutada se replica aceleradamente en un tejido u órga-

no, estas aumentan en número y masa con respecto a las demás células, fenómeno que se denomina selección somática. Eso es lo que precisamente ocurre con las células tumorales en un órgano, explicando de ese modo el crecimiento del cáncer, fenómeno que actúa en una la escala de tiempo de años a décadas (Figura 1). El fenómeno que contrarresta los efectos de una selección somática de células neoplásicas, es la selección de individuos sanos. Es decir, de individuos con la capacidad de suprimir las mutaciones. La selección de individuos ocurre por la simple razón de que son los individuos que no están afectados por un cáncer los que tiene una mayor capacidad de reproducirse (*fitness*) y predominarán en el grupo con su composición genética más resistente a los cánceres. La escala de tiempo en la que actúa este fenómeno es de miles de años (Figura 2).

**Figura 1.** Selección somática y selección de individuos.



Cáncer y selección somática. Un tumor de alta heterogeneidad (figura izquierda) va a disminuir esta característica (figura derecha) en la medida que las condiciones favorezcan a un tipo celular de alta replicación y larga sobrevivida. La escala de población en la que opera la selección somática es de individuo y la escala de tiempo son meses-años .

**Figura 2.** Cáncer y la selección de individuos.

Un tumor va a disminuir su presencia en la población en la medida que son los individuos sanos los que se replican y sobreviven más. La escala de población en la que opera la selección de individuos es de grupo y escala de tiempo son miles de años.

### Teoría de la evolución y vulnerabilidad al cáncer

La teoría evolutiva predice dos cosas con respecto al cáncer: 1) que la selección individual (selección natural) favorece la selección de mecanismos contra el cáncer que son eficaces para las etapas del ciclo vital que resultan necesarias para lograr la replicación<sup>(6,7)</sup> y que 2) después de la edad reproductiva y en la medida que aumenta la longevidad, la evolución somática favorece un incremento en la incidencia del cáncer. También considera que la mayoría de las personas en etapa post reproducción tiene tumores in situ, pero, dada la gran eficacia de los mecanismos supresores de neoplasias, la mayoría de ellos no desarrolla un cáncer<sup>(8)</sup>. Lo que

sí necesita una explicación es por qué la selección natural de los individuos sanos por sobre los enfermos durante millones de años, no ha podido eliminar el riesgo al cáncer. Para explicar la persistencia de la vulnerabilidad al cáncer, la medicina evolutiva propone como explicación seis mecanismos evolutivos<sup>(9)</sup> que mantienen el riesgo del cáncer<sup>(10,1)</sup>:

1. El mecanismo llamado "mismatch" o la falta de adaptación por cambios ambientales (ejemplo: presencia de asbesto y cáncer pulmonar, tabaco y cáncer en múltiples órganos).
2. El mecanismo de co-evolución. La co-evolución con patógenos produce el 20% de los cánceres, de-

bido que los patógenos poseen una mayor adaptabilidad y rapidez evolutiva que la de su huésped: virus de la hepatitis B o de la hepatitis C y cáncer hepático, el virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino, el virus de Epstein Barr y cáncer linfático, el *helicobacter pylori* y cáncer gástrico <sup>(11)</sup>.

3. El “*constrains*” o las limitaciones de la evolución y se refiere a lo que la evolución no puede hacer, esto es, evitar las mutaciones.
4. El “*trade off*” o la ventaja a expensas de una desventaja y se refiere a que toda adaptación a un cambio tiene un costo biológico (ejemplo: un aumento de la capacidad de reparación o crecimiento de un tejido tiene un riesgo de cáncer asociado).
5. La reproducción a expensas de la salud. Es el “*trade off*”, en favor la reproducción a costa de la salud (ejemplo: inducción hormonal de crecimiento mamario versus cáncer de mama).
6. Umbrales del sistema de defensa. Las manifestaciones de defensa o “alarma” de un organismo tales como dolor, fiebre, vómito, miedo, son una respuesta defensiva primaria e inespecífica de bajo umbral que se gatilla fácilmente frente a una noxa o amenaza que tiene tres características : 1) que es impredecible , 2) que es poco reconocible y 3) que la contención del daño con una respuesta precoz sea de enorme beneficio (ejemplo: la sobrevida) comparado con el bajo costo de una alarma falso positiva <sup>(12, 9)</sup>. Ante un registro neuro- inflamatorio masivo, central o generalizado y de comienzo súbito (intoxicación, necrosis, sepsis, trauma, inflamación extensa y súbita) el umbral para gatillar la respuesta de “alarma” es bajo y la respuesta defensiva es inmediata, pero en el caso de los procesos inflamatorios focales y de lenta progresión (cáncer y metástasis), el umbral es alto, no se gatilla esta alarma y operan procesos adaptativos a ese foco inflamatorio que dan tiempo para la progresión local.

## **Evolución y tipo de mecanismos defensivos seleccionados**

Se ha especulado que la mayoría de los mecanismos defensivos seleccionados no serían preponderante-

mente los basados en la eliminación del tumor, sino que aquellos basados en la adaptación al tumor. La razón estribará en que los costos de los mecanismos que eliminarían el tumor excederían los beneficios en la etapa del ciclo vital en el que el mecanismo de selección es el de la selección individual. Del mismo modo y por la misma razón se habrían favorecido la selección de mecanismos adaptativos por sobre los de eliminación en el caso de numerosos patógenos y parásitos. La adaptación es un mecanismo eficaz en el control de daño cuya fortaleza está en minimizar el daño y el costo biológico asociado a la eliminación patógena manteniendo la capacidad de reproducción. Esta posibilidad es concordante con la observación de algunos cánceres sólidos, ya que demoran años en emerger clínicamente. Sin embargo no es posible estimar su relevancia en la determinación de la incidencia del cáncer<sup>(7)</sup>. Esta especulación abre la interesante idea de que para las lesiones neoplásicas insipientes (no para cánceres en etapas más avanzadas de selección somática, tales como recidiva y metástasis) podrían considerarse tratamientos basados en potenciar la estrategia de adaptación con quimioterapias de bajas dosis y pocos efectos secundarios suficientes para el control o supresión del tumor, pero sin favorecer la selección de clones quimioresistentes <sup>(7)</sup>.

Un caso que muy probablemente ilustra este fenómeno es el descrito para el cáncer de mama en la II Región de Chile, Antofagasta. Antes de 1958, las concentraciones de arsénico en el agua potable de Antofagasta promediaron 90 µg/L. Las tasas de mortalidad por cáncer de mama en esos años en la región de Antofagasta fueron similares a las del resto del país. Entre 1958 y 1970, el sistema de agua potable para la gran ciudad de Antofagasta cambió sus puntos de extracción y distribuyó agua con una concentración de arsénico muy superior, con un promedio de 870 µg/L <sup>(13)</sup>. Para ese mismo periodo, entre 1958-1970, se constató un aumento de las tasas de cáncer en órganos que concentran o suman efectos tóxicos, es decir en vejiga y cáncer pulmonar entre los fumadores en Antofagasta<sup>(13)</sup>, pero inesperadamente la mortalidad por cáncer de mama disminuyó a la mitad con respecto a la V Región (RR = 0,51; IC del 95%: 0,40 hasta 0,66; p < 0,0001). Las mujeres menores de 60 años experimentaron una reducción aun mayor, del 70%, en la mortalidad por cáncer de mama durante



1965-1970 (RR = 0,30, 0,17-0,54;p < 0,0001) <sup>(14)</sup>. A partir de 1970, una planta removedora de arsénico redujo el arsénico en el agua potable de Antofagasta a concentraciones de alrededor de 110 µg/L <sup>(14)</sup> y 40 <sup>(15)</sup> (en la actualidad la concentración de arsénico de la II región es menor de 10µg/L cumpliendo plenamente las normas de la Organización Mundial de la Salud). Lo que se observó en la población de Antofagasta fue el aumento de la mortalidad por cáncer de mama hasta igualar el promedio nacional. Los estudios de cultivo de células de cáncer mostraron apoptosis en concentraciones de arsénico cercanos a los estimados a los que estuvieron sometidas las personas de la II Región. Esta observación sugiere que para el caso del cáncer de mama insipiente, las dosis de arsénico semejantes a las ingeridas por la población de Antofagasta entre los años 1958 y 1970 lograron inhibir la neoplasia <sup>(14)</sup> debido probablemente a que esas dosis fueron insuficientes para producir una selección de clones tumorales.

### Heterogeneidad celular y la selección somática

La heterogeneidad celular en una neoplasia es microscópicamente más sutil que la diferencia entre cánceres de órganos distintos, pero son tan categóricos que permiten identificar subtipos con fenotipos, genotipos, respuestas terapéuticas, recurrencia y pronóstico muy distintos para el mismo cáncer. La genómica ha podido evidenciar la enorme heterogeneidad para células de un mismo tumor <sup>(5)</sup> y, para complejizar aún más las cosas, aunque dos tumores pudieran presentar patrones de mutaciones o alteraciones genéticas idénticas, tales como las translocaciones, su respuesta terapéutica puede variar en función de la presencia o no de células con otras mutaciones <sup>(1)</sup>. La heterogeneidad celular es un elemento crítico en la comprensión de un cáncer ya que es la materia prima en la cual ocurre la selección somática, un proceso inevitable pero manipulable y que termina por definir la resistencia terapéutica y el pronóstico de un cáncer. Cálculos teóricos sobre mutaciones apoyan la tesis que muchas de las mutaciones importantes que definen el cáncer ocurren en etapas muy tempranas del desarrollo de un individuo, ya que es en la etapa de replicación celular de un cuerpo en pleno crecimiento en el que una mutación única puede transmitirse a millones de células hijas <sup>(15)</sup>. Esto puede significar que la cuantificación de la heterogeneidad celular en un tejido de un

individuo debiera predecir su riesgo de cáncer. Luego, el seguimiento de los casos de mayor heterogeneidad celular debiera revelar los factores más importantes que contribuyen en conservar la fidelidad de la replicación celular en las etapas tempranas del desarrollo <sup>(15)</sup>. En las etapas posteriores al crecimiento, por ejemplo la relacionada con la reproducción, también hay ejemplos de replicación celular en el que se desea evitar la heterogeneidad, por ejemplo, la replicación celular inducida hormonalmente en el tejido mamario y que coincide con el brusco incremento de la incidencia de cáncer mamario en la mitad de la vida <sup>(16)</sup>, un fenómeno que también se observa en otros cánceres sensibles a hormonas <sup>(1)</sup>.

### Heterogeneidad celular, selección somática y progresión

La heterogeneidad celular agrava el pronóstico del cáncer debido a la selección somática, ya que a mayor diversidad celular más probabilidades hay de contar con la presencia de variantes resistentes y proliferantes que se seccionarán incrementando su presencia y modificando con ello el tumor. Esto se correlaciona muy bien con lo observado para el esófago de Barret y también con la agresividad del cáncer mamario <sup>(1)</sup>. El origen de la heterogeneidad está en la inestabilidad genética de algunas células y se caracteriza porque como resultado de su replicación genera un gran número de células con mutaciones y aberraciones genéticas. Aunque la gran mayoría de ellas no son funcionales, basta que unas pocas sí lo sean y mejoren su capacidad de replicación. Se postula la existencia de un fenotipo celular genéricamente inestable (fenotipo mutagénico), que tendría un importante rol en las etapas tempranas de crecimiento y progresión tumoral <sup>(17)</sup>.

La heterogeneidad no es solamente genética, sino que la microecológica intratumoral es igualmente heterogénea y con implicancias para la selección somática que aún queda por dilucidar. El ejemplo más estudiado es la heterogeneidad microecológica intratumoral determinada por la variación de la densidad y la variación del flujo microvascular: la densidad de recursos metabólicos selecciona tipos y conductas celulares. Esta heterogeneidad celular puede ser vista como resultado de los cambios microecológicos asociados a la distancia de un vaso sanguíneo, como también la consecuencia de la neovascularización inducida por VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) tumoral <sup>(1)</sup>.

## Heterogeneidad celular, teoría ecológica y resistencia terapéutica

La pesquisa de los factores que determinan o identifican subtipos de células en un mismo tumor es una prioridad en la investigación médica, debido a que un mismo fenotipo de neoplasia admite de ese modo una subclasificación genotípica y una orientación terapéutica distinta, especialmente en los casos que tienen la presencia de gran heterogeneidad celular. La heterogeneidad y mutagenicidad neoplásica se asocian a la producción de factores que tienen grandes influencias en el ciclo celular, en la apoptosis, en la síntesis de telómeros y en la angiogénesis de la mayoría de las células que componen el tumor. Esto explica el por qué la heterogeneidad es un marcador de resistencia tumoral a la quimioterapia <sup>(1)</sup> ya que indicaría la alta probabilidad de la existencia de mutaciones resistentes y, en tal caso, el efecto de selección somática de una quimioterapia tradicional en altas dosis es en favor de los clones más resistentes con un resultado que pudiera no tener impacto en prolongar la vida. Por esa razón es lógico pensar que un algoritmo terapéutico modificado, un esquema mejor calibrado a las características específicas de la heterogeneidad y la microecología tumoral <sup>(1)</sup> sí pudiera ser más eficiente en prolongar la sobrevivida. Un microambiente celular normal es considerado un factor eficiente en suprimir las células neoplásicas y, por lo tanto, los cambios que ocurren en ese microambiente son considerados causantes de la aparición, progresión y resistencia terapéutica de un cáncer <sup>(18)</sup>. La teoría ecológica se ha convertido en una herramienta útil en la comprensión del rol supresor y facilitador de la microecología tisular para una neoplasia <sup>(11)</sup>, en la comprensión de los eventos que facilitan el crecimiento y la vulnerabilidad a las metástasis. Esto orienta a la exploración de estrategias terapéuticas que buscan modificaciones microambientales, tales como entorpecer farmacológicamente una neoangiogénesis eficiente o el dificultar el aumento de una irrigación capaz de sostener metabólicamente el crecimiento acelerado de un tumor. Al bloquear las señales celulares neoplásicas para una neoangiogénesis, las posibles respuestas a una mayor demanda de irrigación para el tumor se reducen a compensar con hiperflujo e hiperpermeabilidad en los vasos existentes. La hiperpermeabilidad tiene como consecuencia un edema, un aumento de la presión tisular circundante y el colapso de la micro-

circulación del tumor <sup>(19)</sup>. Otra línea de investigación microecológica se centra en la comprensión del rol del soporte metabólico de las células no-neoplásicas vecinas al tumor y el rol en facilitar la replicación de las neoplásicas, un proceso muy similar al normal rol facilitador de células somáticas vecinas a las células germinales en favorecer la replicación de líneas germinales en los multicelulares. En el caso de las neoplasias, las células normales vecinas al tumor, también ejercerían un rol facilitador, incrementando de ese modo el "fitness" tumoral. Drogas que pudieran interferir en la producción de los factores responsables en desviar los recursos metabólicos hacia las células neoplásicas debieran tener el efecto de retardar la aparición de resistencias terapéuticas al disminuir la población celular tumoral global por restricción metabólica general. Sin embargo, esta estrategia que busca deteriorar y fragmentar la calidad metabólica del microhabitat celular, podría tener un resultado contrario al deseado, porque podría favorecer no sólo la selección de células capaces de detener transitoriamente su replicación para así sobrevivir la adversidad, sino que seleccionar aquellas con una mayor capacidad de migración celular y de ese modo favorecer las metástasis <sup>(1)</sup>.

## Teoría ecológica, co-evolución y cáncer

Las células cancerígenas co-evolucionan, es decir, pueden adaptarse por selección natural a la presencia de otras células (ejemplo: sistema inmune) o a otros microorganismos.

La co-evolución con el sistema inmune tenderá a aumentar el número de células neoplásicas capaces de eludir al sistema inmune en un tumor por selección somática, es decir, las células con capacidades de mimetizarse, de esconderse o de desviar cooptando al sistema inmune <sup>(1)</sup>, se ven favorecidas a lo realizan a expensas de las demás células.

Las células somáticas también coevolucionan por selección somática con los microbiomas (ecosistemas microbianos que habitan espacios corporales compuesto por comensales, simbióticos y patógenos) <sup>(20)</sup>. La presencia de algunos microorganismos en estos microbiomas está asociada a cánceres bien específicos, tales como el cáncer colorectal, gástrico, oral, esofágico, mamario, pulmonar y cánceres hematológicos <sup>(21)</sup>. Los mecanismos por el cual

ocurre la vulnerabilidad a una neoplasia parecen ir por diferentes vías. A la bien documentada vulnerabilidad neoplásica inducida por una inflamación<sup>(22)</sup> se han agregado la vía inflamatoria a distancia y la inducción de fenotipos móviles e invasores a partir de células neoplásicas estacionarias benignas<sup>(23)</sup>. Sin embargo detrás de esas formas aparentemente tan distintas pareciera haber algo en común y esto es, una adaptación de los microorganismos al mecanismo de defensa inmune basado en matar la célula infectada. La co-evolución selecciona en los microorganismos las capacidades de modificar el ciclo celular, la apoptosis, la adherencia o la disponibilidad de telómeros, es decir, selecciona capacidad de modificar conductas de células somáticas para seleccionarlo nuevamente a favor de dinamizar la replicación de aquellas células somáticas en las que el patógeno puede prosperar. De ese modo, una estrategia terminaría por seleccionar células somáticas con características neoplásicas<sup>(1)</sup>.

Los microbiomas ubicados en superficies (del tubo digestivo) han encontrado una forma de explotación que también ha resultado en una vulnerabilidad a la neoplasia. Las criptas del tubo gastrointestinal son los nichos destinados a los microorganismos comensales involucrados en el normal funcionamiento del aparato digestivo. Los comensales cumplen con funciones insustituibles de protección (desplazando a los patógenos, compitiendo por los nutrientes y por los receptores epiteliales, produciendo factores antimicrobianos), inmunológicos (son determinantes del microambiente inmunológico induciendo la secreción de IgA), metabólicos (fermentan, producen ácidos grasos de cadena corta, sintetizan vitaminas esenciales K, B12, niacina, biotina y ácido fólico) y funciones estructurales (estabilizan la barrera epitelial, regulan la renovación y diferenciación celular del epitelio)<sup>(24)</sup>. La vulnerabilidad a las neoplasias del tubo digestivo derivarían de esta última función, de la capacidad de los comensales de modificar la estructura y el epitelio del tubo digestivo. Los comensales inducen la formación de criptas y de la secreción del mucus que favorece la selección de sus propias poblaciones generando de ese modo un microbioma en ellas. El bioma normal es bastante homogéneo, a diferencia del observado en las criptas de los adenomas colorectales, en los cuales se encuentra una población bacteriana de una composición distinta (una mayor presencia de proteobacterias y disminución de los bacteroides), muy diversa y mucho más adherida a la mucosa<sup>(25)</sup>. Este mecanismo, el de la estimulación de la proliferación epitelial inducida por bacterias para la formación de criptas profundas

y con cuantioso mucus, podría explicar la formación de las criptas del esófago de Barret, normalmente ausente y considerado un signo premalignidad, ya que al malignisarse son más profundas y tortuosas<sup>(24)</sup>.

### Teoría ecológica y regresión del cáncer

Las teorías ecológicas que explican la extinción de especies también son útiles en explicar la extinción espontánea de numerosas agregaciones de células neoplásicas que no logran progresar hacia un cáncer al igual que la extinción de un cáncer por efecto del tratamiento. Esta aproximación teórica sugiere centrar la atención en procesos como la destrucción del microhabitat, la limitación de recursos, la competencia celular y el bloqueo de procesos reproductivos. La terapia con antígenos monoclonales anti VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) destinados a contrarrestar el VEGF tumoral, limita la angiogenesis en el tumor con un resultado terapéutico lento y dispar, dado que la respuesta a la hipoxia del tumor es la secreción suplementaria de factores angiogénicos por vías metabólicas alternativas<sup>(26)</sup> pudiendo con ello neutralizar el efecto buscado y adicionalmente favorecer la selección de una mayor movilidad celular y favorecer un aumento de la tasa de metástasis<sup>(1)</sup>, ensombreciendo paradójicamente el pronóstico. Para predecir con mayor certeza el efecto deseado y limitar los efectos adversos, la terapia antiangiogénica necesita contar con los bloqueadores de las vías metabólicas asociadas, necesita mejores marcadores tumorales y requiere de una estrategia ecológica fundada<sup>(26)</sup>.

### Conclusión

La heterogeneidad celular de cualquier tumor evidencia los fenómenos evolutivos y ecológicos propios de todo sistema biológico y son precisamente éstos los que explican la resistencia terapéutica, la recidiva, la metástasis o la tan deseada regresión y la extinción de un tumor.

Las teorías de la evolución y de la ecología evidencian el por qué la selección somática y la microecológica de un tumor pueden hacer fracasar una terapia antitumoral por muy específica y probada que sea. También ofrece una explicación del porqué que la monoterapia produce con mayor probabilidad una resistencia terapéutica que la terapia con múltiples drogas. Finalmente, lo que estas teorías sugieren para el tratamiento de lesiones neoplásicas insipientes es una quimioterapia supresora de bajas dosis y no de altas dosis, porque con esa estrategia se minimizaría el riesgo de una selección somática de clones quimioresistentes<sup>(7)</sup>.



## Referencias

1. Aktipis CA, Nesse RM. Evolutionary foundations for cancer biology. *Evolutionary Applications*, 2013; 6: 144–159.
2. Mulkidjaniana A, Bychkovc A, Dibrovaa D, et al. Origin of first cells at terrestrial, anoxic geothermal fields. *PNAS*. Published online February 13, 2012; p 821–830.
3. Pfeiffer T, Bonhoeffer S. An evolutionary scenario for the transition to undifferentiated multicellularity. *PNAS* February 4, 2003 vol. 100 no. 3 1095–1098.
4. Cooper GM, Hausman RE. *The cell: a molecular approach*. 4th ed. ASM Press, Sinauer Associates, Washington, D.C, Sunderland, Mass, 2009.
5. Campbell P J, Pleasance ED, Stephens PJ, et al. (2008) Subclonal phylogenetic structures in cancer revealed by ultra-deep sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 105:13081–13086.
6. DeGregori J. Evolved tumor suppression: why are we so good at not getting cancer? *Cancer Research*. 2001; 71:3739–3744
7. Hochberg ME, Assenat TF, Hibner U. 2012 *Preventive Evolutionary Medicine of Cancers*. Evolutionary Applications published by Blackwell Publishing Ltd 6 (2013) 134–143.
8. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nature Medicine*. 2011; 17:320–329.
9. Kullak A. Medicina evolutiva, ¿Porqué y para qué ? *Contacto científico*. 2013; (3):74–79. [http://issuu.com/zimdiagnostics/docs/revista\\_agosto2013\\_contactocientifico](http://issuu.com/zimdiagnostics/docs/revista_agosto2013_contactocientifico).
10. Nesse RM, Ganten D, Gregory RT, et al. Evolutionary molecular medicine. *J Mol Med*. Online 2012, 29 April.
11. Thomas F, et al. Applying ecological and evolutionary theory to cancer: a long and winding road. *Evolutionary Applications* published by Blackwell Publishing Ltd 6 (2013) 1–10.
12. Nesse RM. The smoke detector principle. Natural selection and the regulation of defensive responses. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;935:75–85.
13. Marshall, Ferreccio C, Yuan Y, et al. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Jun 20;99(12):920–8. Epub 2007 Jun 12.
14. Smith AH, Marshall G, Yuan Y, et al. Rapid Reduction in Breast Cancer Mortality With Inorganic Arsenic in Drinking Water. *EBioMedicine*. 2014 Nov 1;1(1):58–63.
15. Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavljevic V, et al. Lung Cancer and Arsenic Concentrations in Drinking Water in Chile. *Epidemiology*. 2000 Nov;11(6):673–9.
16. American Cancer Society. 2012. *Cancer Facts & Figures 2012*. Atlanta. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>.
17. Datta R, Gutteridge A, Swanton C, et al. Modelling the evolution of genetic instability during tumour progression. *Evolutionary Applications*. 2012; 6: 20–23.
18. Nakasone ES, Askautrud HA, Kees T, et al. Imaging tumor-stroma interactions during chemotherapy reveals contributions of the microenvironment to resistance. *Cancer Cell*. 2012; 21:488–503.
19. Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. 2012. Vascular hyperpermeability, angiogenesis, and stroma generation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Feb;2(2):a006544.
20. The NIH HMP Working Group. 2009. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009 December; 19(12): 2317–2323. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2792171/>
21. Arthur JC, Jobin C. 2011. The struggle within: microbial influences on colorectal cancer. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; Jan;17(1):396–409.
22. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):883–99.
23. Hoffman P, Vouret-Craviari V. 2012. Microbes-induced EMT at the crossroad of inflammation and cancer. *Gut Microbes*. 2012 May-Jun;3(3):176–85.
24. Yu LC, Wang JT, Wei SC, et al. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: from physiology to pathology. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2012; 3:27–43.
25. Shen XJ, Rawls JF, Randall T, et al. Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes*. 2010 May-Jun;1(3):138–47.
26. Grepin R, Pages G. 2010. Molecular mechanisms of resistance to tumour anti-angiogenic strategies. *Journal of Oncology* 2010:835680.
27. Frank SA. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Somatic evolutionary genomics: mutations during development cause highly variable genetic mosaicism with risk of cancer and neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010; 107(Suppl 1):1725–1730. doi: 10.1073/pnas.0909343106.



## Caso Radiológico

# Íleo biliar: hallazgos imagenológicos

Dr. Francisco Zúñiga F.  
Médico Residente de Radiología

Dr. Giancarlo Schiappacasse F.  
Profesor de Radiología

Dr. Pablo Soffia S.  
Profesor Titular de Radiología

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

Contacto: psoffia@alemana.cl

### Resumen

El íleo biliar consiste en la obstrucción intestinal secundaria a un cálculo biliar migrado al tubo digestivo a través de una fístula colecisto-entérica. Clínicamente se presenta como una colecistitis aguda que evoluciona con síntomas de obstrucción intestinal. Radiológicamente se confirma con la triada de *Rigler*, que incluye dilatación de asas secundaria a obstrucción intestinal, neumobilia y la presencia de un cálculo biliar ectópico. El tratamiento definitivo es quirúrgico, consiste en resolver la obstrucción y reparar el trayecto fistuloso. Esta comunicación describe un caso clínico de íleo biliar y los principales hallazgos imagenológicos en radiografía y tomografía computarizada.

### Introducción

El íleo biliar consiste en la obstrucción intestinal secundaria a un cálculo biliar migrado al tubo digestivo a través de una fístula colecisto-entérica. Clínicamente se presenta como una colecistitis aguda que evoluciona

con síntomas de obstrucción intestinal. Radiológicamente se confirma con la triada de *Rigler*, que incluye dilatación de asas secundaria a obstrucción intestinal, neumobilia y la presencia de un cálculo biliar ectópico. El tratamiento definitivo es quirúrgico, consiste en resolver la obstrucción y reparar el trayecto fistuloso.

### Descripción

Paciente de género masculino de 62 años, sin antecedentes médicos ni quirúrgicos relevantes. Consultó al servicio de urgencia por un cuadro de dolor abdominal difuso de cuatro días de evolución asociado a ausencia de deposiciones.

Se realizaron exámenes de laboratorio entre los que destacó una proteína C reactiva de 132 mg/dL.

Se solicitó una radiografía de abdomen que mostró dilatación de asas de intestino delgado y presencia de aire en el sitio de proyección de la vesícula biliar (Figura 1).

**Figura 1.**

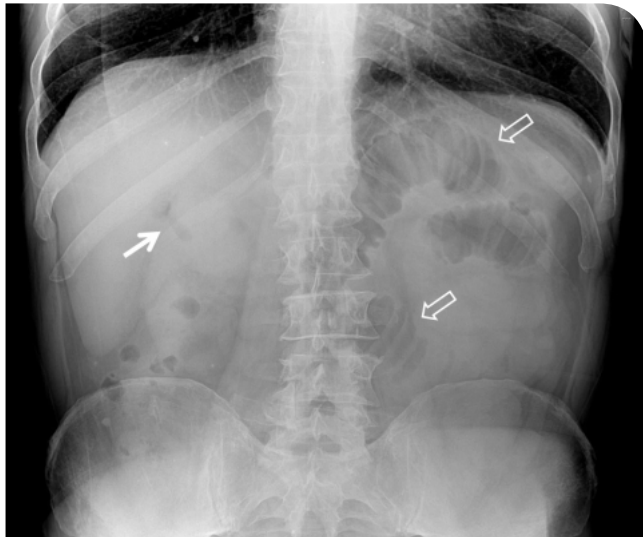


Figura 1. Radiografía de abdomen con paciente en decúbito. Se observa dilatación de asas de intestino delgado (flechas abiertas) y presencia de aire en hipocondrio derecho en sitio de proyección de la vesícula biliar (flecha).

Se complementó el estudio con una tomografía computada de abdomen y pelvis que demostró dilatación de asas de intestino delgado, incluyendo yeyuno e íleon, con un cambio de calibre en la fosa ilíaca derecha determinado por un cálculo ovalado de gran tamaño que ocluía el lumen intestinal en íleon distal. En el hipocondrio derecho se observó engrosamiento parietal de la vesícula biliar, la que contenía aire en su lumen y presentaba una comunicación fistulosa con el duodeno (Figuras 2 y 3).

**Figura 2.**



Figura 2. Corte axial de TC de abdomen y pelvis. En el hipocondrio derecho se identifica la comunicación fistulosa colecisto-duodenal y presencia de aire en el lumen de la vesícula biliar (flecha). También se observa dilatación patológica de asas de yeyuno (flecha abierta).

**Figura 3.**



Figura 3. Reconstrucción coronal de TC de abdomen y pelvis. Se identifica la fístula colecisto-duodenal (flecha), dilatación de asas de intestino delgado (flechas abiertas) y el cálculo biliar migrado ocluyendo un asa de íleon distal (punta de flecha).

Una vez confirmada la obstrucción intestinal secundaria a cálculo biliar se realizó tratamiento quirúrgico que consistió en una enterotomía y extracción del cálculo biliar ectópico. El paciente evolucionó favorablemente, sin dolor abdominal y recuperando tránsito intestinal.

## Discusión

El íleo biliar corresponde a la obstrucción intestinal mecánica secundaria a un cálculo biliar. Es la causa del 1 a 3% del total de las obstrucciones de intestino delgado en la población general, y de un 25% de estas en la población mayor a 65 años <sup>(1,2)</sup>. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres de edad avanzada, con una edad media de presentación entre 65 y 75 años <sup>(3)</sup>.

Esta entidad fue descrita por primera vez en 1654 por Bartholin, médico danés. En 1890, Courvoisier reportó una mortalidad de 44% en una serie de 131 casos <sup>(4)</sup>. Estudios más recientes han demostrado una mortalidad de entre 12 y 17% <sup>(2)</sup>.

Fisiopatológicamente, la presencia de un cálculo biliar capaz de generar obstrucción intestinal requiere de un trayecto fistuloso entre la vía biliar y el tubo digestivo

que permita el paso de un cálculo de un tamaño suficiente para ocluir el lumen intestinal.

Esta fístula ocurre con mayor frecuencia entre la vesícula biliar y el duodeno o fístula colecisto-duodenal, aunque teóricamente la vesícula podría comunicarse con cualquier otro segmento del tubo digestivo <sup>(3)</sup>.

Se cree que el desarrollo de esta fístula comienza con una colecistitis aguda que evoluciona con adhesión, inflamación y posteriormente erosión de la pared vesicular y del asa adyacente <sup>(3,5)</sup>. También está descrito el íleo biliar secundario a esfinterotomía por coledocolitiasis o como complicación de una derivación bilio digestiva <sup>(3)</sup>.

Una vez en el lumen intestinal, el cálculo avanza hasta impactarse en un segmento de menor calibre, habitualmente íleon distal o válvula íleo-cecal.

Un caso especial es el síndrome de Bouveret, descrito en 1896, que corresponde a la obstrucción al vaciamiento gástrico secundario a un cálculo biliar impactado en el bulbo duodenal <sup>(3,5,6)</sup>.

Los hallazgos imagenológicos que confirman un íleo biliar fueron descritos en estudios radiográficos por Rigler, Borman y Noble en 1941. La triada de Rigler consiste en hallazgos de obstrucción intestinal, asociados a neumobilia y la presencia de un cálculo ectópico en el lumen del tubo digestivo <sup>(5)</sup>. Un equivalente de la

triada de Rigler puede detectarse con una mayor sensibilidad en tomografía computada <sup>(5,6)</sup>.

El tratamiento del íleo biliar incluye medidas de soporte hidroelectrolítico, resolución de la obstrucción y reparación de la fístula. El tratamiento más descrito es la enterotomía proximal al sitio de obstrucción y extracción del cálculo. La reparación de la fístula y eventualmente una colecistectomía pueden realizarse en un mismo tiempo o de manera diferida <sup>(3,5)</sup>.

### Referencias

1. Cooperman A, Dickson E, ReMine W. Changing concepts in the surgical treatment of gallstone ileus. *Ann Surg* 1968;167(3):377-83.
2. Reisner RM, Cohen JR. Gallstone ileus: a review of 1001 reported cases. *Am Surg* 1994; 60(6):441-6.
3. Abou-Saif A, Al-Kawas F. Complications of gallstone disease: Mirizzi syndrome, cholecystocholedochal fistula, and gallstone ileus. *Am J Gastroenterol*. 2002 Feb;97(2):249-54.
4. Deckoff SL. Gallstone ileus: a report of 12 cases. *Ann Surg* 1955;142(1):52-65.
5. Zaliakas J1, Munson JL. Complications of gallstones: the Mirizzi syndrome, gallstone ileus, gallstone pancreatitis, complications of "lost" gallstones. *Surg Clin North Am*. 2008 Dec;88(6):1345-68.
6. Revzin M, Scoutt L, Smitaman E, et al. *The gallbladder: uncommon gallbladder conditions and unusual presentations of the common gallbladder pathological processes*. *Abdom Imaging*. 2015 Feb;40(2):385-99.

## Estadísticas para el Clínico

### Curvas de sobrevida: Kaplan Meier

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

Contacto: myamamoto@alemana.cl

Las difíciles curvas de sobrevida parecen tener sus expertos, los oncólogos médicos, quienes evalúan constantemente las terapias con esta interesante herramienta. El método estadístico fue desarrollado por Edward Kaplan y Paul Meier <sup>(1)</sup> en los años cincuenta.

La sobrevida es una palabra que su acepción habitual en medicina hace referencia al tiempo de un paciente de mantenerse con vida... también puede expresarse como el porcentaje de ellos que están vivos al cabo de un período. Pero puede aplicarse a cualquier situación en que un tratamiento específico tiene un efecto puntual en el tiempo y variable entre paciente a paciente. Por ejemplo: para estudiar el tiempo que demoran las pacientes en bajar de peso, hasta un índice de masa corporal determinado (por ejemplo, IMC 25, luego de una cirugía bariátrica). Incluso, se puede definir un objetivo variable de persona a persona, dado que todos empiezan diferentemente, como lograr un descenso en 10 puntos del IMC. Así, las curvas de Kaplan Meier pueden ser aplicadas de diferente forma, no solo en cuanto a "sobrevida". En adelante, y como en casi todos los artículos, se utilizará el término "sobrevida" para referirnos al tiempo del tratamiento al evento en estudio.

El principal problema de la sobrevida en patologías de larga duración, es que puede haber pérdida de pa-

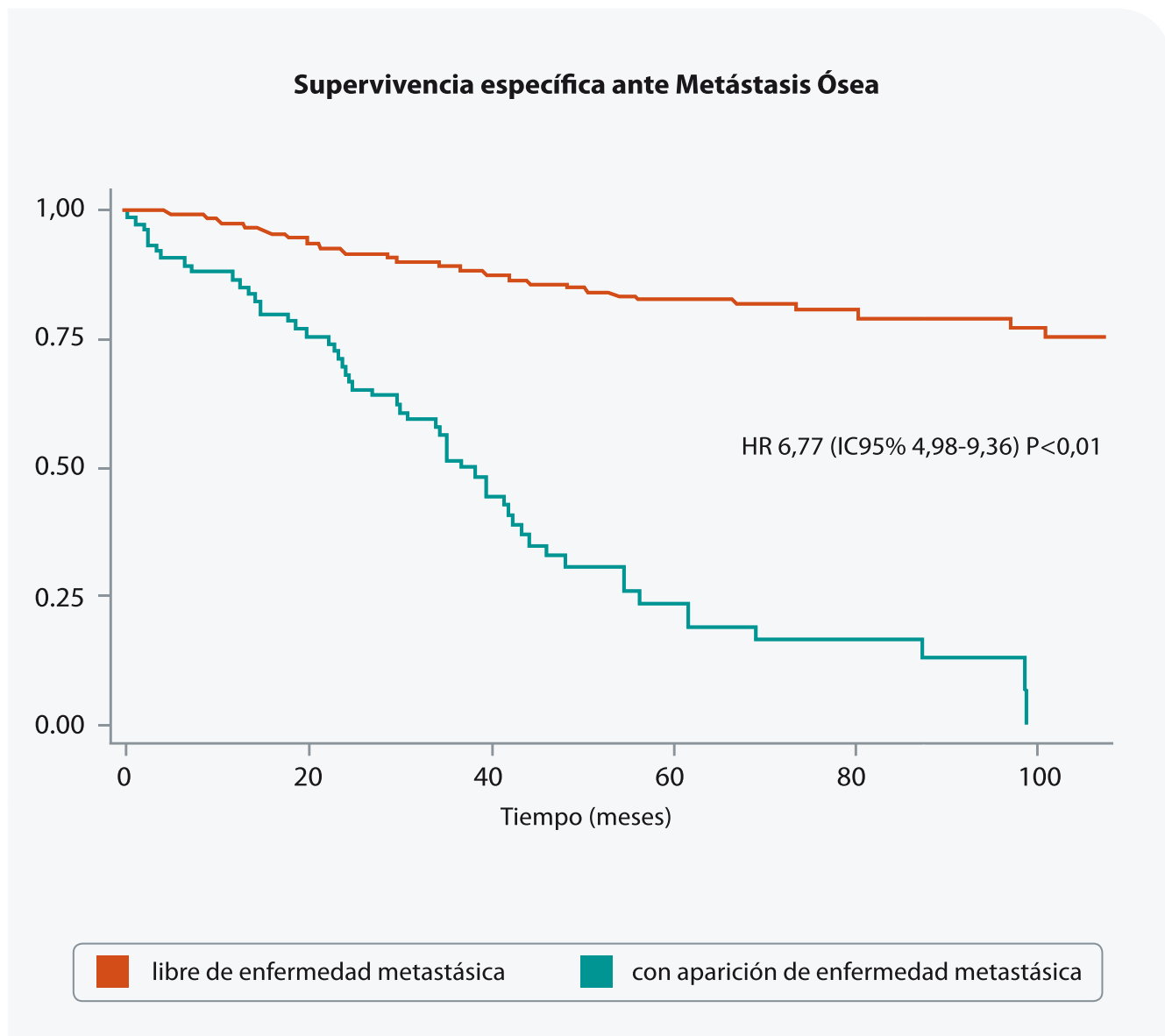
cientes. Asumir que están sanos puede ser un error, y que están muertos también. La cuestión es simple y habitual: un grupo de 25 niños ha recibido tratamiento por una leucemia, en un período de 10 años. Al cabo de este tiempo, los tratantes quieren conocer si sus resultados son similares a los reportados en la literatura. Esto es de gran importancia, pues los prestadores nacionales necesitan compararse, y FONASA requiere establecer sus instituciones preferentes. Algunos niños tendrán cerca de 10 años de tratados, y otros apenas meses. Se solicita autorización a la unidad de ensayos clínicos para la revisión de los casos en ficha clínica y contacto telefónico. Lamentablemente, hay registro en ficha clínica de solo 10 niños, y los teléfonos de los restantes 15 no corresponden. Habrá que realizar un trabajo de investigación "policía" para poder encontrar contactos, familiares y poder conocer el éxito del tratamiento. Finalmente, hay 5 niños que no son contactables; ellos pueden hacer que el éxito del tratamiento varíe en cerca de un 20%, de 70% a 90%, por dar un ejemplo. Y esto puede ser determinante. En este punto las curvas de Kaplan Meier son ventajosas: grafican el porcentaje de pacientes "vivos" entre los evaluables (con seguimiento), en cada año de realizado el tratamiento. Este truco matemático, de excluir las pérdidas de seguimiento año a año, permite calcular las sobrevidas a largo plazo, dentro de este contexto de patología.



En concreto: la curva de Kaplan Meier evalúa la supervivencia en un gráfico, que tiene una línea que desciende hacia la derecha, según pasan los años. El ejemplo de la Figura 1 fue tomado de una experiencia de Valparaíso publicado por la Dra. Lobos en 2013 <sup>(2)</sup>, en que se evaluó la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama, con y sin metástasis óseas definidas por cintigrafía.

El estudio podrá ser criticado por los especialistas, sin embargo, es útil para los efectos de este artículo. Las mujeres con cáncer de mama metastásico en hueso, tenían una supervivencia de 10% a los 100 meses, en comparación con las que no lo tenían, quienes llegaban a 80%. Lo interesante es que el 50% de ellas superaban los 30 meses.

**Figura 1.** Supervivencia de las pacientes con cáncer de mama, con y sin metástasis óseas definidas por cintigrafía



### Construcción de una tabla de supervivencia

La evaluación del estado del paciente se realiza al concluir el período de observación, es decir, al concluir un año más de seguimiento. Podrían ser períodos más

cortos, como meses, según sea el tipo de patología. Se considera una población de 25 pacientes, aplicable al ejemplo anterior de niños con leucemia. La tabla se construye de la siguiente forma:

**Tabla 1.**

Tiempo (años cumplidos)	En seguimiento	Perdidos (Censored)	Fallecen	Vivos
1	25	1	2	23
2	22	1	1	21
3	20	1	2	18
4	16	2	1	15
5	14	1	0	14
6	13	1	0	13
7	13	1	0	13
8	13	1	0	13

En el primer año, iniciaron el tratamiento 25 pacientes, de los cuales fallecen 2 y se pierde de seguimiento 1, el cual no puede ser incluido "en seguimiento" para el segundo año.

Por esta razón, la supervivencia al segundo año se calcula sobre el total de 22 que iniciaron el segundo año de seguimiento. El cálculo se realiza, para cada año, según la siguiente fórmula:

**Tabla 2.**

Tiempo (años cumplidos)	En seguimiento	Perdidos (Censored)	Fallecen	Vivos	Probabilidad de Supervivencia por Kaplan Meier
1	25	1	2	23	$(23/25)=0,92$
2	22	1	1	21	$0,92 \times (21/22)=0,87$
3	20	1	2	18	$0,92 \times 0,87 \times (18/20)= 0,79$
4	16	2	1	15	$0,92 \times 0,87 \times 0,79 \times (15/16) = 0,74$

La probabilidad de sobrevivir el primer año es 92%, y la probabilidad de llegar al final del segundo año, es el producto de la del primero y segundo año, siendo en total 87% para este ejemplo. Así en forma sucesiva, se puede continuar.

Sitios online interesantes que pueden contribuir a realizar este cálculo son [www.kmplot.com](http://www.kmplot.com), [vassarstats.net](http://vassarstats.net) y [www.medcalc.org](http://www.medcalc.org). Este último es un software estadístico, al igual que muchos, que incluyen la construcción de curvas de Kaplan Meier.

### **Análisis estadístico para comparar dos curvas**

Las curvas de Kaplan Meier pueden ser comparadas por dos pruebas estadísticas: Log Rank test y Cox proportional hazards test. Esto es necesario cuando se comparan supervivencias de dos poblaciones, puede ser por ejemplo cuando se compara un tratamiento con otro, o cuando se presenta un factor pronóstico u otro. Esto permite definir, en forma significativa, si la supervivencia es mejor o peor.

### **Referencias**

1. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assn* 1958; 53 (282):457-481.
2. Lobos A, Olmedo V, Ortiz B, Opazo C. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea. *Rev Chil Cir* 2013; 65(6): 489-494.

## Noticias

### Nombramiento

El Dr. Pedro José López, jefe de urología pediátrica de Clínica Alemana, fue nombrado presidente de la Sociedad Chilena de Cirugía Pediátrica (SChCP) y de la So-

ciudad Iberoamericana de Urología Pediátrica (SIUP), cargos que ejercerá durante el período 2015-2016.

### Importantes premios fueron entregados en la Clausura del Año Académico 2014

Una clausura de año académico marcada por los reconocimientos fue la diciembre de 2014. Y es que durante esta ceremonia la Dirección Médica y el Departamento Científico Docente entregaron importantes premios a médicos destacados de Clínica Alemana.

A partir de 2014 la Dirección Médica instauró dos premios que se entregarán anualmente a médicos y odontólogos de la institución.

#### Premio Dirección Médica

Objetivo es reconocer a jefes de servicio y unidad,

que conceptualmente son elegidos para esos cargos porque de alguna manera destacan en sus respectivas especialidades y subespecialidades y asumen importantes responsabilidades administrativas y de gestión. Fueron destacados por el trabajo realizado y por su compromiso, los doctores **Renato Verdugo Latorre**, jefe del Servicio de Neurología, Departamento Medicina Interna; **Juan Pablo Niedmann Espinosa**, jefe del Servicio de Ecotomografía, Departamento de Imágenes; y **Pablo Bravo Zehnder**, jefe del Servicio de Otorrinolaringología, Departamento de Cirugía (ver página 40).



Dr. Juan Hepp y Dr. Erich Schilling junto a los ganadores del premio Dirección Médica.



## Premio Médicos Destacados

Con este reconocimiento se quiso destacar a personas que aportan su calidad profesional, académica y su compromiso con la institución. Fueron premiados los doctores **Eleonora Horvath Polos**, jefa del Servicio de Imagenología Mamaria; **Mauricio Espinoza Rojas**, nefrólogo de la Unidad de Cuidados Intensivos; **Sebastián Fernández-Bussy Lucente**, jefe del Servicio de Neumología Intervencional; **David Figueroa Poblete**, jefe Unidad Rodilla y Artroscopía; y **Arturo Madrid Moyano**, jefe del equipo de cabeza y cuello.

En esta oportunidad los premios los eligieron el Dr. Juan Hepp, Médico Director, junto a los médicos subdirectores, pero una idea es que a futuro los jefes de departamento hagan una preselección proponiendo un nombre para cada premio. "Todos los años se hace un almuerzo con el personal destacado que incluye enfermeras, kinesiólogos, tecnólogos médicos, matronas, auxiliares de enfermería y personal administrativo, pero no médicos. Nos pareció que este era el minuto para tomar los 1000 médicos de Clínica Alemana y premiarlos", explica el Dr. Hepp.



Sra. Paula Ithurbisquy y Dr. Juan Hepp hacen entrega del premio Médicos Destacados.

## Distinciones académicas

El Departamento Científico Docente hizo entrega de tres premios. A la ya tradicional premiación del Concurso de Investigación (ver recuadro), se sumaron el reconocimiento a la mejor reunión clínica 2014, el mejor artículo de la revista Contacto Científico y a la mayor producción científica del año.

## Mejor reunión clínica

"Terapias biológicas en enfermedades reumatológicas" **Dr. Oscar Neira**, Unidad Reumatología, Departamento Medicina Interna.



Ganadores premio mejor artículo y mejor reunión clínica, junto al Dr. Horacio Ríos



### Mayor producción científica

Suma de factor de impacto ISI de 86,569 correspondiente a ocho publicaciones: **Dr. José Manuel Munita**, Departamento Medicina Interna.

### Mejor artículo revista Contacto Científico

“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.

## Resultados Concurso de Investigación

### Primer lugar

“Trastornos de la conducta alimentaria: Adherencia al tratamiento, evolución a un año plazo y factores asociados”.

#### **Dra. María Verónica Marín**

Co-Investigadores: Dra. Katerina Sommer - Psic. Pascuala Donoso - Psic. Macarena Cruz  
Dra. A. María Briceño - Dra. Vivian Riybertt - Dra. Gabriela Guzmán - Dr. Juan Castillo

### Segundo lugar

“Evaluación de capacidad diagnóstica de técnica difusión-IVIM en Resonancia Magnética de tórax comparada a PET-CT para caracterización de Neoplasias Torácicas y determinación de extensión mediastinica”.

#### **Dr. Claudio Silva**

Co-Investigadores: Dra. Julia Alegría - Dr. Giancarlo Schiappacasse

### Tercer lugar

“Ensayo clínico comparativo aleatorizado entre Terapia Multimodal (TM) y monoterapia con melatonina, como tratamiento del Síndrome de Fase Retrasada del Sueño (SFRS)”.

#### **Dr. Leonardo Serra**

Co-Investigadores: Dra. Aline Valdivia - Dra. Victoria Mery - Dr. Juan Francisco Idiáquez - E.U. Paula Sciolla.



Ganadores concurso de investigación junto al Dr. Alejandro de Marinis.

## ¿Conoce los requisitos para hacer investigación en Clínica Alemana de Santiago (CAS)?

### Proceso de evaluación y aprobación de los proyectos de investigación en CAS



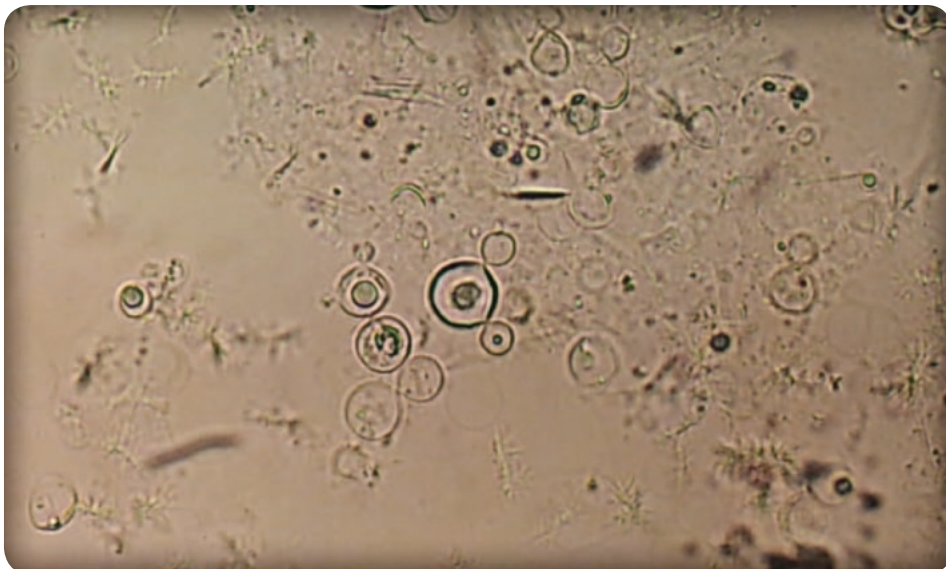
Ver requisitos completos en  
<http://www.alemana.cl/desarrollomedico/Investigacion.html>  
o solicitar a Margarita Venegas: [mvenegas@alemana.cl](mailto:mvenegas@alemana.cl)

## Quiz

Hombre de 50 años, inmunocompetente con antecedentes de haber vivido en Venezuela desde 1974 a 1988. Consulta por lesión en fosa nasal izquierda de varios meses de evolución, dolorosa, de aspecto verrucoso, ulcerada en el borde y con epistaxis frecuentes de leve cuantía. Sin fiebre ni otros síntomas respiratorios. Los exámenes de laboratorio estaban dentro de rangos normales y los cultivos corrientes mostraron desarrollo de flora habitual.

Se solicitó un examen directo microscópico con KOH (hidróxido de potasio) que evidencia una imagen con la siguiente forma:

**¿Cuál es su diagnóstico?**



*Imagen gentileza Dr. Reinaldo Rosas, Departamento Medicina Interna.*

Respuesta Quiz

Página 44

[Haga click aquí](#)

## Perfil Profesional

### Ganadores Premio Dirección Médica 2014

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

Por primera vez se entregó el Premio Dirección Médica a jefes de servicio de Clínica Alemana destacados por su gestión en el área que dirigen y su compromiso con la institución, durante la clausura del año académico 2014. Los ganadores coincidieron en la importancia de que en una reunión anual exista un espacio para el reconocimiento del área médica, lo que sin duda constituye un estímulo. A continuación conoceremos las impresiones y algunos aspectos destacados de su gestión como jefes de servicio de los doctores Pablo Bravo, Juan Pablo Niedmann y Renato Verdugo.



#### **Dr. Pablo Bravo Zehnder:**

**“Es importante facilitar la unión del servicio y permitir el desarrollo de cada uno”**

“Sorprendido” es lo primero que menciona el Dr. Pablo Bravo, jefe del servicio de otorrinolaringología, al ser consultado por el premio Dirección Médica que recibió en la Clausura del Año Académico 2014. Luego agrega que “creo que la ceremonia de fin de año fue muy positiva porque hubo muchas distinciones y eso genera un buen ambiente en la Clínica. Hubo reconocimiento a los mejores médicos, mejor gestión médica, trayectoria, es decir no solo a los doctores que se van, sino que también hay un estímulo a los que se quedan. Encuentro que es muy bueno, independiente de mi premio”.

Agrega que “obviamente uno siente satisfacción. Yo nunca me preparé para ser jefe y es primera vez que lo soy. Entonces es la satisfacción de que entre el grupo grande de personas que están en esta misma situación ven que uno ha hecho una buena gestión, que no es perfecta pero que va orientada por buen camino. Hay gente que probablemente tiene más méritos que yo desde el punto de vista académico y técnico también, pero creo que de a poco hay que ganarse la confianza y el respeto de la gente y llegado el minuto, cuando eso se ha logrado producto de la transparencia y de tratar de ser justo, empezar a ordenar un poco las cosas”.



El Dr. Bravo se integró a Clínica Alemana en 1995, realizando reemplazos en turnos de urgencia. Unos años después comenzó a atender consulta en CAS, lo que hacía paralelamente a su trabajo en los hospitales San Juan de Dios y Félix Bulnes. Dentro del trabajo realizado desde que asumió la jefatura del servicio, a fines de 2011, destaca el ordenamiento que se hizo en cuanto a la distribución de horas. "En las consultas y en Urgencia hicimos una gran reestructuración del servicio, aprovechando la oportunidad de contar con más consultas por la apertura de La Dehesa. Y esto no fue sólo mérito mío, sino de toda los médicos del servicio que estuvieron dispuestos a poner a disposición sus horas. Con esto logramos hacer una homogenización del grupo, de manera que prácticamente todos atienden consultas en Vitacura y La Dehesa. Esto no fue fácil porque somos un equipo grande integrado por 33 médicos.

Dentro de lo que se pudo creo que fue una reorganización buena, justa y transparente. Esto nos permite ser un solo servicio, que otorga prestaciones en dos lugares distintos".

En cuanto al sello que le gustaría que su gestión dejara en el servicio de otorrino, destaca que "desde el punto de vista técnico, creo que tratar de mantener el servicio con el equipamiento modernizado, los médicos adecuadamente preparados y pudiendo entregar un servicio de punta a nivel nacional. Y desde el punto de vista social, me gustaría que me recordaran como una persona que ha facilitado la unión y que ha permitido a todos los miembros desarrollarse en sus respectivos polos. Ser un facilitador del desarrollo personal de cada uno de los médicos y que eso esté puesto al servicio de la clínica", precisa.



**Dr. Juan Pablo Niedmann Espinosa:**  
**"Existe una historia detrás de este premio"**

Un servicio de Ecotomografía reconocido a nivel nacional y en el extranjero, con un equipo de destacados profesionales, es el que lidera hace más de 10 años el Dr. Juan Pablo Niedmann. Poniéndolo en cifras, un promedio 300 exámenes diarios, lo que implica entre 6000 y 7000 personas al mes. En una década han cuadruplicado la cantidad de exámenes que se realizan y han aumentado también el número de equipos, contando incluso con tres que están destinados para hacer los exámenes de los pacientes hospitalizados en las habitaciones.

Con el mismo entusiasmo con el que se refiere al trabajo que realiza diariamente este servicio y a la permanente mejora en la atención que entregan a los pacientes, al ser consultado sobre el reconocimiento recibido señala que "este no es solo para la jefatura, sino que para el equipo. Hay un grupo de personas, la tecnóloga jefe, secretarias, auxiliares, colegas. Cuando trabajas con 38 médicos, muchos de gran prestigio, esto no es para un individuo. Es un reconocimiento a que las cosas las estamos haciendo bien. Y tiene una historia previa, ha habido jefaturas anteriores que han hecho cambios importantes, no es una cosa solo del momento. Hay una historia detrás de esto que se premia".

Agrega que como miembro de la comunidad médica, "también me parece muy interesante que se reconozca a aquellas personas que han tenido alguna labor sobresaliente, especialmente el premio a los médicos destacados. Fue una muy buena selección. Y no tenía que ver con la cercanía con las jefaturas, sino que eran destacados tanto en su quehacer como en su relación con sus pares y con los pacientes".

A Clínica Alemana llegó en 1992, a trabajar en el área de ecotomografía del Departamento de Imágenes. Paralelamente trabajaba en el Hospital J.J. Aguirre, hasta que se integró al equipo de radiología intervencional de CAS alrededor del año 2006. Hoy distribuye su jornada entre ambos servicios. Cuenta con dos diplomados del Instituto de Administración en Salud (IAS), en gerencia de jefaturas y gestión de imágenes. “Uno tiene ciertas características de liderazgo, de relaciones interpersonales. Una cosa es que uno lo pueda hacer en forma intuitiva, pero también hay herramientas de gestión que son importantes, hay estrategias y formas de trabajar. Trabajamos en grupo, en equipo, y este servicio es parte de un departamento en el que existe una permanente comunicación con su jefatura”, explica. El servicio de ecotomografía, que dirige desde octubre de 2004, lo integran 38 médicos, 8 tecnólogos médicos, 16 auxiliares y 10 secretarías.

El Dr. Niedmann destaca la importancia de las relaciones interpersonales que hay al interior del ecotomografía. “Creo que ese es el mayor mérito. El nuestro es un servicio complejo desde el punto de vista administrativo, porque un 40% de nuestros

pacientes no están agendados. Es un 40% de contingencia. Eso implica desde el punto de vista del funcionamiento situaciones de stress grandes. Hay gente que viene sin horas, muchos médicos mandan pacientes simultáneamente. Hemos logrado poder compensar eso, siempre manteniendo una armonía importante al interior del servicio, con una tradición de calidad de atención y con personal altamente calificado. Hay una actitud proactiva respecto al bienestar del paciente y los médicos son bienvenidos”, explica.

Y agrega que le gustaría transmitir que este sea un buen lugar para trabajar para todos, para desarrollarse profesionalmente, que haya un ambiente laboral grato. “Es importante tener claro el concepto de que estamos atendiendo personas. La gran dificultad al crecer tanto es que de alguna forma se va perdiendo un poco la calidez, que acompaña a la calidad. Ese es un tema importante de nuestro servicio, la cercanía con el paciente. Y eso tiene que ver con desarrollarse cada uno en su puesto y ser parte de esta atención. Esto no es una compraventa de autos ni un supermercado, y ese sello diferenciador en la atención tiene que sentirlo el paciente”, puntualiza.



## **Dr. Renato Verdugo Latorre:**

**Trabajando por un servicio sólido académica y profesionalmente, en términos asistenciales, de investigación y docencia**

“Cuando me llamaron para entregarme el premio fue una sorpresa, de verdad no lo esperaba. Me sorprendió y me dio una especie de pudor. No siento que lo merezca”, señala el Dr. Renato Verdugo, jefe del servicio de Neurología. Pero al ir conversando, queda claro por qué fue uno de los médicos que recibió este reconocimiento. Dirige el que de acuerdo a sus palabras es el servicio de neurología más grande de Chile considerando el número de neurólogos que lo integran, que hoy son 38 staff más un número no menor de reemplazantes.

A esto se suma la presencia cada vez más transversal de esta especialidad dentro de la institución. “Se trata de un servicio extremadamente complejo, debido a un fuerte crecimiento y también a que está presente en toda la clínica. Hay neurólogos en los pisos, en las unidades de tratamientos intensivos, en urgencias, en los pabellones quirúrgicos por monitoreo intraoperatorio, en la parte de laboratorio con exámenes, en la atención de consultas e interconsultas de hospitalizados, está en rehabilitación. Estamos por todos lados. El resultado ha sido que el número de neurólogos de Clínica Alemana de Santiago (CAS) ha aumentado tremendamente. Cada uno con sus intereses,

con sus aspiraciones, con sus expectativas y no necesariamente siempre en sintonía con un servicio unitario”, explica.

El Dr. Verdugo llegó a Clínica Alemana en 1993. Había hecho su residencia de neurología y un magister en neurociencias, ambos en la Universidad de Chile, y venía llegando a Chile después de realizar una estadía de casi cuatro años en la Oregon Health and Science University en Portland, Estados Unidos. “En CAS me integré al equipo de neurología que en esa época dirigía el Dr. Arnold Hoppe y específicamente al laboratorio que se estaba formando de electromiografía. Y de ahí no he parado de meterme cada vez en más cosas en esta clínica. Al punto que desde 2011 estoy exclusivamente en CAS, no tengo consulta en otra parte, no trabajo en otro hospital ni en otra universidad”, agrega.

En cuanto a su trabajo, señala que le interesa desarrollar la neurología con docencia e investigación. “En el servicio de neurología se hace docencia y mucha, de pre y posgrado. Se hace investigación. Hay grupos que trabajan bien, como el grupo vascular con Pablo Lavados, el grupo de epilepsia, y en docencia de pregrado Arnold Hoppe lo hace muy bien. Sergio Illanes está participando en el Instituto de Neurociencias. Y todo eso hay que expandirlo a otros campos, como enfermedades degenerativas y demencias, a afecciones neuromusculares. Ese trabajo está pendiente y hay que hacerlo, aunque no se hace de un día para otro. En eso estamos”.

Agrega que “la misión en este minuto es que requiere de alguna dosis de rediseño. Y eso es lo que me tie-

ne un poco nervioso. Estamos trabajando no solo en la parte asistencial, tenemos docencia, tenemos residencia de neurología, fellows de sueño, de epilepsia y encefalografía, de vascular que fue el primero y ahora de electromiografía y periferia. Tenemos cuatro programas de fellows y en este minuto hay 10 residentes de neurología dando vueltas entre CAS y el Hospital Padre Hurtado. Y eso no es fácil”.

Además de sus responsabilidades en Clínica Alemana, el Dr. Verdugo está a cargo del congreso mundial de neurología, que se realizará en Chile a fines de octubre de este año, lo que sin duda también lo tiene muy ocupado. “Obviamente los neurólogos de CAS y nuestra institución tienen una fuerte participación en el congreso. Buen porcentaje del comité organizador está constituido por neurólogos de nuestro equipo”.

Lo que busca como jefe de neurología es un servicio que sea sólido académica y profesionalmente, en términos asistenciales, de investigación y docencia. “Sin frivolidades. Tiene que ser un servicio sólido, con gente preparada, con gente al día y trabajando en conjunto. No haciendo cosas por publicidad, lo que en este mundo de la economía de libre mercado y de competencia se da mucho. Mi interés es ese, y no es fácil. Implica por ejemplo una discusión abierta, directa de los pacientes, clínicamente relevante. Una presentación de los proyectos de investigación. Es muy importante también ser abierto con la gente joven, eso nos da la proyección. Muchas veces los más “viejos” nos anclamos, eso no debe ser así. A los jóvenes hay que abrirles las puertas”, concluye.

## Respuesta Quiz

Levadura en proceso de multigemación de *Paracoccidioides brasiliensis*, hongo dimórfico endémico de Centro y Sudamérica.

Se adquiere por vía respiratoria y desde el pulmón se disemina vía hematógena a otros parénquimas, especialmente en inmunosuprimidos.

En inmunocompetentes presenta dos formas de presentación clínica, una aguda diseminada que se denomina forma juvenil y otra crónica que es la más frecuente, que concuerda con el caso descrito.

El diagnóstico suele retrasarse si no se plantea una etiología fúngica en lesiones crónicas orales, cutáneas o pulmonares. Puede confundirse con otras micosis endémicas o tuberculosis. El tratamiento suele ser exitoso con itraconazol.



# Normas Editoriales

## CONTACTO CIENTIFICO

### I. PREPARACION DE UN ARTICULO

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

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

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

#### Página del título

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

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

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

agencia financiante, a quiénes).

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

#### Resumen o Abstract

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

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

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

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

#### Texto

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

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

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

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

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

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

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

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

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

--Los símbolos genéticos aprobados, descripciones y equivalencias pueden encontrarse en

**[www.genenames.org](http://www.genenames.org)**.

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

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

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

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

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

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

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

## Agradecimientos

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

## Referencias

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

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

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

--Ejemplos.

Revistas (Impresas)

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

Revistas (Online)

2. Duchin JS. Can preparedness for biologic terrorism save us from pertussis? Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158(2):106-107. Available at

**<http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/158/2/106>**.

Accessed June 1, 2004.

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

Capítulos

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

Libros

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

Web

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

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

### Tablas

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

--Usar letras minúsculas superíndice (a-z) para las notas al pie de la tabla.

--No enviar tablas como imágenes.

### Figuras

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

figura, permisos y cita apropiada.

--Usar símbolos superíndice (\*, #, †) para las notas al pie de la figura.

--Para microfotografías, especificar tinción y magnificación original.

--Para cualquier figura con un paciente reconocible, debe contar con el consentimiento del paciente.

--Las figuras obtenidas de una fuente sin derechos de autor requieren permiso de la fuente de publicación, o bien ocultar facciones que permitan su reconocimiento.

### Permisos

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

## II. Secciones y Contenidos

Sección	Abstract	N° palabras	Ref.	Figuras y tablas
Alerta	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Buenas Prácticas Clínicas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Casos Clínicos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Campañas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Controversias	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Cursos y Congresos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Editorial	-----			
Ética Médica	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Estado del Arte	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Farmacología	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Guías y Protocolos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Investigación	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Lectura Crítica	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Links - Videos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Medicina Traslacional	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Noticias	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Perlas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Publicaciones CAS-UDD 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. Revisión 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.

