

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. Fernando Cádiz

Dr. Stefan Danilla

Dr. Mario Fernández

QF. Alicia González

Dr. Jerónimo Graf

Dra. Eleonora Horvath

Dra. Yalda Lucero

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

- 102** **Editorial**
Dr. Masami Yamamoto
-
- 104** **Terapia hormonal en la post menopausia a la luz de los resultados de grandes estudios**
Dr. Marco Levancini / Dr. Mauricio Villarroel / Dr. Manuel Parra
-
- 110** **Manejo prenatal de fetos con hernia diafragmática congénita aislada**
Drs. Julio Jiménez / Masami Yamamoto / Jorge Torres / Guillermo Gorreia Daniel Pedraza / Julio Astudillo / Jan Deprest
-
- 115** **Donación de órganos: ¿por qué habría que donar?**
Gonzalo Hormazabal / Monserrat Rius
-
- 119** **Alergia a la ropa e indumentaria**
Dra. Ana María Agar
-
- 122** **Enfermedad de Crohn, evaluación con Enterografía por Resonancia Magnética**
Dr. Cristian Sakamoto / Dr. Pablo Soffia / Dr. Fernando González
-
- 126** **Estadísticas para el clínico**
Dr. Masami Yamamoto
-
- 129** **Revisión Cochrane**
Jefferson T / Jones M / Doshi P / Del Mar C / Hama R / Thompson M Spencer E / Onakpoya I / Mahtani K / Nunan D / Howick J / Heneghan C
-
- 134** **Noticias**
-
- 135** **Quiz**
Dr. Roque Sáenz
-
- 136** **Perfil profesional**
Dr. Ricardo Ronco M., nuevo decano Facultad de Medicina CAS-UDD
-
- 140** **Normas Editoriales**

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



Editorial

Autoría en artículos médicos

Dr. Masami Yamamoto C.
Editor Jefe
Contacto Científico

Contacto: myamamoto@alemana.cl

Ser autor confiere créditos y contribuye a la formación del currículum de los médicos. Esto tiene importancia académica, social y, sin lugar a dudas, económica para el profesional y la institución. Autoría implica también el compromiso de las personas mencionadas con el trabajo publicado, incluyendo la originalidad de los datos, la redacción de las conclusiones y la originalidad de la información. El Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, en inglés International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), muestra en su sitio las principales definiciones de la autoría, las cuales son compartidas por la mayoría de las prestigiosas revistas médicas del mundo.

En su sitio se realizan recomendaciones para los autores de modo que puedan entender quiénes deben ser incluidos, quienes no y cuál es la participación esperada de los coautores. Estas definiciones son muy importantes, pues en una institución, es habitual que existan investigadores con interés de engrosar su lista de artículos.

Se considera que una persona califica para ser autor de un artículo, cuando se cumplen los cuatro siguientes criterios.

1. Contribución sustancial a la concepción, diseño, adquisición de datos, análisis o interpretación de los datos.
2. Participación en la redacción del borrador o revisión crítica del contenido.
3. Aprobación de la versión final que sería publicada y capacidad de demostrar que todos los datos y análisis son veraces.
4. Estar disponible para revisar los datos y conclusiones del artículo.

Además de estos criterios, es recomendable que el autor y sus coautores sepan en que ha participado cada uno de los demás. Esto significa que el trabajo en equipo es demostrable al final de la publicación en la revista. Este punto no es formalmente declarado, sin embargo los editores pueden consultar personalmente su participación y la de los otros coautores, en una investigación posterior. El listado de autores debe incluir a todas las personas que hayan cumplido estos cuatro criterios sin excluir a ninguno, y no debe haber autores con un cumplimiento parcial de estos criterios. Cuando se trata de un cumplimiento parcial, las personas pueden ser incluidas en el listado de agradecimientos.

Los posibles coautores deben estar comprometidos desde el inicio con la investigación de modo que su participación sea efectivamente sustancial. Existe experiencia de casos en que investigadores han reclamado a la editorial su no inclusión en el listado autores. En estos casos, el editor jefe ha solicitado a los autores y a la institución una investigación por separado, en que cada autor debe declarar su participación. Para evitar estos conflictos, algunas revistas han solicitado esta aclaración desde el momento en que el artículo es enviado.

El autor principal o primero, es quien ha redactado y ha llevado adelante la investigación. El autor correspondiente es en cambio el profesor responsable último de la investigación y puede que no sea necesariamente la persona que ha ejecutado la redacción principal y la obtención de datos. Las revistas solicitan individualizar al autor correspondiente al momento del envío. Sus responsabilidades son conocer los procesos de revisión, entender el alcance de los resultados de la publicación, reconocer los requisitos administrativos de las revistas, entender el proceso de aprobación ética y en particular del artículo, conocer los procesos de registros clínicos y reconocer los potenciales conflictos de interés. Es responsabilidad compartida entre el autor principal y el correspondiente, que el artículo tenga una integridad en

cuanto a datos de calidad científica y justificación ética de la publicación. Finalmente, el autor correspondiente debe estar disponible durante el proceso de revisión para responder preguntas editoriales, en forma paralela a las que se le puedan realizar al autor principal.

Los estudios que son realizados por múltiples autores, como los multicéntricos, deben definir antes de su inicio los coautores de la publicación, de modo que no se presenten conflictos posteriores.

Actividades que no son consideradas suficientes para autoría son, entre otras, la adquisición del financiamiento del estudio, supervisión general de un grupo de investigación, personas que hayan participado administrativamente en la realización del estudio, asistencia en la escritura como lenguaje técnico, redacción, prueba de errores o traducción. Los colaboradores que no justifican ser autores pueden ser mencionados individualmente en el listado de agradecimientos.

Como vemos, la conformación de un listado de autores implica una importante responsabilidad, la cual no debe ser olvidada al momento de realizar una publicación.

Artículo de revisión

Terapia hormonal en la post menopausia a la luz de los resultados de grandes estudios

Dr. Marco Levancini
Dr. Mauricio Villarroel
Dr. Manuel Parra

Unidad de Endocrinología Ginecológica y Climaterio
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: mlevancini@alemana.cl

Introducción

La última década se ha caracterizado por un análisis profundo de los riesgos y beneficios de la terapia hormonal (TH) en la menopausia, especialmente con respecto al riesgo cardiovascular. Este artículo de revisión considera las recientes publicaciones de la Sociedad de Endocrinología, la Sociedad Norteamericana de Menopausia y la Sociedad Internacional de Menopausia, y se basa principalmente en el Consenso Global al que asistieron las sociedades científicas más importantes del mundo que se relacionan con el área de la menopausia y la terapia hormonal (Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, Federación de Asia y el Pacífico de Menopausia, Sociedad de Endocrinología, Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia, Sociedad Internacional de Menopausia, Fundación Internacional de Osteoporosis y Sociedad Norteamericana de Menopausia) que firmaron conjuntamente el documento ⁽¹⁻⁵⁾.

Principios generales

El término TH se utiliza generalmente para referirse a todas las terapias basadas en estrógenos, ya sea vía oral o transdérmica, progestágenos, terapias combinadas, tanto secuenciales como continuos, y tibolona.

La terapia sistémica con dosis estándar se refiere a la administración de 2 mg de 17β estradiol por vía oral o dosis equivalentes de otras preparaciones estrogénicas (Tabla 1). Dosis menores a la estándar, que actualmente tienen un uso cada vez mayor, se clasifican en bajas o ultra-bajas, y su indicación se define según las necesidades clínicas y la edad del paciente.

La TH no se debe recomendar en ausencia de una indicación clara (Tabla 2) y debe ser individualizada de acuerdo a los síntomas y la necesidad de prevención, la historia médica y condiciones clínicas, preferencias y expectativas de las mujeres, con excepción de quienes presentan contraindicaciones (Tabla 3).

La relación riesgo / beneficio es más favorable en mujeres sintomáticas que inician la terapia hormonal bajo la edad de 60 años y/o no más de 10 años desde la llegada de la menopausia. De hecho, la presencia de síntomas menopáusicos también está relacionada con un mayor riesgo de condiciones endocrino-metabólicas, de manera que esto condiciona un perfil de uso clínico más individualizado y racional. Por lo tanto, la menopausia per se, no es una indicación de la TH.

Tabla 1. Clasificación de dosis utilizadas en la terapia hormonal en menopausia

DOSIS	Estradiol oral (mg)	Estrógenos conjugados (mg)	Estradiol transdérmico (mcg)	Tibolona (mg)
Estándar	2	0.625	50	2.5
Baja	1	0.45	25	1.25
Ultra-Baja	0.5	0.30	12.5	-----

Tabla 2.

Indicaciones de la terapia hormonal de la menopausia
• Síntomas vasomotores
• Síndrome genitourinario de la menopausia
• Dolores músculo articulares
• Modificaciones del ritmo sueño-vigilia
• Trastornos del ánimo
• Alteraciones de la sexualidad
• Prevención de la osteoporosis y de las fracturas osteoporóticas
• Prevención de atrofia <ul style="list-style-type: none"> • epitelial • cutánea • tejido conectivo • discos intervertebrales

La TH incluye una amplia gama de productos y vías de administración, con beneficios y riesgos potenciales que pueden ser muy diferentes. Estudios clínicos observacionales demuestran que la terapia transdérmica no parece causar aumento del tromboembolismo venoso o de accidentes cerebrovasculares isquémicos, incluso en individuos con factores de riesgo ^(6,7). La información que se otorga al paciente debe explicar en términos sencillos los riesgos y beneficios para una decisión compartida e informada ⁽⁴⁾. Las mujeres que están usando TH deben someterse a un control clínico al menos una vez al año, y la decisión de continuar o interrumpir debe ser a discreción de la mujer y a una evaluación objetiva de riesgos y beneficios. No hay razones para colocar limitaciones obligatorias de la duración del tratamiento ⁽⁴⁾.

Tabla 3.

Contraindicaciones de la terapia hormonal de la menopausia
• Sangrado uterino de causa no precisada
• Cáncer de mama
• Cáncer endometrial
• Enfermedad coronaria y cerebrovascular
• Trombo embolismo venoso
• Patología hepática severa

Menopausia precoz: Las mujeres que presentan una menopausia espontánea o iatrogénica antes de los 45 años, e incluso más, antes de los 40, poseen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de osteoporosis ⁽¹⁻⁵⁾. Estas mujeres se pueden beneficiar con la TH, como también con anticonceptivos orales, por lo menos hasta la edad en que ocurre comúnmente la menopausia fisiológica ⁽⁵⁾.

Dosis y combinaciones: La dosis recomendada a utilizar debiera ser la mínima que sea capaz de lograr los efectos deseados, comenzando con dosis bajas y luego modificarlas según la respuesta clínica del paciente. De hecho, se ha demostrado ampliamente que dosis más bajas de las estándar son capaces de mantener una buena eficacia sobre los síntomas climatéricos en la mayoría de las mujeres ⁽⁸⁻¹²⁾. Para dosis bajas y ultra-bajas, no existe evidencia clínica sobre la prevención de fracturas osteoporóticas. Sin embargo, los datos de estudios controlados muestran un beneficio sobre la densidad mineral ósea y el recambio óseo, con efectos comparables a las dosis estándar ⁽¹³⁻¹⁸⁾.

En mujeres con útero, la terapia de estrógenos debe combinarse con una progestina para prevenir la hiperplasia y cáncer endometrial ⁽¹⁻⁵⁾. El esquema combinado continuo parece ser más seguro que la administración secuencial respecto a la protección del endometrio ⁽¹⁾. El uso de un dispositivo intrauterino medicado con progestágeno es una opción racional para la protección endometrial, aunque en la actualidad no existen estudios adecuados que nos otorguen un nivel de evidencia sólida. A su vez, las mujeres que se han sometido a una histerectomía podrían ser tratadas con terapia de estrógenos sin oposición progestínica ⁽¹⁻⁵⁾.

Las preparaciones de estrógenos vaginales para el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia no requieren la asociación de una progestina, dado que las dosis utilizadas y / o el tipo de estrógeno administrado (ej. Promestrieno y Estriol) no son capaces de estimular una proliferación del endometrio ⁽¹⁻⁵⁾.

Andrógenos: El reemplazo de andrógenos debe reservarse para las mujeres con síntomas clínicos de insuficiencia androgénica, como mujeres ooforectomizadas o con insuficiencia suprarrenal. Ensayos clínicos aleatorios han demostrado efectos positivos sobre la administración de testosterona en dosis bajas, en particular sobre la calidad de vida y la función sexual. Además, existe evidencia que demuestra que la tibolona también posee beneficios sobre la respuesta sexual ⁽¹⁻⁵⁾.

Beneficios de la terapia hormonal

Sintomatología Climatérica: La TH es el tratamiento de elección y la más eficaz para los síntomas vasomotores y el Síndrome Genitourinario de la menopausia ⁽¹⁻⁵⁾. Otras molestias relacionadas con la menopausia, como el dolor articular y muscular, la inestabilidad emocional, los trastornos del sueño y la disfunción sexual (incluyendo disminución de la libido) pueden mejorar con la TH. La terapia vaginal con estrógenos a dosis bajas es el tratamiento de elección para los síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia. Como se ha señalado anteriormente, no se han observado riesgos sistémicos con dosis bajas de estrógenos solo administrados localmente.

Osteoporosis postmenopáusica: La TH es eficaz para controlar el recambio óseo y prevenir la pérdi-

da ósea asociada a la menopausia, reduciendo la incidencia de las fracturas osteoporóticas, incluyendo fracturas vertebrales y de cadera. Está indicada para la prevención de la osteoporosis en pacientes con menopausia temprana y mujeres posmenopáusicas entre 50 y 60 años con riesgo de fractura ⁽¹⁻⁵⁾. El abandono de la TH y la reducción de su indicación a potenciales nuevas usuarias en los últimos 10 años, se ha asociado con un aumento significativo en el número de fracturas de cadera registradas en los Estados Unidos ^(19,20). Las dosis bajas y ultra-bajas pueden mantener los efectos positivos sobre el recambio óseo y la densidad mineral ósea ⁽¹³⁻¹⁷⁾. Sin embargo, no existen datos disponibles en la literatura sobre la prevención de fracturas con dosis bajas. La única excepción es la tibolona, para la cual se dispone de datos que demuestran una reducción de fracturas en las mujeres tratadas con una dosis reducida a la mitad de la habitual ⁽¹⁸⁾.

La decisión de continuar la TH después de la edad de 60 años, sólo para la prevención de fracturas osteoporóticas, debe contemplar los posibles efectos a largo plazo de los diversos tipos y dosis de TH en comparación con otras opciones terapéuticas con efectividad comprobada ⁽⁴⁾. Además, no se recomienda iniciar TH en mujeres con más de 60 años con el único propósito de prevenir fracturas osteoporóticas ⁽⁴⁾.

Patología cardiovascular: La selección de las pacientes y el momento de inicio de la TH son esenciales en la determinación de las acciones de las hormonas sobre el sistema cardiovascular y aparentemente podrían explicar los resultados conflictivos publicados en la literatura sobre el beneficio de la TH en el sistema cardiovascular ⁽¹⁻⁵⁾. La TH reduce el riesgo de diabetes y tiene efectos positivos sobre otros factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular tales como el perfil lipídico, la presión arterial, la distribución de grasa corporal y el síndrome metabólico ⁽¹⁻⁵⁾. La mayoría de los estudios, tanto observacionales como aleatorios, destacan los beneficios potenciales de la TH para reducir el riesgo de enfermedad coronaria, la mortalidad secundaria a enfermedades cardiovasculares y mortalidad global, si se inicia en mujeres con síntomas climatéricos y sin enfermedad cardiovascular demostrada, por debajo de los 60 años o dentro de 10 años desde la menopausia, concepto conocido como la "ventana de oportunidad" ⁽¹⁻⁵⁾.

Cuando se inicia TH en mujeres mayores de 65 años o con enfermedad cardiovascular preexistente, puede resultar en un mayor riesgo cardiovascular ⁽¹⁻⁵⁾. La decisión de continuar la TH más allá de los 60 años debe ser el resultado de un análisis global de riesgos y beneficios, entonces el ajuste de la dosis y vía de administración es importante. La dosis debería ser reducida proporcionalmente con la edad pasando progresivamente de dosis estándar en el periodo perimenopáusicas a dosis menores a medida que avanza la edad de la mujer. Además, para compensar el efecto de la edad sobre el riesgo de trombosis, después de 65 años sería apropiado dar prioridad a la administración TH transdérmica.

La terapia con estrógenos solos parece tener un efecto más favorable con respecto a la TH combinada sobre el sistema cardiovascular. La progesterona natural o algunas progestinas, como la drospirenona con propiedades antimineralcorticoidales, pueden tener beneficios adicionales en el perfil cardiovascular respecto a otros progestágenos sintéticos. Sin embargo, actualmente no se considera indicar la TH con el único propósito de prevenir la enfermedad cardiovascular ⁽¹⁻⁵⁾.

Otros beneficios: La TH tiene efectos positivos sobre la piel, el tejido conectivo, el cartílago, los discos intervertebrales y la Osteoartritis ⁽²¹⁻²⁸⁾. La TH reduce el riesgo de cáncer colorrectal, con una reducción de cerca de 6 eventos por 10.000 mujeres / año ⁽¹⁻⁵⁾. Estudios observacionales muestran que la TH en mujeres jóvenes con menopausia quirúrgica, puede tener beneficios sobre los trastornos cognitivos y se asocia con un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer. Los ensayos aleatorios en mujeres postmenopáusicas de edad más avanzada no han confirmado estos datos ⁽¹⁻⁵⁾.

Potenciales efectos colaterales de la terapia hormonal

Cáncer de mama: El grado de asociación entre el cáncer de mama y el uso de hormonas después de la menopausia es controvertido. El riesgo atribuible a la TH es definitivamente bajo ⁽¹⁻⁵⁾. En mujeres que usan productos combinados de estrógeno y progestina, el riesgo fue de aproximadamente 8 casos extra por 10.000 mujeres / año. La administración de estrógenos conjugados solos en mujeres con histerectomía por 7

a 15 años no aumenta el riesgo de cáncer de mama (7 casos menos por 10.000 mujeres / año) ⁽¹⁻⁵⁾. Estudios observacionales europeos sugieren que la administración de estradiol en combinación con progesterona micronizada o dihidroprogesterona no parece estar asociada con un mayor riesgo de cáncer de mama, como es el caso con otras progestinas sintéticas ⁽¹⁻⁵⁾. Existe evidencia que muestra que la tibolona no aumentaría el riesgo de cáncer de mama al menos con cinco años de uso ^(1, 18,29). Una mayor densidad mamaria basal antes del inicio de la TH, se correlaciona con un mayor riesgo de cáncer de mama. El uso de TH combinada se asocia con un aumento de la densidad mamaria basal, sin embargo no se ha podido establecer si el aumento del riesgo de cáncer de mama es mediado por este fenómeno y por ende, actualmente no es una contraindicación formal para el uso de TH. Por otra parte, el uso de estrógenos solos y de tibolona no se asocia a un aumento de la densidad mamaria. El riesgo de cáncer de mama disminuye rápidamente después de la interrupción de la TH y cinco años después de la interrupción del tratamiento, el riesgo no es superior a la de las mujeres que nunca han usado hormonas ^(1, 29).

El antecedente de cáncer de mama es una contraindicación para la TH, como también el uso de estrógenos locales vía vaginal ⁽¹⁻⁵⁾. No existen datos de seguridad sobre el uso de fitoestrógenos en mujeres con cáncer de mama. Por lo tanto, estas preparaciones tanto vía sistémica como local, deben ser consideradas como contraindicadas en mujeres con antecedente de cáncer de mama ⁽¹⁻⁵⁾.

Cáncer de endometrio: La terapia sistémica con estrógenos induce una estimulación dosis-dependiente del endometrio, con un mayor riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio, mientras que la TH combinada continúa y la tibolona reducen el riesgo de cáncer de endometrio ⁽¹⁻⁵⁾. Las terapias secuenciales conducen a un ligero pero significativo incremento en el riesgo después de 3-5 años de uso. Los nuevos esquemas de terapia a bajas dosis producen menor estimulación endometrial y menor frecuencia de sangrado uterino ⁽¹⁻⁵⁾. Los dispositivos intrauterinos medicados con progestinas pueden tener ventajas sobre la protección del endometrio. El antecedente de cáncer endometrial sigue siendo una contraindicación para TH. No existen

datos de seguridad sobre el uso de fitoestrógenos en mujeres con cáncer de endometrio. Por lo tanto, estas preparaciones tanto vía sistémica o locales están contraindicados en mujeres con cáncer de endometrio ⁽¹⁻⁵⁾.

Tromboembolismo Venoso (TEV): El riesgo de TEV durante el uso de TH se correlaciona con la edad (es mínimo hasta los 60 años), el índice de masa corporal y en particular, es mayor en los primeros 6-12 meses de la TH ⁽¹⁻⁵⁾. Los estudios observacionales han demostrado en repetidas ocasiones que la terapia con estrógenos transdérmicos parece eliminar el riesgo tromboembólico asociado con la terapia oral. El impacto del riesgo tromboembólico puede estar influenciado además por el tipo de progestina (1-6). La tibolona no parece aumentar el riesgo de trombosis venosa ^(1, 28,29).

El riesgo de accidente cerebrovascular (AVE) se correlaciona también con la edad. El riesgo de AVE isquémico es del orden de 1,5 casos adicionales/1000 mujeres al año, lo que, por definición, es un evento raro. Sin embargo, este riesgo no se ve aumentado en el grupo de mujeres normotensas entre los 50 y 59 años ⁽¹⁻⁵⁾. La TH aumenta significativamente el riesgo de AVE si se inicia después de los 60 años. Estudios observacionales han demostrado que la terapia con estrógenos transdérmicos parece eliminar el riesgo de AVE asociado con la terapia oral ⁽¹⁻⁷⁾. Los datos obtenidos con terapia oral a dosis bajas de estrógenos son alentadores. El estudio de trombofilia como prueba de tamizaje no está indicado antes de la administración de la terapia, pero puede ser útil sobre la base de la historia personal y familiar de la mujer.

Conclusiones

La TH debe prescribirse a mujeres sintomáticas, en ausencia de contraindicaciones y debería iniciarse tempranamente (menores de 60 años o antes de 10 años desde la menopausia) para optimizar la relación riesgo / beneficio.

Las nuevas preparaciones orales de baja dosis conservan los beneficios sobre los síntomas vasomotores y la osteoporosis, mientras que se reducen los efectos secundarios y los potenciales riesgos.

Los nuevos progestágenos como drospirenona, pueden minimizar efectos secundarios, utilizando sus propiedades anti-androgénicas y anti-mineralcorticoidales.

Otros síntomas, como las alteraciones del sueño, inestabilidad emocional, trastornos de la concentración y cambios de la función sexual pueden mejorar con la TH, sin embargo actualmente no existe evidencia sólida que soporte el uso como una indicación primaria. La decisión de usar o no TH es una situación compleja en el cuidado de la salud de las mujeres. Su uso debe formar parte de una estrategia global que incluye cambios de estilos de vida que tienen relación con la dieta, el ejercicio, suprimir el consumo de tabaco y alcohol. Además requiere de una discusión detallada acerca de riesgos y beneficios según las características personales de cada mujer.

Si el uso de hormonas es indicado y aceptado por la paciente, la TH debe ser personalizada de acuerdo a la edad, el tipo de menopausia y tiempo transcurrido desde la última menstruación, impacto de sus síntomas en la calidad de vida, y antecedentes personales y familiares de cada mujer.

Referencias

1. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Executive summary: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (Suppl 1): s1 – 66.
2. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19:257–71.
3. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203-4.
4. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, Davis RS, Gompel AA, Henderson VW, Langer R, Lobo RA, Plu-Bureau G and Sturdee DW, on behalf of the International Menopause Society. **Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health.** *Climacteric* 2013; 16:316–37.
5. Shifren JL, Gass ML. NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. *Menopause* 2104; 21(10): 1038-62.
6. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2008; 336: 1227 – 31.
7. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral

- hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *Br Med J* 2010; 340: 2519.
8. Notelovitz M, Lenihan JP, Mc Dermott M, et al. Initial 17 beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstetrics & Gynecology* 2000; 95(5):726-31.
 9. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Effects of low-dose, continuous combined estradiol and noretisterone acetate on menopausal quality of life in early postmenopausal women. *Maturitas* 2003 Feb 25; 44 (2):157-63.
 10. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Effects of low-dose, continuous combined hormone replacement therapy on sleep in symptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2005; 14; 50(2):91-7.
 11. Archer DF, Schmelter T, Schaefer M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21(3):227-35.
 12. Gambacciani M, Rosano G, Cappagli B, et al. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. *Climacteric* 2011; 14(1):18-24.
 13. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, et al. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287:2668-76.
 14. Lees B, Stevenson JC. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 β and dydrogesterone. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 251-58.
 15. Recker RR, Davies KM, Heaney RP. Bone saving effects of low dose continuous estrogen/progestin with calcium and vitamin D in elderly women: a randomized, controlled trial. *Ann Int med* 1999; 130:897-906.
 16. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 443-51.
 17. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, et al. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008 (59); 1:2-6.
 18. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2008; 359:697-708.
 19. Gambacciani M, Ciaponi M, Genazzani AR. The HRT misuse and osteoporosis epidemic: a possible future scenario. *Climacteric* 2007; 10:273-275.
 20. Karim R, Dell RM, Greene DF, et al. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011; 18(11):1172-77.
 21. Brincat M, Moniz CF, Studd JW, et al. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br Med J* 1983; 287, 1337-38.
 22. Muscat Baron Y, Brincat M, Galea R, et al. Intervertebral disc height in treated and untreated overweight postmenopausal women. *Human Reproduction* 2005; (20):3566-70.
 23. Gambacciani M, Pepe A, Cappagli B, et al. The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal reduction in intervertebral disk height. *Climacteric* 2007; 10(4):298-305.
 24. Sniekers YH, Weinans H, van Osch GJ, et al. Oestrogen is important for maintenance of cartilage and subchondral bone in a murine model of knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R182.
 25. de Klerk BM, Schiphof D, Groeneveld FP, et al. Limited evidence for a protective effect of unopposed oestrogen therapy for osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Feb;48(2):104-12.
 26. Tankó LB, Karsdal MA, Christiansen C. The clinical potential of estrogen for the prevention of osteoarthritis: what is known and what needs to be done? *Women's Health (Lond Engl)*. 2005 Jul;1(1):125-32.
 27. Parazzini F. Menopausal status, hormone replacement therapy use and risk of self-reported physician-diagnosed osteoarthritis in women attending menopause clinics in Italy. *Maturitas* 2003; 46:207-12.
 28. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, et al. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the women's health initiative. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3194-204.
 29. Archer DF, Hendrix S, Ferenczy A, et al; THEBES Study Group. Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2007; 88(4):866-78.

Artículo de revisión

Manejo prenatal de fetos con hernia diafragmática congénita aislada

Drs. Julio Jiménez^{1,2}, Masami Yamamoto¹, Jorge Torres¹, Guillermo Gorreia¹, Daniel Pedraza¹, Julio Astudillo¹, Jan Deprest²

¹Clínica Alemana Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

²Departamento de Desarrollo y Regeneración, KU Leuven, Bélgica

Contacto: juliojimenez@gmail.com

Resumen

La hernia congénita diafragmática (HDC) lleva al ascenso de vísceras al tórax, compitiendo por espacio con los pulmones en desarrollo. Al nacimiento, la hipoplasia pulmonar se asocia a insuficiencia respiratoria e hipertensión pulmonar persistente que es letal en 30% pacientes. Cuando la HDC no se asocia a otras anomalías estructurales, la sobrevida puede ser pronosticada con medidas antenatales del tamaño del pulmón y de la herniación del hígado. Microarrays cromosómicos y secuenciado exómico han contribuido a entender los factores genéticos asociados a HDC aislada. Para estimular el desarrollo pulmonar se realiza una intervención prenatal percutánea ocluyendo la tráquea fetal mediante fetoscopia (FETO) bajo anestesia local, estando en curso un estudio multicéntrico sobre esta intervención en hipoplasia pulmonar severa y moderada (www.totaltrial.eu). Pese a la disponibilidad de esta intervención, la búsqueda de intervenciones prenatales menos invasivas y más potentes debe continuar.

Abstract

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) may be isolated or associated with other structural anomalies, the latter with poor prognosis. The defect allows viscera to herniate through the defect into the chest, competing for space with the developing lungs. At birth, pulmonary hypoplasia leads to respiratory insufficiency and

persistent pulmonary hypertension that is lethal in up to 30% of patients. When isolated, survival chances can be predicted by antenatal measurement of lung size and liver herniation. Chromosomal microarrays and exome sequencing contribute to understanding genetic factors underlying isolated CDH. Prenatal intervention aims at stimulating lung development, clinically achieved by percutaneous fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO) under local anesthesia. The Tracheal Occlusion to Accelerate Lung Growth Trial (www.totaltrial.eu) is an international randomized trial investigating the role of fetal therapy for severe and moderate pulmonary hypoplasia. Despite an apparent increase in survival following FETO, the search for lesser invasive and more potent prenatal interventions must continue.

Introducción

La prevalencia de hernia diafragmática congénita (HDC) es de 1-4 por cada 10.000 nacimientos, asociada a muerte fetal en un 2% de los casos ⁽¹⁾, por lo que en Chile se deberían presentar entre 25-100 casos anuales. El defecto en el diafragma puede ser postero-lateral (Bochdalek 95% de las HDC) o anterior (Morgani), siendo el lado izquierdo del diafragma afectado en el 85% de los casos, el derecho en 13% y bilateral en un 2%. La HDC se clasifica en aislada, sindrómica o asociada a otras anomalías, en estos dos últimos casos de pronóstico muy desfavorable. En su forma

aislada, la HDC se asocia a dos problemas neonatales: el defecto anatómico en el diafragma y la hipoplasia pulmonar, siendo letal hasta en un 30% de los casos. Esta última es resultado de la alteración del desarrollo pulmonar desde el periodo embrionario, y a medida que el embarazo avanza, las vísceras abdominales se hernian hacia el tórax, compitiendo por el espacio en el tórax con los pulmones en crecimiento, llevando al desarrollo alterado de los pulmones, presentando menos ramas de la vía aérea, tamaño disminuido, remodelación y constricción de los vasos pulmonares ⁽²⁾.

Al nacimiento, luego que el neonato es estabilizado, el defecto en el diafragma es corregido quirúrgicamente en forma primaria o con ayuda de un parche ⁽³⁾. Los sobrevivientes del periodo neonatal pueden presentar patologías crónicas, principalmente enfermedad pulmonar crónica, hipertensión pulmonar, reflujo gastroesofágico, problemas alimenticios y deformidad torácica ⁽⁴⁾.

Mediante el cribado ultrasonográfico realizado durante el segundo trimestre del embarazo un 60% de los casos son diagnosticados, requiriendo confirmación y categorización en centros especializados. Luego de esto las familias son aconsejadas por un equipo multidisciplinario con experiencia en el manejo perinatal. Exámenes complementarios, como resonancia nuclear magnética (RNM) y estudios genéticos son realizados comúnmente, teniendo como objetivo el pronóstico individualizado, para permitir a los padres decidir entre manejo expectante o una intervención fetal.

Estudio prenatal de la severidad de la HDC

Una vez descartadas anomalías asociadas, el ultrasonido prenatal es utilizado para establecer la severidad de la hipoplasia pulmonar ⁽⁵⁾. Mediante este, se mide el tamaño del pulmón y se identifica la posición del hígado, siendo ambos predictores de supervivencia. El tamaño pulmonar es el factor más importante en la supervivencia neonatal en casos aislados, siendo actualmente el mejor método para cuantificarlo el índice pulmón cabeza (lung-to-head ratio; LHR) ⁽⁶⁾, que consiste en la medición ultrasonográfica del contorno del pulmón contralateral al defecto en una imagen transversal 2D a nivel de las cuatro cámaras cardíacas, relacionándolo con el tamaño de la cabeza fetal y corrigiéndolo con el tamaño esperado según edad gestacional a la que se hace la medición, expresándose

en porcentaje de lo esperado para esa edad gestacional (observado esperado; O/E LHR; calculadora disponible en www.totaltrial.eu). La posición del hígado sobre o bajo el diafragma se establece usualmente mediante ultrasonido y puede cuantificarse con RNM. Otros factores que pueden afectar la supervivencia han sido revisados recientemente por Claus et al. ⁽⁷⁾.

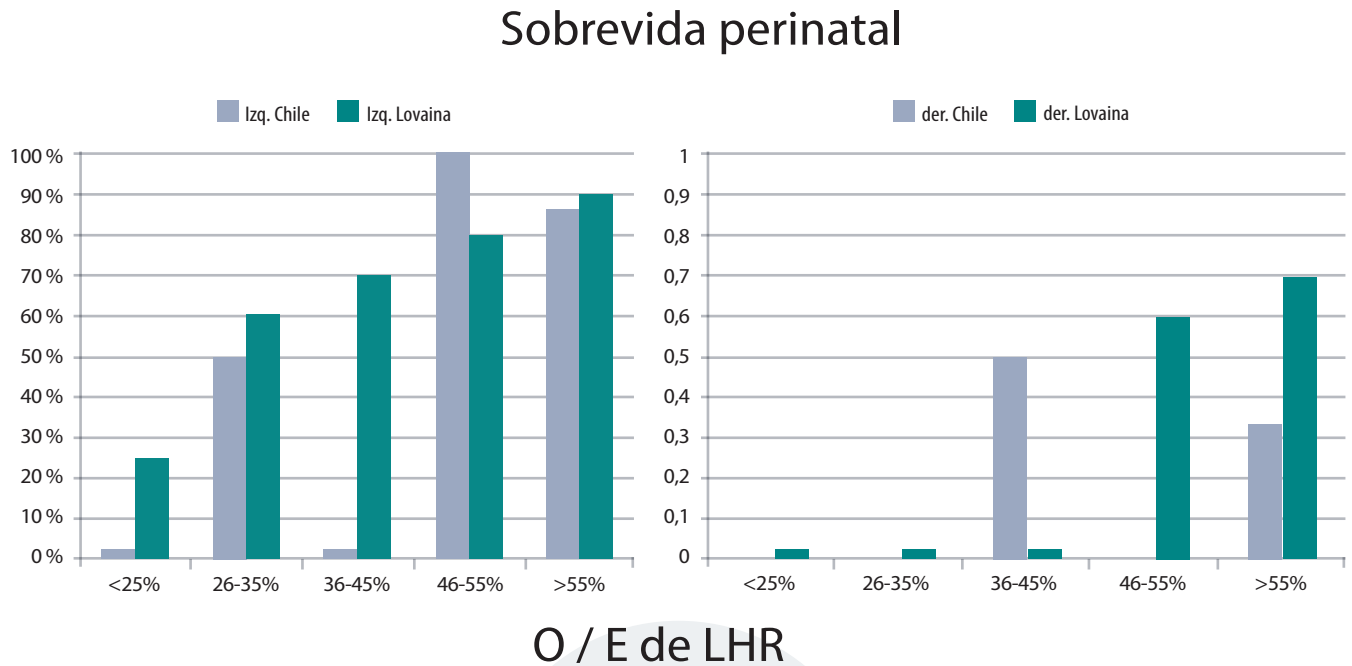
En Chile se ha realizado un estudio colaborativo de pronóstico de vida postnatal. Un problema fundamental es definir en la vida fetal, cuáles requerirán un tratamiento prenatal, un manejo postnatal estándar o un complejo manejo con alta frecuencia o ECMO. Desde el año 2009, las imágenes torácicas de casos con hernia diafragmática han sido evaluadas en conjunto por el equipo de la Universidad de Lovaina, para revisar la calidad de la imagen y corroborar el índice O/E. Esto se realizó en 39 casos de hernias diafragmáticas congénitas, encontrándose una capacidad de predicción similar. La Figura 1 muestra las supervivencias según O/E de LHR para hernias izquierdas y derechas, en comparación con las series históricas de Lovaina, Bélgica ⁽⁸⁾.

Terapia fetal

La habilidad de identificar fetos con pronóstico adverso ha propiciado la búsqueda de intervenciones para evitar la muerte neonatal. Al ser un problema del desarrollo pulmonar, el tratamiento ideal de la HDC es prenatal, siendo la única terapia clínicamente aplicada la oclusión traqueal endoluminal fetoscópica (fetal endoluminal tracheal occlusion; FETO) mediante el posicionamiento de un balón en la tráquea fetal, que evita la salida del líquido pulmonar lo que lleva a un aumento del estiramiento pulmonar y a la aceleración del crecimiento de este. Actualmente esta intervención se realiza con anestesia local para la madre y analgesia e inmovilización para el feto. Mediante un fetoscopia de 3.3mm se accede a la cavidad uterina y tráquea fetal y se posiciona un balón de látex bajo las cuerdas vocales, ocluyendo así la tráquea.

En el reporte de 210 casos consecutivos de HDC severa, se realizó esta intervención a las 26-28 semanas de embarazo y en moderados, a las 30-32 semanas. La complicación más frecuente fue el parto prematuro, como consecuencia de la rotura prematura de membranas, que ocurre dentro de tres semanas de realizado el pro-

Figura 1. Sobrevida perinatal



cedimiento en un 16.7%, requiriendo hospitalización, profilaxis antibiótica y vigilancia de signos de infección. La duración promedio del embarazo en casos tratados prenatalmente fue de 35.3 semanas, siendo uno de cada tres partos antes de las 34 semanas⁽⁹⁾. La reversión de la oclusión traqueal se realiza idealmente *in útero* a las 34 semanas por fetoscopia o punción guiada por ultrasonido. En caso de presentarse el parto antes de esta fecha o de imposibilidad técnica para la remoción percutánea del balón, se realiza la extracción de este al momento del parto, manteniendo al feto en la circulación placentaria durante la duración del procedimiento. En raros casos se debe retirar el balón mediante laringoscopia postnatal. En situaciones de emergencia, por proximidad del parto, el retiro del balón no debe ser subestimado, ya que un equipo no preparado o sin experiencia puede producir daño traqueal o ser incapaz de retirar el balón a tiempo, llevando a la muerte neonatal⁽¹⁰⁾. Es por esto que en centros en los que se practica esta intervención, se requiere instrumentos adecuados y personal entrenado disponible 24/7 para una eventual emergencia. Es también importante que la paciente sea capaz de acceder a este centro dentro de un tiempo razonable en caso de presentar síntomas de parto prematuro.

En cuanto a los resultados de la terapia fetal, al ser comparado con casos históricos, FETO aumenta la sobrevida

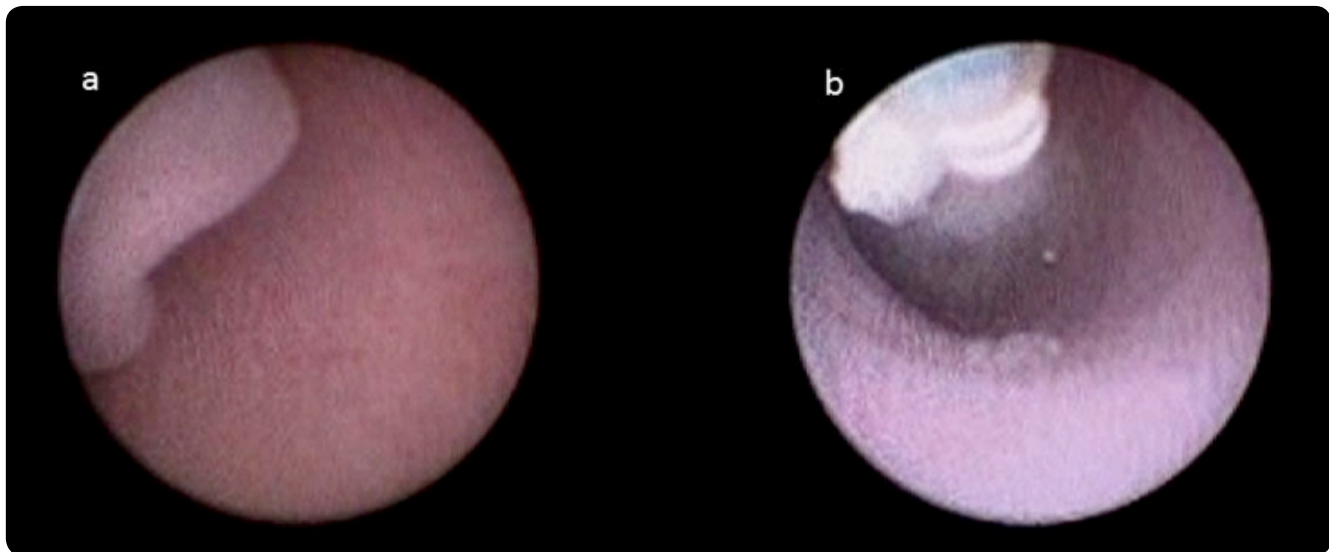
en casos severos de HDC izquierda de 24.1% a 49.1% ($p < 0.001$)⁽¹¹⁾, siendo el mejor predictor de sobrevida el O/E LHR previo al procedimiento y la edad gestacional al nacimiento (OR 1.49 $p = 0.019$ y 1.024 $p = 0.007$ respectivamente). En casos severos de HDC derecha FETO aumenta la sobrevida de 0 a 35%. La morbilidad neonatal a corto plazo de casos severos también mejora luego de tratamiento intrauterino al ser comparado con casos de la misma severidad, siendo aún menor en casos en que el balón se retira >24 horas antes del nacimiento⁽¹²⁾. La experiencia clínica ha mostrado que la presencia del balón dentro de la tráquea lleva a efectos secundarios leves en pocos casos, pudiendo presentarse traqueomegalia transitoria no relacionada con morbilidad⁽¹³⁾. En un estudio randomizado previo, Harrison et al. no demostró beneficios de la terapia fetal⁽¹⁴⁾, pero la instrumentación utilizada era de mayor diámetro a los utilizados actualmente. Otro problema fundamental del estudio fue que el criterio de inclusión fue LHR de 1,4, demasiado elevado, por lo que el grupo control (no intervención prenatal, manejo postnatal habitual), tuvo una sobrevida de 77%, y en consecuencia, el grupo tratamiento (oclusión traqueal fetal, cirugía prenatal), no pudo ser mejor.

En Clínica Alemana de Santiago, se ha realizado la oclusión traqueal fetal en dos casos, con índice O/E de LHR bajo 25%. Los casos fueron tratados con la autorización

del comité de ética, con instalación a las 26 semanas y retiro a las 34 semanas, en forma exitosa. Ambos casos nacieron de 35 y 34 semanas respectivamente. El manejo postnatal de ambos casos fue complejo, sin lograr la

sobrevida neonatal debido a severa hipoplasia pulmonar. La experiencia de estos casos ha permitido consolidar la capacidad de entregar esta terapia en nuestro país.

Figura 2. Imagen fetoscópica de la laringe fetal de 26 semanas, y el balón en la traquea fetal, al momento de la instalación.



Actualmente se encuentra en curso un estudio aleatorio multicéntrico (TOTAL trial; NCT00763737) para casos severos en que se realiza FETO entre las semanas 27 y 30 y retira el balón a la semana 34, más tardíamente que lo realizado anteriormente, con el objetivo de evitar desencadenar el parto antes de las 32 semanas de gestación por estar asociado a peor pronóstico. También se está llevando a cabo un estudio aleatorio randomizado en HDC moderada (NCT00763737). Para ambos estudios se implementó un manejo neonatal estandarizado⁽¹⁵⁾ bajo consenso de los centros europeos participantes. Posterior al nacimiento, más del 70% de los neonatos requerirá un parche para lograr el cierre del diafragma, estando esto en directa relación con el tamaño del defecto. La necesidad de utilizar un parche en la cirugía postnatal se ha relacionado con morbilidad, complicaciones y necesidad de nuevas cirugías para remplazo del parche o complicaciones como reflujo gastro-esofágico o adherencias^(16,17).

Perspectivas futuras en terapias no quirúrgicas

Los resultados clínicos con el manejo quirúrgico prenatal actual aún están lejos de alcanzar los valores de supervivencia deseados, sin estar exentos de complicaciones relacionadas al procedimiento. Dadas la complejidad y

dificultad técnica y las demandas logísticas de la cirugía fetal, esta no se considera como un procedimiento universalmente aplicable o disponible, siendo escasos los centros capaces de realizar FETO y la remoción del balón. Es por esto que técnicas menos o no invasivas, con mayor efectividad el crecimiento pulmonar deben ser exploradas. Terapias farmacológicas o celulares son atractivas al no ser invasivas, siendo la terapia transplacentaria la más atractiva. Estudios en animales con HDC han demostrado potenciales efectos de terapia administrada a la madre con el fin de tratar al feto. Ácido retinoico ha demostrado aumentar el crecimiento pulmonar en ratas nitrofen con HDC e hipoplasia pulmonar⁽¹⁷⁾. Otros medicamentos, como sildenafil prenatal han demostrado ser eficaces en modelos animales de HDC, siendo utilizados actualmente en neonatos para hipertensión pulmonar, por lo que su valor traslacional es muy alto⁽¹⁹⁾.

El uso de células madre también ha sido un foco de atención en la búsqueda de terapias que puedan acelerar el crecimiento pulmonar, existiendo varias potenciales líneas celulares candidatas para esta terapia, como también en ingeniería de tejidos para la creación de un parche para el diafragma^(20,21).

Referencias

1. Kotecha S, Barbato A, Bush A, et al. Congenital diaphragmatic hernia. *The European respiratory journal*. 2012 Apr;39(4):820-9.
2. Kinsella JP, Ivy DD, Abman SH. Pulmonary vasodilator therapy in congenital diaphragmatic hernia: acute, late, and chronic pulmonary hypertension. *Seminars in perinatology*. 2005 Apr;29(2):123-8.
3. Gasior AC, St Peter SD. A review of patch options in the repair of congenital diaphragm defects. *Pediatric surgery international*. 2012 Apr;28(4):327-33.
4. Lally KP, Engle W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):627-32.
5. Benachi A, Cordier AG, Cannie M, et al. Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2014 Dec;19(6):331-7.
6. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, et al. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1996 Jan;31(1):148-51; discussion 51-2.
7. Claus F, Sandaite I, DeKoninck P, et al. Prenatal anatomical imaging in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Fetal diagnosis and therapy*. 2011;29(1):88-100.
8. Yamamoto, Jimenez, Astudillo, et al. Congenital diaphragmatic Hernia Survival Prediction in Chile. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2014; 44 (Suppl. 1): 181–369.
9. 9. Jani JC, Nicolaidis KH, Gratacos E, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009 Sep;34(3):304-10.
10. Wegrzyn P, Weigl W, Szymusik I, et al. Premature labor after fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: post-procedure management problems. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010 Jul;36(1):124-5.
11. Jani J, Nicolaidis KH, Keller RL, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007 Jul;30(1):67-71.
12. Done E, Gratacos E, Nicolaidis KH, et al. Predictors of neonatal morbidity in fetuses with severe isolated congenital diaphragmatic hernia undergoing fetoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013 Jul;42(1):77-83.
13. Breyssem L, Debeer A, Claus F, et al. Cross-sectional study of tracheomegaly in children after fetal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. *Radiology*. 2010 Oct;257(1):226-32.
14. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *The New England journal of medicine*. 2003 Nov 13;349(20):1916-24.
15. Reiss I, Schaible T, van den Hout L, et al. Standardized post-natal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology*. 2010;98(4):354-64.
16. Lally KP, Lally PA, Lasky RE, et al. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2007 Sep;120(3):e651-7.
17. Verbelen T, Lerut T, Coosemans W, et al. Antireflux surgery after congenital diaphragmatic hernia repair: a plea for a tailored approach. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2013 Aug;44(2):263-7; discussion 8.
18. Montedonico S, Nakazawa N, Puri P. Retinoic acid rescues lung hypoplasia in nitrofen-induced hypoplastic foetal rat lung explants. *Pediatric surgery international*. 2006 Jan;22(1):2-8.
19. Luong C, Rey-Perra J, Vadivel A, et al. Antenatal sildenafil treatment attenuates pulmonary hypertension in experimental congenital diaphragmatic hernia. *Circulation*. 2011 May 17;123(19):2120-31.
20. Deprest J, Gucciardo L, Eastwood P, et al. Medical and regenerative solutions for congenital diaphragmatic hernia: a perinatal perspective. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 2014 Jun;24(3):270-7.
21. Fauza DO, Marler JJ, Koka R, et al. Fetal tissue engineering: diaphragmatic replacement. *J Pediatr Surg*. 2001 Jan;36(1):146-51.

Artículo de revisión

Donación de órganos: ¿por qué habría que donar?

Gonzalo Hormazabal
Kinesiólogo Magister Bioética
miembro Comité de Ética Asistencial
Clínica Alemana de Temuco

Montserrat Rius
Enfermera coordinadora de trasplantes
miembro Comité de Ética Asistencial
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: mrius@alemana.cl

Introducción

El trasplante de órganos es uno de los temas que permite un abordaje bioético desde muchas perspectivas, ya que moviliza las diversas teorías bioéticas y la participación a diferentes niveles: personal, profesional e institucional u organizativo, teniendo como eje articulador un elemento valórico importante que es la base donde se sustenta en gran medida el proceso de relación clínica, **la confianza**.

El presente documento tiene por objetivo ayudar a la reflexión sobre el trasplante de **órganos sólidos de donante cadáver**. Debemos recordar que sin donantes no existe el trasplante de órganos y en nuestro país actualmente se donan los órganos de un familiar directo al que se representa y/o subroga.

Antecedentes generales

El complejo escenario europeo posterior a la segunda guerra mundial fue la antesala para los primeros avances en materia de trasplante de órganos, teniendo la bioética y el trasplante de órganos un origen común y evolución paralela dada la confluencia de factores científico – tecnológicos, históricos y sociales profundamente imbricados ⁽¹⁾.

Si bien los trasplantes se sustentan en la progresiva evolución de la técnica quirúrgica, la anestesia y los cuidados críticos como articuladores de su factibilidad, no fue sino hasta el control inmunitario del rechazo donde se encontró la verdadera posibilidad de inflexión en la evolución clínica, encontrándose solución en la década de los 80` con la introducción de la ciclosporina. Esto permitió al trasplante de órganos consolidarse como una terapia segura, de resultados previsibles y de creciente calidad ⁽¹⁾. Actualmente es una realidad en el mundo siendo un recurso terapéutico probadamente útil y confiable que ha salvado miles de vidas, mostrando una relación costo – beneficio muy favorable cuando se compara con otras modalidades terapéuticas para fallas orgánicas terminales ⁽²⁾.

Los países han debido proporcionar un marco ordenado, ético y aceptable para la adquisición y trasplante de células, tejidos y órganos humanos con fines terapéuticos, tanto para promover la donación de órganos, favorecer la realización de estos, evitar el tráfico de influencias y contar con mecanismos de prevención del comercio de órganos ⁽³⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), considerando estas variables, ha determinado principios rectores para que sean considerados en las diferentes legislaciones en el mundo: **autonomía, gratuidad, confidencialidad** entre donante y receptor, acceso equitativo de la población al sistema de trasplantes y transparencia del sistema para la selección y asignación de órganos, son las principales inclusiones. Consagra el espíritu altruista y desinteresado de la donación y ratifica la prohibición de comercio de órganos⁽³⁾. Se prevé además que la donación entre vivos solamente se realice en los casos en los que haya un vínculo genético, legal o emocional entre donador y receptor.

Evolución de la ley en Chile

La primera ley nacional relacionada con donación y trasplante de órganos fue promulgada el año 1983, incluyendo el concepto de muerte encefálica y la autorización de la extracción de órganos para trasplante entre otras indicaciones.

La definición y certificación de la muerte encefálica, quedó ratificada el 13 de agosto de 1995 mediante un fallo del Tribunal Constitucional, el cual estableció que la muerte encefálica "constituye la muerte real, definitiva, unívoca e inequívoca del ser humano".

En Chile, en el año 1990 se crea la Corporación Nacional de Fomento del Trasplante (CNFT) como una entidad privada, sin fines de lucro, cuyo objetivo es organizar y promover la donación y asignación de órganos para el trasplante de órganos sólidos y de tejidos de nuestro país. Desde 1995 es reconocida oficialmente por el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) implementándose un sistema de financiamiento continuo otorgado por el Fondo Nacional de Salud (FONASA).

En agosto de 1996 se modifica esta ley, que agrega algunas precisiones respecto a quienes pueden autorizar la donación de órganos de un individuo fallecido y la elaboración de un reglamento complementario que define normas técnicas desde el punto de vista médico.

La necesidad de mejorar y alcanzar estándares internacionales en términos de número de donantes efectivos de acuerdo al tamaño de la población chilena y de profesionalizar los procesos, motivan su traspaso al

MINSAL, iniciando oficialmente su labor a mediados de 2010, año en que se creó la Coordinadora Nacional de Trasplante, dependiente de la subsecretaría de redes asistenciales⁽⁴⁾.

Debido al número insuficiente de donantes, y de casos puntuales muy mediatizados, los legisladores decidieron efectuar una nueva modificación legal: la Ley nº 20.413, que incluye el concepto de donante presunto de la siguiente forma: *"Toda persona mayor de dieciocho años, será considerada, por el solo ministerio de la Ley, donante de sus órganos una vez fallecida, a menos que en vida haya manifestado su intención o voluntad de no serlo en alguna de las formas establecidas..."*. Esta renuncia podrá manifestarse ante el Servicio de Registro Civil e Identificación, al obtener o renovar la cédula de identidad o la licencia de conducir.

A partir de junio del 2013 la Ley vigente es la 20.673, la que en relación a la persona donante de órganos establece que: *"Toda persona mayor de dieciocho años será considerada, por el solo ministerio de la ley, como donante de sus órganos una vez fallecida, a menos que hasta antes del momento en que se decida la extracción del órgano, se presente una documentación fidedigna, otorgada ante notario público, en la que conste que el donante en vida manifestó su voluntad de no serlo"*. El notario deberá remitir dicha información al Servicio de Registro Civil e Identificación para efectos del Registro Nacional de No Donantes, según lo establezca el reglamento respectivo.

Resulta interesante de revisar los fundamentos contenidos en la moción que modifica la Ley 20.413 a la Ley 20.673, en que se expresa que la modificación realizada buscaba permitir y facilitar la donación de órganos, pero la tasa nacional de donantes permanece sin mayores cambios. Como argumento se postula el desconocimiento que tiene la población de la ley vigente y la imposibilidad que la persona pueda adoptar una resolución certera e informada dada la rapidez con que debe dar una respuesta a la autoridad administrativa que lo consulta.

No obstante, es siempre la familia quien en definitiva autoriza la donación de los órganos y la expresión en vida de una persona que exprese su voluntad de ser

o no donante (expresada en cualquier documento) se transforma en un antecedente para que la familia autorice o no la extracción de los órganos.

Es importante considerar que la Ley Chilena respeta el principio bioético de justicia. Este principio hace referencia a la justicia social y la correcta distribución de los recursos en salud. En primer lugar garantiza el tema económico, al disponer que la donación sólo puede realizarse a título gratuito, los gastos son propios para el sistema de salud del receptor. Este acto hace respetar el concepto de "donación" y el altruismo que ello implica.

Por otra parte la ley establece la creación de un sistema que garantice una coordinación nacional de trasplantes, así como responsabiliza al Instituto de Salud Pública de la creación de un registro de potenciales receptores de órganos, determinando las prioridades para su recepción. Considera el tema de la donación un acto transparente que no está sujeto a discriminación de tipo social, económico o cultural, sino que se atañe estrictamente a criterios médicos⁽⁵⁾.

Sin duda que las diferentes iniciativas legislativas pueden seguir cambiando, agregando o quitando elementos que apunten a aumentar la tasa de donantes, pero dichas iniciativas tienen el alto riesgo de resultar estériles si no están asociadas a un esfuerzo mancomunado de los diferentes actores sociales e instituciones a forzar un diálogo abierto, plural y cívico en relación a esta materia, dando a conocer el rol de las instituciones participantes, los procesos que se llevan a cabo, de modo tal que disminuyan las dudas y suspicacias respecto a estas materias.

Diálogo y fundamento valórico

La consolidación de valores que define la política de trasplantes se resuelve por la vía de la práctica dialógica, sólo que ejercida desde un nivel macro estructural y en tanto elección comunitaria. Por ende esta opción social requiere de una amplia discusión pública, la misma que permitirá profundizar la necesaria instancia deliberativa a nivel personal⁽²⁾.

Ser donante es una cuestión de máximos morales, es decir, es asumir un compromiso moral que va más allá

de lo convenido, de lo legal (etapa de desarrollo moral convencional según Colbert), no puede ser exigible a la población, solo lo determina la calidad moral de la persona. Por tanto, se encienden luces de alerta cuando se pretende que "por el ministerio de la Ley" una persona sea donante de órganos. La cuestión va más allá del instrumento que tiene por objeto aumentar la tasa de donación (por cierto una buena intención), más bien tiene que ver con la verdadera motivación valórica que tendría la persona de hacer cumplir este deseo en coherencia con su visión personal sobre la calidad de vida e ideal de vida buena y que se manifiesta finalmente como expresión personal, autónoma y madura: ser donante.

Lo que se plantea con la donación de órganos y en definitiva la justificación moral de ser donante se relaciona directamente con un valor intrínseco, algo que es valioso en si mismo, no permutable ni intercambiable, de modo que si desapareciera habremos perdido algo muy importante, la vida humana.

Se requiere por tanto, un mirada altruista de la donación y no contractualista. Esto último implica transacción comercial de un producto pasando de la donación a la venta, dado que la vida humana tiene valor por si misma y no el valor de una parte del cuerpo a transar.

Por tanto, cuando alguien no accede a donar puede ser que como sociedad no hayamos realizado una adecuada pedagogía social. El ser donante o requerir un trasplante son dos caras de una misma moneda y en la medida en que las personas perciban que el sistema es justo y transparente se logrará considerar este tema como un deber de dar al otro la posibilidad de vivir, así como también yo la tendré, si la requiero en un futuro.

Si pensamos en que el órgano tiene sentido en la medida que se encuentre en un cuerpo que es viable, ¿que sucede cuando nos encontramos frente a hechos y evidencias clínicas irrefutables de que el resto del cuerpo no funciona, y que ese órgano puede dar vida a otros? Pues bien, en general estos son los contextos donde las familias y equipos sanitarios se encuentran, haciéndose necesario abrir espacios de diálogos y comunicación, espacios no exentos de emoción, aprehensión y duda.

Por una parte los avances científico-tecnológicos nos han ayudado enormemente a poder resolver problemas que parecían sin solución. Sin embargo, en la misma medida nos fuimos dando cuenta que todas las decisiones y acciones emprendidas necesariamente tienen consecuencias, lo que nos hace pensar en cuán responsables somos los seres humanos al momento de ponderarlas. Por lo tanto, es de suma importancia considerar estas cuestiones porque son ellas las que permitirían legitimar la propia definición de seres humanos. En otras palabras, el dar razón fundada de nuestros actos nos legitima como personas.

En el contexto mundial actual debemos tener presentes ciertos aspectos. Primero la realidad es multidimensional, es un tejido interrelacionado e interactivo que exige una aproximación contextual, interdisciplinaria y abierta. Segundo, no existen interpretaciones unívocas, ni verdades absolutas, más bien la realidad es compleja y abre el terreno de la incertidumbre constituyendo un conocimiento intranquilizador, pero más dinámico, más creativo, más vivo. La complejidad no admite el pensamiento único y en el terreno de los valores es aún más evidente. En relación a este punto Ortega y Gasset escribe: "Las ideas se tienen, en las creencias se está". Es decir, las convicciones son creencias que constituyen el suelo firme de nuestras opciones y valores por eso se confunden con la realidad misma, sirviendo como supuestos tácitos presuntamente evidentes e incuestionables.

Immanuel Kant plantea que el hombre está "condenado a ser libre". Es decir, el ser humano tiene la capacidad de elegir entre las opciones existentes, esta dimensión de libertad siempre le obliga a optar y justificar su elección (condición de ser humano) e incluso abstenerse e inhibirse de decidir por alguna de las posibilidades resulta ser una opción en sí misma y por tanto un acto ineludible.

En este sentido y en relación a la donación de órganos es necesario asumir el compromiso con la acción de cara al mundo y a la humanidad, sabiendo que la

paralización temerosa ante los riesgos puede ser tan dañina como la ceguera optimista que se lance sin cautela,⁽⁶⁾ ya que el papel del ser humano no es el de un ser pasivo sino el de un agente activo que utiliza su capacidad racional, para tomar decisiones. Porque si es obvio que está obligado a evitar el mal y el daño, también lo es que tiene la obligación moral de igual fuerza respecto a la construcción de un mundo mejor. Somos los seres humanos los que realizamos acciones morales, acciones con sentido.

Los pilares para la organización de un sistema de trasplantes son sus bases éticas y jurídicas, el sistema sanitario en el cual se encuentra y la política educativa específica que haya sido implementada⁽¹⁾. Como sociedad favorezcamos instancias de diálogo plural y cívico en relación a este y otros temas con evidente connotación valórica, ya que tenemos la responsabilidad de dar razón de nuestras decisiones a nosotros mismos y a las futuras generaciones

Referencias

1. Cluzet O. *Trasplante órganos sólidos: bases éticas de su estructuración*. En Beca J.P., Astete C. *Bioética Clínica*. Editorial Mediterráneo, Santiago, Chile 2012; 568-581.
2. Burdiles P. *Algunas definiciones éticas sobre los trasplantes de órganos sólidos* *Rev. Med. Clin. Las Condes* 2010; 21(2) 315 – 328.
3. *Organización Mundial de la Salud. Principios rectores de la OMS sobre trasplante de células, tejidos y órganos humanos*. Disponible en: <http://www.who.int/transplantation/TxGP%2008-sp.pdf>. Accesado 11.09.2015
4. Palacios JM. *Donación de órganos en Chile: evolución del marco legal e institucional*. *Revista Contacto Científico*, 20 años de trasplante de hígado, 2013; 3 (5):33-35.
5. Contreras LA. *Donación de órganos: Análisis Ético de la Situación Chilena*. *Rev. Medicina y Humanidades*. Vol. III N°1-2, 2011, Sección Bioética, p.76-86.
6. Feito L. *La responsabilidad como clave de la ética actual*. En: Beca JP, Astete C. *Bioética clínica*. Santiago de Chile, Ed. Mediterráneo, 2012. p. 50-61.

Artículo de revisión

Alergia a la ropa e indumentaria

Dra. Ana María Agar

Departamento Medicina Interna

Clinica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,

Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: aagar@alemana.cl

Resumen

La dermatitis de contacto puede ser irritativa (DCI) o alérgica (DCA). En esta última están involucrados mecanismos inmunológicos que producen una sensibilización a través de un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV (retardada). Esta DCA puede ser aguda y crónica y se manifiesta por lesiones cutáneas como eritema, eczema, pápulas y vesículas, entre otras.

Diversas sustancias químicas presentes en la ropa e indumentaria, como el calzado, pueden sensibilizar a los pacientes y producir una DCA, la cual se estudia y confirma a través de la historia clínica y el examen de Patch test que estudia una batería estándar de contactantes con el fin de identificar el agente causal.

Abstract

Contact dermatitis can be irritative or allergic. Immunological mechanisms are involved in the contact allergic dermatitis through a IV hypersensitivity type reaction. Clinical presentation can be acute or chronic with cutaneous lesions like erytema, eczema, papuls, vesicles, etc.

Different chemical substances present in clothes or shoes can sensitize patients and produce a contact allergic dermatitis, which can be diagnosed and confirmed

by clinical history and lab test like the Patch test with a standard contactants battery which allows the proper identification of the offending chemical product.

Introducción

Los textiles de la ropa están constituidos por fibras de distintos tipos como algodón, lino, lana, nylon o poliéster. La ropa en general no da problemas de alergia, sin embargo algunas personas padecen intolerancia sin ser esto una alergia propiamente.

En pacientes atópicos cuya piel es más seca, la piel se puede volver hiperreactiva en contacto con etiquetas de la ropa o el tejido les puede producir prurito, lo cual ocasiona el grataje. En este caso no se trata de alergia, sino de una intolerancia mecánica y se puede presentar en un grupo importante de niños.

1.- Qué es la dermatitis de contacto y cuáles son los mecanismos inmunológicos involucrados

La dermatitis de contacto (DC) es una condición inflamatoria cutánea aguda o crónica resultante del contacto de algunas sustancias químicas (que se denominan contactantes) con la piel.

Los dos mecanismos patogénicos básicos de la DC son la irritación y la hipersensibilidad de contacto (alergia) y se expresan clínicamente solo si su intensidad sobrepasa cierto umbral.

La irritación por contacto es una injuria epidérmica directa e inespecífica ocasionada por diversas sustancias y conduce a una dermatitis de contacto irritativa (DCI), los contactantes que la provocan se llaman irritantes de contacto.

Por otra parte la hipersensibilidad de contacto que produce una dermatitis de contacto alérgica (DCA) es un proceso inmunológico mediado por linfocitos T antígeno-específicos, con acción efectora en la piel.

Los antígenos causales son de bajo peso molecular y son denominados alérgenos o haptenos de contacto.

Fisiopatología de la DCA

La hipersensibilidad de contacto alérgica es una inflamación cutánea inducida por haptenos de contacto, mediada por linfocitos T efectora hapteno-específicos que residen en la piel. La hipersensibilidad de contacto es una de las cuatro formas de respuesta inmune cutánea de expresión retardada.

a) Fase aferente

Comprende los sucesos que ocurren entre un contacto de un alérgeno con la piel y la activación de linfocitos T vírgenes en los linfonodos regionales para generar linfocitos T antígeno-específicos. Por definición, cada nuevo contacto inicia una nueva fase aferente.

b) Fase de sensibilización o inducción

Comprende los sucesos que van desde el primer contacto con un hapteno (hasta entonces desconocido por el individuo) con la piel, hasta la generación de una respuesta inmune celular primaria efectora (sensibilización) a través de linfocitos T antígeno-específicos de memoria/efectores, tras el cual el siguiente contacto debería desencadenar una respuesta efectora.

c) Fase efectora (efectora)

Comprende los sucesos (en un individuo ya sensibilizado) desde la activación de los linfocitos T de memo-

ria/ efectora donde estén (linfonodos, sangre o tejidos) por el antígeno específico que nuevamente contacte con estos linfocitos hasta la producción del daño inducido por estos en el órgano blanco, la piel.

d) Fase de provocación o desencadenamiento

Constituye una respuesta inmune secundaria (requiere sensibilización previa). El resultado final es una actividad citotóxica de los linfocitos en la piel con un daño apoptótico de los queratinocitos.

2.- Cómo se manifiesta la DCA

La DCA tiene manifestaciones agudas o crónicas dependiendo del número de exposiciones, potencia del hapteno, su concentración, área de exposición y la irritación previa o simultánea.

Una DCA aguda suele ser gatillada por alérgenos potentes y se manifiesta 24-96 horas después de la estimulación por el alérgeno, con prurito usualmente intenso, eritema, edema subyacente variable, pápulas, papulovesículas o vesículas que pueden romperse y liberar un líquido seroso el cual, al formar costras, forma las llamadas costras melicericas.

En la DCA crónica la cual es causada por contactos repetidos con el alérgeno, se manifiesta como prurito y grataje crónicos, eritema sin vesículas, descamación y liquenificación (engrosamiento cutáneo).

3.- Sensibilizantes más comunes en ropa y calzado

Las sustancias más frecuentes de los textiles capaces de inducir eccema alérgico por contacto incluyen sustancias de bajo peso molecular empleadas en el apresto de la ropa, como el formaldehído y los componentes de colorantes como el usado para dar el tinte negro (Parafenilendiamina), que ocasiona reacciones cruzadas con el naranja, rojo y el color azul marino. Es posible que piezas metálicas que contienen sulfato de níquel se encuentren en la ropa (ej. broches, cierres, entre otros), y generen alergia al contacto con la piel.

Todas estas sustancias químicas son capaces de penetrar la superficie de la piel y dar lugar al desarrollo de una memoria inmunológica, que a través de células como los linfocitos T se activen siempre en contra de esa molécula para la cual han desarrollado memoria.

Facilitan la sensibilización de la piel la hiperhidrosis, erosiones y alteraciones del manto hidrolipídico.



Figura 1. Dermatitis de contacto alérgica a contactantes en zapatos.
Imagen gentileza Dra. Ximena Fajre.

4.-¿Cómo se estudian?

La DCA se estudia a través del test de parche (patch test), examen efectuado en el laboratorio de dermatología que utiliza una batería estándar de alérgenos (contactantes) que producen DCA con mayor frecuencia. Este examen permite identificar los contactantes que están provocando la dermatitis, con el fin de evitar su contacto con la piel.

5.-Manejo

Una vez diagnosticada la DCA e identificado el alérgeno, se procede a evitar el contacto con él y a tratar la dermatitis con corticoides tópicos de diferente potencia. Según la ubicación corporal y frecuencia del cuadro de DCA, también se utilizan en conjunto antihistamínicos.

6.-Dermatitis de contacto textil

La dermatitis de contacto textil es una alergia de contacto poco frecuente la cual produjo hace alrededor de 5 años una alerta social derivada del uso de un conservante denominado dimetil fumarato, el cual era utilizado para impregnar productos importados desde China. Esta sustancia ocasionaba una reacción alérgica grave, ya que el componente se presentaba en pequeñas bolsitas anti humedad utilizadas en zapatos y sofás. Esto llevó a la Unión Europea a prohibir su uso y ocasionó la retirada de miles de zapatos y muebles.



Figura 2. Imagen patch test.
Imagen gentileza Dra. Ximena Fajre.



Referencias

1. Reich HC, Werchow EM. Allergic contact dermatitis from formaldehyde textile resins. *Dermatitis*. 2010 Mar-Apr;21(2):65-76.
2. Matthys E, Zahir A, Ehrlich A. Shoe allergic contact dermatitis. *Dermatitis*. 2014 Jul-Aug;25(4):163-71.
3. Guarda R. Libro *Alergias; Guía Clínica 2a Edición*, Editorial Mediterráneo 2012, Capítulo 18: *Dermatitis de Contacto Alérgica*, 215-232.

Caso Radiológico

Enfermedad de Crohn, evaluación con Enterografía por Resonancia Magnética

Dr. Cristian Sakamoto
Residente de Radiología
Facultad de Medicina Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo

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

Dr. Fernando González
Radiólogo, Fellow de cuerpo
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: psoffia@alemana.cl

Presentación del caso

Paciente de sexo masculino de 22 años, con antecedentes de Enfermedad de Crohn (EC) de 6 años de evolución, en tratamiento con azatioprina a permanencia y corticoides intermitentes durante crisis. Presenta dolor abdominal intermitente y diarrea de frecuencia variable, al examen físico presenta una masa palpable en la fosa ilíaca derecha, sin baja de peso. Debido a los síntomas se solicita una Enterografía por Resonancia Magnética (ERM) para evaluar el tubo digestivo.

Dentro de los hallazgos se evidenció un extenso compromiso del íleon distal hasta la válvula ileo cecal, con engrosamiento parietal difuso, disminución del calibre luminal y pérdida del patrón vellositario habitual, con mayor impregnación de la pared (Figura 1). Además hay hiperemia de la vasa recta en el mesenterio que conforma el "signo de la peineta", asociado a linfonodos mesentéricos de aspecto reactivo (Figura 2).

Dado los hallazgos compatibles con enfermedad activa, se decide ajustar terapia y se hospitaliza para iniciar el uso de terapia biológica.

Discusión

La enfermedad de Crohn es una patología inflamatoria, de etiología desconocida, perteneciente al grupo de las enfermedades inflamatorias intestinales. Su evolución es variable y de carácter crónico. Afecta predominantemente a pacientes jóvenes entre la segunda y cuarta década de la vida ⁽¹⁾. Puede afectar cualquier segmento del tubo digestivo, comprometiéndose principalmente al intestino delgado y colon en un 80% de los casos ⁽²⁾. Sus principales síntomas son dolor abdominal, diarrea prolongada, fatiga, baja de peso y fiebre ⁽³⁾.

El compromiso intestinal se caracteriza por presentar erosiones, úlceras y formación de granulomas no caseificantes en la mucosa intestinal, los que progresan



Figura 1. Adquisición coronal de RM, secuencia ponderada en T2 con saturación grasa. Muestra extenso compromiso del íleon distal proximal a la válvula ileocecal, con engrosamiento parietal difuso, de hiperseñal en esta secuencia, disminución del calibre luminal y pérdida del patrón vellositario habitual (flechas amarillas).

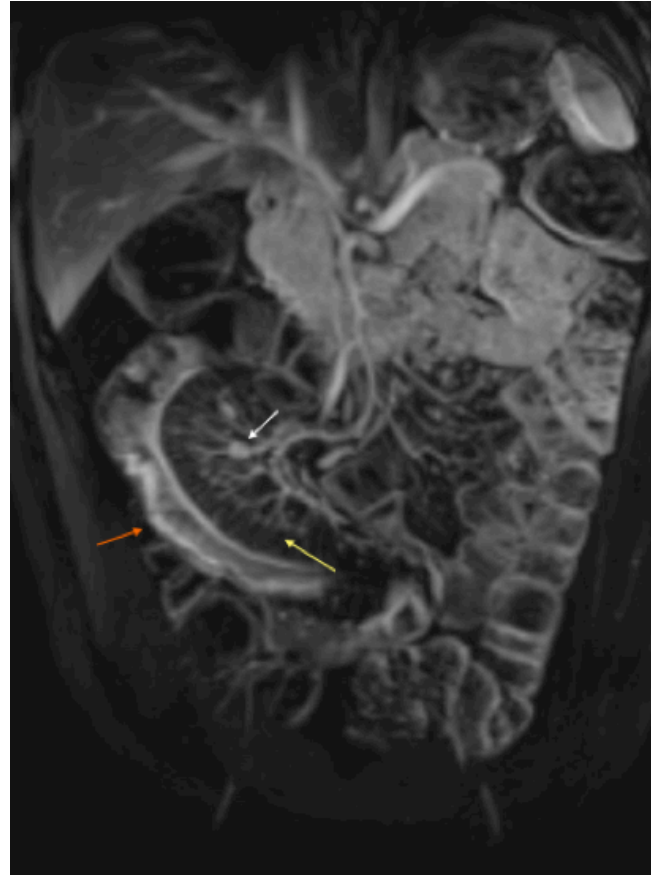


Figura 3. Adquisición coronal de RM, sustracción de secuencia ponderada en T1 con contraste. Se demuestra marcada impregnación parietal del íleon distal (flecha naranja), con hiperemia de la *vasa recta* en el mesenterio (flecha amarilla) que conforma el signo de la "peineta", asociado a linfonodos mesentéricos de aspecto reactivo (flecha blanca).

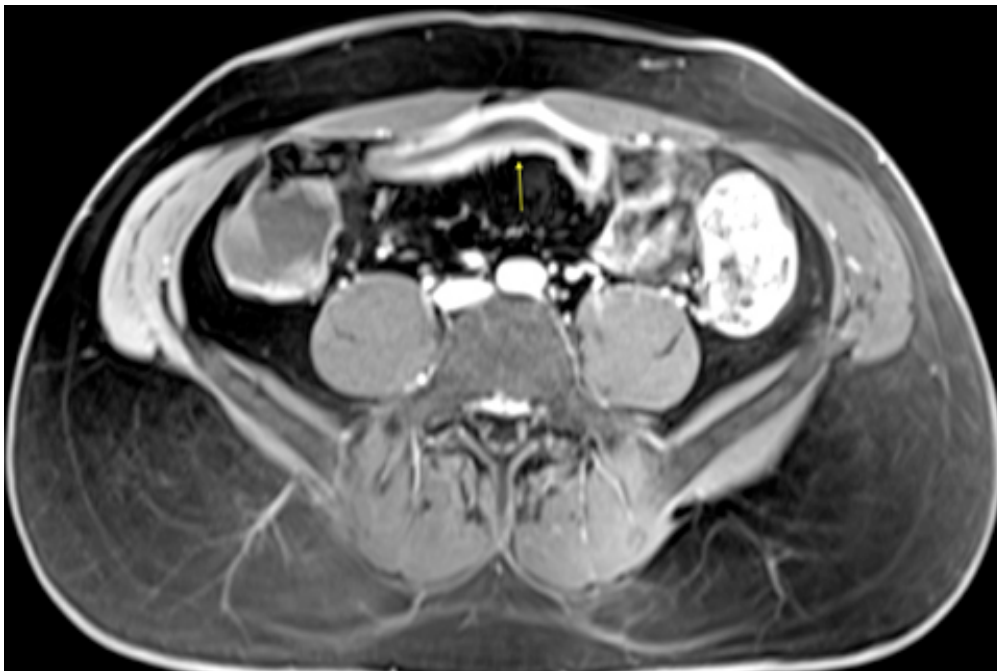


Figura 2. Adquisición axial de RM, secuencia ponderada en T1 con saturación grasa, con contraste paramagnético. Engrosamiento parietal difuso del íleon distal, con hiperemia y aumento de captación del medio de contraste.

en longitud y profundidad, llegando a formar úlceras transmurales. La distribución es segmentaria, separadas por áreas de intestino sano. Dentro de las complicaciones están la formación de trayectos sinusoidales, fístulas, abscesos perientéricos, infiltración adiposa de la pared intestinal, proliferación fibrosa del tejido adiposo mesentérico y cambios fibro-estenóticos de la pared intestinal, que pueden incluso provocar obstrucción intestinal ^(2, 4, 5).

Las técnicas imagenológicas clásicas para la evaluación intestinal son los estudios baritados con radioscopia simple y la enterografía por tomografía computada. Si bien esta última entrega una alta resolución espacial y temporal, aportando información fundamental en la evaluación del compromiso intestinal, extramural y de sus complicaciones, tiene la desventaja de utilizar radiación ionizante. Esto es aún más relevante en esta patología, ya que la mayoría de los pacientes debutan a edades tempranas de la vida, y requerirán múltiples estudios de imágenes (para la evaluación del control y complicaciones de la enfermedad) a lo largo de la evolución de la enfermedad ^(2, 4, 5).

La ERM es una técnica no invasiva, que no utiliza radiación ionizante, con una alta resolución de contraste y la capacidad de evaluar en forma dinámica el tubo digestivo, permitiendo una caracterización detallada de la distribución y actividad de la enfermedad. Permite evaluar complicaciones extramurales y segmentos pre estenóticos no visibles mediante colonoscopia. Dentro de las indicaciones se incluye recaída de la enfermedad, sospecha de enfermedad estenótica, complicaciones extraluminales, falla del tratamiento, planificación de resección quirúrgica y sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes jóvenes ^(2, 5).

Para la realización de este examen se requiere 8 horas de ayuno. Luego se administra contraste oral, que consiste en 1,5 - 2 lts de una solución osmótica que no se absorba en el lumen intestinal, como por ejemplo polietilenglicol. Se debe beber a intervalos regulares durante aproximadamente 40 minutos previos al examen, y así lograr distender las asas intestinales, permitiendo una mejor evaluación de las paredes.

La ERM es una excelente técnica para el diagnóstico y evaluación de la EC, con una alta sensibilidad y especificidad de 83 - 91% y 86 - 100% respectivamente, es capaz de distinguir si el engrosamiento parietal (de 5 a 10 mm) corresponde a edema parietal agudo o cambios fibróticos. La inflamación activa se manifiesta por edema parietal con hiperintensidad de señal en secuencias ponderadas en T2, hiperemia de la mucosa que se observa como una imagen en "diana", donde la capa interna corresponde a la mucosa hiperémica con impregnación intensa tras la administración del contraste endovenoso paramagnético, la capa intermedia de baja señal corresponde a la submucosa edematosa y la capa externa al realce de la muscular y serosa en secuencias T1. En algunos casos esta puede ser la única manifestación de enfermedad activa.

El compromiso mesentérico se manifiesta por dilatación y realce de la *vasa recta*, conformando el signo de la "peineta". Los cambios fibroproliferativos generan leve separación de asas intestinales y presentan hiperintensidad de señal en T2, secundario al edema mesentérico, hallazgo característico en EC ⁽⁴⁾.

Los cambios fibróticos crónicos se presentan típicamente con un asa fija, aperistáltica en secuencias dinámicas, de paredes engrosadas con hipointensidad de señal en secuencias T1 y T2, que presentan escaso realce con el contraste y no presenta edema del tejido adiposo mesentérico. En casos severos puede haber dilatación del segmento proximal ⁽⁴⁾.

Dentro de las complicaciones existen fístulas (en hasta un 30%), senos y abscesos secundarios a úlceras transmurales profundas. Esta técnica presenta una sensibilidad de 83% y una especificidad de 100% para el diagnóstico ^(2, 4, 5). Otras complicaciones que se deben descartar dirigidamente, son la presencia de linfoma y cáncer colorectal, este último es 4 a 20 veces más frecuente, manifestándose por engrosamiento parietal y estenosis refractaria a tratamiento médico ^(4, 5).

El tratamiento es principalmente médico, llegando a cirugía en casos severos o con complicaciones ⁽³⁾.

Referencias

1. Herraiz Hidalgo L, Alvarez Moreno E, Carrascoso Arranz J, et al. Entero-resonancia magnética: revisión de la técnica para el estudio de la enfermedad de Crohn. *Radiología*. 2011;53(5):421-433.
2. Tolan D, Greenhalgh R, Zealley IA, et al. "MR Enterographic Manifestations of Small Bowel Crohn Disease" *RadioGraphics* 2010; 30:367-384.
3. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults. *Up To Date* 04-2014.
4. Sinha R, Verma R, Verma S, et al. MR Enterography of Crohn Disease: Part 2, Imaging and Pathologic Findings. *AJR* 2011; 197:80-85.
5. Griffin N, Grant LA, Anderson S, et al. Small bowel MR enterography: problem solving in Crohn's disease. *Insights Imaging* 2012;3:251-263.



Estadísticas para el clínico

Variación interobservador, Test de Kappa

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

Contacto: myamamoto@alemana.cl

Abstracto

El test de Kappa se utiliza para demostrar si dos observadores, utilizando el mismo método, tienen concordancia. Se utiliza exclusivamente para observaciones cualitativas, es decir, aquellas que requieren que un observador califique una imagen o una condición. No se aplica para variables numéricas: en este caso debe utilizarse el método de Bland y Altman, o el test de correlación intraclass. Se explican sus fundamentos, la forma de calcularlo, sobre la base de ejemplos accesibles a ser utilizados por clínicos.

Introducción

Es frecuente que dos médicos deban pronunciarse sobre un diagnóstico o una cualidad. Típicamente, dos observadores evalúan una imagen radiológica y se habla de completa concordancia cuando en el 100% de los casos se obtiene el mismo diagnóstico. En caso que se trate de una ecografía, podemos analizar un ejemplo con el diagnóstico ecográfico de apendicitis. El test

de Kappa permite conocer en forma numérica, la concordancia entre dos observadores para una cualidad clínica de tipo categórica.

Porcentaje de concordancia

Una forma simple de evaluar si dos observadores realizan el mismo diagnóstico, es calcular el % de casos en que hay concordancia. Por ejemplo, en 100 pacientes que consultan por dolor abdominal en fosa ilíaca derecha, hubo 32 en que ambos ecografistas confirmaron el diagnóstico de apendicitis aguda, 58 en que ambos lo descartaron y en 10 pacientes los ecografistas difirieron en el diagnóstico. Esto resulta en que en 90/100 casos los observadores coincidieron en su informe, atendiendo que fue realizado en forma ciega uno del otro, entregando una concordancia de 90% entre ambos observadores. Parece una cifra tranquilizadora, para poder recomendar el examen como válido. Sin embargo, los siguientes dos ejemplos demostrarán lo insuficiente del método.

Tabla 1.

	Observador 1 Apendicitis +	Observador 1 Apendicitis -
Observador 2 Apendicitis +	32	6
Observador 2 Apendicitis -	4	58

Analicemos el mismo ejemplo previo, de médicos que realizan el diagnóstico de apendicitis en un servicio de urgencia. Consultaron 100 personas por dolor abdominal, en 32 se realizó el diagnóstico de apendicitis y en 68 se descartó. Vamos a suponer que se realiza un segundo examen en cada paciente, en que el resultado se obtiene al tirar una moneda al aire: con “cara” se adjudica normal, y con “sello” se adjudica apendicitis. Al lanzar la moneda 68 veces, para evaluar el resultado

del segundo observador, se obtuvo 35 “caras” o normales, y 33 “sellos” o apendicitis. Al lanzar la moneda 32 veces, se obtuvo 16 “caras” y 16 “sellos”.

Al evaluar la concordancia, entre el ecografista y el resultado de lanzar la moneda en lugar de un segundo ecografista, se observa que hubo una concordancia de 51% $(35+16/100)$ solo por el azar.

Tabla 2.

Ecografista A (observador real)	Ecografista B (cara o sello)		
	Normal	Apendicitis +	Total
Normal	35	33	68
Apendicitis +	16	16	32
Total	51	49	100

Analicemos ahora el mismo ejemplo previo pero, en cambio, vamos a suponer que se realiza un segundo examen en cada paciente y que el resultado fue siempre “apendicitis”.

Tabla 3.

Ecografista A (observador real)	Ecografista B (100% apendicitis)		
	Normal	Apendicitis +	Total
Normal	0	68	68
Apendicitis +	0	32	32
Total	0	100	100

Al evaluar la concordancia entre el primer ecografista y el resultado del segundo, que siempre diagnostica apendicitis, se observa que hubo una concordancia de 32% $(0+32/100)$.

Por último, analicemos ahora el mismo ejemplo previo, pero vamos a suponer que se realiza un segundo examen en cada paciente en que el resultado fue siempre “normal”, o negativo para apendicitis.

Tabla 4.

Ecografista A (observador real)	Ecografista B (0% apendicitis)		
	Normal	Apendicitis +	Total
Normal	68	0	68
Apendicitis +	32	0	32
Total	100	0	100

Al evaluar la concordancia entre el primer ecografista y el resultado del segundo ecografista que nunca diagnóstica apendicitis, se observa que hubo una concordancia de 68% (68+0/100).

La conclusión que podemos sacar, es que entre dos observadores la concordancia fue 51% cuando el segundo observador hacía el diagnóstico con una moneda, 32% cuando el segundo siempre hacía el diagnóstico, y llegaba a 68% cuando nunca lo hacía. Es decir, el % de concordancia expresado incluía los resultados similares por azar y nunca había 0% o 100%. Se convierte entonces en un mal indicador de lo que se quiere medir.

Es dentro de este contexto que se incorporó el test de Kappa. Su uso permite expresar un índice que evalúa cuánto mejor es la concordancia entre dos observadores, que el que resultaría solo por azar en que la variable es categórica (si-no, azul-rojo, etc).

$$Kappa = (Pc - Pa) / (1 - Pa)$$

Pc: proporción en que hay concordancia

Pa: proporción de concordancia por azar

Calculemos Kappa para este ejemplo entre dos ecografistas, A y B, que observaron las mismas 100 ecografías bajo la sospecha clínica de una apendicitis aguda.

Tabla 5.

Ecografista A (observador real)	Ecografista B (observador real)		
	Normal	Apendicitis +	Total
Normal	62	6	68
Apendicitis +	3	29	32
Total	65	35	100

$$(Normal\ EcoA / total) \times (Normal\ EcoB / total) = (68 / 100) \times (65 / 100) = 0,442$$

$$(apendicitis\ EcoA / total) \times (apendicitis\ EcoB / total) = (32 / 100) \times (35 / 100) = 0,112$$

$$La\ probabilidad\ de\ concordancia\ por\ azar\ es\ Pa: 0,442 + 0,112 = 0,554$$

Usando la fórmula mencionada anteriormente: $(0,91 - 0,554) / (1 - 0,554) = 0,798$

Es decir, test de Kappa de 0,798. ¿Pero significa un 79% de concordancia? No se mal interprete, es un indicador estadístico solamente. Este resultado debe interpretarse según la siguiente tabla.

Tabla 6.

Valor de Kappa	Interpretación
0.0 - 0.2 (0 - 20%)	Leve concordancia
0.21- 0.4 (21 -40%)	Escasa concordancia
0.41- 0.6 (41 - 60%)	Moderada concordancia
0.61- 0.8 (61 - 80%)	Buena concordancia
0.81- 1.0 (81 - 100%)	Excelente concordancia.

El valor de Kappa puede ser sometido a un chi-cuadrado, para confirmar si estadísticamente es significativo. A su vez, es factible calcular sus intervalos de confianza. Se puede consultar el calculador online <http://vasarstats.net/kappa.html> de la Universidad de Vassar.

Referencias

Cohen, Jacob (1960). A coefficient of agreement for nominal scales". *Educational and Psychological Measurement* 20 (1): 37-46.

Artículo de revisión

REVISION COCHRANE

Inhibidores de neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la influenza en adultos y niños sanos



Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C, Hama R, Thompson M, Spencer E, Onakpoya I, Mahntani K, Nunan D, Howick J, Heneghan C. Inhibidores de neuraminidasa para la prevención y el tratamiento de la gripe en adultos y niños sanos. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 4. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965

Clínica Alemana de Santiago es un Centro Cochrane adjunto.

Resumen

Antecedentes

Los organismos de salud pública acopian y recomiendan los inhibidores de neuraminidasa (IN) para tratar y prevenir la influenza estacional y pandémica. Estos fármacos se utilizan clínicamente en todo el mundo.

Objetivos

Describir los efectos beneficiosos y perjudiciales potenciales de los IN para la influenza en todos los grupos etarios mediante la revisión de todos los informes de estudios clínicos de ensayos aleatorios controlados con placebo publicados y no publicados y los comentarios reglamentarios.

Estrategia de búsqueda

Se buscaron los registros de ensayos, las bases de datos electrónicas (hasta el 22 de julio de 2013) y los archivos reglamentarios, y se estableció correspondencia con los fabricantes para identificar todos los ensayos. También se solicitaron informes de estudios clínicos. La búsqueda se centró en las fuentes primarias de datos

de los fabricantes, pero para verificar que no hubiera ensayos controlados aleatorios publicados (ECA) de otras fuentes no relacionadas con los fabricantes, se realizaron búsquedas electrónicas en las siguientes bases de datos: Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL), MEDLINE, MEDLINE (Ovid), EMBASE, Embase.com, PubMed (no MEDLINE), la Database of Reviews of Effects, la NHS Economic Evaluation Database y la Health Economic Evaluations Database.

Criterios de selección

Ensayos aleatorios controlados con placebo en adultos y niños con exposición confirmada o presunta a la influenza que ocurre de forma natural.

Obtención y análisis de los datos

Se extrajeron los informes de estudios clínicos y se evaluó el riesgo de sesgo mediante instrumentos elaborados para este propósito. Se analizaron los efectos del zanamivir y el oseltamivir con respecto al tiempo hasta el primer alivio de los síntomas, los resultados de la influenza, las complicaciones, las hospitalizaciones y

los eventos adversos en la población con intención de tratar (intention-to-treat [ITT] population). Todos los ensayos fueron patrocinados por los fabricantes.

Resultados principales

Se obtuvieron 107 informes de estudios clínicos de la European Medicines Agency (EMA), GlaxoSmithKline y Roche. Se accedió a los comentarios de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, EMA y el organismo regulador japonés. Se incluyeron 53 ensayos en Estadio 1 (un criterio de diseño de estudio apropiado) y 46 en Estadio 2 (análisis formal), que incluyeron 20 ensayos de oseltamivir (9623 participantes) y 26 de zanamivir (14 628 participantes). El informe inadecuado hizo que la mayoría de los estudios de zanamivir y la mitad de los estudios de oseltamivir tuvieran alto riesgo de sesgo de selección. Las medidas aplicadas para proteger 11 estudios de oseltamivir del sesgo de realización fueron inadecuadas debido a la presentación no idéntica del placebo. El sesgo de deserción fue alto entre los estudios de oseltamivir y también hubo pruebas de informe selectivo en los estudios de zanamivir y de oseltamivir. Las intervenciones con placebo en ambos grupos de ensayos pueden haber contenido principios activos.

Tiempo hasta el primer alivio de los síntomas.

En adultos, el tratamiento con oseltamivir redujo el tiempo hasta el primer alivio de los síntomas en 16,8 horas (intervalo de confianza [IC] del 95%: 8,4 a 25,1 horas; $p < 0,0001$). Este resultado representa una reducción del tiempo hasta el primer alivio de los síntomas de siete a 6,3 días. No hubo efecto en los niños asmáticos, pero por otra parte sí lo hubo en los niños sanos (reducción en una diferencia de medias de 29 horas; IC del 95%: 12 a 47 horas; $p = 0,001$). El zanamivir redujo el tiempo hasta el primer alivio de los síntomas en los adultos en 0,60 días (IC del 95%: 0,39 a 0,81 días; $p < 0,00001$), lo que se equipara a una reducción en la duración media de los síntomas de 6,6 a 6,0 días. El efecto en los niños no fue significativo. En el análisis de subgrupos, no se encontraron pruebas de una diferencia en el efecto del tratamiento con zanamivir sobre el tiempo hasta el primer alivio de los síntomas en los adultos de los subgrupos infectados por la influenza e infectados por enfermedad no influenza ($p = 0,53$).

Hospitalizaciones. El tratamiento con oseltamivir en adultos no tuvo efectos significativos sobre las hospitalizaciones: diferencia de riesgos (DR) 0,15 (IC del 95%: -0,78 a 0,91). Tampoco hubo efectos significativos en los niños ni en la profilaxis. No se informaron datos de la hospitalización tras el tratamiento con zanamivir.

Complicaciones graves de la gripe o que provocaron el retiro del estudio. En los ensayos en adultos, el tratamiento con oseltamivir no redujo significativamente las complicaciones clasificadas como graves o que provocaron el retiro del estudio (DR 0,07%; IC del 95%: -0,78 a 0,44), ni en los ensayos de tratamiento en niños; el zanamivir tampoco redujo dichas complicaciones en el tratamiento en adultos ni en la profilaxis. No hubo eventos suficientes para comparar este resultado para el oseltamivir en la profilaxis ni para el zanamivir en el tratamiento en niños.

Neumonía. El oseltamivir redujo significativamente la neumonía autoinformada, mediada por el investigador, no comprobada y (DR 1,00%; IC del 95%: 0,22 a 1,49); número necesario a tratar para beneficiar (NNTB) = 100 (IC del 95%: 67 a 451) en la población tratada. El efecto no fue significativo en los cinco ensayos que utilizaron una forma de diagnóstico más detallada para la neumonía. No hubo definiciones de neumonía (u otras complicaciones) en los ensayos. Ningún estudio de tratamiento con oseltamivir informó efectos sobre la neumonía confirmada radiológicamente. No hubo efectos significativos sobre la neumonía no comprobada en los niños. No hubo efectos significativos del zanamivir sobre la neumonía autoinformada o confirmada radiológicamente. En la profilaxis, el zanamivir redujo significativamente el riesgo de neumonía autoinformada, mediada por el investigador, no comprobada en los adultos (DR 0,32%; IC del 95%: 0,09 a 0,41); NNTB = 311 (IC del 95%: 244 a 1086), pero no el oseltamivir.

Bronquitis, sinusitis y otitis media. En los ensayos en adultos, el tratamiento con zanamivir redujo significativamente el riesgo de bronquitis (DR 1,80%; IC del 95%: 0,65 a 2,80); NNTB = 56 (36 a 155), pero no el oseltamivir. Ningún IN redujo significativamente el riesgo de otitis media ni sinusitis en adultos y en niños.

Efectos perjudiciales del tratamiento. En adultos, el tratamiento con oseltamivir aumentó el riesgo de náuseas (DR 3,66%; IC del 95%: 0,90 a 7,39); número necesario a tratar para dañar (NNTD) = 28 (IC del 95%: 14 a 112) y vómitos (DR 4,56%; IC del 95%: 2,39 a 7,58); NNTD 22 [14 a 42]. La proporción de participantes con un aumento cuatro veces mayor en los niveles de anticuerpos fue significativamente inferior en el grupo tratado en comparación con el grupo control (CR 0,92; IC del 95%: 0,86 a 0,97; estadística $I^2 = 0\%$) (diferencia absoluta del 5% entre los brazos). El oseltamivir redujo significativamente el riesgo de diarrea (DR 2,33%; IC del 95%: 0,14 a 3,81); NNTB = 43 (IC del 95%: 27 a 709) y los eventos cardíacos (DR 0,68%; IC del 95%: 0,04 a 1,0); NNTB = 148 (101 a 2509) en comparación con placebo durante el período con tratamiento. Hubo un efecto de dosis-respuesta sobre los eventos psiquiátricos en los dos ensayos de tratamiento "fundamental" con oseltamivir, WV15670 y WV15671, con 150 mg (dosis estándar) y 300 mg diarios (dosis alta) ($p = 0,038$). El tratamiento con oseltamivir en niños provocó vómitos (DR 5,34%; IC del 95%: 1,75 a 10,29); NNTD = 19 (IC del 95%: 10 a 57). Hubo una proporción significativamente inferior de niños que recibieron oseltamivir con un aumento cuatro veces mayor de anticuerpos (CR 0,90; IC del 95%: 0,80 a 1,00; $I^2 = 0\%$).

Profilaxis. En los ensayos de profilaxis, el oseltamivir y el zanamivir redujeron el riesgo de influenza sintomática en los individuos (oseltamivir: DR 3,05% [IC del 95%: 1,83 a 3,88]; NNTB = 33 [26 a 55]; zanamivir: DR 1,98% [IC del 95%: 0,98 a 2,54]; NNTB = 51 [40 a 103]) y en las familias (oseltamivir: DR 13,6% [IC del 95%: 9,52 a 15,47]; NNTB = 7 [6 a 11]; zanamivir: DR 14,84% [IC del 95%: 12,18 a 16,55]; NNTB = 7 [7 a 9]). No hubo efectos significativos sobre la influenza asintomática (oseltamivir: CR 1,14 [IC del 95%: 0,39 a 3,33]; zanamivir: CR 0,97 [IC del 95%: 0,76 a 1,24]). La enfermedad no influenza o enfermedad tipo influenza no se pudo evaluar, debido a que los datos no se informaron completamente. En los estudios de profilaxis con oseltamivir, los eventos adversos psiquiátricos aumentaron al combinar los períodos con y sin tratamiento (DR 1,06%; IC del 95%: 0,07 a 2,76); NNTD = 94 (IC del 95%: 36 a 1538) en la población con tratamiento de los estudios. El oseltamivir aumentó el riesgo de cefaleas durante el tratamiento (DR 3,15%; IC del 95%: 0,88 a 5,78); NNTD

= 32 (IC del 95%: 18 a 115), los eventos renales durante el tratamiento (DR 0,67%; IC del 95%: -2,93 a 0,01); NNTD = 150 (NNTD 35 a NNTB > 1000) y las náuseas durante el tratamiento (DR 4,15%; IC del 95%: 0,86 a 9,51); NNTD = 25 (IC del 95%: 11 a 116).

Conclusiones de los autores

El oseltamivir y el zanamivir tienen efectos no específicos pequeños sobre la reducción del tiempo hasta el alivio de los síntomas de la influenza en adultos, pero no en los niños asmáticos. La administración de cualquiera de estos fármacos como profilaxis reduce el riesgo de contraer influenza sintomática. Los ensayos de tratamiento con oseltamivir o zanamivir no responden a la pregunta de si se reducen las complicaciones de la gripe (como la neumonía), debido a la falta de definiciones de diagnóstico. La administración de oseltamivir aumenta el riesgo de efectos adversos como náuseas, vómitos, efectos psiquiátricos y eventos renales en los adultos, así como los vómitos en los niños. La menor biodisponibilidad puede explicar la menor toxicidad del zanamivir comparado con el oseltamivir. Se debe considerar el equilibrio entre los efectos beneficiosos y perjudiciales cuando se decida acerca de la administración de ambos IN para la profilaxis o el tratamiento de la influenza. El mecanismo de acción específico para los virus de la influenza propuesto por los productores no se corresponde con las pruebas clínicas.

Resumen en términos sencillos

Información reglamentaria sobre los ensayos de oseltamivir (Tamiflu) y zanamivir (Relenza) para la influenza en adultos y niños

El oseltamivir y el zanamivir se acopian en muchos países para tratar y prevenir la influenza estacional y pandémica antes de que esté disponible una vacuna contra la influenza compatible con el virus circulante. El oseltamivir es clasificado por la Organización Mundial de la Salud como un fármaco esencial.

Cómo se enfocó esta revisión

La revisión sobre los fármacos antivirales zanamivir y oseltamivir para la gripe en adultos y niños se ha actualizado y combinado sobre la base de los informes de los fabricantes a los reguladores (informes de estudios

clínicos) y los comentarios de los reguladores. A estos comentarios e informes se les ha llamado “información reglamentaria”. Los informes de estudios clínicos son documentos extensos no publicados, con detalles importantes sobre los ensayos que formaron la base para la aprobación comercial. Incluyen los protocolos, métodos y resultados. Los informes de estudios clínicos hasta la fecha han sido confidenciales, y solo los han visto los fabricantes y los reguladores.

Razones para adoptar este enfoque

En las versiones anteriores de esta revisión, se identificaron discrepancias no resueltas en los datos presentados en los informes de ensayos publicados, así como sesgo significativo de publicación. Por lo tanto, se decidió no utilizar los datos de los artículos en revistas, sino incluir los documentos generados durante los procesos de autorización. Se ha accedido a los datos del Reino Unido, Estados Unidos, la European Medicines Agency (EMA), el organismo regulador japonés e informes de estudios clínicos de los fabricantes (después de una campaña prolongada en los medios de comunicación). Lo anterior ha permitido comprobar la información de los ensayos aleatorios controlados con placebo en adultos y niños con exposición confirmada o presunta a la influenza que ocurre de forma natural. Según las evaluaciones de los documentos reglamentarios (que excedieron las 160 000 páginas) se concluyó que hubo problemas significativos con el diseño, la realización, el informe y la disponibilidad de información de muchos de los ensayos.

Lo que se ha encontrado

En esta revisión, se han utilizado los datos de 46 ensayos (20 estudios de oseltamivir y 26 de zanamivir). Se identificaron problemas en el diseño de muchos de los estudios que se incluyeron, lo que afecta la confianza en sus resultados. Se encontró que ambos fármacos acortan la duración de los síntomas de la enfermedad tipo influenza (influenza no confirmada o “la influenza”) en menos de un día. Según los datos de todos los pacientes reclutados en los ensayos de tratamiento con oseltamivir, el oseltamivir no afectó al número de hospitalizaciones. Los ensayos de zanamivir no registraron este resultado. El informe de los efectos sobre la neumonía y otras complicaciones de la influenza como la bronquitis, la infección del oído medio (otitis media)

y la sinusitis no fue confiable, como mostró el formulario de informe de casos en los documentos de los ensayos. Algunos formularios mostraron limitaciones en los criterios diagnósticos de la neumonía. Los comentarios reglamentarios señalaron problemas como la pérdida de los registros diarios de seguimiento de los participantes. En los niños con asma, no hubo efectos claros sobre el tiempo hasta el primer alivio de los síntomas. Los ensayos de profilaxis indicaron que el oseltamivir y el zanamivir redujeron el riesgo de influenza sintomática en los individuos y las familias. No hubo pruebas de un efecto sobre la influenza asintomática ni sobre la enfermedad no influenza o la enfermedad tipo influenza, pero los problemas en la realización de los ensayos impiden establecer cualquier conclusión definitiva. El uso del oseltamivir se asoció con náuseas, vómitos, cefaleas, eventos renales y psiquiátricos; los tres últimos ocurrieron cuando se utilizó para prevenir la influenza (profilaxis). Su efecto sobre el corazón no está claro: puede reducir los síntomas cardíacos, pero puede inducir graves problemas del ritmo cardíaco. En los ensayos en adultos, el tratamiento con zanamivir no aumentó el riesgo de informe de eventos adversos. Las pruebas sobre los posibles efectos perjudiciales asociados con el tratamiento con zanamivir en niños fueron escasas.

Acuerdo con otros hallazgos

La falta de pruebas convincentes que demuestren un efecto sobre las complicaciones coincide con las conclusiones conservadoras que sobre ambos fármacos extrajo la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. La FDA solamente aceptó los planteamientos de la efectividad de ambos fármacos para la prevención y el tratamiento de los síntomas de la influenza, pero no sobre otros efectos (como la interrupción de la propagación del virus de la influenza de persona a persona o la prevención de la neumonía). La FDA describió el rendimiento general de ambos fármacos como “moderado”.

Mecanismo de acción de los efectos beneficiosos

Todos estos resultados indican que la respuesta inmune baja con bajos niveles de citoquinas proinflamatorias, que es inducida por la acción del carboxilato de oseltamivir, puede reducir los síntomas de la influenza,

lo que no está relacionado con la inhibición de la duplicación del virus de ésta. El efecto hipotérmico o antipirético potencial del oseltamivir como un depresor del sistema nervioso central también puede contribuir a la reducción evidente de los síntomas del huésped. Las afirmaciones realizadas sobre la capacidad del oseltamivir de interrumpir la transmisión viral y reducir las complicaciones no están apoyadas por los datos a los que se pudo acceder.

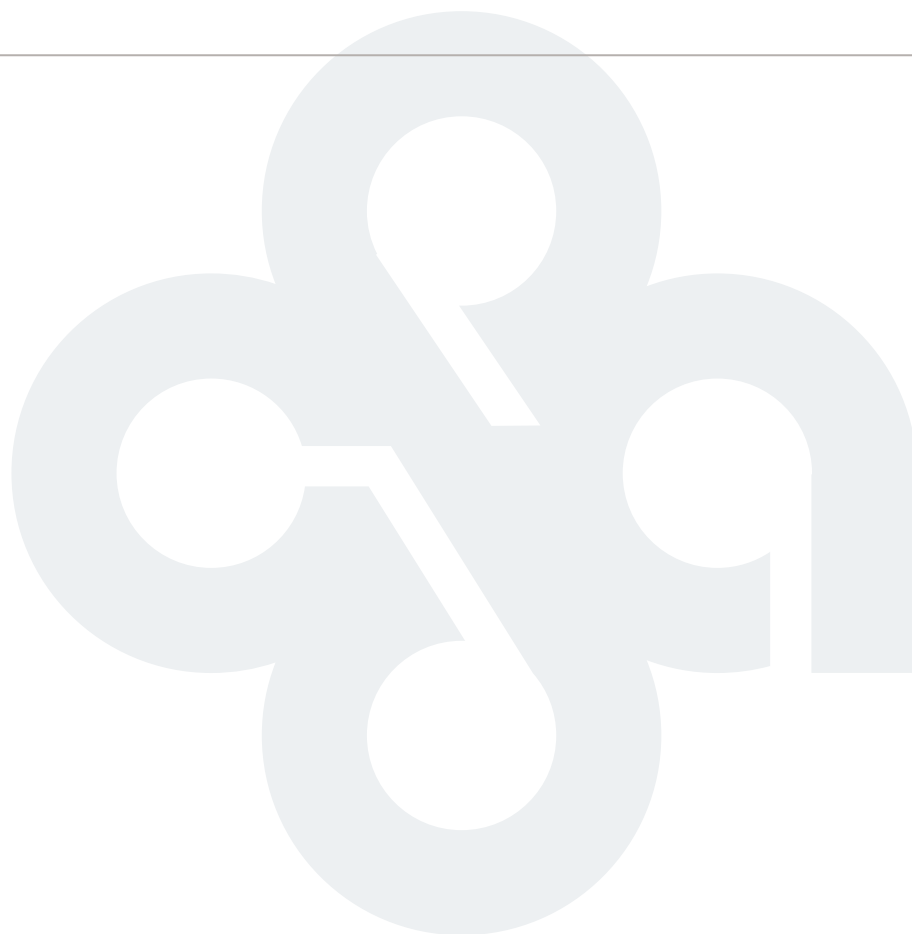
El mecanismo de acción propuesto por los productores (específico para el virus de la influenza) no se corresponde con las pruebas clínicas que indican una acción multisistémica y central.

<http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=CD008965>



Noticias

El Dr. Carlos Wenzel fue nombrado presidente de la Sociedad de Uroginecología y Patología de Piso Pélvico (SODUP) entre julio de 2015 y julio de 2016.



Quiz

Caso clínico

- Mujer de 61 años
- Cáncer de mama en 2003. Tamoxifeno 5 años
- Pólipo endometrial benigno.
- Pólipos de colon benignos AT//DBG 2011 y 2014 + leiomioma diminuto.
- A la colonoscopia de control por pólipos relata...
- S. Ulceroso, dolor de hambre, pirosis
- Endoscopia alta realizada en julio 2015...



Caso e imagen gentileza Dr. Roque Sáenz

Respuesta Quiz

Página 139

Haga click aquí



Perfil Profesional

Dr. Ricardo Ronco, nuevo decano Facultad de Medicina CAS-UDD

“Sentirse parte del proyecto es esencial”

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

En julio de este año, el Dr. Ricardo Ronco Macchiavello asumió como nuevo decano de la Facultad de Medicina Clínica Alemana – Universidad del Desarrollo. El Dr. Ronco fue uno de los primeros médicos en Chile que se especializó en cuidados intensivos pediátricos y se integró a Clínica Alemana en 2003, para hacerse cargo de esa área. Desde el año 2007 lideraba el Departamento de Pediatría y dirigía el centro de desarrollo educacional de la Facultad. Atrás quedaron, al menos temporalmente, los días de trabajo en la UCI y la atención de pacientes. Y es que sus nuevas responsabilidades como decano requieren dedicación prácticamente exclusiva. Confiesa que la decisión no fue fácil, y que ya siente nostalgia al acordarse de intensivo, pero sin duda que el desafío que asumió lo vale.

En cuanto a las razones que a su juicio incidieron en su nombramiento, menciona en primer lugar su gestión a cargo de desarrollo educacional. “Creo que tuvo un impacto muy positivo dentro de la Facultad. Era el área más motivante, donde los profesores de las distintas carreras desarrollaban sus capacidades docentes.



Dr. Ricardo Ronco M.

Hubo harta innovación, y fue una de las cosas que gestó que asumiera como decano. Y lo segundo creo que es muy importante que yo trabajara 11 años en Clínica Alemana. Sentirse parte del proyecto es esencial y creo que se facilita un poco con alguien de la Clínica”, explica el Dr. Ronco.

Al referirse a su plan de trabajo, señala que lo primero es acomodarse a lo que implica su nuevo cargo “porque el día a día mayoritariamente es ver los problemas contingentes. El grupo de docentes es enorme, solo medicina tiene cerca de 500 y hay seis carreras más. Está la complejidad de múltiples campos clínicos, donde también hay docentes. Ojalá que después de los primeros meses pueda tener tiempo para hacer un par de cosas a las que quiero darle más énfasis”.

Uno de sus proyectos concretos es el desarrollo del posgrado, especialmente médico. “Pienso que hay muchas cosas que hacer en esa área y por eso asumió una persona a cargo del vicedecanato de posgrado, la Dra. Marcela Castillo, hace falta profesionalizar la gestión, generar opciones en los distintos niveles, incorporar mucho más la simulación, crear nuevos programas de especialidades entre otras cosas”.

Otro desafío es lograr una mayor integración entre la Clínica y la Facultad. “La idea es tratar de invitar, congregar, a un grupo más estable de docentes de esta institución a participar de alguna manera en este proyecto. Eso es complejo, y tienen que haber señales de Clínica Alemana, que enfatizen la importancia de este proyecto en el largo plazo. Eso, sumado a una actitud generosa de los doctores y que entiendan el beneficio es mutuo, para los pacientes y obviamente para los alumnos. Esto debería ir generando un poquito más de sensación de pertenencia”, sostiene.

Este es un tema en el que se ha trabajado desde la creación de la Facultad y agrega que a su juicio “ha ido mejorando sostenidamente en el tiempo, pero es un hecho descrito internacionalmente, cuando uno ve instituciones o centros médicos grandes como la Clínica Mayo, no todos hacen docencia. No a toda la gente le interesa y eso también es muy importante, no es obligación. Es más que nada un complemento para el desarrollo personal e institucional. Los médicos

a los que les gusta la docencia tienen un perfil un poco distinto, creo que hay altruismo, el costo alternativo de esos doctores probablemente sea hacer más actividad clínica y el hacer docencia significa postergar algo de eso. Existe un poco de selección natural, hay algunos que si están dispuestos y les gusta y son más que bienvenidos a participar”, señala. Agrega que “estamos en un buen momento para que los médicos que trabajamos acá nos preguntemos ¿somos parte de todo el paquete o solo de una parte? Me parece que cada vez se van sumando más profesionales a hacer un montón de otras actividades, además de solo la atención de pacientes”, precisa.

Un modelo educativo diferenciador

Su interés por el área docente no es algo nuevo, comenzó cuando estaba haciendo la beca de Pediatría. “Al principio, por lo menos la mitad de mi beca, hacía turnos con el Dr. Claudio Carranza. Él era muy docente. Sin duda que la motivación que se transmite, en cualquier área, inspira mucho y hace que uno se acerque a esa línea. Después de mi formación de intensivo, me di cuenta que me gustaba mucho la docencia, especialmente de posgrado. Fue lo que partí haciendo cuando trabajaba en la Católica”, agrega.

Cuando se integró a Clínica Alemana el entonces decano, Dr. Pablo Vial, le comentó que le interesaba profesionalizar la docencia. “Ningún médico tiene una formación docente dentro de la carrera de medicina. Hoy en día eso se ha subsanado en parte en la mayoría de las instituciones. Pero esta era una facultad nueva, que estaba recién empezando, y por lo tanto teníamos que ver eso. Me hice cargo de la oficina de desarrollo educacional. Al principio no sabía mucho del tema, fue un grupo muy bueno de personas, y entre todos fuimos “autoformándonos” y además formándonos oficialmente. Postulé a una beca que da una organización estadounidense y que se impartía en Filadelfia, donde tenía que ir dos meses, separados por un año. Era un curso muy interactivo, de 8 horas diarias, donde te daban los principios generales de la educación en salud y te ayudaban a generar un proyecto. Después de ese mes, hice un mini proyecto de aprendizaje basado en problemas y durante el año siguiente lo implementé en la Facultad. Luego de eso vas otro mes y haces una especie de refuerzo, te ayudan a crear redes, te dan

feedback de tu proyecto y te dan cierto apoyo para orientarte sobre cómo seguir si estás interesado en la docencia. Eso fue lo que hizo el mayor quiebre, antes y después de ese *fellow* en educación médica. Ahí se empezó a construir esto y me di cuenta del impacto que tenía la docencia”.

“Al fin y al cabo creo que lo que hace finalmente la diferencia o impacta más en la salud de las personas en términos de la actividad médica es la educación. No da lo mismo cómo formas a un doctor. Probablemente el mejor resultado total, en mayor nivel de satisfacción, de los pacientes, está dado por una formación médica de excelencia”, precisa. Al referirse concretamente a los profesionales de la Facultad de Medicina CAS-UDD, el Dr. Ronco señala que un médico formado en esta institución es diferente al resto. “Hicimos un análisis a través de una asesora externa, que realizó una serie de entrevistas a las autoridades de Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Hospital Padre Hurtado y de nuestra Facultad. Y coincidimos plenamente. Creo que la diferencia principal radica en nuestro modelo educativo. No quiero restringirlo solamente al currículum, sino que al modelo educativo que implica varias innovaciones en la enseñanza. Desde tener un centro de humanidades de la Facultad de Medicina, pasando por estar sometidos a experiencias públicas y privadas, con docentes de ambas instituciones y con algunos elementos dentro del desarrollo curricular que creo que son diferenciadores”.

Al nombrar algunos ejemplos, destaca las líneas como comunicación, que es un ramo que es transversal y que dura varios años, en el que se enseña, por ejemplo, a cómo comunicar malas noticias, entre otros. “Eso es relativamente nuevo. El énfasis que se le da al desarrollo de las humanidades en medicina, la incorporación de alguna metodología de enseñanza diferente, eso hace distintos a nuestros egresados. La suma de todas esas cosas. En una palabra, diría que la diferencia principal de la Facultad nuestra es el modelo educativo”. Y por otro lado, comenta que acaban de terminar el proceso de acreditación, “lo que nos obligó a revisar los egresados. Nos dimos cuenta que un porcentaje muy importante, contrario al prejuicio que uno podría tener, ha permanecido en el servicio público aún incluso después de terminar sus formaciones de posgrado y tienen una vocación de servicio destacable. Ellos ven el campo clínico como el Hospital Padre Hurtado y su experiencia con La Pintana, La Granja y San Ramón como muy marcadora”.

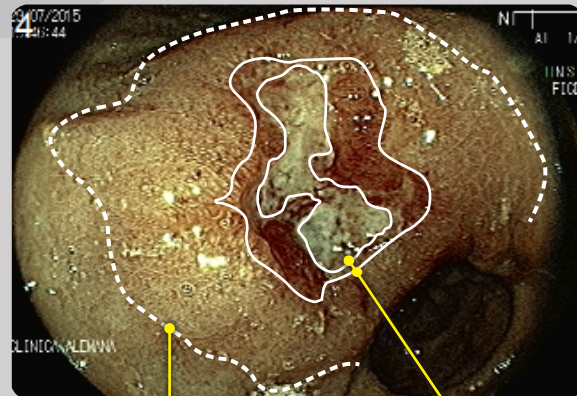
Si bien está comenzando su camino como decano de la Facultad, al conversar sobre su escenario ideal proyectándose a más largo plazo, destaca que “quiero estar un tiempo limitado acá y mi situación ideal sería trabajar en el Hospital Padre Hurtado como un pediatra hospitalario con docencia y hacer consulta en Clínica Alemana”, puntualiza.

Respuesta Quiz

- Lesión ulcerada antral con tinción electrónica FICE.
- Bordes irregulares, ulcerada y deprimida con pliegues que terminan antes de la lesión y rodete de infiltración.
- Biopsias. Adenocarcinoma gástrico. Células en anillo de sello.



FICE



FICE

Lesión

Área deprimida
y ulcerada

Normas Editoriales

CONTACTO CIENTIFICO

I. PREPARACION DE UN ARTICULO

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

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

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

Página del título

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

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

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

agencia financiante, a quiénes).

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

Resumen o Abstract

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

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

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

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

Texto

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

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

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

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

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

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

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

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

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

--Los símbolos genéticos aprobados, descripciones y equivalencias pueden encontrarse en **www.genenames.org**.

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

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

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

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

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

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

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

Agradecimientos

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

Referencias

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

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

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

--Ejemplos.

Revistas (Impresas)

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

Revistas (Online)

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

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

Accessed June 1, 2004.

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

Capítulos

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

Libros

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

Web

6. International Society for Infectious Diseases. ProMED-mail Web site. www.promedmail.org. Accessed April 29, 2004.

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

Tablas

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

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

--No enviar tablas como imágenes.

Figuras

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

figura, permisos y cita apropiada.

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

--Para microfotografías, especificar tinción y magnificación original.

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

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

Permisos

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

II. Secciones y Contenidos

Sección	Abstract	Nº palabras	Ref.	Figuras y tablas
Alerta	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Buenas Prácticas Clínicas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Casos Clínicos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Campañas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Controversias	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Cursos y Congresos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Editorial	-----			
Etica Médica	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Estado del Arte	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Farmacología	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Guías y Protocolos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Investigación	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Lectura Crítica	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Links - Videos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Medicina Traslacional	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Noticias	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Perlas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Publicaciones CAS-UDD Estructurado	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Quiz	-----	200		
Tips para publicar	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Temas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Trabajos originales	200 + 50 plain language summary	2750	50	Máximo 3

III. Revision y Aceptación

Envío de revisiones

Reenvíe su artículo seguido con "R1" en caso de ser primera revisión o "R2" en caso de segundo análisis. Adjunte un breve comentario respondiendo a los alcances presentados por los revisores, una copia del texto con control de cambios y una copia con formato definitivo.

Recibirá un e-mail confirmando la recepción de los archivos corregidos.

Aceptación

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

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

IV. Monografías

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

V. Conflictos de Interés

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

