

# 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

- 222** Editorial  
Dr. Masami Yamamoto
- 
- 224** Compromiso espacio submandibular por infecciones de origen odontogénico: reporte de caso  
Dr. Jorge Lemus / Dr. Arturo Besa
- 
- 227** Vacunas vivas en pacientes con infección VIH  
Dr. med. Thomas Weitzel DTMP
- 
- 231** Infección Perinatal por Estreptococo grupo B  
Dr. Masami Yamamoto / Dr. Juan Sfeir
- 
- 235** Estadísticas para el clínico  
Dr. Masami Yamamoto
- 
- 237** Quiz  
Dra. Cristina Pierry
- 
- 239** Perfil Profesional / Dr. Timoleón Anguita  
Claudia Carranza
- 
- 241** Revisión Cochrane
- 
- 248** Noticias
- 
- 249** Respuesta Quiz
- 
- 250** 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



## La originalidad de un artículo de revisión

**Dr. Masami Yamamoto**

Editor jefe

Revista Contacto Científico

Contacto: myamamoto@alemana.cl

Frecuentemente encontramos artículos científicos que hablan sobre otros artículos originales. A primera vista parece una repetición o incluso copia del trabajo de otros, sin embargo, vale la pena rescatar su valor. Las revisiones permiten concluir conductas y definir decisiones tanto a nivel individual como de salud pública. Son artículos que obtienen información de otros estudios originales, similares en alguna forma a las editoriales y en algún aspecto a los metaanálisis y los consensos.

Un consenso es un artículo sobre contenidos científicos que representa el acuerdo de autoridades sanitarias o científicas con respecto al tratamiento, diagnóstico o estudio de alguna patología. En particular los consensos permiten que los profesionales se conduzcan de forma respaldada ante los pacientes y el público en general. Para poder llegar a escribir un consenso se requieren datos suficientemente fundamentados, a través de estudios aleatorios adecuadamente contruidos, y ocasionalmente a través de los metaanálisis. Estos son

los estudios que permiten sumar resultados de varios estudios, permitiendo concluir en forma general.

Las editoriales son los primeros artículos de una revista, escritos por un editor, que buscan destacar algún trabajo publicado, o alguna contingencia médica que amerite ser presentada. Se asemeja a una revisión en que resume datos encontrados por otros autores, pero debe ser corta, limitada a lo contingente, y motivante para seguir la lectura. La editorial también permite crear interés sobre lo que descubrirá al interior de la revista.

La revisión es un artículo que busca recabar la información que hay en torno a alguna patología, terapia o tema médico, que sea de interés para el lector o el medio científico. Interesantemente, la revisión no tendrá datos originales, solo interpretará lo que otros han descubierto. Sin embargo, darán una dimensión de aplicabilidad renovados. Este último punto es lo que da fuerza a una revisión.

Es importante considerar que un artículo o una investigación original pueden tener defectos y puntos criticables, que hacen que una revisión deba interpretarlas y adaptarlas correctamente. ¿Cuáles son las recomendaciones para escribir un artículo de revisión? Esto depende de la orientación que quiera el autor, y por ello, no tiene la estructura habitual de los estudios originales. La revisión permite organizar la información, identificar los problemas, sintetizar toda la literatura y orientar la información faltante para continuar en el desarrollo del tratamiento de la patología. ¿Quién es el público objetivo de los artículos de revisión? En general los más interesados serán los expertos en áreas específicas, estudiantes de medicina y también instituciones que deben definir los financiamientos. Las revisiones pueden orientar los expertos a la redacción de consensos.

Las revisiones son de tres tipos: sistemáticas, de artículos seleccionados, de carácter histórico/narrativo. Las revisiones sistemáticas tienen un método para

seleccionar los artículos, y deben ser mencionadas como tal, incluyendo las palabras clave utilizadas, así como los buscadores usados y el número de artículos encontrados. Las revisiones de artículos seleccionados son basadas en citas reconocidas y son libremente decididas por el autor. Un error posible es omitir estudios poco conocidos. Las revisiones de carácter histórico/narrativo tienen un rol educativo en primer lugar, y buscan presentar información de lo general a lo particular.

Por estas importantes razones, la redacción de revisiones es importante para el conocimiento científico. Los médicos expertos son invitados constantemente a crear estos documentos y exponerlos a la comunidad internacional.

### Referencias

1. Pautasso M. Ten Simple Rules for Writing a Literature Review. *PLoS Comput Biol.* 2013 Jul; 9(7): e1003149.

## Artículo

# Compromiso espacio submandibular por infecciones de origen odontogénico: reporte de caso

**Dr. Jorge Lemus**

**Dr. Arturo Besa**

Servicio Radiología Máxilofacial

Departamento Máxilo Facial y Dental

Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,

Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: abesa@alemana.cl

### Introducción

El objetivo de este reporte es determinar vías de infección del espacio submandibular que tienen origen odontogénico y su relación con sintomatología clínica. Hemos visto un aumento en el número de casos de este tipo, por lo que es importante estudiarlos y describirlos por la posible aparición de nuevos casos en el futuro.

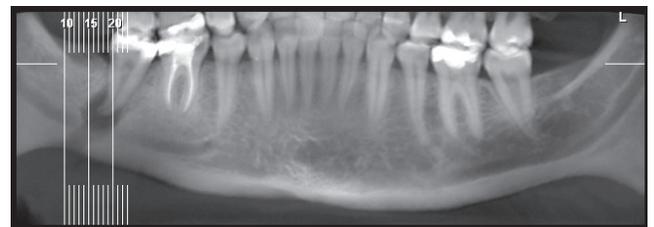
The aim of this study is to determine the pathways of odontogenic infection spread into the submandibular space and their relationship to the clinical symptoms. We have seen an increase in the number of these cases, so it is important to study and describe them for future appearances.

### Presentación de caso

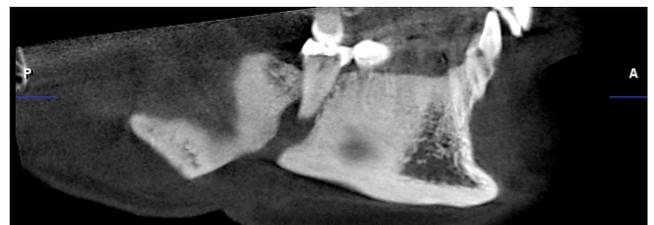
Paciente de 35 años de edad, género masculino, se presenta al Servicio de Cirugía Máxilofacial de Clínica Alemana de Santiago con infección de espacio submandibular que no cede a antibioterapia. En los exámenes imagenológicos adquiridos en el Servicio de Radiología Máxilofacial, se observa la pieza 18 (4.7) que presenta una restauración coronaria metálica penetrante, sus conductos radiculares están permeables y se aprecia

una lesión osteolítica que perfora la cortical lingual mandibular y un camino de aspecto de fístula hacia el espacio submandibular (Figura 1 a Figura 4).

**Figura 1.** Corte panorex de Cone Beam 3D, donde se observa pieza 18 (4.7) restaurada, conducto único y permeable. Se observa área osteolítica apical que se extiende hacia borde basilar.



**Figura 2.** Corte sagital de Cone Beam 3D, donde se observa pieza 18 (4.7) restaurada con lesión osteolítica que compromete el borde basilar y se comunica hacia el espacio submandibular.



**Figura 3.** Corte axial de Cone Beam 3D, donde se observa tercio apical de pieza 18 (4.7) con lesión osteolítica que perfora cortical lingual de cuerpo mandibular derecho.



**Figura 4.** Reconstrucción 3D de Cone Beam, vista intrabucal donde se observa el compromiso óseo en relación a tercio apical por lingual de pieza 18 (4.7).



## Discusión

Las infecciones originadas en los dientes del arco inferior son particularmente susceptibles de extenderse por comunicación directa hacia los espacios cervicales superiores y laterofaríngeos. Los principales dientes responsables son los molares, en particular el tercer molar (48%)<sup>(1)</sup>. Los focos iniciales corresponden generalmente a cuadros de pericoronaritis, alveolitis post-extracción y lesiones periapicales inflamatorias subsecuentes a una necrosis pulpar. Otras causas, menos frecuentes, corresponden a las sialoadenitis submandibulares (14.8%), faringitis (6.2%) y parotiditis (3.7%)<sup>(1, 2, 3)</sup>.

La presentación clínica de las infecciones del espacio submandibular es variable. El signo más frecuente es un aumento de volumen indoloro en la región suprahioidea afectada, a lo cual se suele añadir disfagia<sup>(3)</sup>. Otros signos, tales como el trismus, la disfonía, la fiebre y la disnea, son menos frecuentes y deben ser asociados a cuadros clínicos

de mayor gravedad, en particular cuando corresponden a una obstrucción de la vía aérea superior. Las patologías de base, como la diabetes y la obesidad, no son factores predisponentes, sin embargo, suelen asociarse a complicaciones potencialmente letales y merecen por ello un seguimiento más cauteloso<sup>(3, 4)</sup>.

La anatomía de las estructuras máxilofaciales influencia la vía de difusión del proceso infeccioso<sup>(1, 3, 5)</sup>. En la mandíbula, las raíces de los molares se encuentran próximas a la cortical ósea lingual, la cual es, a su vez, más delgada y permeable que la bucal (vestibular). Por ello, los procesos infecciosos originados en los molares, sobre todo en los terceros dispuestos en mal posición, suelen extenderse preferentemente hacia lingual<sup>(2, 5)</sup>. Otro factor a considerar es la inserción del músculo milohioideo. Las lesiones que perforan la cortical lingual sobre la inserción muscular en la mandíbula comunican hacia el espacio paralingual (sublingual), mientras que aquellas que la perforan por debajo, se extienden directamente hacia el espacio submandibular<sup>(2, 5, 6)</sup>. No obstante, la separación entre el compartimento paralingual y la región submandibular dista de ser absoluta. En efecto, una infección del compartimento paralingual puede alcanzar al espacio submandibular, bien atravesando directamente las fibras del milohioideo (que separan entre sí ambas regiones), o extendiéndose hacia atrás del mismo músculo, donde no existe una auténtica fascia que separe un espacio del otro<sup>(5, 7)</sup>. A partir de la región submandibular, un proceso infeccioso tiene el potencial de propagarse hacia otras regiones cervicales de interés. La afección de los espacios parafaríngeo y retrofaríngeo merece especial consideración, puesto que pueden provocar la obstrucción de la vía aérea superior, o bien descender y alcanzar al mediastino (en particular las infecciones del espacio retrofaríngeo)<sup>(8)</sup>. Afortunadamente tales complicaciones son poco habituales, sin embargo no debieran ser del todo desestimadas, más aún si consideramos su complejo manejo y alta mortalidad<sup>(8)</sup>.

El estudio por imágenes médicas ha permitido comprender mejor los mecanismos de difusión de los procesos sépticos. En poco más de la mitad de los casos (57.6%), la infección del espacio submandibular sucede a un proceso séptico que se ha extendido desde el compartimento paralingual. La extensión hacia posterior del músculo del milohioideo y la perforación de sus fibras musculares, son los dos principales mecanismos responsables de este proceso. La afección directa de la región submandibular sin compromiso previo del compartimento paralingual

es menos frecuente (15.1%) y se produce cuando existe perforación de la cortical lingual mandibular, extensión perióstica, o ambas <sup>(1, 2, 5)</sup>.

Aunque el diagnóstico de las infecciones del espacio submandibular es generalmente clínico, los exámenes complementarios, y en especial la imaginología, aportan valiosa información tanto de la causa como de la patogenia del cuadro en estudio <sup>(2)</sup>. Las radiografías periapicales y panorámicas son de bastante utilidad para identificar al diente responsable del proceso séptico, a pesar de que la utilidad diagnóstica de estos exámenes se encuentra limitada seriamente producto de la incapacidad de estudiar, nítidamente, las tres dimensiones del espacio. Los estudios seccionales, como la tomografía computada y la Resonancia Magnética permiten, a diferencia de las proyecciones radiográficas convencionales, una visualización tridimensional del área de interés. Para la evaluación de los tejidos duros, la tomografía computada es el examen de elección, puesto que permite analizar, gracias a su buena resolución de los tejidos duros y la capacidad de efectuar cortes de grosores mínimos, el estado del diente afectado, del tejido óseo adyacente y de las corticales óseas <sup>(2, 5)</sup>.

El tratamiento se basa en el reconocimiento oportuno del sitio donde se originó la infección, en la evaluación del compromiso de los diversos espacios cervicofaciales, la evaluación de las patologías de base del paciente y la implementación de una terapia antibiótica dirigida a las cepas bacterianas involucradas. Puesto que el origen suele ser odontogénico, el tratamiento involucra habitualmente la extracción del diente involucrado, aunque ciertos casos, tales como en las lesiones periapicales de pequeño tamaño, pueden responder apropiadamente a tratamientos menos radicales, como la terapia endodoncia o bien a la endodoncia complementada con cirugía periapical <sup>(4, 6, 8)</sup>. Las principales especies implicadas en las infecciones de cabeza y cuello de origen odontológico corresponden a aerobios (65.7%), encontrándose en alta proporción a los cocos Gram positivo y bacilos Gram negativo <sup>(4, 6)</sup>. El tratamiento farmacológico empleado corresponde generalmente a Amoxicilina más ácido clavulánico, al cual se puede complementar Metronidazol <sup>(3, 4, 6)</sup>. El drenaje quirúrgico y la aplicación de calor local también contribuyen significativamente a la pronta resolución de la infección, sin bien su indicación suele depender de la evaluación clínica del caso en particular.

## Conclusiones

1. Las infecciones del espacio submandibular son originadas principalmente por complicaciones derivadas de las infecciones odontogénicas. Las infecciones faríngeas y de las glándulas salivales mayores son la segunda causa más frecuente.
2. La cortical ósea lingual mandibular y las inserciones del músculo milohioideo son los principales factores anatómicos a considerar en la difusión de una infección dentaria (molares mandibulares) hacia el espacio submandibular. Desde allí, la infección puede extenderse hacia otras regiones cervicales vecinas e incluso alcanzar al mediastino.
3. El diagnóstico es clínico, no obstante, el apoyo imagenológico permite distinguir al diente causal de la infección, las regiones anatómicas que han sido comprometidas, la integridad de la vía aérea y, en ciertos casos, determinar si se han formado abscesos.
4. El tratamiento supone generalmente la extracción del diente causal, la instauración de un tratamiento farmacológico eficaz y, dependiendo del caso, del drenaje quirúrgico del absceso.

## Referencias

1. Ohshima A, Arijji Y, Goto M, et al. Anatomical considerations for the spread of odontogenic infection originating from the pericoronitis of impacted mandibular third molar: Computed tomographic analyses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:589-97.
2. Arijji Y, Gotoh M, Kimura Y, et al. Odontogenic infection pathway to the submandibular space: Imaging assessment. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2002; 31: 165-169.
3. Boscolo-Rizzo P, Da Mosto M. Submandibular Space infection: a potentially lethal infection. *International Journal of infectious diseases.* 2009; 13, 327-333.
4. Rega A, Aziz S, Ziccardi V. Microbiology and Antibiotic sensibilities of head and neck space infections of Odontogenic origin. *J. Oral Maxillofac. Sur.* 2006. 64: 1337-1380.
5. Yonetsu K, Izumi M, Nakamura T. Deep Facial Infections of Odontogenic Origin: CT assessment of pathways of space involvement. *Am. J. Neuroradiol* 1998. 19: 123-128.
6. Akinbami B, Akadir O, Gbujie D. Spread of Odontogenic Infections in Port Harcourt, Nigeria. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:2472-2477.
7. Fernandes de Queiroz S, Curioso P, Rodrigues F, et al. Submandibular space abscess from loss of a banded molar tube during orthognathic surgery. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2013;143:735-7.
8. Panda N, Mann S, Sharma S. Mediastinitis following Deep neck infections: A therapeutic challenge. *Indian Journal of Otolaryngology and head and neck surgery.* 2000. Vol 52. No. 4. 391-395.

## Artículo de revisión

# Vacunas vivas en pacientes con infección VIH

**Dr. med. Thomas Weitzel DTMP**

Programa Medicina del Viajero  
Departamento Laboratorio Clínico  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina,  
Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile  
Profesor Titular, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: tweitzel@alemana.cl

**Resumen**

Los pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan morbimortalidad elevada debido a diversas enfermedades que son prevenibles mediante inmunización. Sin embargo, las vacunas pueden asociarse a altas tasas de fracaso inmunológico y a efectos adversos. Este último problema se produce principalmente con las vacunas vivas, que deben ser utilizadas con indicaciones precisas y considerando la situación individual de cada paciente.

**Introducción**

Las vacunas representan una importante medida en la prevención de enfermedades, tanto para el individuo como para la salud pública. Cada persona, según su edad, debe recibir las vacunas apropiadas definidas por el programa de vacunación de cada país (en Chile: Programa Nacional de Inmunizaciones [PNI], <http://vacunas.minsal.cl/>). Adicionalmente, existen vacunas indicadas en ciertos grupos de riesgo, por ejemplo viajeros a zonas tropicales y ciertos grupos profesionales o mujeres embarazadas. Las vacunas también son importantes en pacientes con enfermedades crónicas y sus familias/contactos. En estos grupos, las recomendaciones deben adaptarse a los riesgos específicos de cada paciente. Normalmente, los enfermos crónicos deben recibir vacunas adicionales, como anti-influenza en diabéticos

o anti-neumocócica en enfermedades respiratorias. La situación en pacientes VIH es más compleja, porque además existen restricciones de vacunación, específicamente en relación a las vacunas vivas.

**Problemas en pacientes VIH**

En pacientes VIH existen tres problemas principales en relación a la vacunación:

1. La eficacia se encuentra disminuida proporcionalmente al estado inmune del paciente y a otros factores como la carga viral. Cuando el recuento de linfocitos CD4 es inferior a 100/ $\mu$ l, la obtención de una respuesta inmunológica adecuada es improbable.
2. La interacción del sistema inmune con la vacuna puede causar aumentos en la carga viral, pero este efecto es transitorio y no presenta relevancia clínica.
3. Las vacunas vivas pueden causar efectos adversos graves debido a la presencia de un agente infeccioso en replicación sin el control inmunológico adecuado.

El uso de vacunas vivas en pacientes VIH y sus contactos tiene limitaciones importantes (Tabla 1). Las indicaciones específicas deben evaluarse según la situación de cada paciente, tal como se detalla a continuación.

**Tabla 1.** Vacunas vivas en pacientes VIH y sus contactos

Vacuna	Uso en pacientes VIH	Uso en contactos <sup>1</sup>	Chile <sup>2</sup>
Sarampión <sup>3</sup>	Si (CD4 ≥200/μl)	Si	Si
Varicela	Si (según recuento CD4) <sup>4</sup>	Si <sup>5</sup>	Si
Zoster	No	Si <sup>5</sup>	Si
Fiebre amarilla	Si (CD4 ≥200/μl)	Si	Si
Fiebre tifoidea (oral)	No <sup>6</sup>	Si	Si
Cólera (oral)	No <sup>6</sup>	Si	No
Polio (oral)	No <sup>6</sup>	No	Si
Tuberculosis (BCG)	No	Si	Si
Víruela	No	No	No
Influenza (intranasal)	No <sup>6</sup>	No	No

<sup>1</sup> Familia, pareja, cuidadores, etc.

<sup>2</sup> Disponibilidad en Chile

<sup>3</sup> Vacuna combinada sarampión/rubeola/parotiditis (Tres Vírica o MMR)

<sup>4</sup> No existe consenso internacional sobre el recuento CD4 (ver texto arriba)

<sup>5</sup> Si el contacto presenta lesiones cutáneas post vacunación, el paciente VIH puede recibir profilaxis con aciclovir

<sup>6</sup> Usar vacunas inactivadas (parenteral: fiebre tifoidea y polio; oral: cólera)

## Sarampión

En pacientes VIH positivos, el sarampión puede causar complicaciones graves que amenazan la vida. Por lo tanto, los pacientes susceptibles (sin infección pasada o vacunación) deben recibir dos dosis de la vacuna con un periodo mínimo entre dosis de 28 días. Si la inmunidad del paciente es desconocida, se recomienda verificarla mediante la medición de anticuerpos IgG anti-sarampión. La protección es especialmente necesaria antes de viajar fuera de Sudamérica, incluyendo Europa y Norte América donde se han producido brotes de sarampión durante los últimos 10 años.

Debido a que la vacuna puede producir enfermedad grave, incluso fatal en pacientes con inmunosupresión severa, ésta se contraindica en pacientes con recuento CD4 <200/μl (en paciente menores de 5 años <15%). La respuesta a la vacuna y la duración de la inmunidad mejora con el aumento de CD4 asociado a TAR. Por esto, en pacientes con CD4 ≥200/μl el momento de la vacunación debe ser establecido en forma individual (Tabla 2).

Las guías europeas para pacientes pediátricos VIH positivos recomiendan controlar la serología de sarampión cada 3-5 años para verificar que el nivel de anticuerpos se encuentre sobre 120 mIU/mL.

**Tabla 2.** Vacuna contra sarampión en pacientes VIH

CD4	Riesgo bajo de exposición	Riesgo alto de exposición
Normal	Vacunar	Vacunar
200-500/μl	Esperar a ↑ CD4 con TAR	Vacunar y revacunar al ↑ CD4 con TAR
<200/μl	Esperar a ↑ CD4 con TAR	Considerar profilaxis con inmunoglobulinas

## Varicela

La infección por el virus varicela-zoster (peste cristal) también puede causar complicaciones graves en pacientes VIH, por lo que se recomienda la vacunación de los individuos susceptibles con dos dosis separadas por 4-8 semanas. En casos que no presenten antecedentes claros de varicela o herpes zoster, se recomienda realizar serología IgG anti-varicela. Como en otras vacunas vivas, existe el riesgo de complicaciones graves. En Estados Unidos, la vacuna se recomienda en pacientes con recuentos CD4 >200/ $\mu$ l. Las guías británicas limitan la vacunación en el subgrupo con CD4 de 200-400/ $\mu$ l sólo a pacientes con viremia controlada por TAR. Las recomendaciones alemanas son más conservadoras y aconsejan la vacunación sólo en pacientes con valores de CD4 normales (CD4 relativo >25%).

Las complicaciones de la vacunación pueden ser tratadas con aciclovir. El virus vacuna es capaz de producir herpes zoster, pero en menor frecuencia que el virus salvaje.

La vacuna cuádruple vírica (MMRV) no debe ser usada en pacientes VIH por no contar con suficiente información a la fecha. La nueva vacuna contra herpes zoster contiene una mayor concentración de la misma cepa atenuada (OKA) e inicialmente se contraindicó en pacientes VIH. Un estudio fase 2 mostró buena tolerancia en pacientes con CD4 >200/ $\mu$ l y las nuevas guías norteamericanas permiten su uso en este grupo de pacientes.

## Fiebre amarilla

La vacuna contra la fiebre amarilla tiene el potencial de causar efectos secundarios graves en personas con compromiso de la inmunidad, tanto adquirido como fisiológico. Por esta razón, los pacientes inmunocomprometidos no deben ser vacunados. Los escasos datos disponibles en la actualidad indican que los pacientes VIH asintomáticos con CD4  $\geq$ 200/ $\mu$ l pueden ser vacunados, pero la respuesta a la vacuna dependerá de los recuentos CD4 y de las cargas virales. Debido a esta limitación, algunos expertos recomiendan controles serológicos post vacunación.

Las personas mayores de 60 años presentan un mayor riesgo de efectos secundarios graves, por lo que las recomendaciones británicas contraindican vacunar a los pacientes VIH pertenecientes a este grupo etario. Los viajeros VIH que requieren la vacuna exclusivamente por las regulaciones de ingreso a un país (sin visita a zonas de riesgo), deben recibir un certificado ("waiver letter") contraindicando la vacuna por razones médicas. De acuerdo

con las últimas recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), una dosis de la vacuna en individuos sanos proporciona inmunidad de por vida. Sin embargo, esto no es aplicable a los pacientes con enfermedades del sistema inmune tales como la infección VIH.

## Otras vacunas vivas

Otras vacunas vivas relevantes en viajeros son aquellas contra la poliomielitis, fiebre tifoidea y cólera. Para las tres enfermedades existen vacunas inactivadas, que pueden ser utilizadas en viajeros VIH positivos. Lo mismo ocurre en el caso de la vacuna influenza viva (intranasal).

Las vacunas BCG (contra la tuberculosis) y viruela están contraindicadas en pacientes VIH.

La vacuna viva contra rotavirus ha sido introducida en muchos países. No se han observado complicaciones en niños infectados con VIH, pero se desconoce su eficacia. Las guías norteamericanas permiten su uso en niños VIH sin inmunosupresión severa.

## Referencias

1. Barte H, Horvath TH, Rutherford GW. Yellow fever vaccine for patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD010929.
2. Benson CA, Hua L, Anderson JW, et al. Zostavax is generally safe and immunogenic in HIV+ adults virologically suppressed on ART: Results of a Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstract 96, 19th CROI 2012, Seattle WA, March 5-8 2012.
3. CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1-64.
4. Geretti AM, BHIVA Immunization Writing Committee, et al. BHIV guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. *HIV Med* 2008;9:795-848.
5. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005;23:3256-3263.
6. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013 Jun 14;62(RR-04):1-34.
7. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Vaccines Group; PENTA Steering Committee; Children's HIV Association (CHIVA). Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Med* 2012;13:333-6;e1-14.
8. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the NIH etc. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-166.
9. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf).

10. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014;58:e44-e100.
11. Staples JE, Gershman M, Fischer M. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-27.
12. Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, et al. The Safety of Yellow Fever Vaccine 17D or 17DD in Children, Pregnant Women, HIV+ Individuals, and Older Persons: Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg* 2012;86:359-72.
13. Weitzel T. Vaccinations and HIV. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, (eds.). *HIV 2015/2016*, Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2015, p. 494-505. ISBN: 9783941727175. Disponible en: <https://hivbook.com>.
14. Weitzel T. Lebendimpfungen bei Menschen mit HIV. *HIV&More* Nr. 4, 12/2010. Disponible en: [www.hivandmore.de/archiv/2010-4](http://www.hivandmore.de/archiv/2010-4).
15. Weitzel T. Impfungen bei Menschen mit HIV und deren Kontaktpersonen. *Retrovirus Bulletin* 2/2012,6-8.
16. WHO. Vaccines and vaccination against yellow fever: WHO Position Paper, June 2013 – recommendations. *Vaccine* 2015;33:76-7.



## Artículo de revisión

# Infección Perinatal por Estreptococo grupo B

**Dr. Masami Yamamoto**

Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina,  
Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

**Dr. Juan Sfeir**

Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: jsfeir@alemana.cl

**Introducción**

La sepsis neonatal por Estreptococo grupo B (SGB) es temida por su mortalidad, rápida evolución y difícil diagnóstico clínico al nacer. Históricamente se ha tratado con antibióticos a mujeres en trabajo de parto con ciertos factores de riesgo de infección. El modelo de infección vertical es connatal, es decir, aquel en que la infección del recién nacido es por contacto con la bacteria en la vagina, al momento del nacimiento. Este modelo es compartido por otros como el virus papiloma humano y herpes simple. La transmisión connatal, como modelo de enfermedad vertical, se fundamenta en que es una patología poco frecuente o rara en fetos, pero que se presenta en recién nacidos luego de desencadenado el parto.

El interés de tratar SGB antes de la transmisión connatal se debe a la alta letalidad de la infección en el recién nacido, la cual se estimó en 50% en los años 70 <sup>(1)</sup>. La letalidad actual en los países desarrollados es cercana al 10%. En los países en desarrollo es más difícil de calcular por falta de diagnóstico etiológico, pero puede ser del 20 a 25% y depende de la calidad del cuidado intensivo neonatal <sup>(2)</sup>.

Las recomendaciones iniciales se basaron en la identificación de mujeres con factores de riesgo para esta condición, como fiebre en trabajo de parto, rotura de membranas

prolongada por más de 18 horas, parto prematuro, urocultivo (+) para SGB o antecedente de sepsis neonatal en embarazos previos <sup>(3)</sup>.

La recomendación actual es realizar cultivo universal a todas las embarazadas, para mejorar la sensibilidad y capacidad de detección.

**Historia**

A pesar de que el estreptococo Agalactiae o grupo B fue reconocido en la medicina veterinaria por muchos años como causa de mastitis bovina, no fue reconocido hasta 1964 como patógeno humano. En 1990 se reportó una incidencia de 1.8 × 1000 recién nacidos en Estados Unidos.

El SGB ha sido reconocido como uno de los agentes patógenos más importantes en la práctica obstétrica. Este organismo produce infección urinaria, infección ovular, endometritis postparto, infección de herida operatoria y sepsis. Está asociado a ruptura prematura de membranas y parto prematuro. El SGB es un coco gram positivo anaerobio facultativo. Las colonias de estreptococo grupo B en agar sangre pueden ser subdivididos en serotipos basados en carbohidratos antigénicos. Se ha podido encontrar que las madres e hijos tienen los mismos serotipos de estreptococo grupo B, siendo los más frecuentes II, III y V.

### Epidemiología

La colonización vaginal ocurre en un 20 a 30% en mujeres embarazadas. El tracto gastrointestinal es su reservorio natural. La posibilidad de obtener muestra de cultivo desde la región anorrectal y la vagina distal aumenta la posibilidad de detección en forma importante sobre el cultivo vaginal solamente. Dentro del tracto genital la mayor tasa de recuperación se obtienen del introito y la más baja del cérvix. El embarazo no aumenta o disminuye la tasa de colonización.

La utilización de un cultivo selectivo es determinante. La mejor tasa de detección se logra con el cultivo Todd Hewitt. La presencia de estreptococo en el tracto genital femenino es el determinante más importante de infección neonatal.

La transmisión es más frecuente luego de la ruptura de membranas, o por adquisición durante el paso en el canal de parto. El riesgo de transmisión ha sido evaluado entre 40 y 70% en recién nacidos de madres colonizadas, basado en estudios prospectivos. A pesar de la alta prevalencia en las mujeres, y la alta tasa de transmisión vertical, la incidencia de estreptococo grupo B durante los primeros siete días de vida oscila entre 1 y 3/1000 en recién nacidos de término. Solo 1 a 2% de los niños colonizados desarrolla sepsis precoz por estreptococo grupo B.

Adicionalmente, existe la infección nosocomial. Entre el 15 y el 47% del personal neonatal es portador de estreptococo y pueden ser fuentes de transmisión neonatal. Se ha demostrado infección nosocomial en hijos de mujeres con cultivo negativo. Numerosos estudios han probado que la duración de la ruptura de membranas está correlacionada con la infección por estreptococo grupo B. Boyer mostró que la duración de la rotura de membranas aumentaba de 0,8/1000 con rotura de membranas de menos de seis horas a 10/1000 en aquellos que duraban más de dos días. En este estudio el riesgo relativo de adquirir una sepsis precoz por estreptococo grupo B en niños con rotura membranas de más de 48 horas fue siete veces más que aquellos de menos de 18 horas. La fiebre durante el trabajo de parto y la corioamnionitis clínica son factores de riesgo asociados a sepsis precoz por estreptococo grupo B.

Esta menor capacidad inmune del neonato puede deberse a una menor respuesta inmune materna y ausencia

de anticuerpos en el feto, o incapacidad de pasar estos anticuerpos prenatalmente. El recién nacido prematuro menor de 30 semanas puede estar agravado por el segundo mecanismo debido a que 2/3 de IgG activos se traspasan al feto en las últimas 10 semanas del embarazo, en una revisión de 278 casos.

### Septicemia neonatal

El SGB es la principal causa de septicemia y meningitis en el recién nacido. La septicemia de comienzo precoz, en los primeros 7 días, puede ser rápidamente fulminante a pesar del tratamiento antibiótico adecuado y del apoyo intensivo neonatal. Los síntomas respiratorios como taquipnea, apnea, quejido y cianosis son formas frecuentes de manifestación inicial. Letargia, mala alimentación, hipotermia y mala perfusión tisular acompañan generalmente el cuadro. Se acompaña de meningitis el 10 a 15 % de las sepsis precoces. Los cuadros más severos tienen compromiso multisistémico con hipertensión pulmonar persistente y *shock séptico* de muy difícil manejo.

La septicemia tardía por SGB ocurre después de la primera semana de vida y hasta el tercer mes de edad. Generalmente con fiebre, con sintomatología más insidiosa y se acompaña de meningitis en el 40-50% de los casos.

La meningitis por SGB en la forma precoz o tardía tiene secuelas neurológicas leves a moderadas en un 25% de los casos y secuelas severas en un 25 a 30%.

### Diagnóstico

La colonización se detecta en el cultivo con medio selectivo. El medio óptimo para cultivar estreptococo B es un medio que contenga gentamicina y ácido nalidíxico. Estos antibióticos inhiben el crecimiento de enterobacterias gram negativas y otras bacterias normales que pueden interferir con la recuperación e identificación del estreptococo grupo B. Debido a que los recién nacidos colonizados son asintomáticos en su gran mayoría, la detección de colonización requiere identificación del estreptococo grupo B. La mejor edad gestacional para la detección es entre las 35 y 37 semanas. El lugar correcto para la toma de muestra es el introito vaginal y la ampolla rectal.

En los últimos 3 años se ha agregado la posibilidad de detectar SGB durante el trabajo de parto con PCR, que permitiría descartar falsos positivos y negativos, pero no es un examen con resultado tan rápido como lo requiere la instauración de antibióticos profilácticos.

### American College of Ginecología y Obstetricia

En el año 2011, el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG) publicó un "Committee Opinion", que afirma que luego del nuevo protocolo publicado por el *Center of Disease Control* <sup>(4)</sup>, había necesidad de realizar actualizaciones aclarando que no se podrán eliminar todos los casos <sup>(5)</sup>.

Las recomendaciones de ACOG de 2011 mantienen los principales puntos del año 2002, consistentes en realizar cultivo universal para las pacientes entre 35 y 37 semanas, usando muestra rectovaginal y tratando con penicilina, ampicilina y cefazolina como primera línea. Las pacientes alérgicas a penicilinas deben recibir clindamicina, y en casos de alergia a éste, vancomicina. Se agregan los siguientes puntos:

1. Se autoriza el uso de técnicas de PCR para uso en trabajo de parto.
2. Se definen protocolos de prevención en trabajo de parto prematuro y rotura de membranas. Esto significó realizar profilaxis a todas las embarazadas que ingresan con estos diagnósticos, hasta que se obtenga un cultivo negativo.
3. Se define reportar cultivo positivo para SGB solo si hay más de 10.000 UFC en orina.
4. Eritromicina deja de ser recomendado para SGB.
5. No hay fundamentos para modificar la progresión del trabajo de parto como postergar amniotomía o evitarla, por motivos de portación.
6. Idealmente se deben dar dos dosis, con al menos cuatro horas de la primera dosis hasta el nacimiento.
7. Pacientes sin conocimiento de su estatus de portación, con trabajo de parto prematuro con riesgo de progresar, rotura de membranas, fiebre en trabajo de parto o más de 18 hrs, se deberá indicar antibióticos.
8. Pacientes que tengan un cultivo negativo por una hospitalización previa tomado por amenaza de parto prematuro, se podrán considerar negativos hasta por 5 semanas. Si alcanzan las 35 a 37 semanas, se deberá recultivar si han pasado más de 5 semanas del cultivo previo.

### Guía Perinatal Minsal 2014

La reciente guía del Ministerio de Salud (MINSAL) recomienda la realización de cultivo universal a las 35 a 37 semanas, utilizando como medio de cultivo específico Todd-Hewitt. A pesar de recomendarlo, permite que las instituciones prestadoras, localmente, no lo realicen. En

el capítulo de infecciones cervicovaginales, se incluye el siguiente punto:

"Si la norma local NO utiliza el cultivo de SGB a las 35-37 semanas.

Administrar profilaxis intraparto siempre si existe alguna de las condiciones descritas en (A).

Administrar profilaxis intraparto si durante el trabajo de parto se produce fiebre > 38°C y rotura prematura de membranas por más de 16-18 horas.

Si la paciente no tiene los factores de riesgo mencionados en a y b, no requiere profilaxis intraparto para SGB."

En esta misma guía, no se consideran las modificaciones propuestas en el año 2010 por el CDC y reafirmadas por el ACOG en 2011. En el capítulo de parto prematuro, no hay recomendaciones para iniciar profilaxis para SGB en la espera del resultado del cultivo.

### Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guideline 36, 2003 y 2011<sup>(6)</sup>

Esta guía de Inglaterra, más antigua que las previamente presentadas, no recomienda el *screening* universal a las 35 a 37 semanas. Siguiendo sus propias consideraciones, la RCOG definió no recomendar cultivo universal de SGB.

Sus principales argumentos están en los párrafos introductorios. La frecuencia de sepsis neonatal precoz por SGB es 0,5/1000NV, similar a la norteamericana en presencia de cultivo universal. En el 2001, un estudio de vigilancia nacional en Inglaterra identificó 376 casos de sepsis por SGB, con 39 casos fatales. Hubo 2519 muertes neonatales in Inglaterra en el año 2000.

Los argumentos de la sociedad inglesa pueden resumirse a continuación:

1. El método de *screening* universal hará que el 25% de la población se exponga a antibióticos. CDC definió por un estudio de gran tamaño muestral, pero no aleatorio, que esta metodología era superior a la profilaxis en base a factores de riesgo.
2. Otra alternativa preventiva es cultivar universalmente, pero dar antibióticos solo si hay factores de riesgo adicionales, como fiebre en trabajo de parto, o duración prolongada de la rotura de membranas. Esta estrategia estima que el 3% de la población recibirá antibióticos, y ha sido sugerida por la Canadian Task force.

3. Riesgo potencial de anafilaxis. 1 cada 10.000 usuarias de antibióticos tendrán anafilaxis severa, y 1 cada 100.000 tendrá una anafilaxis letal. En Inglaterra habrán 2 muertes maternas al año si se utiliza antibióticos en el 25% de los nacimientos, sin que haya un beneficio claro de la terapia. Se estima que el tratamiento antibiótico puede afectar la flora del recién nacido, con posible impacto en el desarrollo de alergias e impacto en su inmunidad.

### Guías American Academy of Pediatrics

El año 2011, la *American Academy of Pediatrics* publicó su guía clínica <sup>(7)</sup>, siguiendo los pasos de la CDC. Se agregaron además recomendaciones para el manejo neonatal. Se resumen algunos puntos.

1. Todo recién nacido con signos sugerentes de sepsis requiere evaluación completa, incluyendo una punción lumbar.
2. Todo recién nacido con sospecha clínica de infección debe iniciar antibióticos empíricamente.
3. Recién nacidos de término, en buenas condiciones generales, con rotura de membranas de menos de 18 horas, en mujeres con portación de SGB que no tenga tratamiento completo, pueden tener observación.

### Conclusiones

La sepsis neonatal por estreptococo grupo B es relativamente infrecuente, pero grave en general. Su protocolo de detección no es uniforme internacionalmente. En Chile existe una recomendación ministerial, sin embargo cada centro lo realiza en forma local. Ninguna terapia ha podido prevenirla en forma absoluta. El manejo neonatal sigue siendo una estrategia determinante en la sobrevivencia.

La prevención de infección congénita no tiene ninguna incidencia en prevenir septicemia y meningitis de comienzo tardío, por lo que sería deseable contar con vacunación de las mujeres en edad fértil contra SGB.

El desarrollo de una vacuna está aún en etapa experimental. Estudios en fase I y fase II están siendo realizados actualmente para una vacuna polisacárida, conjugada, trivalente contra SGB en 500 mujeres embarazadas y 600 mujeres sin embarazo en 4 países. Debemos esperar aún sus resultados <sup>(8)</sup>.

### Referencias

1. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15–20.
2. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months, systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2012;379(9815):547-56.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns [Opinion 173]. Washington, D. C. American College of Obstetricians and Gynecologists, 1996.
4. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59 (RR-10):1-36.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee Opinion N° 485. *Obstet Gynecol* 2011; Apr 1-9.
6. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Group B Streptococcal Disease, Early-onset. Green-top Guideline 36. 18/07/2012 <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/?q=Group+B+Streptococcal+disease&subject=&type=Green-top+Guidelines&orderby=title&p=1> Accessed 2016.
7. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Recommendations for the Prevention of Perinatal Group B Streptococcal (GBS) Disease *Pediatrics* 2011;183 (3): 611-16.
8. Paul T. Heath, Pediatric Infectious Disease Research Group and Vaccine Institute. University of London. United Kingdom. *Vaccine* 34(2016) 2876-2879

## Estadísticas para el clínico

# Test de Fisher exacto

**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

El *test* de Fisher es muy útil y será comúnmente requerido en los estudios clínicos que se conducen de forma habitual en nuestra práctica diaria. Se utiliza cuando se quiere conocer la asociación entre dos variables categóricas o nominales. Estas son variables de tipo "sí" "no", o cualitativas por ejemplo "azul" "rojo". Sirve también para los procedimientos diagnósticos en que los resultados son "positivo" "negativo" o "reactivo" "no reactivo". Este tipo de resultados son adecuados para ser analizados por el *test* de Fisher.

Lo primero es construir una tabla de 2 x 2 en que tenemos filas y columnas, representando la variable en estudio con la presencia de la enfermedad. Ambas deben ser categóricas o nominales.

		Enfermedad o condición	
		+	-
Variable	+	A	B
	-	C	D

Esta tabla es analizable por el test de Chi cuadrado de Pearson, ampliamente conocido. Sin embargo, el test de Fisher debe usarse si alguno de los de las celdas tiene menos de cinco (5). El motivo de este valor no requiere ser revisado en este momento. También debe aclararse que el

test de Fisher puede usarse en tablas con mayores celdas, como 3x2 por ejemplo.

Conceptualmente, lo que se busca es demostrar que una variable "+" se asocia a una "enfermedad". La hipótesis nula es que no hay asociación entre ambas. El siguiente ejemplo muestra un escenario típico para el uso de un test de Fisher. Se evalúa a todas las pacientes embarazadas que consultan con fiebre alta, con PCR en sangre para influenza A. Esto permitirá distinguir entre pacientes con necesidad de Oseltamivir <sup>(1)</sup> u otros inhibidores de la neuroaminidasa. El ejemplo es útil para efectos del cálculo matemático, sin embargo debe aclararse que existen *test* alternativos, como la detección de antígenos específicos. Un resumen mostró que estos *tests* tienen una sensibilidad no mayor al 65% <sup>(2)</sup>, y por este motivo, se presenta un caso en que la clínica se compara con el *gold* estándar diagnóstico, que es la Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR en inglés).

		PCR para Influenza A en sangre	
		+	-
Fiebre >39° en embarazadas con tos	+	4	15
	-	16	95

Un detalle fundamental es que las celdas no deben llenarse con porcentajes, sino con los “n” en valores absolutos. Además, la muestra debe ser representativa de la población. De lo contrario, los resultados no tienen valor para su generalización. Por último, la tabla no puede provenir de dos poblaciones diferentes. Este último error es frecuente y debe ser evitado. En este ejemplo, el hecho de que “todas las pacientes que consultan por tos y fiebre” sean incluidas en este análisis es lo que evita los sesgos de selección.

Solo como primera aproximación, se observa que es más frecuente el resultado de PCR+ en mujeres con fiebre >39°C, siendo esto en el 21% de los casos (4/19). En las mujeres con fiebre >39°C, PCR fue positivo en el 14% de los casos (16/111). La pregunta “estadística” es conocer si este 21% es mayor que 14%, en forma significativa.

Diversos programas estadísticos están disponibles en Internet para realizar el cálculo. Son fáciles de usar:

[www.quantitativeskills.com/sisa](http://www.quantitativeskills.com/sisa) y [www.vassarstats.edu](http://www.vassarstats.edu).

En ambos, se selecciona la opción del *test* de Fisher, se ingresan los valores de las cuatro celdas y se realiza el cálculo. Para el primer programa, se obtiene un valor exacto de p, para dos colas, de  $p=0,18891$ . En este caso, no hay diferencia significativa. Es decir, no se puede decir que haya una diferencia no producida por el puro azar.

El siguiente ejemplo teórico muestra en cambio un resultado significativo. Se trata de mujeres con disuria y polaquiuria. Se realizó puño percusión, y se realizó una ecografía renal a todas las pacientes. Se comparó el resultado de la ecografía renal en pacientes con puño percusión positiva y negativa.

		Ecografía renal, signos ecográficos de pielonefritis	
		+	-
Puño percusión	+	12	16
	-	3	15

En este ejemplo, la ecografía muestra signos de pielonefritis (edema, aumento de volumen, cambios en la refringencia, entre otros), en el 43% de los casos con puño percusión, y solo en el 16% de los casos con puño percusión negativa. Impresiona que la diferencia es mayor.

Al realizar el test de Fisher en este caso, se obtiene un  $p=0,048$ . Hay una asociación significativa entre puño percusión y los hallazgos en la ecografía renal.

Solo con fines docentes, si se realiza una prueba de Chi cuadrado sobre estos datos, se obtiene  $p=0,064$ .

En conclusión: tenga presente el test de Fisher exacto, pues permitirá resolver frecuentes problemas estadísticos.

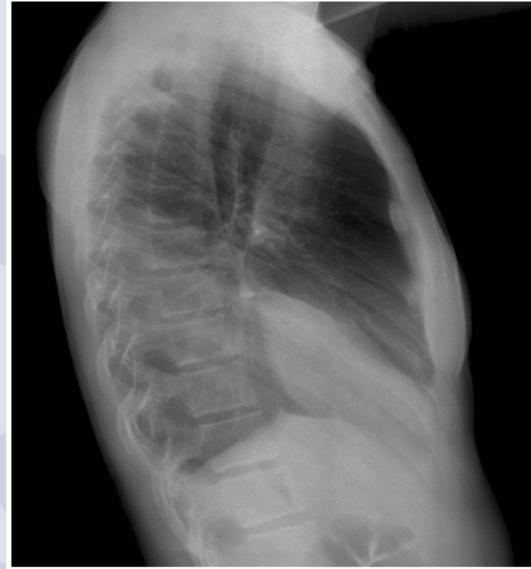
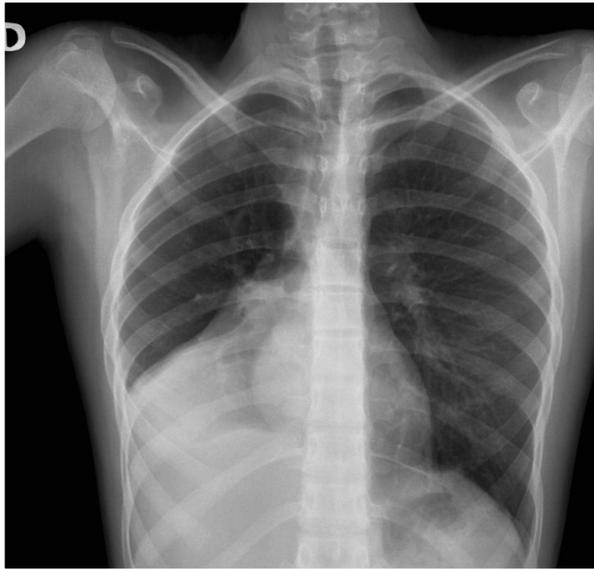
## Referencias

1. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Disponible en: URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6001a1.htm>.” ([2011 Jan 11]).*
2. Chartrand C, Loeffel MM, Minion J, et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 Apr 3;156(7):500-11. doi: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00403. Epub 2012 Feb 27.
3. Peacock J, Peacock P. (2011). *Oxford Handbook of medical statistics.* New York, Oxford University Press.

## QUIZ

Paciente de 13 años de edad consulta por dolor torácico derecho. La radiografía de tórax muestra una gran condensación con componente atelectásico. Posterior a tratamiento con antibióticos y kinesiterapia, la radiografía no se modifica.

**¿Cuál sería el posible diagnóstico y conducta más apropiada?**



Caso e imágenes: Dra. Cristina Pierry, Pediatra broncopulmonar

Respuesta Quiz

Página 249

[Haga click aquí](#)

## Perfil Profesional

**Dr. Timoleón Anguita C.**

## Un pionero que va dejando su sencillez como huella

**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

Una larga trayectoria tiene el Dr. Timoleón Anguita en Clínica Alemana. Llegó hace 40 años, a formar parte del Laboratorio Clínico. Durante estas cuatro décadas ha desarrollado una importante labor tanto en esa área, como fundador del grupo de hemato-oncología y en su trabajo en los trasplantes de médula ósea. También destaca la importancia que da a quienes han formado parte de sus equipos de trabajo, recordando siempre el aporte de cada persona, y la humildad con que transmite su experiencia, poniendo gran énfasis a lo largo de esta conversación en que él es sólo un integrante más.

Fue el Dr. **Alberto Daiber Etcheberry, quien impulsó su transitar desde la inmunología, su primera área de interés al recibirse de médico, en enero 1971, hacia la hematología. Fue también con quien desarrollaría, años después, el laboratorio de Clínica Alemana (CAS). Cuando se recibió, comenta, existía una especie de boom por la inmunología. Se había identificado hace algún tiempo la presencia de enfermedades con paraproteínas y eso lo motivó a ver de dónde venían estos anticuerpos monoclonales. "Luego, en el Banco de Sangre del Hospital José Joaquín Aguirre me dedicué a desarrollar cosas prácticas en inmunología con el Dr. Pablo Rubinstein,**



Dr. Timoleón Anguita C.

jefe del banco de sangre del hospital y quien después fuera jefe del Blood Center de Nueva York, y pionero de los trasplantes de cordón. En esa misma época trabajaba en el Hospital Barros Luco como médico general de zona, donde conocí al Dr. Daiber quien estaba desarrollando la hematología en ese centro. Nos hicimos muy amigos y comenzamos a pensar en desarrollar la inmunología en el laboratorio de hematología, lo que no había”, explica el Dr. Anguita.

Un año y medio después partió con una beca a Bélgica, a realizar un *Fellowship* en Hematología en la Facultad de Medicina de la Université Catholique de Louvain, (desde el 1 de septiembre de 1973 al 31 de julio de 1975). Durante ese tiempo hizo una formación hematológica global, “pero con aspectos prácticos de inmunohematología, entonces en desarrollo. Mi tesis fue sobre los marcadores inmunológicos que definían los linfomas, mi primer *approach* científico a la neoplasia en hematología. Hice un trabajo sobre la clasificación de los linfomas según su origen inmunológico, T y B. A la vuelta presenté mi trabajo de tesis en un congreso de hematología que hubo en Chile”, agrega.

De Bélgica, regresó con algo más que nuevas ideas. “Prolongué mi estadía y volví el año 1976, pero mientras estuve allá mantuve contacto por carta con el Dr. Daiber. De vez en cuando le mandaba muestras especiales para hacer trabajos. En el trabajo de “Talasemias en Chile” que él publicó, las muestras de control se las mandé yo. Empezamos a trabajar en inmunología y hematología en ese laboratorio del Hospital Barros Luco. Había traído todo un cargamento de maquinarias e implementos que me habían regalado en Bélgica, entre ellos el primer trocar de biopsia medular Jamshidi, cuando acá todavía no se usaba. Con esto se abrió el hacer biopsias medulares por parte de los hematólogos de forma rutinaria en Chile”.

Junto con eso, se integró a CAS medio tiempo tanto en el laboratorio como en la consulta. “Me ocupé de apoyar en hematología, de desarrollar la electroforesis, el estudio de proteínas. Fuimos armando el laboratorio, lo empezamos a dividir en secciones, el Dr. Daiber, la TM Vivianne Polette y yo, hasta que surgió también la posibilidad de hacer trasplantes. En el año 80 hicimos un congreso de trasplante, junto a la Sociedad de Hematología, y tuvimos como invitado al Dr. Edward Donnall Thomas, padre y pionero de los trasplantes de médula ósea a nivel mundial y que dos años después ganó el Premio Nobel de Medicina. En ese entonces aún no se había hecho un trasplante de

médula ósea en Chile. Poco después, el año 82, se hizo el primer trasplante en CAS”.

Agrega que después de eso, “le ayudé al Dr. Daiber haciéndome cargo de la parte administrativa del laboratorio. Se incorporó el Dr. Beltrán, y al poco andar el Dr. Velimir Mihalic como microbiólogo y así fuimos creciendo”. El Dr. Anguita fue el subdirector del laboratorio clínico desde 1976 hasta abril de 1994, cuando asumió la jefatura de este departamento.

Hasta 1993 estuve yendo al Hospital Barros Luco en las mañanas, “me hice cargo *full time* del laboratorio el año 94 y estuve oficialmente como jefe del Departamento de Laboratorio, Banco de Sangre y Anatomía Patológica durante 11 años, pero me había encargado de gran parte de la administración del laboratorio desde el 92”. Dejar definitivamente el hospital no fue una decisión fácil, ya que estuvo cerca de 24 años vinculado a esa institución. “Aprendí la parte compasiva de la medicina más fuertemente ahí, ya que en un principio llegué a esta carrera atraído por la ciencia. La casuística del Hospital Barros Luco es impresionante. La verdad es que me dolió dejarlo por los pacientes, por las personas, por el grupo de allá, pero aquí había que resolver el tema. Además que dolorosamente en 1994 el Dr. Daiber enfermó y yo lo quería mucho”.

La necesidad de contar con una jefatura tiempo completo fue una de las razones que lo llevó a dejar este cargo en 2007, ya que su interés era seguir haciendo clínica. “Es así como vino el Dr. Hernán Figueroa y yo quedé con trasplante de médula y hematología. Por ser el mayor me pusieron a cargo de la unidad de hematología del Departamento de Oncología y ahí estamos trabajando para consolidar un grupo con 6 hematólogos, tratando de asignarle áreas de interés a cada uno que permitan cubrir racionalmente las áreas de la hematología en forma más ordenada, porque es imposible que una sola persona se pueda hacer cargo del progreso de todas las áreas”, precisa.

### **Dando forma al actual laboratorio**

El desarrollo del Laboratorio Clínico de CAS tiene su sello, ya que fue el gestor de su conformación actual. “En 1994 me hice cargo de ese Departamento y lo primero en lo que me enfoqué fue en consolidar la sección citogenética que fue formada por el Dr. Daiber y hacer la nueva sección de biología molecular. También me tocó el armado del sistema computacional del laboratorio, lo que conocemos como el LIS (*Laboratory Informatic System*). Estuvimos cerca de

tres años en eso y fue un trabajo enorme, el que hicimos con una empresa externa y con la colaboración de todos, especialmente del Dr. Velimir Mihalic, microbiólogo y jefe del laboratorio, Vivianne Polette, el Dr. Antonio Bertrán y el Dr. Daniel Araos. La sección de biología molecular fue armada por la Dra. Gabriela Pumarino”, añade.

No solo estuvo a cargo de la implementar la parte computacional, sistema que se usa hasta hoy, sino que también participó activamente en el proceso arquitectónico y fue el gestor del actual diseño del Laboratorio Clínico. Muchos recordarán las antiguas instalaciones, que se encontraban en el primer piso frente al Auditorio. El desafío fue buscar un modelo funcional, para dar vida al nuevo laboratorio en una superficie de más de 2 mil metros cuadrados, convirtiéndose en el más grande y moderno del país.

Más que basarse en algún modelo en particular, la experiencia fue la guía. “Después de haber vivido los años que había vivido en el laboratorio, pensé que tenía que haber un área de espera, luego la recepción, después distribución y atrás el laboratorio”, explica. Eso está reproducido en algunos de los laboratorios que visitaron junto a Cecilia Hatton, pero era una idea que tenía antes de empezar este proyecto. “Ninguno es así tan como este, pero era lo que aquí se necesitaba. Porque la realidad chilena es distinta. En general en otros países los laboratorios de clínicas tienen muy poca toma de muestras ambulatorias. Tener la toma y recepción en el mismo laboratorio en que se procesan las muestras es algo que no es común. Por eso hubo que hacer un diseño que se ajustara a nuestra realidad”.

En lo que respecta a la parte interna, se basó bastante en el laboratorio del Hospital Clinic de Barcelona que acababa de remodelarse para instalar una cadena automatizada, como un trencito, que se ubica en el centro del laboratorio y que va entregando las muestras a cada uno de los equipos de forma automática. En esta área “core” es donde se realiza el trabajo de rutina y alrededor están las especialidades más sofisticadas como citogenética, hematología, biología molecular, trasplante, microbiología y virología. “Más que traer la cadena inmediatamente, por un tema de costos, la idea era ver si en un futuro existía la posibilidad de implementarla, entonces había que considerar el espacio suficiente. Y así surgió el laboratorio actual. Fue un trabajo que costó mucho y en el que contamos con colaboraciones

maravillosas de todo el mundo”. Hoy esta cadena automatizada está siendo implementada en el laboratorio clínico y “el trencito está ya rodando, dirigido por la Dra. Alicia Anderson y su eficiente equipo”, explica.

## Trasplantando vida

En cuanto a los trasplantes, “en el año 90 convencimos a la jefatura médica de la clínica y a la gerencia, de armar un proyecto para instalar criopreservación y un centro de trasplante de médula con pantalones largos. María Teresa Dibarrat se fue a Barcelona un año a entrenarse como TM de trasplante. A su regreso, un año después, ya había logrado que se instalara una unidad de trasplante en el tercer piso, que todavía existe. Y en el laboratorio se armó la parte de criopreservación. Hicimos el primer trasplante en 1991 y llevamos 26 años haciéndolos”, señala el Dr. Anguita.

En el laboratorio de trasplante se registra todo, lo que les ha permitido contar con una gran base de datos y aprender varias cosas. “Una de ellas es predecir el rendimiento de las recolecciones de células madres a partir de una muestra de sangre del paciente al cual ya se le ha hecho circular a la sangre periférica las células madre con algún truco, habitualmente factores de crecimiento con o sin quimioterapia. Y eso es lo que nos permitió presentar y publicar un importante trabajo en casi 500 recolecciones de células madres en *Transplantation Proceedings* en 2010”, agrega. Presentaron este tema al MD Anderson Cancer Center, hubo interés de parte de su departamento de trasplante y propusieron hacer una asociación con otros centros del mundo que estuvieran interesados para poder aumentar la base de datos. Se incorporaron el Albert Einstein de Sao Paulo, Santa Casa de Sao Paulo, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Suzhou, China. Con esa base de datos conjunta se han realizado dos trabajos, uno que presentó el Dr. Anguita en la reunión anual de la American Society of Hematology (ASH) en 2011 y una publicación en la revista *Transfusion* en 2014: “*Peripheral blood stem cell yield calculated using preapheresis absolute CD34+ cell count, peripheral blood volume processed, and donor body weight accurately predicts actual yield at multiple centers*” (*Transfusion*. 2014 Apr;54(4):1081-7).

Hoy hay algunos proyectos de esta área que están en desarrollo.

## Revisión Cochrane

# Erradicación del Helicobacter Pylori para la prevención del cáncer gástrico

**Autores**

Alexander C Ford, David Forman, Richard Hunt, Yuhong Yuan, Paul Moayyedi

Cómo citar la revisión: Ford A, Forman D, Hunt R, Yuan Y, Moayyedi P. Erradicación del Helicobacter pylori para la prevención del cáncer gástrico. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 Issue 7. Art. No.: CD005583. DOI: 10.1002/14651858.CD005583.

Versión reducida de la revisión.

*Versión reducida de la revisión.*

**Resumen****Antecedentes**

El cáncer gástrico es la tercera causa más frecuente de muerte por cáncer en todo el mundo. Los individuos con infección por Helicobacter pylori tienen una mayor probabilidad de desarrollar cáncer gástrico que los individuos que no están infectados. La erradicación del H. pylori en individuos asintomáticos sanos de la población general puede reducir la incidencia de cáncer gástrico, pero la magnitud de este efecto es incierta.

**Objetivos**

Evaluar la efectividad de la erradicación del H. pylori en individuos asintomáticos sanos de la población general para reducir la incidencia del cáncer gástrico.

**Estrategia de búsqueda**

Se identificaron ensayos mediante búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (Central; 2013, número 11), MEDLINE (1946 hasta diciembre 2013) y en EMBASE (1974

hasta diciembre 2013). Se realizaron búsquedas manuales en las listas de los ensayos seleccionados mediante la búsqueda electrónica para identificar los ensayos relevantes adicionales. Se realizaron búsquedas manuales de los resúmenes publicados en las actas de congresos de la United European Gastroenterology Week (publicados en Gut) y de la Digestive Disease Week (publicados en Gastroenterology) entre 2001 y 2013. Además, se contactó con los miembros del Grupo Cochrane de Enfermedades Esófago-gástricas, del Intestino Delgado y Pancreáticas y expertos en el tema, y se les solicitó que brindaran detalles de ensayos clínicos destacados y cualquier material relevante no publicado.

**Criterios de selección**

Se analizaron los ensayos controlados aleatorios que compararan al menos una semana de tratamiento para el H. pylori con placebo o ningún tratamiento en la prevención de la aparición posterior del cáncer gástrico en adultos, sin otra patología y asintomáticos, con pruebas positivas para el H. pylori. Los ensayos debían realizar

el seguimiento de los participantes durante al menos dos años y tener al menos dos participantes con cáncer gástrico como resultado. Se definió el cáncer gástrico como cualquier adenocarcinoma gástrico, incluido el tipo intestinal (diferenciado) o difuso (indiferenciado), con o sin histología específica.

## Obtención y análisis de los datos

Se recopilaron los datos sobre la incidencia de cáncer gástrico, la incidencia de cáncer esofágico, las muertes por cáncer gástrico, las muertes por cualquier causa y los efectos adversos debidos al tratamiento.

## Resultados principales

Seis ensayos cumplieron todos los criterios de elegibilidad y proporcionaron datos extraíbles. Tres ensayos fueron de bajo riesgo de sesgo, un ensayo estaba en riesgo incierto, y dos ensayos se encontraban en alto riesgo de sesgo. Se realizaron cinco ensayos en poblaciones asiáticas. Al prevenir la aparición de un cáncer gástrico posterior, el tratamiento para el *H. pylori* fue superior al placebo o ningún tratamiento (seis ensayos, 6.497 participantes, cociente de riesgos [CR] de desarrollo de cáncer gástrico posterior 0,66; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,46 a 0,95; pruebas de calidad moderada). Sólo un ensayo informó el efecto de la erradicación del *H. pylori* en el desarrollo de cáncer esofágico posterior (2 [0,2%] de 817 participantes asignados al tratamiento de erradicación, en comparación con 1 [0,1%] de 813 participantes asignados al placebo; CR 1,99; IC del 95%: 0,18 a 21,91). El efecto de la erradicación del *H. pylori* en la prevención de la muerte por cáncer gástrico comparado con el placebo o ningún tratamiento fue incierto debido a los amplios intervalos de confianza (tres ensayos, 4.475 participantes, CR 0,67; IC del 95%: 0,40 a 1,11; pruebas de calidad moderada). No hubo pruebas de un efecto sobre la mortalidad por todas las causas (cuatro ensayos, 5.253 participantes, CR 1,09; IC del 95%: 0,86 a 1,38; pruebas de calidad moderada). Los datos de los eventos adversos se informaron de forma deficiente.

## Conclusiones de los autores

Se hallaron pruebas limitadas y de calidad moderada de que la búsqueda y la erradicación del *H. pylori* reducen la incidencia de cáncer gástrico en individuos asiáticos con infección pero asintomáticos y sanos; sin embargo, no necesariamente pueden extrapolarse estos datos a otras poblaciones.

## Resumen en términos sencillos

### Tratamiento contra el *Helicobacter pylori* para la prevención del cáncer de estómago

#### Pregunta de la revisión

Si la realización de pruebas de detección del *Helicobacter pylori* en individuos sanos y el tratamiento sistemático de los infectados con un ciclo de antibióticos reduce el número de nuevos casos de cáncer gástrico.

#### Antecedentes

Los individuos con infección por *H. pylori* tienen mayor probabilidad de desarrollar cáncer gástrico que los pacientes que no están infectados por la bacteria. Por este motivo, el *H. pylori* se clasifica como carcinogénico (productor de cáncer) en seres humanos. Muchas personas mueren a causa del cáncer gástrico cada año en todo el mundo, porque para cuando los afectados consultan a un médico, la enfermedad se encuentra por lo general en un estadio avanzado. Sin embargo, la infección por *H. pylori* se trata fácilmente con un ciclo de una semana de antibióticos.

#### Características de los estudios

Una búsqueda en la literatura hasta diciembre de 2013 encontró seis ensayos (con 6.497 participantes, tres ensayos con bajo riesgo de sesgo). Cinco de los estudios se realizaron en Asia.

#### Resultados clave

Se halló que los antibióticos para el *H. pylori* tienen un pequeño beneficio en la prevención del cáncer gástrico (51 [1,6%] de 3.294 participantes que recibieron tratamiento desarrollaron un cáncer gástrico posterior, en comparación con 76 [2,4%] de 3.203 que no recibieron ningún tratamiento o recibieron un placebo). Sin embargo, no puede precisarse si disminuyen el número de muertes por la enfermedad, aumenta o disminuye el número de muertes por cualquier causa, o aumenta o disminuye el número de casos de cáncer esofágico. Los datos acerca de los efectos secundarios del tratamiento se informaron de forma deficiente.

#### Calidad de la evidencia

Tres ensayos fueron de bajo riesgo de sesgo, un ensayo estaba en riesgo incierto, y dos ensayos se encontraban en alto riesgo de sesgo. Un estudio tuvo un alto riesgo de sesgo porque no se usó ningún placebo para el régimen de tratamiento de erradicación activo, por lo que esta parte del ensayo no fue cegada; y el otro estudio tuvo un alto

riesgo de sesgo a causa de las incongruencias en el informe de datos en los dos puntos de seguimiento. No se pudo resolver esta discrepancia a pesar de contactar con los autores originales. Como resultado, se disminuyó la calidad de las pruebas de alta a moderada por el riesgo de sesgo significativo.

## Antecedentes

### Descripción de la condición

El cáncer gástrico es la tercera causa más común de muerte por enfermedades malignas en todo el mundo, y da lugar a 750.000 muertes cada año (Ferlay 2010). En la mayoría de los países de ingresos altos, la incidencia de cáncer gástrico está descendiendo (Lau 2006), aunque el aumento de la edad en la población global significa que el número total de muertes por cáncer gástrico va a aumentar en el futuro previsible (Forman 1998). El tratamiento del cáncer gástrico es insatisfactorio. Casi la mitad de los casos de cáncer gástrico son inoperables en el momento del diagnóstico (Lello 2007), y la supervivencia a cinco años de estos individuos es cercana a cero. Los que reciben tratamiento quirúrgico a menudo requieren intervención quirúrgica extensiva, y presentan una tasa de supervivencia a cinco años de sólo un 20% a un 30% (Cunningham 2005). La supervivencia puede mejorar si la enfermedad se diagnostica en un estadio más temprano (Degiuli 2006), aunque el costo de la detección del cáncer gástrico en la población con endoscopia del aparato digestivo superior sería prohibitivo. Aunque sólo se realizara la detección con endoscopia en los pacientes con síntomas del aparato digestivo superior que pueden ser indicativos de un cáncer gástrico oculto, como la dispepsia, se calcula que el costo de la detección de una lesión maligna alcanzaría los USD 83.000 (Vakil 2009). Por lo tanto, una forma posible de tener una influencia significativa sobre la mortalidad por cáncer gástrico podría ser a través de la prevención primaria de la enfermedad.

El descubrimiento del *Helicobacter pylori* y la observación de que fue responsable del desarrollo de gastritis crónica, con atrofia gástrica y metaplasia intestinal posteriores, planteó la posibilidad de que este microorganismo fuese un contribuyente necesario al proceso carcinogénico en la mayoría de los casos de cáncer gástrico (Correa 1975; Correa 1983; Marshall 1985; Warren 1983). Los estudios anidados de casos y controles tempranos confirmaron que los individuos con infección por *H. pylori* presentaban entre tres y seis veces más probabilidades de desarrollar cáncer gástrico, en comparación con los controles no infectados (Forman 1991; Nomura 1991; Parsonnet 1991). Esta observación dio lugar a

que la Organización Mundial de la Salud y la International Agency Research on Cancer concluyeran que el *H. pylori* fue un carcinógeno de clase I (IARC 1994).

Una revisión sistemática y metanálisis que identificó 12 estudios de casos y controles prospectivos anidados indicaron que el *H. pylori* se asoció con un aumento casi triple de las probabilidades de desarrollar cáncer gástrico no cardíaco (HCCG 2001). Una política de realizar pruebas de detección en las poblaciones en alto riesgo de cáncer gástrico para el *H. pylori* con una prueba no invasiva, como la prueba de carbono-urea en el aire espirado, y el tratamiento de los pacientes con infección podría dar lugar, teóricamente, a una reducción en la incidencia de cáncer gástrico (Parsonnet 1996). Sin embargo, los profesionales sanitarios no han considerado seriamente esta política, y es poco probable que lo hagan hasta que los ensayos controlados aleatorios (ECA) hayan mostrado que un programa de detección de este tipo es efectivo. También existen inquietudes a partir de los estudios anidados de casos y controles de que el riesgo de adenocarcinoma esofágico aumenta en los pacientes sin infección por *H. pylori*, aunque estos datos son menos consistentes (Wu 2003; Ye 2004). Estas inquietudes provienen de la teoría de que la erradicación del *H. pylori* puede inducir síntomas de reflujo gastroesofágico en algunos individuos y por lo tanto, un mayor riesgo de esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico.

La única revisión sistemática de los ECA publicada en forma completa informó una reducción significativa del riesgo relativo de desarrollar cáncer gástrico con el tratamiento de erradicación del *H. pylori*, en comparación con placebo (Fuccio 2009). Sin embargo, los autores incluyeron datos del mismo ensayo dos veces, en dos puntos de seguimiento diferentes (Ford 2009). Cuando sólo se incluyeron los datos de uno u otro de estos puntos de seguimiento, el efecto ya no fue estadísticamente significativo. Debido a que han pasado cinco años desde la publicación de este metanálisis, es posible que ahora pueda haber más ensayos publicados, así como una duración más larga del seguimiento en los ensayos existentes, lo cual dio lugar a la nueva evaluación de este tema.

### Descripción de la intervención

El tratamiento de erradicación del *H. pylori* consta de antibióticos, solos o en combinación con tratamiento supresor de ácidos, bismuto, o ambos. El tratamiento triple basado en el inhibidor de la bomba de protones sigue

siendo el “valor de referencia” para el tratamiento de la infección por *H. pylori*. Con el desarrollo de métodos exactos de diagnóstico de la infección por *H. pylori*, se ha convertido en algo relativamente directo confirmar el tratamiento exitoso, o la erradicación, de la infección.

## De qué manera podría funcionar la intervención

Hay mecanismos biológicamente verosímiles que pueden explicar la asociación entre el *H. pylori* y el cáncer gástrico. La infección da lugar a un estado hiperproliferativo, se reduce la concentración intragástrica de ácido ascórbico, y aumentan los niveles de metabolitos de oxígeno reactivos de la mucosa, capaces de provocar daño en el ADN. La erradicación del *H. pylori* normaliza el recambio celular gástrico, las concentraciones de ácidos ascórbicos lumenales y el nivel de especies de oxígeno reactivo en la mucosa (Moayyedi 1997).

## Por qué es importante realizar esta revisión

El método de detección en la población y el tratamiento de la infección por *H. pylori* pueden reducir la incidencia de cáncer gástrico, en particular en los habitantes con una alta prevalencia de infección con la bacteria, que también presentan un alto riesgo de cáncer gástrico. El objetivo de esta revisión sistemática y metanálisis de ECA fue evaluar el efecto del tratamiento de erradicación del *H. pylori* en la prevención del cáncer gástrico en individuos con pruebas positivas para el *H. pylori* que son asintomáticos y no presentan otra patología.

## Objetivos

Evaluar la efectividad de la erradicación del *H. pylori* en individuos asintomáticos sanos de la población general para reducir la incidencia del cáncer gástrico.

## Métodos

### Criterios para la inclusión de los estudios para esta revisión

#### Tipos de estudios

Sólo se consideraron los ECA de grupos paralelos que comparaban la erradicación del *H. pylori* con placebo o ningún tratamiento para esta revisión.

#### Tipos de participantes

Adultos sanos y asintomáticos sin otras patologías a partir de los 16 años de edad con pruebas positivas para el *H. pylori*, según lo evaluado de forma invasiva con cualquier histología, prueba rápida de urasa, cultivo (todos de biopsias

de antro o cuerpo obtenidas con endoscopia), o de forma no invasiva a través de serología del *H. pylori* o prueba de carbono-urea en el aire espirado.

## Tipos de intervenciones

El régimen de tratamiento de erradicación del *H. pylori* debía tener una tasa de erradicación como se ha informado en la bibliografía de al menos un 50% y se definió como cualquiera de los siguientes, con una duración del tratamiento de al menos una semana:

1. Tratamiento dual con inhibidor de la bomba de protones (IBP) (IBP más amoxicilina o claritromicina)
2. Tratamiento triple con IBP (IBP más cualquiera de los dos siguientes: amoxicilina, macrólido, 5-nitroimidazol)
3. Tratamiento triple con antagonista del receptor de histamina<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>RA, por sus siglas en inglés) (H<sub>2</sub>RA más cualquiera de los dos siguientes: amoxicilina, macrólido, 5-nitroimidazol)
4. Tratamiento triple con bismuto (sal de bismuto y 5-nitroimidazol con amoxicilina o tetraciclina)
5. Tratamiento cuádruple con bismuto (como el tratamiento triple con bismuto, pero con el agregado de un IBP)
6. Tratamiento dual con citrato de bismuto de ranitidina (RBC, por sus siglas en inglés) (RBC más amoxicilina o claritromicina)
7. Tratamiento triple con RBC (RBC más cualquiera de los dos siguientes: amoxicilina, macrólido, 5-nitroimidazol)
8. Monoterapia con claritromicina

Los tratamientos mencionados se compararon con placebo o ningún tratamiento.

En los ensayos que fueron de diseño factorial y que incluían la evaluación de los suplementos alimentarios (por ejemplo vitamina C o selenio), así como la erradicación del *H. pylori*, el análisis principal incluyó brazos que habían asignado al azar a todos los participantes al tratamiento de erradicación o al placebo o a ningún tratamiento, de forma independiente de la asignación a estos suplementos.

## Tipos de medida de resultado

El seguimiento de los participantes debía haberse realizado durante al menos dos años, y los ensayos debían informar datos sobre la incidencia posterior de cáncer gástrico como un resultado. Se definió el cáncer gástrico como cualquier adenocarcinoma gástrico, incluido el tipo intestinal (diferenciado) o difuso (indiferenciado), o sin histología específica.

### Medidas de resultado principales

Evaluar la proporción de individuos con pruebas positivas para el *H. pylori* asignados al azar para recibir tratamiento de erradicación que desarrollaron cáncer gástrico, en comparación con los que recibieron placebo o ningún tratamiento.

### Medidas de resultado secundarias

Se evaluaron los siguientes resultados secundarios en participantes con pruebas positivas para el *H. pylori* asignados al azar para la erradicación del *H. pylori* en comparación con placebo o ningún tratamiento:

1. proporción de individuos que desarrollaron adenocarcinoma esofágico;
2. proporción de individuos que desarrollaron carcinoma escamocelular esofágico;
3. proporción de individuos que murieron por cáncer gástrico;
4. proporción de individuos que murieron por cualquier causa;
5. proporción de eventos adversos (como diarrea, erupción cutánea, náuseas o vómitos, cefalea, sabor alterado) dicotomizados en presentes o ausentes.

### Resultados y discusión

(Para una presentación detallada de los resultados y de los gráficos, ver la versión PDF en inglés de esta revisión).

### Resumen de los resultados principales

Esta revisión sistemática y metanálisis sugieren que la búsqueda y la erradicación de la infección por *H. pylori* en individuos saludables y asintomáticos infectados, reduce la incidencia posterior de cáncer gástrico. El riesgo de cáncer gástrico posterior con el tratamiento de erradicación se redujo en un 34%, y el número necesario a tratar para prevenir un caso de cáncer gástrico fue de 124. El tamaño del efecto observado siguió siendo consistente a través de la mayoría de los análisis de sensibilidad realizados. No fue posible confirmar o refutar si algún beneficio del tratamiento de la erradicación del *H. pylori* dependió de la presencia o la ausencia de lesiones preneoplásicas al inicio. Sin embargo, es importante destacar que habría un poder estadístico reducido para detectar diferencias significativas en la mayoría de los análisis de subgrupos realizados, y los ensayos originales no tuvieron el poder estadístico adecuado con las variables de evaluación secundarias,

como la mortalidad por cáncer gástrico o el efecto sobre el cáncer esofágico, en mente. Finalmente, hubo pocos casos de cáncer esofágico posterior, y los datos de los eventos adversos se informaron de manera deficiente en los estudios identificados. Tampoco se observó un impacto de la erradicación del *H. pylori* en la mortalidad por todas las causas. Esta variable de evaluación sería la más consistente para examinar aunque, como el cáncer gástrico representa sólo una proporción pequeña de la tasa de mortalidad general, el tamaño de la muestra para los ensayos necesitaría ser sumamente grande.

### Exhaustividad y aplicabilidad de la evidencia

Como todos menos uno de los ensayos elegibles identificados se realizaron en poblaciones asiáticas, y el otro ensayo en una población sudamericana, no es posible evaluar el efecto del método de detección y el tratamiento del *H. pylori* en individuos sanos y asintomáticos de las poblaciones occidentales. Además, ninguno de los ECA identificados informó datos sobre los eventos adversos individuales, lo cual significa que no fue posible evaluar el equilibrio de los efectos beneficiosos y perjudiciales si fuera a adoptarse el método de detección en la población y el tratamiento de la infección por *H. pylori* como una medida de salud pública.

### Calidad de la evidencia

Sólo tres de los ECA identificados estaban en bajo riesgo de sesgo (Wong 2012a; You 2006), un ensayo estaba en riesgo incierto porque se informó en forma de resumen (Saito 2005), y un ensayo estuvo en riesgo incierto debido a que se evaluó como incierto para otro riesgo de sesgo debido al tamaño de la muestra inconsistente entre los datos de informe de publicaciones completas a los 7,5 años, Wong 2004, y el resumen de conferencias que informó datos a los siete años, Wong 2002. Dos ensayos presentaron un alto riesgo de sesgo (Correa 2000; Leung 2004). En Correa 2000, este hecho se debió a que no se utilizó ningún comparador de placebo para el régimen de tratamiento de erradicación activa, y, por lo tanto, esta parte del ensayo no fue cegada, y en Leung 2004 el mismo se debió a las incongruencias en el informe de datos en los dos momentos del seguimiento, con diez casos de cáncer gástrico informados a los cinco años, en comparación con nueve a los diez años (Zhou 2008). A pesar de contactar con los autores originales, no se pudo resolver esta discrepancia de manera satisfactoria. Sesgos potenciales en el proceso de revisión

Hubo limitaciones de esta revisión debido a la calidad y las características de la bibliografía publicada identificada, que se han destacado anteriormente. Debido al diseño factorial de algunos de los ensayos, también fue difícil evaluar si la reducción significativa en el riesgo de cáncer gástrico posterior se debió al tratamiento de erradicación del *H. pylori* solo, o a los antioxidantes o las vitaminas que fueron coadministradas en algunos de los ensayos. Sin duda, el efecto beneficioso del tratamiento de erradicación pareció ser más pronunciado en los dos estudios que coadministraron antioxidantes y vitaminas a los participantes, lo cual sugiere que puede haber habido algún beneficio adicional derivado de estos suplementos, aunque el poder para demostrar la modificación del efecto debido a estos diferentes tratamientos nuevamente es limitado. Sin embargo, debe señalarse que uno de estos ensayos contuvo la mayoría de los casos de cáncer gástrico, y tuvo la duración más larga del seguimiento de casi 15 años.

## Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones

Una revisión sistemática y metanálisis anterior que examinó este tema hace cinco años informaron que hubo un beneficio de la erradicación del *H. pylori* para prevenir la aparición futura de cáncer gástrico (Fuccio 2009). La magnitud de este efecto fue muy similar al observado, con un CR del cáncer gástrico posterior de 0,65 (IC del 95%: 0,43 a 0,98). Sin embargo, los autores del metanálisis incluyeron datos del mismo ensayo dos veces, tanto a los cinco como a los diez años de seguimiento (Leung 2004). Cuando sólo se incluyeron los datos del seguimiento a los cinco o diez años (Leung 2004a; Zhou 2008), el efecto del tratamiento de erradicación sobre la incidencia de cáncer gástrico ya no fue estadísticamente significativo, con un CR del cáncer gástrico en los participantes asignados al tratamiento de erradicación, en comparación con los asignados al placebo, de 0,65 (IC del 95%: 0,42 a 1,01) y 0,70 (IC del 95%: 0,46 a 1,08), respectivamente (Ford 2009; Ford 2011). La diferencia en el tamaño del efecto observado a partir de estos dos últimos análisis se debió a un estudio elegible adicional que se publicó en los años intermedios (Wong 2012a), así como a una duración más larga del seguimiento en otro estudio anteriormente elegible (You 2006).

Aunque estos datos indican que el método de detección de la población y el tratamiento del *H. pylori* pueden reducir la incidencia de cáncer gástrico, los IC del 95% son amplios y el resultado depende en gran medida de un estudio (You 2006). Sin embargo, hay datos de otras fuentes que apoyan

estos hallazgos. Dos ECA no enmascarados han indicado que la erradicación del *H. pylori* puede reducir la incidencia futura de un cáncer metacrónico entre los pacientes que han tenido una resección endoscópica de la mucosa del cáncer gástrico (Choi 2014; Fukase 2008). En la Isla Matsu en Taiwán, donde en 2004 se adoptó el método de detección de la población y el tratamiento, la prevalencia de *H. pylori* disminuyó de un 63% al inicio a menos del 14% durante los cuatro años posteriores, y la prevalencia de atrofia gástrica disminuyó de casi un 60% a menos del 14% (Lee 2013). Al mismo tiempo, la incidencia promedio a cinco años del cáncer gástrico descendió de 40,3 por 100.000 personas-años a 30,4; lo cual produjo un cociente de tasas de 0,75 (IC del 95%: 0,37 a 1,52), en un momento en el que la incidencia del cáncer gástrico en otros sitios de Taiwán seguía sin alteraciones. Sin embargo, la intervención no afectó la incidencia de metaplasia intestinal, lo cual apoya de forma adicional la teoría de que hay un "punto de no retorno" en los cambios histológicos inducidos por el *H. pylori* más allá de los cuales la prevención del cáncer mediante la erradicación de la infección ya no es posible. No hubo ningún efecto significativo sobre la mortalidad por cáncer gástrico observado durante el período de este estudio, aunque el seguimiento estuvo limitado a cuatro años, que es más corto que todos los estudios incluidos en el metanálisis excepto uno. Finalmente, la prevalencia de esofagitis erosiva en la endoscopia del aparato digestivo superior aumentó de un 14% al inicio a un 27% en 2008; lo cual sugiere posibles efectos nocivos del método de detección de la población y el tratamiento para la infección por *H. pylori*, debido a la posibilidad de un mayor riesgo de adenocarcinoma esofágico a largo plazo. Lo anterior fue algo que se procuraba evaluar en el metanálisis, aunque el informe incompleto de los casos de cáncer esofágico entre los estudios incluidos impidió lograrlo.

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

### Implicaciones para la práctica

Estos datos aportan pruebas de calidad moderada limitadas de que la búsqueda y la erradicación del *H. pylori* pueden reducir la incidencia futura de cáncer gástrico en pacientes asintomáticos sanos que están infectados con la bacteria. Sin embargo, debido a que el único ensayo realizado en una población no asiática no logró demostrar beneficios de dicho enfoque, estos hallazgos pueden no necesariamente aplicarse al resto del mundo.

Los resultados de esta revisión sistemática y metanálisis se agregan a la cantidad cada vez mayor de pruebas de que

la erradicación del H. pylori en la población en general tiene el potencial de prevenir el cáncer gástrico. Como resultado, las guías internacionales para el tratamiento de la infección por H. pylori pueden cambiar.

### **Implicaciones para la investigación**

Debido a que cualquier enfoque al método de detección masivo basado en la población para el H. pylori, con la erradicación de la infección en los individuos con pruebas

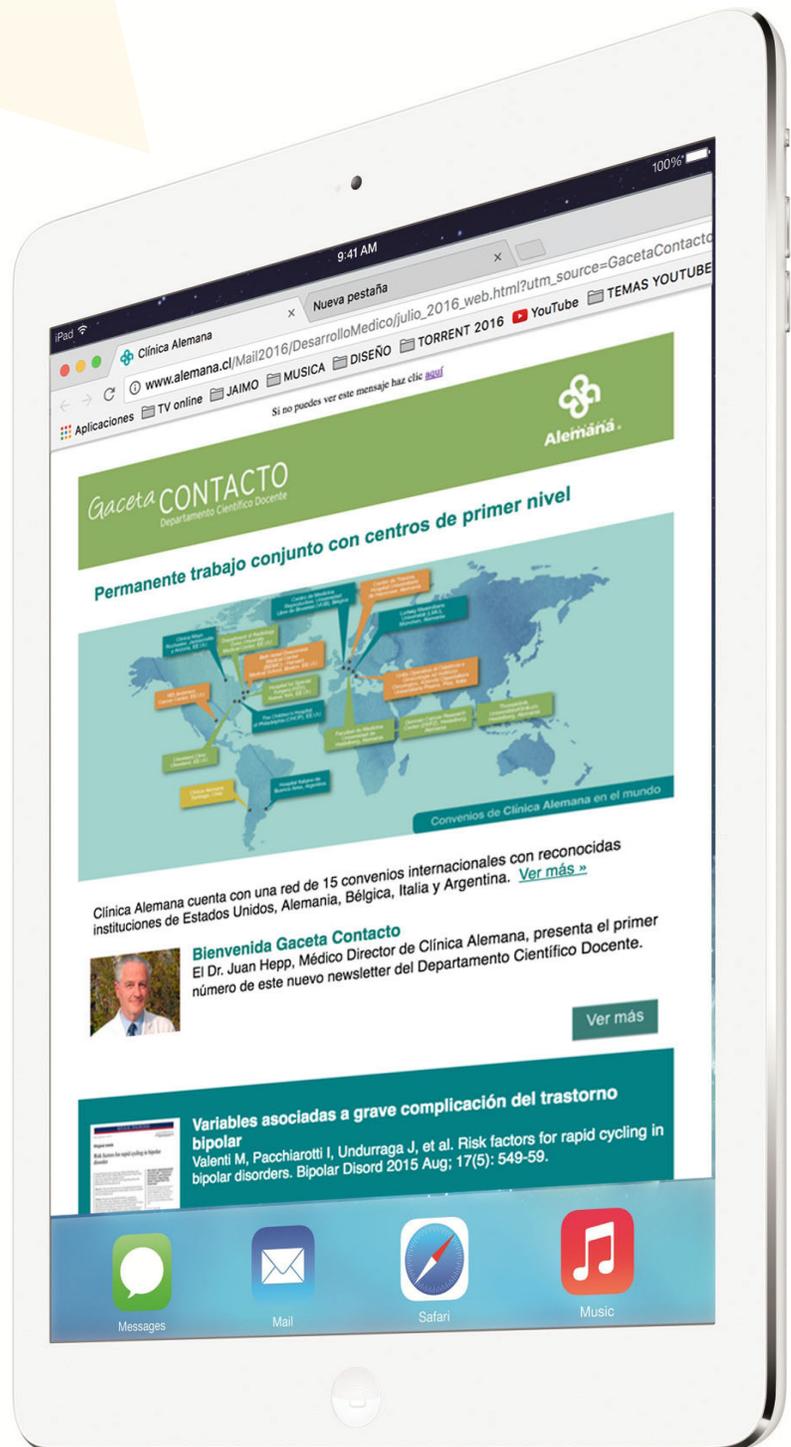
positivas, incluirá a sujetos sanos, debe haber una mayor confianza en el cálculo del efecto y más información sobre cualquier efecto perjudicial potencial de la erradicación del H. pylori antes de poder recomendar dicha estrategia como un medio para prevenir el cáncer gástrico. Por lo tanto, se necesitan ensayos adicionales en diferentes poblaciones para extender la base de pruebas, que deben informar sobre los efectos tanto beneficiosos como perjudiciales de dicho enfoque.

## Noticias

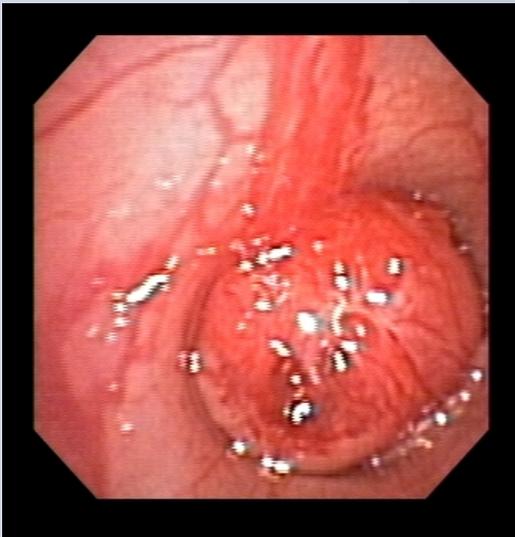
### Lanzamiento Gaceta Contacto

En mayo se publicó el primer número de Gaceta Contacto, newsletter online del Departamento Científico Docente de Clínica Alemana. Este informativo electrónico bimestral busca dar a conocer la actividad docente, académica y de investigación que se realiza en Clínica Alemana (CAS).

Comunicar en forma periódica los logros y desafíos en gestión del conocimiento realizados por la comunidad médica y odontológica de CAS, a través de programas e iniciativas dirigidas por el Departamento Científico Docente, es uno de sus principales objetivos.



## Respuesta Quiz



- Se observa atelectasia persistente del lóbulo inferior derecho con disminución del volumen pulmonar, ascenso diafragmático, ausencia de broncograma aéreo e imagen sugerente de término abrupto de la columna aérea del bronquio intermedio a derecha.
- Por este motivo la conducta apropiada es realizar una fibrobroncoscopía.
- Fibrobroncoscopía: En la salida del bronquio intermedio, masa de aspecto friable, muy vascularizada que ocluye completamente el lumen del bronquio.
- Diagnóstico: **Tumor carcinoide**

## Normas Editoriales

### CONTACTO CIENTIFICO

#### I. PREPARACION DE UN ARTICULO

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

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

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

#### **Página del título**

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

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

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

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

#### **Resumen o Abstract**

Abstract de 200 palabras y un resumen en términos sencillos ("plain language summary") de 50 palabras que describa el objetivo del estudio y su resultado principal.

Se debe organizar en un formato estructurado, con los siguientes encabezados: Objetivo, Pacientes y métodos, Resultados y Conclusión.

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

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

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

#### **Texto**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Agradecimientos

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

## Referencias

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

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

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

### --Ejemplos.

Revistas (Impresas)

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

### Revistas (Online)

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

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

### Capítulos

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

### Libros

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

### Web

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

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

## Tablas

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

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

## Figuras

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

definiciones de cualquier abreviación que aparezca en la figura, permisos y cita apropiada.

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

## Permisos

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

## II. Secciones y Contenidos

Sección	Abstract	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	-----			
Ética Médica	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Estado del Arte	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Farmacología	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Guías y Protocolos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Investigación	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Lectura Crítica	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Links - Videos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Medicina Traslacional	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Noticias	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Perlas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Publicaciones CAS-UDD Estructurado	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Quiz	-----	200		
Tips para publicar	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Temas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Trabajos originales	200 + 50 plain language summary	2750	50	Máximo 3

### III. 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.

