



**CLÍNICA**  
**Alemana**

# Contacto Científico

Revista electrónica científica

y académica de Clínica Alemana



## Jefe Contacto Científico

Dr. Fernando Cádiz V.

## Editor jefe estudios traslacionales

Dr. Mario Fernández A.

## Editor jefe estudios clínicos

Dr. Daniel Pedraza S.

## Comité Editorial

Dr. Stefan Danilla E.

Dr. David Figueroa P.

Dr. Pablo Gaspar R.

Dra. Julia Guerrero P.

QF. Alicia González Y.

Dra. Yalda Lucero A.

Dr. Pablo Lavados G.

Dr. Alex Navarro R.

Cecilia Pacheco V.

Dr. Roque Sáenz F.

Dr. Pablo Sepúlveda V.

Dr. Claudio Silva F-A.

Dr. Pablo Soffia S.

Dr. Omar Valenzuela L.

Mariela Wijnant W.

## Periodista y Gestión Editorial

Claudia Carranza C.

## 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

- 04** Editorial  
Dr. Fernando Cádiz
- 
- 06** Análisis del riesgo cardiovascular en ejecutivos de mineras evaluados en el Servicio de Medicina Preventiva de Clínica Alemana de Santiago: seguimiento a un año  
Dra. Ximena Barrios / Dra. Luz Martínez / Dr. Francisco Ibarra  
Dra. Daniela Alvarado / EU. Lizzie Olivares / Dr. Waldo Ortega / Dr. Gonzalo Alarcón
- 
- 13** Últimos avances en el diagnóstico prenatal: DNA fetal libre en sangre materna  
Dra. Bernardita Walker
- 
- 16** Nuevos agentes en el horizonte en cáncer gástrico avanzado  
Dr. Ricardo Silva
- 
- 20** Hipersensibilidad a Metales y Reacciones Adversas en Cirugías con Implantes Metálicos  
Dr. Roberto Valdés
- 
- 24** Innovación farmacológica en terapias antineoplásicas  
QF. Constanza Cortés
- 
- 28** Caso radiológico - Epiglotitis aguda del adulto  
Dr. Daniel Schneider / Dr. Pablo Soffia
- 
- 31** Estadísticas para el clínico  
Dr. Masami Yamamoto
- 
- 34** Quiz  
Dr. Arturo Valle
- 
- 36** Revisión Cochrane
- 
- 43** Noticias: premiados clausura año académico 2016
- 
- 46** Respuesta Quiz
- 
- 47** Normas Editoriales

## Secciones

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



## Aceptar y enfrentar los desafíos

**Dr. Fernando Cádiz**

Editor jefe

Revista Contacto Científico

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

Los desafíos son algo inherente a la vida. Constantemente estamos expuestos a nuevas situaciones, que en algunos casos se pueden percibir como complejas, planteando la duda de si podremos lograrlo.

En el ámbito médico los desafíos son múltiples y abarcan diferentes aspectos que incluyen lo académico, administrativo, emocional, espiritual y técnico.

A medida que avanzamos en la complejidad de la medicina, se hace necesario poder transmitir los conocimientos técnicos y resultados de estudios. Desde mi punto de vista es particularmente interesante aprender del proceso que lleva a la adquisición del manejo de una técnica o el proceso de publicación de un artículo científico.

Recientemente el Dr. Tomas Weitzel, infectólogo experto en medicina tropical y del viajero de Clínica Alemana, publicó en la revista New England Journal of Medicine el artículo "Endemic Scrub Thyphus in South America". Hasta el año 2006 se suponía que esta forma de tifus sólo se encontraba en la región del "triángulo

de Tsutsugamushi" que abarca desde oeste a este de Paquistán hasta Rusia y su límite sur es Australia. En un trabajo de investigación de excepción, mediante análisis de un caso reportado en Chiloé, demuestra la presencia endémica de esta patología en el sur de Chile y plantea necesidades de contar con mecanismos de diagnóstico adecuados en áreas endémicas.

Lograr una publicación de este impacto nos lleva a reflexionar sobre varios aspectos previos a esa meta tan preciada por los investigadores: "publicar". El idioma nativo del autor no es el castellano ni el inglés (idioma en que publicó). La patología que describe no es habitual en la población en la que trabaja regularmente. Él no dedica todo su tiempo a investigar, combina su práctica clínica con investigación, es decir hace un doble esfuerzo. Ante todas estas dificultades, cualquiera podría darse por vencido o elegir un camino más fácil como publicar algo más simple o en una revista más accesible. No obstante, el Dr. Tomas Weitzel asume el desafío y logra una publicación de repercusión mundial sobreponiéndose a toda dificultad que se pueda haber presentado en el proceso.



Ejemplos como este deben motivar y estimular a la comunidad médica de Chile y de Clínica Alemana. Nos enseña que independiente de las dificultades que se nos planteen, se puede lograr un objetivo si es algo que realmente nos motiva e interesa.

Nuestra revista Contacto Científico es un ejemplo de esfuerzo y superación. Partió el año 2011 por incitativa de un grupo de médicos con apoyo institucional. Actualmente funciona en forma regular publicando incluso en febrero, dando una continuidad que es requisito fundamental para poder, en el futuro, postular a metabuscadores. En este proceso será clave analizar en qué situación estamos, nuestras fortalezas serán la base sobre la que debemos plantear nuestro crecimiento y desarrollo, las oportunidades que se presenten deben ser aprovechadas en forma eficiente y las debilidades serán puntos a considerar para mejorar y potenciarse.

Se planteó en editoriales anteriores la intención de ingresar a algún buscador médico de alto impacto, esto es factible pero será un camino largo y lleno de

desafíos. Actualmente hemos sido incorporados en Open Access de la base de revistas de Universidad de Chile y en EBSCO, lo que es un avance importante y nos permite acceder a una mayor exposición de la que teníamos. Para seguir avanzando necesitaremos la colaboración y esfuerzo de todos los médicos de nuestra clínica e incorporar profesionales de otras instituciones en las publicaciones de Contacto Científico.

Como actual jefe de esta revista se me plantean múltiples desafíos, e invito a toda la comunidad de Clínica Alemana a ver nuestra revista como una oportunidad para contribuir y mostrar lo que hacemos. En el proceso aprenderemos, haremos crecer nuestra revista y podremos -lo que sin duda no estará exento de esfuerzo- hacer de esta una publicación que figure en metabuscadores, reflejando el trabajo de toda una comunidad médica.

## Artículo Original

## Análisis del riesgo cardiovascular en ejecutivos de mineras evaluados en el Servicio de Medicina Preventiva de Clínica Alemana de Santiago: seguimiento a un año

Dra. Ximena Barrios  
Dra. Luz Martínez  
Dr. Francisco Ibarra  
Dra. Daniela Alvarado  
EU. Lizzie Olivares  
Dr. Waldo Ortega  
Dr. Gonzalo Alarcón

Equipo de Investigación  
Medicina Preventiva  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: xbarrios@alemana.cl

### Resumen

**Introducción:** Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la primera causa de muerte en Chile y en el mundo. El Servicio de Medicina Preventiva (SMP) de Clínica Alemana de Santiago (CAS) realiza chequeos preventivos a pacientes derivados de empresas mineras evaluando e interviniendo factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

**Objetivo general:** caracterizar la población de pacientes de empresas mineras que se realizaron chequeos preventivos ocupacionales en el SMP de CAS en 2013 y evaluar su evolución al año de seguimiento. **Metodología:** estudio retrospectivo, cuasi-experimental, diseño pre-test post-test. **Criterios de inclusión:** ser trabajador de una empresa minera, haberse chequeado en el SMP entre el 1/01/2013 y 31/12/2013. La recolección de información se realizó mediante Autoencuesta de Salud y entrevista clínica. Se realizó análisis estadístico con test de Chi-cuadrado, T-Student para muestras independientes, test de McNemar, test rangos asignados de Wilcoxon y modelos

de regresión ordinal. Se consideró análisis de dos colas y significancia de  $\alpha < 0,05$ . El estudio contó con la aprobación de la Unidad de Investigación y Ensayos Clínicos de Clínica Alemana y del Comité Ético Científico, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo. **Resultados:** A un año de seguimiento, el riesgo cardiovascular no evidenció cambios significativos ( $p=0,087$ ). En 2013, la prevalencia de tabaquismo y sedentarismo fue de 28,1% y 32,9% respectivamente. La mayoría se encontraba con sobrepeso (51,8%) y tenía bajo riesgo cardiovascular (86,0%). En general, los parámetros clínicos se presentaron más desfavorables en el género masculino ( $p < 0,05$ ). Los factores que más significativamente se asociaron a riesgo cardiovascular fueron el género, el tabaquismo, la edad, el cNO HDL y el antecedente de HTA. A un año de seguimiento, la prevalencia de sedentarismo y de trabajadores con GGT elevada aumentó significativamente. La prevalencia de tabaquismo, CT elevado, cHDL bajo, cNo HDL elevado y creatinina elevada disminuyó significativamente. **Discusión**

**y conclusiones:** en general, trabajadores de mineras exhibieron mejor perfil de salud que el general (habitual? para no repetir) chileno. A un año de seguimiento, si bien se observó tendencia a mejorar ciertos parámetros clínicos de forma independiente, no se objetivaron cambios significativos en el riesgo cardiovascular. Este resultado y otros (como la conducta sedentaria de los trabajadores) deben motivar esfuerzos conjuntos entre empresas y prestadores de salud.

## Introducción

En los últimos 20 años se han construido más de 1.000.000 m<sup>2</sup> de nuevos asentamientos mineros en Chile<sup>(1)</sup> lo que ha implicado un aumento importante en el número de trabajadores expuestos a ambientes de gran altitud. Debido a esto y a otros riesgos del trabajo en minería, organizaciones locales e internacionales han establecido normas de seguridad y estándares de cuidado que permitan prevenir accidentes laborales y enfermedades crónicas a largo plazo.

El estado de salud tiene gran una implicancia en el desempeño laboral y en la incidencia y fatalidad de accidentes, sobre todo en el ámbito de la minería. Las condiciones ambientales a las que se ven expuestos los trabajadores de este rubro (disminución de la presión barométrica, reducción de la presión parcial de oxígeno, baja humedad, baja temperatura, alta radiación UV y aislamiento social) producen cambios fisiológicos y adaptaciones en sus organismos, que pueden llevar a alteraciones agudas y crónicas de su estado de salud<sup>(2, 3, 4)</sup>. Adicionalmente, la presencia de tabaquismo, sedentarismo, sobrepeso y obesidad son factores de riesgo para el desarrollo de Enfermedades Crónicas no Transmisibles (ECNT) como la hipertensión arterial y diabetes las que, de no encontrarse adecuadamente controladas, pueden inhabilitar el desempeño en contextos de hipobaría intermitente crónica<sup>(1)</sup>.

La Encuesta Nacional de Salud (ENS) realizada en Chile entre los años 2009 y 2010, mostró que la prevalencia nacional de obesidad alcanzaba al 20,5% y el sobrepeso al 45,3%. Además se objetivó que el sedentarismo estaba presente en 84% de la población, la Hipertensión Arterial (HTA) en 28,7%, la diabetes mellitus (DM) en 8,4%, el colesterol total (CT) elevado en 39%, el colesterol HDL (cHDL) bajo en 37,6% y triglicéridos (TG) elevados en 35,6%<sup>(5)</sup>. Por otra parte, un estudio realizado en hombres trabajadores chilenos objetivó mayores prevalencias de sobrepeso, obesidad y obesidad severa y mórbida (56,2%, 24,3% y 3,9%, respectivamente) que la población general<sup>(6)</sup>. En relación a

salud de los trabajadores mineros en Chile, los estudios en esta línea son más bien escasos y acotados a poblaciones específicas<sup>(7)</sup>.

El Servicio de Medicina Preventiva (SMP) de Clínica Alemana de Santiago (CAS) realiza chequeos preventivos generales, chequeos de altura geográfica y chequeos preocupacionales. Estos chequeos incluyen todas aquellas prestaciones y acciones recomendadas por las normas técnicas nacionales y guías clínicas internacionales, pudiendo pesquisar condiciones de salud que son incompatibles con el trabajo en altura o que inciden en el desarrollo de ECNT. En los últimos años, el SMP ha experimentado un aumento considerable en la cantidad de pacientes que provienen de empresas mineras, correspondiendo al 50,2% del total de pacientes derivados a chequeo por empresas. Lo anterior ha generado la necesidad de contar con un perfil de salud de los trabajadores de minería y conocer como éste varía de un año a otro.

El objetivo de esta investigación fue caracterizar la población de pacientes de empresas mineras que se realizaron chequeos preventivos ocupacionales en el SMP de CAS el año 2013 y evaluar la evolución de sus factores de riesgo y del estado de sus ECNT un año después. Se espera que el presente estudio contribuya al conocimiento científico nacional en materia de salud ocupacional y en la información para la toma de decisiones al interior de las empresas.

## Metodología

Análisis secundario de datos de un estudio general del SMP que obedece a un diseño cuasi-experimental, tipo pre-test post-test. La población en estudio corresponde a trabajadores de empresas mineras que en 2013 fueron derivados al SMP para realizarse alguno de los chequeos preventivos ofrecidos por la Clínica. Para el cálculo de tamaño muestral se consideró la población total de trabajadores chilenos señalada por las cifras del Instituto Nacional de Estadísticas (INE) en agosto 2015<sup>(8)</sup> (n=7.962.000), error de 5%, confianza de 95% y prevalencia de IMC>25 de la Encuesta Nacional de Salud 2010 de 64,5%<sup>(5)</sup>. Con estos datos se obtuvo un tamaño muestral mínimo necesario de 352 individuos.

Se definieron los siguientes criterios de inclusión: ser trabajador de alguna empresa minera y haber sido derivado al SMP de CAS para realizarse un chequeo preventivo general, un chequeo geográfico de altura o un chequeo preocupacional, entre el 1 de enero de 2013 y 31 de diciembre del mismo año. A-priori, no se definieron criterios de exclusión.

El tiempo esperado de participación de los sujetos fue de 1 año. Las variables analizadas fueron: género (masculino/femenino), edad (años), actividad física (si/no), tabaquismo (si/no), antecedente de HTA, Dislipidemia y DM (si/no), IMC (kg/m<sup>2</sup>), presión sistólica y diastólica (mm/Hg), glicemia (mg/dL), CT (mg/dL), colesterol LDL (cLDL) (mg/dL), cHDL (mg/dL), colesterol no HDL (cNo HDL) (mg/dL), TG (mg/dL), creatinina (mg/dL), transaminasas gamma-glutamil transferasa (GGT), glutámico oxalacética (GOT) y glutámico pirúvica (GPT) (mg/dL), ácido úrico (mg/dL), riesgo cardiovascular (RCV) global (score de Framingham)<sup>(9)</sup>. Se consolidó una sola base de datos de-identificada en Microsoft Excel® 2011 que se manejó en un solo computador de la Clínica de uso restringido y con clave de acceso. El análisis estadístico fue realizado con el programa SAS® e incluyó test de Chi-cuadrado, T-Student para muestras independientes, test de McNemar, test rangos asignados de Wilcoxon, modelo de regresión ordinal. Se consideró análisis de dos colas y significancia de  $\alpha < 0,05$ .

Dado que la perspectiva del estudio es de tipo retrospectiva se solicitó la exención de consentimiento informado, lo que fue aprobado por el Comité Ético Científico.

## Resultados

En el año 2013, 2.798 trabajadores se realizaron chequeos preventivos ocupacionales en el SMP de CAS. De éstos, 1.332 (47,6%) provenían de empresas mineras. El 76,2% de los evaluados era de género masculino y en promedio tenían 44,8±10,3 años de edad. La prevalencia de tabaquismo y sedentarismo, en aquellos donde esos datos estuvieron disponibles (porcentajes de valores no disponible en Tabla 1), fue de 28,1% y 32,9% respectivamente. La mayoría de los trabajadores que se realizaron el chequeo se encontraba con sobrepeso (51,8%) y la mayoría (86,0%) tenía bajo riesgo cardiovascular. Otras prevalencias y porcentajes de valores no disponibles se describen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Descripción general y comparación de las muestras años 2013 y 2014

Condición / diagnóstico	2013 (n=1.332)		2014 (n=629)		Valor p
	%	% valores no disponibles*	%	% valores no disponibles*	
Género masculino	76,2	0,0	-	-	
Edad		0,0		0,0	
20-29	5,8		4,1		<0,001
30-39	28,3		27,1		
40-49	30,6		30,0		
50-59	27,1		28,5		
60-69	7,9		9,8		
≥70	0,4		0,5		
Estado nutricional		0,2		52,9	
Desnutrido	0,2		0,2		0,955
Normal	32,8		32,0		
Sobrepeso	51,8		53,7		
Obesidad grado 1	13,8		12,3		
Obesidad grado 2	1,3		1,8		
Obesidad mórbida	0,2		0,2		
Tabaquismo	28,1	31,6	22,6	65,1	0,005
Sedentarismo	32,9	21,8	39,2	60,5	0,001
Presión arterial		2,1		53,8	
Normal-alta	15,8		46,7		<0,001
Alta	7,0		5,3		
CT elevado	42,2	2,1	35,0	55,0	<0,001
cLDL		2,4		55,0	0,077
Moderado	58,0		59,7		
Alto	9,7		9,3		
Muy alto	3,2		1,8		

Continúa en página siguiente >>>



## &gt;&gt;&gt; Continuación Tabla 1.

Condición / diagnóstico	2013 (n=1.332)		2014 (n=629)		Valor p
	%	% valores no disponibles*	%	% valores no disponibles*	
cHDL bajo	24,4	1,7	19,5	52,4	0,007
cNo HDL alto	58,7	2,3	52,7	55,0	<0,001
TG altos	27,6	1,5	25,1	52,4	0,079
Creatinina alta	2,0	11,9	1,87	55,9	<0,001
GGT elevada	10,8	2,9	13,6	59,2	0,016
GOT elevada	4,6	10,4	3,2	59,2	0,095
GPT elevada	17,3	10,4	14,4	59,2	0,325
Ácido úrico elevado	11,4	12,0	11,4	59,2	0,934
Glicemia		4,1			
Normal-alta	17,9		19,4	55,2	<0,001
Alta	1,7		1,7		
RCV		35,0		68,1	0,087
Bajo	86,9		80,1		
Moderado	11,2		17,4		
Alto	1,9		2,5		

\*Considera casos en que no se registró el dato y casos en los que no se realizó la prestación. Porcentaje calculado en base a muestra inicial de 2013 (n=1.332).

El análisis por género reveló que las mujeres tenían edad promedio (41,4±9,8 años) e IMC (24,6±3,4 kg/m<sup>2</sup>) significativamente menor a los hombres (45,8±10,2 años y 27,3±3,2 kg/m<sup>2</sup> respectivamente, p<0,001). Concordantemente, la prevalencia de sobrepeso y obesidad (en todos sus grados) fue significativamente mayor en hombres (p<0,001), mientras que el tabaquismo y sedentarismo fueron significativamente mayores en las mujeres (p<0,01) (ver Tabla 2). En general, todos los parámetros clínicos y de laboratorio presentaron resultados más desfavorables en el género masculino (p<0,05), excepto en el caso del colesterol alto cuya frecuencia fue mayor en mujeres aunque no significativamente (12,1% versus 10,8%, p=0,27) (ver Tabla 2).

El porcentaje de sujetos con presión arterial alta (17,6%) y normal-alta (30,3%) fue significativamente mayor en aquellos sin antecedentes de HTA (3,7% y 14,5% respectivamente en aquellos con antecedentes de HTA, p<0,001). Por otra parte la frecuencia de CT alto, cLDL alto, cHDL bajo, cNO HDL bajo y TG altos fue significativamente mayor en aquellos con antecedentes de dislipidemia que en aquellos sin antecedentes. En el caso de los trabajadores con antecedentes de diabetes (n=28) 46,4% se presentó con glicemia elevada (mayor a 126 mg/dL) y 32,1% con glicemia sobre lo deseable (entre 100 y 125

mg/dL), lo que fue significativamente mayor que en aquellos sin antecedentes de diabetes (0,3% y 17,0% respectivamente, p<0,001).

De todos los factores evaluados, los que más significativamente se asociaron a RCV fueron el género, el tabaquismo, la edad, el cNO HDL y el antecedente de HTA. Tanto el género femenino (-3,05, p<0,001) como no fumar (-2,52, p<0,001), tener menos de 45 años en hombres y menos de 55 años en mujeres (-5,21, p<0,001) y no tener antecedentes de HTA, se asoció a niveles más bajos de RCV (-1,18, p<0,001). Por el contrario, tener cNO HDL elevado se asoció a mayor RCV (1,24, p<0,001).

Del total de trabajadores de empresas mineras evaluados en 2013, 629 (47,2%) se repitieron el chequeo en 2014. La comparación al año de estos grupos (no pareados por casos) objetivó que los factores que empeoraron significativamente fueron el porcentaje de sedentarismo (+6,3%) y el porcentaje de trabajadores con GGT elevada (+2,8%) (ver Tabla 1). Por otra parte, los factores que evolucionaron favorablemente al cabo de un año fueron el tabaquismo (-5,5%), el porcentaje de sujetos con CT elevado (-17,2%) con cHDL bajo (-4,9%), con cNo HDL elevado (-6,2%) y con creatinina elevada (-0,13%).

**Tabla 2.** Comparación de los resultados clínicos por género año 2013.

Antecedente / diagnóstico	Género		Valor p	OR <sup>1</sup>	IC 95% <sup>2</sup>
	Masculino (n= 1.015)	Femenino (n= 317)			
Sedentarismo	30,2	42,1	0,001	1,7	1,25-2,27
Tabaquismo	25,8	35,3	0,007	1,6	1,1-2,2
Estado Nutricional			<0,001	-	-
Sobrepeso	59,5	30,3			
Obesidad grado 1 y 2	17,5	5,5			
Obesidad mórbida	0,1	0			
Presión arterial				-	-
Normal-alta	18,5	7,3	<0,001		
Alta	8,7	1,6			
Glicemia				-	-
Normal-alta	21,8	5,1	<0,001		
Alta	2,1	0,3			
CT			-	-	
Límite	32,3	27,5	0,274		
Alto	10,8	12,1			
cHDL bajo	27,5	14,6	<0,001	0,5	0,32-0,64
cLDL				-	-
Moderado	59,7	52,5	<0,001		
Alto	10,9	5,9			
Muy alto	3,4	2,3			
cNO HDL alto	64,7	33,7	<0,001	2,8	2,16-3,68
TG altos	31,6	14,6	<0,001	0,4	0,26-0,52
Ácido úrico elevado	14,9	0,4	<0,001	-	-
GGT elevada	13,3	2,7	<0,001	0,2	0,08-0,38
GOT elevada	5,3	2,4	0,044	0,4	0,19-0,99
GPT elevada	21,3	4,5	<0,001	0,2	0,10-0,31
RCV			<0,001	-	-
Bajo	83,2	98,8			
Moderado	14,4	0,8			
Alto	2,4	0,4			

<sup>1</sup>odds ratio; <sup>2</sup>Intervalo de confianza de 95%

En relación a la presión arterial, al año 2014 se observó un aumento significativo del porcentaje de individuos con presión arterial en rango normal-alta (+30,9%) pero disminución significativa de aquellos con presión arterial alta (-1,7%). En la glicemia se observó algo similar: aumento del porcentaje de trabajadores con glicemia en rango normal-alta (+2,4%) pero igual porcentaje en rango alto. El RCV en tanto, mostró cambios desfavorables pero que no alcanzaron la significancia estadística (p=0,087).

## Discusión y conclusiones

El presente estudio es el primero de su tipo realizado en CAS. Si bien sus resultados no son directamente comparables con la población de la ENS 2010, se observó un mejor perfil de salud. Sólo la prevalencia de exceso de peso (67,1% versus 64,5%), de CT elevado (42,2% contra 38,8%) y de GPT elevada (17,3% versus 15,3%) resultaron mayores en esta población de trabajadores. Este mejor perfil podría ser explicado en parte porque los individuos evaluados en CAS generalmente corresponde mayormente a empresarios de altos cargos administrativos y por ende, con mejor nivel

educacional (lo que ha demostrado tener un efecto positivo en salud) <sup>(10)</sup>.

Uno de los hallazgos interesantes, y que concuerda con la literatura local <sup>(11, 12)</sup>, es que si bien las mujeres presentaron peores indicadores respecto a conductas no saludables (sedentarismo y tabaquismo), no exhibieron peores resultados clínicos que los hombres. Ello no sería atribuible a la edad (se efectuaron modelos de ajuste para HTA y RCV) y podría estar relacionado a otros factores como la alimentación.

Otro aspecto a destacar es que a un porcentaje no menor de trabajadores se les pesquisó presión arterial en rango alto o normal-alto (17,6% y 30,3% en aquellos sin antecedentes de HTA respectivamente, versus 3,7% y 14,5% en aquellos con antecedentes de HTA) lo que puede estar reflejando como los chequeos preventivos ofrecidos por empresas pueden estar actuando como una oportunidad de diagnóstico a condiciones o enfermedades silentes pero de alto impacto en salud. Cerca de un tercio de trabajadores sin antecedentes de HTA exhibieron "prehipertensión" por lo que serían una población altamente susceptible a beneficiarse con medidas de cuidado habituales y de bajo costo.

Respecto al RCV, el análisis mediante un modelo de regresión permitió evidenciar que ciertas variables modificables (como el tabaquismo, nivel de cNO HDL y HTA) tienen un "peso" importante en la predicción del riesgo coronario a 10 años, lo que puede orientar a los profesionales de la salud y de empresas a priorizar acciones en torno a la intervención de estos factores.

La comparación de un año a otro, en el subgrupo de trabajadores que se repitieron los chequeos, evidenció varios aspectos relevantes. Primero, existe una importante cantidad de empresas en las que no se realizan chequeos de forma anual, lo que influyó en el número de datos disponibles para el análisis. No obstante, dado que en la mayoría de los casos el número de datos disponible superó el tamaño muestral inicialmente calculado, no se afectó la significancia estadística. Segundo, si bien hay variables que empeoran de un año a otro (prevalencia de sedentarismo, de trabajadores con presión arterial en rango de pre-hipertensión, de GGT elevada y de glicemia en rango prediabético) hay otras que se mantienen o mejoran. Por ejemplo, en tabaquismo se observó una importante caída de la prevalencia (28,1% a 22,6%) lo que puede estar influido por la puesta en marcha de la

Ley antitabaco en 2013. Dado el efecto del tabaco en los niveles de colesterol HDL, de igual forma el descenso en el porcentaje de individuos con cNO HDL elevado y con cHDL bajo puede ser consecuencia de esta medida de salud pública sumado al efecto de la consejería de los profesionales que realizan los chequeos médicos.

En tercer lugar, hay variables cuya evolución debe interpretarse con detención, como en el caso de la presión arterial que luego de un año demostró un aumento del porcentaje de individuos con presión en rango de prehipertensión (15,8%-46,7%) pero caída del porcentaje con presión en rango hipertensivo (7,0% a 5,3%). A primera vista puede parecer que el aumento de los primeros puede ser efecto del diagnóstico de nuevos hipertensos, cuyas metas de presión arterial son diferentes a las de la población sin HTA (lo que habla de un escenario más favorable). Sin embargo, un ajuste realizado (pero no incluido en los resultados) permitió ver que en este aumento predominó el porcentaje de individuos nuevos y previamente sanos, que un año después transitan a la prehipertensión, lo que releva aún más la necesidad de reforzar la adopción de estilos de vida saludable en las empresas.

Finalmente, y en cuarto lugar, fue posible constatar que al cabo de un año no hay diferencias estadísticamente significativas en el RCV aún cuando se observa un aumento del porcentaje de trabajadores con RCV moderado y alto. Lo anterior, no obstante, no debe suscitar tranquilidad, sino que motivar aún más a las empresas mineras y a los prestadores de salud a redoblar los esfuerzos para mejorar el estado de salud de los individuos que atienden. Los determinantes sociales (como condiciones de empleo y trabajo), tienen importantes efectos en salud, por lo que también un relevante trabajo por delante.

## Referencias

1. Departamento de Salud Ocupacional. División De Políticas Públicas Saludables Y Promoción. *Guía Técnica sobre Exposición Ocupacional a Hipobaría Intermitente Crónica por Gran Altitud [Internet]. Chile; 2014 p. 28. Disponible en: [http://web.minsal.cl/sites/default/files/guia\\_hipobaria\\_altitud.pdf](http://web.minsal.cl/sites/default/files/guia_hipobaria_altitud.pdf)*
2. Carrasco C, Vega P. *Una aproximación a las condiciones de trabajo en la gran minería de altura. Santiago; 2011 Jul;114.* Disponible en: [http://www.dt.gob.cl/1601/articles-100032\\_recurso\\_1.pdf](http://www.dt.gob.cl/1601/articles-100032_recurso_1.pdf)
3. Veairier D, Greenberg M. *Occupational health of miners at altitude: Adverse health effects, toxic exposures, preplacement screening, acclimatization, and worker surveillance. Clin Toxicol. 2011;49(7):629-40.*

4. Taino G, Giardini G, Pecchio O, et al. *Work at high altitude: concepts of physiopathology risk factors, health surveillance and criteria for the development of work capacity evaluation criteria.* *G Ital Med Lav Ergon.* 2012; 34(2):101-40.
5. Ministerio de Salud. *Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010 [Internet]. Chile; 2010 p 1064. Disponible en:* <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
6. Zarate A, Crestto M, Maiz A, et al. *Influencia de la obesidad en los costos en salud y en el ausentismo laboral de causa médica en una cohorte de trabajadores.* *Rev Méd Chil.* 2009; 137: 337-344.
7. Hoffmeister L, Vidal C, Vallebuona C, Ferrer N, et al. *Factores Asociados a Accidentes, Enfermedades y Ausentismo Laboral: Análisis de una Cohorte de Trabajadores Formales en Chile.* *Ciencia & trabajo.* 2014;16(49): 21-27.
8. Instituto Nacional de Estadísticas, Chile. *Productos Estadísticos, Demográficas y Vitales [Internet]. Chile; 2015. Disponible en:* [http://www.ine.cl/canales/chile\\_estadistico/familias/demograficas\\_vitales.php](http://www.ine.cl/canales/chile_estadistico/familias/demograficas_vitales.php)
9. Ministerio de Salud. *Enfoque de Riesgo para la Prevención de Enfermedades Cardiovasculares. Consenso 2014. Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Enfermedades No Transmisibles. Santiago de Chile; 2014.*
10. Feinstein L, Sabates R, Anderson T, et al. *What are the effects of education on health? Measuring the Effects of Education on Health and Civic Engagement: Proceedings of the Copenhagen Symposium [Internet]. OECD; 2006. Disponible en:* <https://www1.oecd.org/edu/innovation-education/37425753.pdf>
11. Ministerio del Deporte. *IV Encuesta de Hábito de Actividad Física y Deportes en la población de 18 años y más. Resumen Resultados [Internet]. Chile; 2015 p 11. Disponible en:* <http://www.mindep.cl/wp-content/uploads/2016/07/Informe-Ejecutivo-Final.pdf>
12. *The Tobacco Atlas. Country Fact Sheet. Chile [internet]. World Lung Foundation and American Cancer Society, Inc. 2015 [citado 2016 may 20]. Disponible en:* <http://www.tobaccoatlas.org/country-data/chile/>



## Artículo de revisión

# Últimos avances en el diagnóstico prenatal: DNA fetal libre en sangre materna

### **Dra. Bernardita Walker L.**

Unidad de Medicina Materno Fetal  
Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

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

### **Resumen**

El diagnóstico prenatal hace alusión al estudio e identificación de patologías fetales durante la gestación.

En el último decenio la tasa de prevalencia de malformaciones congénitas en Chile es de 3,9%. Analising these numbers, the greatest increase can be observed in the Trisomy 21 (Down Syndrome) group.

La perinatología ha buscado la mejor forma de mejorar la tasa de detección de este grupo de mujeres, con riesgo de tener un feto con alteraciones cromosómicas, de modo de ofrecer las técnicas invasivas al menor número de pacientes, debido a que no están exentas de riesgo.

En 1997 se describe por primera vez la presencia de DNA fetal en sangre materna, y es desde entonces que múltiples estudios han intentado definir su aplicabilidad clínica.

El *test* puede ser realizado después de las 9 semanas de gestación, con excelentes resultados en el diagnóstico de Trisomía 21,18, 13 y Monosomias.

### **Abstract**

Perinatal Diagnosis refers to the study and identification of fetal pathology during gestation.

Prevalence of congenital malformations during the last ten years in Chile was 3,9%. Analysing these numbers, the greatest increase can be observed in the Trisomy 21 (Down Syndrome) group.

Therefore, perinatology aims to improve the detection of women with higher risk of chromosomal alterations, seeking to use these invasive diagnostic techniques in as fewest patients as possible, considering the inherent risk of these procedures.

Fetal DNA in maternal blood was first described in 1997. Since then, many studies have looked for clinical applications for this technique.

This test can be done after 9 weeks of gestation, and it has proven to have excellent results in the diagnosis of trisomies 21, 18 and 13, as well as in monosomies.



El diagnóstico prenatal hace alusión al estudio e identificación de patologías fetales durante la gestación. Existen diferentes métodos diagnósticos, los cuales podemos dividir en invasivos y no invasivos. Dentro de estos últimos se encuentran métodos como la ecografía, la bioquímica materna y el estudio de DNA fetal libre en sangre materna.

Las malformaciones congénitas (MC) reúnen un grupo de alteraciones fetales de diversas causas dentro de las cuales podemos reconocer genéticas, ambientales y multifactoriales <sup>(1)</sup>.

Según las últimas cifras publicadas por el estudio ECLAMC (Estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas) en el último decenio la tasa de prevalencia de MC en Chile es de 3,9%, con un incremento significativo en relación al decenio anterior (2,9%) y al subanalizar estas cifras el mayor incremento se encuentra en niños nacidos con Trisomía 21 (Síndrome de Down) <sup>(2)</sup>.

Uno de los objetivos de la evaluación ecográfica de primer trimestre es el *screening* de las aneuploidias (alteraciones cromosómicas como la Trisomía 21, Trisomía 18 y Trisomía 13 entre otras), de modo de identificar aquellos embarazos de alto riesgo que requieren técnicas invasivas para la confirmación del diagnóstico (biopsia de vellosidades coriales, Amniocentesis o Cordocentesis), de tal forma que nos permita informar y aconsejar a las pacientes en forma integral.

El principal factor de riesgo de aneuploidias es la edad materna, la cual le confiere un riesgo directamente proporcional, siendo este mayor sobre los 35 años.

Hoy en día, en Chile, las técnicas utilizadas en el *screening* materno de aneuploidias constan principalmente de la modificación del riesgo basal de una mujer según su edad en base a parámetros ecográficos de primer trimestre o llamada ecografía 11-14 semanas en la cual se evalúan ciertas mediciones fetales como la translucencia nuchal (TN), la presencia de hueso nasal (HN), reflujo tricuspídeo y el ductus venoso. Al utilizar la combinación de estos riesgos (edad materna +TN) se logra una tasa de detección para dichas aneuploidias de un 80% con una tasa de falsos positivos de un 5%. Si a lo anterior le sumamos la bioquímica materna (B Gonadotropina coriónica y PAPP-A) logramos una tasa de detección del 90% manteniendo una tasa de falsos positivos del 5% <sup>(3)</sup>. Quiere decir que utilizando los métodos actuales podríamos someter a procedimientos invasivos a un 5% de embarazos cuyos fetos no están enfermos.

En los últimos años la perinatología ha buscado la mejor forma de mejorar la tasa de detección de este grupo de mujeres con riesgo de tener un feto con alteraciones cromosómicas, de modo de ofrecer las técnicas invasivas al menor número de fetos sanos pero identificando al mayor número de fetos enfermos, esto debido a que las técnicas invasivas no están exentas de riesgos tales como el aborto y la rotura prematura de membranas, entre otras.

Bajo este principio es que en los últimos años ha ganado gran relevancia el diagnóstico prenatal no invasivo mediante el estudio de DNA libre fetal en sangre materna.

El año 1997 Lo et al. publica por primera vez la presencia de material genético de origen fetal en sangre materna, detectando la presencia de material genético masculino (cromosoma Y) en el plasma de mujeres embarazadas de fetos de sexo masculino, no así en embarazadas de fetos de sexo femenino o mujeres no embarazadas <sup>(4)</sup>, demostrándose que un 4-6% del DNA libre en plasma materno es de origen fetal. Su concentración aumenta a mayor edad gestacional y desaparece rápidamente después del parto.

El origen de este DNA pareciera ser en su mayor parte de origen placentario, ya que estudios han demostrado su presencia tan temprano como a las 6 semanas de gestación, cuando aún no existe unión de la circulación feto materna <sup>(5)</sup>.

Las primeras aplicaciones en la práctica clínica fueron en el diagnóstico del sexo fetal, enfermedades ligadas al cromosoma X y determinación del Rh fetal en la evaluación de mujeres en riesgo de Isoinmunización <sup>(6)</sup>.

Hoy en día su aplicabilidad clínica está enfocada en el *screening* de aneuploidias, de modo de mejorar las tasa de detección y disminuir los falsos positivos.

Las preguntas que surgen entonces son ¿A quiénes puedo realizar este *test*? ¿Cuándo puedo realizarlo? ¿Qué certeza diagnóstica tiene? ¿Cuál es su rendimiento en comparación con las técnicas actuales?

Desde el año 2011 y hasta la fecha, múltiples publicaciones han intentado responder estas preguntas. Hoy sabemos que el *test* debe ser realizado después de las 9 semanas de gestación ya que antes se encuentra asociado a una

baja fracción libre de DNA, por lo tanto podemos tener un número elevado de muestras no detectables <sup>(5-7)</sup>.

Con respecto a la población a estudiar, los primeros estudios estuvieron enfocados en evaluar el rendimiento de este **test** en población de alto riesgo (aquellas catalogadas como de alto riesgo según *screening* ecográfico más bioquímica materna) demostrando tasas de detección del 100% y 98% para T 21 y T18 respectivamente, con una tasa de falsos positivos del 0% <sup>(8)</sup>. Nicolaidis et al. el año 2012 publica en el American Journal of Obstetrics & Gynecology un estudio de más de 2000 pacientes embarazadas de primer trimestre en quienes se compara la tasa de detección de T21-T18 mediante DNA fetal libre en plasma materno *v/s screening* combinado de primer trimestre o *screening* estándar (TN+HN+DV+RT+ Bioquímica materna) demostrando una tasa de detección del 100% de las trisomías con una tasa de falsos positivos <0,1% para el estudio mediante DNA fetal, en comparación con *screening* estándar en donde la tasa de detección del 100% se acompaña de una tasas de falsos positivos que llegaba al 4.5% <sup>(9)</sup>. De este modo se abre una ventana a la posibilidad de utilizar este **test** en población general.

Es entonces en el año 2015 en que Norton et al. viene a reafirmar este concepto realizando un estudio comparativo de estas técnicas en embarazos únicos de población general con más de 15.000 pacientes, demostrando que el DNA fetal libre en sangre materna tiene una sensibilidad y especificidad mayor a la encontrada utilizando el *screening* estándar con una tasa de falsos positivos 100 veces menor, en el diagnóstico de trisomía 21, tanto en población de alto riesgo como en aquellas de bajo riesgo <sup>(10)</sup>.

La principal debilidad de esta nueva técnica son sus costos, 4-5 veces mayores al *screening* estándar, los que la hacen no accesible a la población general. Es por esto que las principales sociedades de perinatología actual consideran adecuada la aplicabilidad de este **test** en población de alto riesgo o riesgo intermedio con la idea principal de disminuir el número de procedimientos invasivos, teniendo en cuenta que la tasa de detección y falsos positivos para el diagnóstico de T21, 18, 13 y Turner con esta nueva técnica es de 99,3%- 0,1%, 96,9%-0,09%, 87,3%- 0,23% y 90,3%-0,23% respectivamente <sup>(7,11,12)</sup>.

Otro punto importante de mencionar es que hay un grupo específico de embarazos en los cuales existe menos información; los embarazos gemelares. Si bien el estudio de DNA fetal libre en sangre materna se puede realizar en dichos embara-

zos, los resultados no son comparables a los reportados para los embarazos únicos. Sarno et al. en una publicación reciente reporta tasas de detección de T21 del 100% y 60% para T18 Y 13 con una tasa de falsos positivos de 0%, similar a lo reportado previamente. Es importante mencionar que el número de casos incluidos en dichos estudios es muy pequeño en comparación a los realizados en embarazos únicos, por lo que aún se requiere mayor información <sup>(13)</sup>.

Grandes avances se han hecho en los últimos años para optimizar el diagnóstico prenatal, y el estudio del DNA libre en sangre materna es claramente uno de ellos.

Si bien aun no queda claro si este nuevo examen es capaz de reemplazar a los utilizados actualmente en el *screening* de aneuploidias fetal, su implementación y uso en casos seleccionados parece ser hoy en día una adecuada herramienta en el enfrentamiento del diagnóstico prenatal, con el objetivo de disminuir el uso de técnicas invasivas.

## Referencias

1. Hubner M, Ramirez R, Nazer J. Malformaciones congénitas diagnóstico y manejo neonatal. 2004 Editorial Universitaria.
2. Nazer J, Cifuentes L. Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en las maternidades chilenas participantes en el ECLAMC en el período 2001-2010 Rev. méd. Chile 2014; vol.142 no.9
3. Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11-14 weeks. Prenat Diagn 2011; 31:7-15.
4. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet 1997 Aug 16; 350 (9076): 485-7.
5. Illanes S, Denbow M, Kailasam C, et al. Early detection of cell free fetal DNA in maternal plasma. Early Human Development (2007) 83, 563-566.
6. Pertl B, Bianchi DW. Fetal DNA in maternal Plasma: emerging clinical applications Obstet Gynecol 2001 sep; 98 (3): 483-90.
7. Gratacos E, Nicolaidis KH. Clinical Perspective of cell free DNA testing for fetal aneuploidies. Fetal Diagn Ther 2014;35:151-155.
8. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, et al. Chromosome selective sequencing of maternal plasma Cell free DNA for first trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. Am J Obstet Gynecol 2012; 206: 322.e1-5.
9. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Ashoor G, et al. Non Invasive prenatal testing fo fetal trisomies in a routinely screened first trimester population. Am J Obstet Gynecol 2012; 207:374.e1-6.
10. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. N Engl J Med 2015; 372:1589-97.
11. Cuckle H. Strategies for implementing cell free DNA testing. Clin Lab Med 36 (2016) 213-226.
12. Mackie FL, Hemming K, Allen S, et al. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. BJOG. 2017 Jan;124(1):32-46.
13. Sarno L, Revello R, Hanson E. Prospective first trimester screening for trisomies by cell free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47:705-711.

## Artículo de Revisión

# Nuevos agentes en el horizonte en cáncer gástrico avanzado

### Dr. Ricardo Silva

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

Contacto: rsilvam@alemana.cl

### Resumen

El cáncer gástrico constituye una patología prevalente en Chile y el mundo. En el subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada, el objetivo es mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia con la menor toxicidad. Las alternativas de tratamiento se acotan en primera línea a quimioterapia y el uso de trastuzumab asociado a quimioterapia en el grupo de pacientes con adenocarcinoma y amplificación de la proteína HER2. El uso de anticuerpos monoclonales anti VEGF como Ramucirumab es una alternativa en segunda línea a la progresión.

Los avances han sido discretos en el tiempo y son necesarias nuevas estrategias terapéuticas. La aplicabilidad de inmunoterapia como monoterapia o combinada muestra resultados promisorios en estudios fase I y II. El uso de anticuerpos monoclonales hacia *target* como la proteína de anclaje CLDN 18.2 muestra una interesante actividad asociada a quimioterapia en estudios fase II. Pequeñas moléculas como BBI608 que inhibe la transcripción génica conducida por Stat3 asociado a quimioterapia ha mostrado actividad promisoriosa en estudios fase Ib.

Modificar el microambiente tumoral es otra estrategia en estudio y es así como GS-5745, un anticuerpo monoclonal anti MMP-9, muestra actividad prometedora en estudios fase I. Todas aproximaciones actualmente en estudios fase III.

### Abstract

Gastric cancer is a prevalent disease in Chile and the world. In the subgroup of patients with advanced disease, the goal is to improve the quality of life and prolong survival with less toxicity. Treatment options are dimensioned in first line chemotherapy and the use of trastuzumab in combination with chemotherapy in the group of patients with adenocarcinoma and amplification of the HER2 protein. The use of anti-VEGF monoclonal antibodies as ramucirumab is an alternative second line progression.

Progress has been discreet in time and new therapeutic strategies are needed. The applicability of immunotherapy as a monotherapy or in combination shows promising results in Phase I and II studies. The use of monoclonal antibodies to target protein as anchor CLDN 18.2 shows

an interesting activity associated with Phase II studies chemotherapy. BBI608 small molecule that inhibits gene transcription driven by Stat3 associated with chemotherapy has shown promising activity in phase Ib studies. Modifying the tumor microenvironment is another strategy study and GS-5745 and a monoclonal anti MMP-9 shows promising activity in Phase I studies. All approaches currently in phase III studies.

El cáncer gástrico constituye la quinta causa de muerte por cáncer en el mundo. Las tasas de incidencia más alta están en Asia, Europa del Este y Sudamérica, las más bajas en Estados Unidos y África.

En Chile, constituye la tercera causa de mortalidad por cáncer en mujeres y la primera en hombres, siendo una de las principales dificultades que muchos pacientes son asintomáticos y tienen enfermedad incurable al debut.

Como consecuencia, los objetivos del tratamiento en enfermedad avanzada son mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia con la menor toxicidad. En la actualidad y en base a evidencia fase III, las opciones terapéuticas son restringidas y se limitan al uso de quimioterapia y algunas terapias dirigidas como Trastuzumab (mAb – anti HER2) o Ramucirumab (mAb - anti VEGF) que han demostrado ser superior a solamente cuidados de soporte.

Sin embargo, a la fecha los avances han sido discretos y se hacen necesarias herramientas más efectivas para el tratamiento de cáncer gástrico avanzado.

Una serie de estudios randomizados y metanálisis son la evidencia que soporta el beneficio de la quimioterapia sistémica en cáncer gástrico avanzado. Un metanálisis de varios estudios que compararon quimioterapia vs cuidados de soporte, demostró un significativo beneficio en OS a favor de quimioterapia (HR 0.37, 95% CI 0.24-0.55) que se traduce en una mejoría en supervivencia de 4.3 a 11 meses.

Varios son los agentes citotóxicos activos como Fluoropirimidinas, Taxanos, Platinos e Irinotecan. La recomendación es priorizar el uso combinado vs monoterapia, beneficio demostrado por un metanálisis que señala un HR para riesgo de mortalidad de 0.82 (95% CI 0.74-0.90) a favor de la combinación, pero que lamentablemente se traduce en tan sólo 1,5 meses de ventaja en supervivencia.

La emergencia en la identificación de *drivers* específicos,

como la amplificación de la proteína HER2, ha sido uno de los mayores aportes en los últimos años. Es así como el estudio Fase III ToGA, publicado el año 2010, que comparó el uso de quimioterapia estándar con cisplatino asociado a FU con o sin Trastuzumab demostró mejoría significativa en OS en la rama combinada a Trastuzumab (13.8 vs 11.1 meses).

Lamentablemente, la evidencia de estos datos sólo soporta el uso de esta combinación a un subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada, ya que tan sólo un 7-22% de tumores gastroesofágicos tienen amplificada la expresión de esta proteína.

Reducción del crecimiento tumoral y vascular en modelos animales y la asociación de mal pronóstico con niveles séricos y tumorales elevados de VEGF en pacientes con adenocarcinoma gástrico, permitió entender la importancia de la señal VEGFR-2 como *target* terapéutico en cáncer gástrico avanzado. El estudio fase III REGARD trial, demostró un modesto pero significativo beneficio en supervivencia para Ramucirumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea la activación del receptor VEGFR-2 comparándolo contra placebo. El beneficio en supervivencia global (5.2 versus 3.8 meses, HR 0.78 ; 95% CI 0.60-0.998) fue demostrado en 355 pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica avanzados, previamente tratados. Los esfuerzos por mejorar los datos existentes, conducen al desarrollo del estudio fase III RAINBOW, el cual propuso comparar la efectividad de la combinación de quimioterapia en base a taxol asociado a Ramucirumab o placebo. Beneficio en supervivencia fue también demostrado en 665 pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica avanzados, previamente expuestos a quimioterapia de primera línea. La mediana de supervivencia global fue significativamente mejor para la asociación de Ramucirumab y quimioterapia (9.6 versus 7.4 meses, HR 0.807, 95% CI 0.678-0.962).

El entendimiento de la relación entre el sistema inmune y cáncer, primero a través del modelo en melanoma, ha permitido explorar en forma acelerada el uso de inhibidores de checkpoint específicos en cáncer gástrico avanzado. La proteína PD-1 (Programmed Death 1 Protein) es el principal receptor *checkpoint* inmune expresado por células T activadas y los tumores malignos usan esta vía para evadir la vigilancia del sistema inmune. Así, la proteína PD-1 se fija a sus ligandos PD1-L1 y PD1-L2 expresados en la célula tumoral gatillando el consiguiente estado de inmunosupresión y evitando que el sistema inmune rechace la presencia

del tumor. Datos preclínicos sugieren que la expresión de PD-L1 está "upregulated" en cáncer gástrico posterior a la infección por *helicobacter pylori* resultando en una disminución de la proliferación de células T. Se estima en varios estudios, que la expresión de PD-L1 es detectada en más del 40% de muestras de tumores gástricos. El estudio fase Ib KEYNOTE-012 evaluó la seguridad y actividad de Pembrolizumab, un anticuerpo anti PD-1 en pacientes con expresión de PD-L1 y adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica. Se evaluaron 32 pacientes con enfermedad avanzada, de los cuales 85% habían recibido líneas de tratamientos previos, reportándose disminución en el tamaño de la lesiones target en hasta un 53% y respuestas objetivas (proporción de pacientes con respuesta completa y parcial) y persistentes en el tiempo en hasta un 23% de los pacientes. Los datos de KEYNOTE -012 Trial evidencian la potencial importancia de la vía PD-1 en cáncer gástrico mostrando datos de actividad antitumoral y seguridad en este grupo de pacientes. Varios estudios Fase II y Fase III que combinan Pembrolizumab y quimioterapia están en curso (KEYNOTE - 052 ; KEYNOTE -061 y KEYNOTE- 062).

Una de las más importantes señales coestimuladoras que restringe la óptima respuesta de las células T a la presencia de auto-antígenos es el receptor CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4 molecule). La unión de CTLA4 a un ligando de una célula presentadora de antígeno conduce a una menor expansión de células T. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se fija a CTLA4 y de esta forma incrementa la respuesta inmune bloqueando la interacción de CTLA4 con el receptor de la célula presentadora de antígeno. CHECKMATE 032 es un estudio Fase I/II que evaluó seguridad y eficacia del uso de Nivolumab ( mAb anti PD-1) sólo o asociado a Ipilimumab (mAb anti-CTLA4) en pacientes con cáncer gástrico avanzado previamente tratados. En el grupo expuesto a la combinación de Nivolumab (1mg/kg ) asociado a Ipilimumab (3mg/kg) se obtuvo tasas de respuesta objetiva (ORR: respuesta completa más respuesta parcial) en un 26% de los pacientes y tasa de control de enfermedad ( ORR más enfermedad estable) en un 38%. CHECKMATE 032 pone en discusión la hipótesis que el doble bloqueo pudiera ser más activo, no excluyendo la importancia del perfil de toxicidad que es algo mayor para la combinación.

El estudio JAVELIN Fase Ib propuso evaluar actividad clínica y seguridad de Avelumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti PD-L1, en pacientes con cáncer gástrico y gastroesofágicos avanzados, basados en el nivel de

expresión de PD-L1. Avelumab mostró un aceptable perfil de seguridad y de actividad clínica, tanto respuesta objetiva como estabilización de enfermedad independiente del status de expresión de PD-L1 tumoral. Dato interesante lo constituye que la mediana de tiempo a la progresión fue mayor en el grupo de pacientes con expresión de PD-L1 (36 vs 11,6 semanas). Estos datos deben ser confirmados por estudios con diseño fase II y III.

La aplicabilidad y desarrollo de inhibidores de otros *checkpoints* está en desarrollo. Claudina (CLDN)18.2 es una proteína de anclaje de las uniones intercelulares, expresada en una amplia variedad de tumores malignos (70-90%), como cánceres de vía biliar, gástrico y mucinoso de ovario y que no está presente en tejidos sanos (excepto gástrico). IMAB362 es un anticuerpo monoclonal altamente específico para CLDN 18.2 y su acción está determinada por una variedad de mecanismos como citotoxicidad celular mediada por anticuerpo (ADCC), citotoxicidad mediada por complemento (CDC) y en combinación con quimioterapia mediante la inducción de citocinas proinflamatorias y el incremento de la infiltración tumoral por linfocitos T. Un estudio fase II comparó el uso de IMAB362 asociado a quimioterapia con esquema EOX (Epirubicina, Oxaliplatino y Xeloda) versus sólo quimioterapia con igual esquema. Los datos finales mostraron mejor supervivida libre de progresión de 7.9 versus 4.8 meses (*end point* primario) y mejor supervivida global de 13.2 versus 8.4 meses (*end point* secundario) a favor de la rama combinada a IMAB362, en pacientes con sobreexpresión de la proteína CLDN 18.2. Alentador es poder evaluar resultados en un estudio fase III.

En cáncer, muchas respuestas iniciales a terapias son lamentablemente seguidas de recaída, temprana o tardía, con la consiguiente resistencia a futuros tratamientos. Las células cancerígenas son altamente heterogéneas, incluso en un mismo individuo, en términos de potencial maligno, sensibilidad a drogas y su potencial para generar metástasis y recaída. La denominación de células cancerígenas hiper malignas ha derivado en la génesis de un concepto desarrollado de *Cancer Stem Cell* (CSC) cuya característica es ser altamente tumorigénicas, responsables del continuo crecimiento de células malignas, iniciadoras de metástasis y resistentes a quimioterapia y terapias *target*. Así nace la hipótesis que la inhibición de CSC puede ser efectiva en suprimir el desarrollo de metástasis y prevenir recaídas. La vía Stat3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) es crítica en mantener la viabilidad de CSC. BBI608 es una pequeña molécula que inhibe la transcripción



génica conducida por Stat3. El estudio BBI608-201 fase Ib/II fue diseñado para evaluar seguridad y efectividad en pacientes con cáncer gástrico y gastroesofágico avanzado expuestos al uso de BBI608 asociado a quimioterapia con taxol. Los resultados fueron atractivos con una 15% de respuestas objetivas (ORR) y 54% de tasa de control de enfermedad (DCR). Está actualmente en curso el estudio multicéntrico fase III en pacientes con adenocarcinoma gástrico y gastroesofágico avanzado, randomizado a BBI-608 (Napabucasin) más quimioterapia (taxol) versus quimioterapia sola como tratamiento de segunda línea.

El entendimiento de los actores involucrados en el microambiente tumoral y el constante estado inflamatorio como inhibidores de MMP9, constituye otra línea de investigación alentadora. MMP9 tiene múltiples roles en oncología, promoviendo la capacidad de invasión, angiogénesis, metástasis y la inflamación asociada a tumor. Así degrada y modela la membrana basal y matriz extracelular, estimula el desarrollo de señales paracrinas entre la célula tumoral y el estroma y además promueve un estado de inmunosupresión local disminuyendo el reclutamiento y activación de células T en el tumor. Un estudio Fase Ib evaluó seguridad y eficacia de la molécula GS-5745, un anticuerpo monoclonal anti MMP-9 que se fija a MM-9 e inhibe su actividad enzimática asociado a esquema de quimioterapia FOLFOX (5FU-LV + Oxaliplatino) en pacientes con cáncer gastroesofágico avanzado. Resultados de este estudio muestran tasas de respuesta objetiva de hasta un 55% en pacientes sin tratamientos previos y una media de duración en la respuesta de 10.6 meses. Está actualmente en curso el estudio Fase III.

## Referencias

- Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer*. 2009;125 (3):666-673.
- Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016; Jun; 17(6): 717-26.
- Janjigian YY, Bendell JC, Calvo E, et al. CheckMate-032: Phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 4010).
- Chung HC, Arkenau H-T, Wyrwicz L, et al. Safety, PD-L1 expression, and clinical activity of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl 45; abstr 167).
- Sahin U, Koslowski M, Dhaene K. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. *Clin Cancer Res* 2008;14 (23): 7624-34.
- Al – Batran S-E, Schuler MH, Zvirbule Z, et al. FAST: An international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr LBA4001).
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011, 144 (5): 646-674.
- Kayser J. The cancer stem cell gamble. *Science* 2015, 347 (6219): 226-229.
- Li Y, Rogoff HA, Keates S, et al. Suppression of cancer relapse and metastasis by inhibiting cancer stemness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 Feb 10 ; 112(6) : 1839-44.
- Hitron M, Stephenson J, Chi KN. A phase 1b study of the cancer stem cell inhibitor BBI608 administered with paclitaxel in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 2530).
- Shah MA, Muro K, Shitara K, et al. The BRIGHTER trial: A phase III randomized double-blind study of BBI608 + weekly paclitaxel versus placebo (PBO) + weekly paclitaxel in patients (pts) with pretreated advanced gastric and gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr TPS4139).
- Shah M, Starodub A, Wainberg ZA, et al. Results of a phase I study of GS-5745 in combination with mFOLFOX in patients with advanced unresectable gastric / GE junction tumors. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 4033).
- Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Mar 17; (3):CD004064.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9742):687-97.
- Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014 Jan 4;383(9911):31-9.

## Artículo de Revisión

## Hipersensibilidad a metales y reacciones adversas en cirugías con implantes metálicos

**Dr. Roberto Valdés F.**

Servicio de Dermatología  
Departamento de Cirugía  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: rvaldes@alemana.cl

### Resumen

La utilización de implantes metálicos ha sido cada vez más frecuente y son parte de la práctica diaria en diversas áreas de la medicina y odontología. A su vez los metales representan la primera causa de dermatitis alérgica de contacto. Como consecuencia, se ha establecido la relación entre la hipersensibilidad a metales y reacciones adversas o malos resultados en cirugías de implantes, derivando en algunos casos en implicancias médico legales a las que estamos expuestos en la actualidad. La presente revisión tiene como objetivo el actualizar el conocimiento sobre este tema, así como revisar el Test de parches: la manera de estudiar a pacientes que pudiesen desarrollar o que hayan presentado complicaciones al respecto.

**Palabras clave:** metales, implantes, dermatitis de contacto, complicaciones quirúrgicas.

**Abreviaciones:** kDa: kiloDalton

### Introducción

Las alergias cutáneas por contacto corresponden a una manifestación de hipersensibilidad retardada o reacción tipo IV, siendo su manifestación clásica la aparición de

reacciones eczematosas o dermatitis en el sitio de exposición, que se pueden extender más allá si el contacto es prolongado o la reactividad del paciente es alta. Además, un paciente sensibilizado puede manifestar una reacción generalizada si la exposición al alérgeno es vía digestiva, intramuscular o endovenosa. Los compuestos químicos responsables de estas reacciones se denominan haptenos, tienen bajo peso molecular (habitualmente menos de 500 kDa) y no son proteicos <sup>(1)</sup>.

Como grupo, los metales son los haptenos más comúnmente encontrados como agentes causales de alergias de contacto, siendo el níquel el metal más común; le siguen el cobalto y cromo <sup>(2)</sup>. Para actuar como haptenos y ser reconocidos por una célula dendrítica, estos deben encontrarse en forma iónica, una partícula sólida cristalizada no es capaz de actuar como tal. Otros metales que aparecen ocasionalmente mencionados son el mercurio, paladio y manganeso. Respecto del titanio, se considera que la alergia a este metal es extraordinariamente rara, siendo incluso utilizado extensamente en dermatología como sales de titanio en filtros solares y otros productos tópicos como desodorantes y en ellos las dermatitis de contacto no han

sido bien documentadas. En materia de implantes Holgers et al.<sup>(3)</sup> analizaron 445 pacientes receptores de implantes de titanio, de ellos 9 desarrollaron reacciones locales cutáneas de las cuales 6 fueron infecciones estafilocócicas y 3 reacciones alérgicas atribuidas a otros agentes.

En la práctica clínica, la manera que tenemos en dermatología de documentar la causalidad de un hapteno en una reacción de contacto es mediante la realización de un test de parches, en el cual se prueban extractos purificados de diferentes compuestos en concentraciones estándares sobre la piel de un individuo, usualmente en el tercio superior

de la espalda (Figura 1). Las personas previamente sensibilizadas desarrollan entre 24 y 72 horas una respuesta dérmica en el sitio de contacto del parche en cuestión, evaluándose a continuación la relevancia del hallazgo en el contexto clínico del paciente. (Figura 2) Por ejemplo, un trabajador de la construcción con dermatitis crónica de manos se somete a un test de parches y arroja positividad para el cromo y el timerosal. En este caso, la relevancia para el cromo es presente porque es el principal alérgeno del cemento, pero la relevancia del timerosal es del pasado puesto que probablemente se sensibilizó al momento de ser vacunado de niño.

Figura 1.

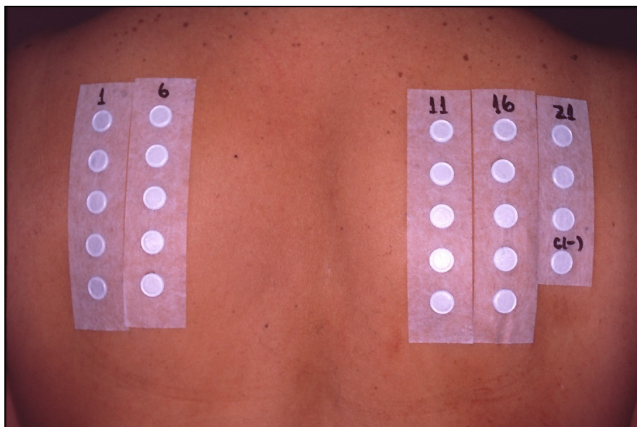
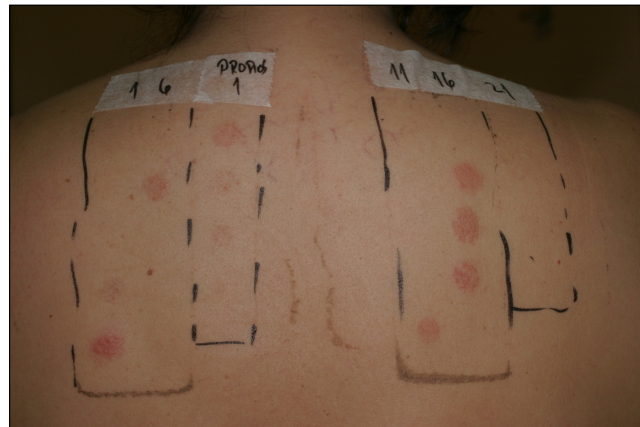


Figura 2.



### Metales como agentes alérgicos

Los metales como haptenos son capaces de producir reacciones alérgicas por contacto directo (por vía cutánea, por contacto con mucosas o por exposición aérea a metal particulado), por ingestión (comúnmente por sales metálicas presentes en los alimentos) o por implantación (en caso de implantes ortopédicos, endovasculares, dentales o ginecológicos).

Producto de reacciones a implantes, se describen respuestas adversas de tipo cutáneas y extracutáneas<sup>(4)</sup>. De las cutáneas, se presentan casos descritos en la literatura de reacciones locales y sistémicas. Las locales son de tipo dermatitis en la piel cercana al implante que pueden involucrar prurito, eritema, microvesiculación y hasta descamación, así como también casos de retardo de la cicatrización. Las reacciones sistémicas descritas han sido de diversos tipos: eccematosas generalizadas, urticariales, vasculíticas e incluso ampollares.

Respecto de las reacciones extracutáneas se ha estimado que entre el 0.1% y 1% de los resultados no satisfactorios de las cirugías de implantes ortopédicos (pérdida de implante, dolor y edema persistentes) se pueden deber a hipersensibilidad por metales, lo cual considerando el elevado número de cirugías de este tipo resultan en un valor no menor de casos: en Estados Unidos anualmente se realizan más de 600.000 artroplastías totales de rodilla<sup>(5)</sup> y aproximadamente 421.000 artroplastías totales de cadera<sup>(6)</sup>. Situaciones similares de reacciones adversas o de malos resultados quirúrgicos también se han presentado con otros tipos de implantes: *stents* endovasculares, implantes dentales y ginecológicos como el Essure<sup>(7,8,9)</sup>.

Dada la frecuencia de la sensibilidad a metales en la población general, es razonable relacionarla como potencial causal de complicaciones quirúrgicas en un subgrupo de personas que ha perdido el implante o que ha desarrollado dolor o edema persistente en el sitio de operación, fuera de aquellos que han desarrollado un evidente proceso alérgico

local o general. Sin embargo, no existe un mecanismo inmunopatogénico aclarado para estos casos. Está claro que en la práctica no existe un material 100% inerte y que el desgaste de las partes metálicas en interacción con el medio interno, especialmente con los iones cloruros, produce solubilización de metales en sales lo que favorece la sensibilización y el desarrollo de inflamación posterior.

Fuera de las reacciones inflamatorias propiamente tales, se ha relacionado la alergia a metales como potencial causa de dolor persistente post operatorio en cirugía de implantes. En un estudio prospectivo realizado por Zeng et al. <sup>(10)</sup>, en el que testearon 12 diferentes sales metálicas en parches de manera pre operatoria, encontraron un 51.1% de positividad en 96 pacientes que iban a artroplastia total de cadera y rodilla, los que fueron operados sin importar el resultado del test. En ellos no se encontró una relación entre la alergia a metal y el dolor post operatorio, sin embargo otras variables como inflamación en el sitio de cirugía, reacciones alérgicas locales o pérdida de implante no fueron medidas.

### Test de parches como método de evaluación

La relación entre una reacción positiva en un test de parches cutáneo y un proceso alérgico o inflamatorio localizado en un sitio implantado, aún no ha sido evaluada en términos de relevancia absoluta y su positividad no prueba causalidad, aunque existe un consenso en que se trataría de la mejor vía de evaluación de reacciones potenciales a metales tanto antes como después de la implantación. El entorno inmune alrededor de un implante es sin duda complejo, existe estimulación de respuestas inmunológicas tanto innatas como adaptativas, siendo una hipersensibilidad retardada tipo IV uno de los mecanismos descritos, con predominancia TH1 en los infiltrados inflamatorios peri implantes <sup>(11)</sup>. Thomas et al. encontraron justamente que en pacientes positivos a alérgenos metálicos en test de parches, un 84% desarrolló infiltrados linfocíticos compatibles con una reacción tipo IV peri implante <sup>(12)</sup>.

Además del test de parches tradicional, que se realiza mediante la aplicación de una serie estándar de alérgenos en medios y concentraciones no irritantes, existe una modalidad alternativa de testear sobre la piel piezas o muestras metálicas (y ocasionalmente no metálicas) proporcionadas por los fabricantes de implantes. Esta práctica está desaconsejada puesto que al no administrarse los alérgenos ionizados no se recrea el ambiente propicio para la demostración y el resultante son reacciones irritativas o falsos negativos.

De manera in vitro, se dispone del test de transformación linfocítica, en el cual una extracción de linfocitos de sangre periférica son expuestos a alérgenos y se mide la capacidad de ellos de proliferar durante 7 días, sin embargo este test no se encuentra estandarizado, es muy costoso y escasamente disponible <sup>13</sup>.

### Test de parches pre y post cirugía

Si un paciente tiene historia de alergias a metales o cree ser alérgico y va a ser sometido a una cirugía de implantes, es indispensable contar con la firma de un consentimiento informado que incluya este punto expresamente, puesto que pueden haber consecuencias tanto médicas como legales al respecto. Un test de parches aparece como la opción a considerar a la hora de evaluar estos casos y tener elementos objetivos de juicio a la hora de escoger un determinado implante.

Una opción es elegir un material hipoalérgico de antemano, donde el titanio y el zirconio aparecen como las mejores opciones. El titanio potencialmente puede contener trazas de níquel (0.002 a 0.034%) <sup>(14)</sup> y el zirconio menos de 0.0035% <sup>(15)</sup>, concentraciones que se consideran debajo del umbral de estimulación en personas sensibilizadas. Aun así, la elección de un material hipoalérgico no es siempre factible en razón a las necesidades del paciente o juicio del cirujano por un tipo especial de componente a implantar.

El test post cirugía no siempre es necesario pero puede resultar útil a la hora de estudiar y esclarecer reacciones inesperadas como inflamación aséptica, pérdida de implante y erupciones cutáneas locales o generalizadas asociadas a la cirugía.

Se han establecido criterios clínicos para relacionar la hipersensibilidad a metales a resultados quirúrgicos no esperados en el contexto de un paciente que ha recibido o que está pronto a recibir un implante <sup>(16)</sup>:

### Criterios mayores

1. Erupción cutánea sobre el sitio implantado.
2. Reacción en test de parches positiva al metal incluido en el implante.
3. Recuperación completa de la reacción luego de remover el implante.
4. Dermatitis crónica iniciada semanas o meses posteriores a la implantación.



### Criterios menores

1. Falla o dolor post operatorio post implante.
2. Reacción cutánea eczematosa inexplicada y resistente a la terapia.
3. Morfología de la lesión consistente con dermatitis.
4. Reacción eczematosa sistémica.
5. Histología consistente con dermatitis de contacto alérgica.

### Recomendaciones

Pacientes pre implantes: no se recomienda el test de parches preoperatorio de rutina en pacientes que no han tenido historia de reacciones en el pasado a metales o que hayan fallado en una cirugía de implantes. En cambio en el caso de pacientes con claros reportes de alergias en el pasado, se recomienda que sean testeados por intermedio de este examen antes de ir a cirugía. Si bien un test positivo no predice consistentemente el comportamiento in vivo del implante, este ayuda a cirujano y paciente a escoger de manera más orientada el material a utilizar. En caso de no ser factible la realización del test o bien si es rechazado por el paciente, es preferible elegir materiales basados en titanio o zirconio.

Pacientes post implantes: los casos que involucran implantes fijos complicados con retardo de cicatrización por inflamación o reacciones eczematosas en áreas adyacentes al implante, son los más indicativos de potencial hipersensibilidad a metales como causa y es recomendable testear como parte del estudio. En el resto de los casos, la alergia a metales es uno de los tantos elementos participantes y la realización del test debe ser evaluada incluyendo todos los otros factores clínicos presentes.

### Discusión

La relación entre hipersensibilidad a metales y complicaciones en cirugía de implantes es una problemática no resuelta. Se reconoce que en un subgrupo específico de pacientes, la alergia a metales puede surgir como una especial preocupación e interrogante a la hora de decidir someterse a una cirugía de implantes o bien puede plantearse como una eventual causa cuando otras razones han sido excluidas en una complicación quirúrgica. El test de parches es actualmente la manera validada de estudio de alergias a metales y si bien no predice el comportamiento y no establece de manera categórica causalidad, es una importante ayuda si se realiza en pacientes seleccionados que pudieran presentar o estar involucrados en potenciales complicaciones médicas o bien en conflictos médico legales.

### Referencias

1. Eisen HN, Orris L, Belman S. Elicitation of delayed skin reactions with haptens: the dependence of elicitation on hapten combination with protein. *J Exp Med* 1952; 127: 1558.
2. Warshaw E, Maibach H, Taylor J, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2011-2012. *Contact Dermatitis* 2015; 26: 49.
3. Holgers KM, Roupe G, Tjellström A, et al. Clinical, Immunological and bacteriological evaluation of adverse reaction to skin-penetrating implants in the head and neck region. *Contact Dermatitis* 1992; 27:1.
4. Thyssen JP, Menné T, Schalock PC, et al. Pragmatic approach to the clinical work-up of patients with putative allergic disease to metallic orthopaedic implants before and after surgery. *BJD* 2011; 164, pp473-478.
5. Weinstein AM, Rome BN, Reichmann WM, et al. Estimating the burden of total knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 385-392.
6. Wengler A, Nimptsch U, Mansky T. Hip and knee replacement in Germany and the USA: analysis of individual inpatient data from German and US hospitals for the years 2005 to 2011. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 9: 407-416.
7. Almpanis GC, Tsigkas GG, Koutsojannis C, et al. Nickel allergy, Kounis syndrome and intracardiac metal devices. *Int J Cardiol.* 2010; 145: 364-365.
8. Aquino M, Mucci T. Systemic contact dermatitis and allergy to biomedical devices. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 518-527.
9. Lane A, Tyson A, Thurston E. Providing Re-Essurance to the Nickel-Allergic Patient Considering Hysteroscopic Sterilization. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23:126-129.
10. Zeng Y, Feng W, Li J, et al. A prospective study concerning the relationship between metal allergy and post-operative pain following total hip and knee arthroplasty. *Int Orthop* 2014; 38: 2231-2236.
11. Hallab NJ, Caicedo M, Finnegan A, et al. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res* 2008; 3:6.
12. Thomas P, von der Helm C, Shopf C, et al. Patients with intolerance reactions to total knee replacement: combined assessment of allergy diagnostics, periprosthetic histology and peri-implant cytokine expression pattern. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 910156.
13. Hallab NJ, Epstein R, McAllister K, et al. In vitro reactivity to implant metals demonstrates a person-dependent association with both T-cell and B-cell activation. *J Biomed Mater Res A* 2010; 92: 667-682.
14. Schuh A, Thomas P, Kachler W, et al. Allergic potential of titanium implants. *Orthopade* 2005; 34: 327-333.
15. Oxinum. Smith & Nephew. Available at: <http://www.smith-nephew.com/key-products/orthopaedic-reconstruction/oxinium-oxidized-zirconium/>. Accessed November 16, 2015.
16. Schalock PC, Crawford G, Nedorost S, et al. Patch Testing for Evaluation of Hypersensitivity to Implanted Metal Devices: A Perspective From the American Contact Dermatitis Society. *Dermatitis.* 2016; 27: 241-247.



## Farmacología

### Innovación farmacológica en terapias antineoplásicas

**QF Constanza Cortés L.**

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

Contacto: ccortesl@alemana.cl

Los tratamientos farmacológicos en oncología han avanzado en los últimos 10 años hacia el desarrollo de moléculas más complejas, con mayor similitud a los ligandos biológicos de ciertas proteínas y cada vez más alejados de las moléculas sintéticas de estructura química definida que se han utilizado desde un comienzo.

La quimioterapia actúa evitando que las células cancerosas se dividan y aumenten en cantidad. Debido a que estas células cancerosas lo hacen más rápido que las sanas, la función de la quimioterapia es poder actuar sobre las células de rápida replicación.

Sin embargo, los fármacos antineoplásicos llegan prácticamente a todos los tejidos del organismo, sin diferenciar las células malignas de las sanas. Esto provoca en el paciente una serie de efectos secundarios, que en general desaparecen una vez finalizado el tratamiento. Los tejidos más frecuentemente dañados son la médula ósea, el tracto digestivo y los folículos pilosos. Esto da lugar a los efectos secundarios más comunes de la quimioterapia, que son inmunosupresión, astenia, mucositis y alopecia, entre otros<sup>[1]</sup>. Tales efectos suelen ser transitorios, aunque si no llegan a

ser controlados o tolerados por el paciente pueden producir toxicidad y provocar la suspensión o la reducción de dosis de la quimioterapia.

Una de las nuevas áreas de desarrollo, investigación y de utilización en los últimos años es la inmunoterapia. Esta consiste en tratamientos que restauran o intensifican la capacidad del sistema inmunitario para combatir el cáncer. En apenas pocos años, el rápido avance de la disciplina de "inmunología del cáncer" ha llevado a la industria farmacéutica al desarrollo de nuevas moléculas para el tratamiento de esta enfermedad que aumentan la potencia de las respuestas inmunitarias contra los tumores. Estas terapias estimulan las actividades de componentes específicos del sistema inmunitario o contrarrestan las señales producidas por las células cancerosas que suprimen las respuestas inmunitarias.

#### **Farmacología de las quimioterapias convencionales**

La quimioterapia puede estar indicada con distintos fines (curativa, paliativa, adyuvante y neoadyuvante). En 1941, Goodman y Gilman administraron la primera mostaza para el tratamiento de un linfoma. Desde ese momento, se han

desarrollado una gran cantidad de agentes antineoplásicos y distintos regímenes de quimioterapia para cada tipo de cáncer.

Los agentes antineoplásicos se clasifican comúnmente por su mecanismo de acción o su origen y así tenemos: <sup>[2,3]</sup>

**alquilantes:** ejercen sus efectos sobre el ADN y la síntesis de proteínas mediante la unión al ADN y evitan que esta se desenrolle en la replicación.

**antimetabolitos:** se asimilan a bases nucleotídicas, que intervienen los procesos de crecimiento y división o que inhiben enzimas implicadas en la síntesis de ADN y proteínas.

**Inhibidores de la mitosis,** ejercen el efecto citotóxico uniéndose a la tubulina, provocan la detención del ciclo celular en metafase. La acción en los microtúbulos puede ser inhibir la formación o hacerla poco funcional.

**Inhibidores de la topoisomerasa I y II,** las enzimas topoisomerasas controlan la manipulación de la estructura del ADN necesaria para la replicación.

**Antibióticos antitumorales** son tratamientos químicos realizados con productos naturales producidos por especies del hongo del suelo *Streptomyces*. Estos fármacos actúan durante múltiples fases del ciclo celular, dentro del mismo se clasifican varios agentes antineoplásicos.

Estas drogas no logran una sobrevida adecuada y hay motivación por desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Las nuevas investigaciones se han enfocado en desarrollar fármacos que utilicen un blanco o una vía celular específica del tumor. Para ello se está trabajando en moléculas que actúen sobre alguna proteína o mutación específica y que por esas vías de transducción se potencie la acción antineoplásica.

### **Ipilimumab**

Medicamento desarrollado por el laboratorio Bristol-Meyer Squibb, con aprobación de la FDA para el tratamiento del melanoma, fue uno de los pioneros en lo que refiere a terapias antineoplásicas con un blanco dirigido, también llamadas "*immune checkpoint inhibitor*", principalmente porque los tratamientos que existían en el mercado no tenían un gran porcentaje de respuesta, asociado a una presentación de un alto porcentaje de efectos adversos.

El Ipilimumab corresponde a un inmunoestimulador que actúa a través del bloqueo del CTLA-4, que se expresa

una vez que las células T son activadas, y tiene una mayor afinidad por B7, generando una señal de supresión en las células T con la consiguiente inactivación de estas. El mecanismo de acción de esta molécula consiste en bloquear CTLA-4, con lo que genera una proliferación de las células T y así la exacerbación de la respuesta inmune <sup>[4]</sup>.

En cuanto a su farmacocinética, al ser un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humanizada, tiene un bajo volumen de distribución (7,21 L) y una vida media larga (15,4 días), por ende se elimina lentamente y puede estar varios días en el organismo <sup>[5]</sup>.

Debido a que corresponde a una variación humanizada de anticuerpo monoclonal, los efectos adversos asociados la autoinmunidad, como los anticuerpos quiméricos por ejemplo, son mínimos y por esto es un medicamento que el paciente puede tolerar muy bien. La mayoría de los efectos adversos asociados al uso de Ipilimumab en grado 3/4 es de un 24%, y están directamente relacionados con el mecanismo de acción de la molécula, reacciones autoinmunes o inflamatorias, y principalmente son: enterocolitis, diarrea, rash, hipofisitis, hepatitis, nefritis y vitiligo <sup>[5,6]</sup>.

Con respecto a los temas prácticos de manipulación, corresponde a una droga bastante segura y fácil de administrar, como todo fármaco antineoplásico debe realizarse su preparación en cámara de flujo laminar, con todos los procedimientos de preparación respectivos, según los estándares de calidad que rigen nuestra normativa institucional. Los viales deben conservarse a temperaturas de 2-8°C, evitar temperaturas bajo cero porque esto termina por destruir la molécula por congelación. Por otro lado debe administrarse en infusión intravenosa en un periodo de 90 minutos, con el cuidado general de observar las zonas de administración y al paciente en caso de alguna reacción de hipersensibilidad. También se debe considerar que este medicamento requiere solamente como premedicación de un antihistamínico y no de antieméticos como las quimioterapias convencionales <sup>[7]</sup>.

Ipilimumab fue aprobado el año 2011 por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del melanoma metastásico o irreseccable. El estudio fase III donde se obtiene el resultado del tratamiento con Ipilimumab en pacientes con melanoma estadio III o IV tratados previamente con alguna de las líneas de quimioterapia estándar, muestra que su uso aumenta la sobrevida global en aproximadamente 10 meses comparado con la vacuna

gp100. Además, se obtiene que del grupo de monoterapia con Ipilimumab el 60% de los pacientes mantuvo una respuesta clínica objetiva por aproximadamente 2 años, con mínimos efectos adversos, los que estaban relacionados fundamentalmente con la activación del sistema inmune, principalmente a nivel gastrointestinal. Así se obtuvo la aprobación para el tratamiento de melanoma metastásico irreseccable o parcialmente irreseccable [8].

El año 2015 en el New England Journal of Medicine muestran el estudio de la terapia combinada, Nivolumab más Ipilimumab, en pacientes con melanoma metastásico sin tratamiento sistémico previo. Dentro de las conclusiones del estudio con estas dos moléculas nuevas, se obtiene como resultado una mediana de supervivencia libre de progresión de 11,5 meses comparado con Ipilimumab como monoterapia, lo que deja en evidencia que la combinación de estas dos vías moleculares tiene buena efectividad en el control de la enfermedad y que tiene efectos adversos menores a las quimioterapias estándar utilizadas en el tratamiento del melanoma [9].

Dentro de la realidad chilena esta enfermedad no está cubierta por el auge, por lo que la población en general no tiene acceso a este tipo de fármacos. Esto complica enormemente el tratamiento de esta enfermedad en los hospitales públicos, ya que se trata de un medicamento de alto costo para la mayoría de la población (aproximadamente 17 millones de pesos por administración).

Con los resultados obtenidos en los estudios y su consiguiente aprobación, la industria farmacéutica ha intentado innovar en el tratamiento oncológico, investigando anticuerpos monoclonales que medien la respuesta inmune de estas moléculas. Las últimas aprobaciones de la entidad regulatoria, son los anticuerpos anti-PD1.

### **Pembrolizumab y Nivolumab**

PD-1 es una proteína transmembrana que se expresa en las células T, B y NK. Es una molécula inhibitoria y se une a PD-L1 Y PD-L2, que se expresa en variados tipos de tumores como mama, pulmón, riñón, entre otros. La interacción de los ligandos con la proteína inhibe directamente la apoptosis de la célula tumoral, además de promover el agotamiento de células T efectoras [10].

Nivolumab y Pembrolizumab son anticuerpos monoclonales específicos para PD1, que han mostrado efectividad en tumores que expresen PD-L1. Además, han demostrado limitar la actividad de las células T en tejidos periféricos, lo

que se traduce en una resistencia inmune debido a la alta cantidad de células T en los tumores [4,6].

Respecto a la farmacocinética de estas moléculas, tienen un volumen de distribución similar a Ipilimumab, aproximadamente de 8 L y sus vidas medias son más largas siendo en ambos casos aproximadamente de 26 días, lo que implica que se demoran más tiempo en ser eliminados del organismo [5].

Los efectos adversos de Nivolumab y Pembrolizumab son similares, tienen estrecha relación con la dosis recibida y además están relacionados con la alteración de mecanismos inflamatorios e inmunes, de los cuales los principales son fatiga, rash, prurito y diarrea. De estos efectos adversos los que son grado 3/4 son alrededor del 14% de los pacientes, lo que muestra que tiene un perfil de seguridad mejor que Ipilimumab [5].

Nivolumab, medicamento desarrollado por Bristol-Myers-Squibb, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento en segunda línea de cáncer pulmonar NSCLC y el cáncer renal, los estudios que llevaron a estas aprobaciones compararon en ambos casos el tratamiento con Nivolumab vs quimioterapia convencional, con lo que se obtuvo un resultado en mayor supervivencia global para ambas patologías en comparación con QMT (9,2 vs 6 meses para cáncer pulmonar y 25 vs 19 meses para carcinoma renal). Además, en ambos casos se obtuvo una mayor respuesta clínica objetiva en relación con el tratamiento antineoplásico comparativo [11,12].

Pembrolizumab, medicamento desarrollado por el laboratorio Merck, ha sido aprobado para el tratamiento de melanoma metastásico en primera línea y cáncer pulmonar NSCLC también en primera línea. Dos estudios distintos demostraron que Pembrolizumab era mucho más efectivo en el control de la enfermedad comparado con quimioterapia convencional en cada caso. En el caso del melanoma avanzado, Pembrolizumab tiene una mayor tasa de respuesta que Ipilimumab (32,9% vs 11,9%), también un mayor porcentaje de supervivencia estimada a los 6 y 12 meses y por último los perfiles de seguridad, aunque poseen mecanismos similares, muestran beneficio para el grupo tratado con Pembrolizumab en comparación con Ipilimumab en cuanto a efectos adversos grado  $\frac{3}{4}$  [13].

Respecto al cáncer pulmonar, en el estudio fase III donde se compara Pembrolizumab versus la primera línea de quimioterapia, se obtiene que en pacientes que expresen

sobre un 50% de PD-L1, los resultados de mediana libre de progresión son de 10,3 meses para Pembrolizumab versus 6 meses para quimioterapia estándar. También se obtuvo que la tasa de respuesta es de un 44,8% sobre el 27,8% de la quimioterapia y por último los efectos adversos considerados de gravedad fueron un 25% menores para el grupo con inmunoterapia <sup>[14]</sup>.

Se puede rescatar respecto a estas nuevas terapias biológicas, que poseen un perfil de efectividad y seguridad distinto a la quimioterapia convencional. Pero además, presentan una gran cantidad de posibles tratamientos a futuro, ya que el ligando (PD-L1) se puede expresar en una gran cantidad de tejidos tumorales distintos, lo que nos lleva a pensar que la farmacología oncológica debe basarse en mecanismos moleculares específicos para un tipo de células o "checkpoint" y que ojalá cada día, gracias a este enfoque, tengamos tratamientos que los pacientes puedan tolerar de mejor forma, sin una cantidad importante de efectos adversos y sin una polimedición excesiva.

Con respecto a la manipulación y administración de estos medicamentos, al igual que Ipilimumab deben conservarse refrigerados, al ser moléculas proteicas debe tenerse cuidado con que la dilución sea preferentemente en suero fisiológico y evitar agitar el frasco original, ya que puede desnaturar la molécula. Una vez preparado, la administración es bastante simple; debe ser por perfusión intravenosa en un tiempo de 60 minutos la primera administración y las subsiguientes pueden ser en 30 minutos si es bien tolerado, requieren nada más que un antihistamínico como premeditación, lo que hace que los pacientes se sientan más cómodos en estas infusiones <sup>[15,16]</sup>.

De las patologías para las que están aprobados estos dos fármacos ninguna está en el AUGE, lo que lleva a que los pacientes de servicios públicos no tengan acceso a estas nuevas terapias. En las clínicas privadas los pacientes están teniendo acceso a estos medicamentos, a través de las isapres o seguros complementarios. Sin embargo estos tratamientos son de altísimo costo mensual; aproximadamente \$ 7.5 millones mensuales para Nivolumab, con administraciones cada 2 semanas y alrededor de \$8 millones para Pembrolizumab con administraciones cada 3 semanas.

Es importante destacar que a pesar de que estos medicamentos parecen una gran alternativa para los pacientes oncológicos, no se puede ignorar que son medicamentos que no están disponibles para todos los

chilenos. Esto debe hacernos reflexionar respecto a los costos y alternativas que cada centro de salud debe considerar en su arsenal y que ojalá en un futuro cercano este tipo de tratamientos pueda ser accesible a la mayoría de la población.

## Referencias

1. Siddik ZH. Mechanism of action of cancer chemotherapeutic agents: DNA-Interactive alkylating agents and antitumor platinum-based drugs M. R Alison, editor editors. *The Cancer Handbook 1st Edition*. London: Nature Publishing Group. 2002; 1295-1313.
2. Flórez J, López-Vega J. Quimioterapia antineoplásica. En J. Flórez, *Farmacología Humana*. 2014; 907-911. Santander: Elsevier Masson.
3. Fausel C, Medina P. Cancer treatment and chemotherapy. En J. Dipiro, *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach*. 2008; 2085-2095. Columbia, EEUU: McGraw-Hill.
4. Azijli K, Stelloo E, Peters G, et al. New developments in the treatment of metastatic melanoma: Immune checkpoint inhibitors and targeted therapies. *Anticancer Research*. 2014; 34, 1493-1506.
5. Kim K, Jung H. Clinical Pharmacologic aspects of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Trans Clin Pharmacol*. 2016; 24 (1), 7-12.
6. Lee L, Gupta M, Sahasranaman S. Immune checkpoint inhibitors: An introduction to the next-generation cancer immunotherapy. *The journal of clinical pharmacology*. 2016; 56 (2), 157-169.
7. Bristol-Myers Squibb. (2011). Agencia Europea de Medicamentos. Recuperado el 3 de noviembre de 2016, de [ema.europa.eu: http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002213/WC500109299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf)
8. Hodi S, O'Day S, McDermott D, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 363 (8):711-723.
9. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 37 (3):23-34.
10. Shoushtari A, Snyder Charen A, Postow M, et al. (2 de noviembre de 2015). Wolters Kluwer. (M. Atkins, Ed.) Recuperado el 28 de septiembre de 2016, de UpToDate: [www.uptodate.com/contents/principles-of-cancer-immunotherapy](http://www.uptodate.com/contents/principles-of-cancer-immunotherapy)
11. Brahmer J, Reckamp K, Baas P, et al. (Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 373 (2), 123-135.
12. Motzer R, Escudier B, McDermott D, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 373: (19), 1803-1813.
13. Robert C, Schachter J, Long G, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372 (26), 2521-2532.
14. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2016; 1-11.
15. Squibb, B.-M. (s.f.). Agencia Europea de Medicamentos. Recuperado el 3 de noviembre de 2016, de [ema.europa.eu: http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)
16. Gohme, M. S. (s.f.). Agencia Europea de Medicamentos. Recuperado el 3 de noviembre de 2016, de [ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/anx\\_132284\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/anx_132284_es.pdf)

## Caso Radiológico

### Epiglotitis aguda del adulto

#### Dr. Daniel Schneider

Residente de Radiología  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

#### Dr. Pablo Soffia

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

Contacto: psoffia@alemana.cl

#### Resumen

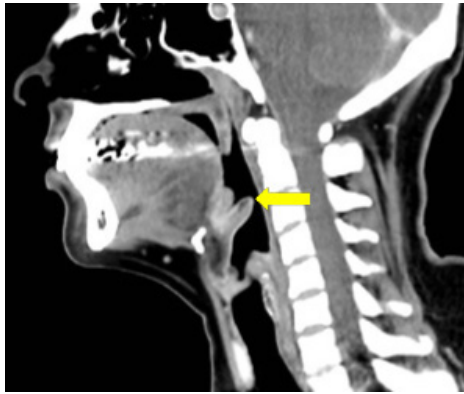
La epiglotitis aguda del adulto corresponde a inflamación de la epiglotis con o sin compromiso de las estructuras supraglóticas vecinas. Su principal causa es infecciosa, siendo el *Haemophilus influenzae tipo B* el agente aislado más frecuentemente. La mayor parte de las veces tiene buena respuesta a tratamiento médico conservador. En algunas ocasiones puede tener evolución rápida con riesgo vital por compromiso de la vía aérea. El diagnóstico se basa fundamentalmente en el cuadro clínico sumado a la visualización de la epiglotis inflamada por medio de la nasolaringoscopia. Las imágenes también tienen un rol en el diagnóstico, descartando otras patologías, o en el manejo, confirmando o descartando la presencia de complicaciones locales. Se describe un caso de epiglotitis aguda del adulto con énfasis en los hallazgos de la tomografía computada, seguido de una breve revisión de la literatura sobre el tema.

#### Descripción del caso

Paciente de sexo femenino de 44 años, con antecedente de hipertensión arterial crónica en tratamiento farmacológico con isoprolol, compensada. Consulta en el servicio de urgencias por cuadro de 2 días de evolución con sintoma-

tología respiratoria alta, se diagnosticó faringoamigdalitis y comenzó tratamiento con paracetamol, diclofenaco y amoxicilina-ácido clavulánico. Tres días después consulta en forma ambulatoria al otorrinolaringólogo por empeoramiento de la sintomatología, donde refiere principalmente odinofagia, disfonía, hemoptisis y dolor cervical profundo. Se le realiza una nasolaringoscopia en la que se describe gran edema y aumento de volumen de la epiglotis con úlceras cubiertas por fibrina, lumen glótico amplio, movilidad cordal conservada con dificultad para la evaluación de la laringe. Posteriormente se le solicita una tomografía computada de cuello con contraste intravenoso para descartar absceso paraglótico, examen que demostró engrosamiento de la epiglotis de hasta 8.5 mm, de aspecto edematoso; cambios inflamatorios de los tejidos blandos supraglóticos con mayor realce de lo habitual frente al uso de medio de contraste (**Figura 1**). Los cambios se extienden hasta la base de la lengua y obliteran el seno piriforme del lado izquierdo por edema de partes blandas (**Figura 2**). No se observaron colecciones ni reducción significativa del calibre de la vía aérea (**Figura 3**). También se observaron múltiples adenopatías cervicales en el grupo II (yugulodigástricos), bilaterales.





**Figura 1.** TC de cuello con contraste I.V. Reconstrucción sagital. Se observa engrosamiento edematoso de la epiglotis y cambios inflamatorios de los tejidos blandos supraglóticos, con mayor realce de lo normal frente al uso de medio de contraste. No hay compromiso significativo del calibre de la vía aérea.



**Figura 2.** TC de cuello con contraste I.V. Corte axial. Aumento de volumen edematoso de partes blandas que oblitera el seno piriforme del lado izquierdo.



**Figura 3.** TC de cuello con contraste I.V. Reconstrucción coronal. Aumento de volumen de la epiglotis (flecha). Las amígdalas palatinas son de aspecto normal (asterisco). No se observan imágenes sugerentes de abscesos.

La paciente se maneja hospitalizada con indicación de tratamiento intravenoso con ceftriaxona, clindamicina, hidrocortisona, paracetamol, metamizol sódico, ketoprofeno y lansoprazol. Al segundo día de tratamiento, dada la buena evolución, ausencia de complicaciones y buena tolerancia oral se da de alta con indicación de amoxicilina - ácido clavulánico, esomeprazol e ibuprofeno vía oral.

## Discusión

La epiglotitis aguda del adulto se define como una inflamación de la epiglotis con o sin compromiso de las estructuras supraglóticas vecinas <sup>(1,2)</sup> y que puede progresar rápidamente a una condición con riesgo vital <sup>(3)</sup>.

Se ha descrito como principal agente infeccioso causal al *Haemophilus influenzae* tipo B, pero también se han asilado otros agentes como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus paraphrophilus* y menos frecuentemente virus herpes simple, *Cándida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* y *pseudomonas* <sup>(4-8)</sup>.

Luego de las campañas de vacunación masiva, ha habido un cambio epidemiológico, disminuyendo la incidencia en niños y aumentando en los adultos <sup>(2-5,7-10)</sup>, en los cuales la presentación clínica es más insidiosa y con más complicaciones que en el paciente pediátrico <sup>(11)</sup>. En Chile se instauró la vacunación masiva contra *Haemophilus influenzae* en 1996 <sup>(12)</sup>, disminuyendo los casos de enfermedades inva-

sivas por este agente, concordante con la experiencia de otros países.

Se estima una incidencia anual de epiglotitis aguda del adulto entre 0.97 a 3.1 por 100.000 con una mortalidad descrita de hasta un 7.1% <sup>(7,11,13,14)</sup>. Algunos autores señalan que es una entidad común y frecuentemente mal diagnosticada como infección del tracto respiratorio superior, observando mayor incidencia en centros que tienen disponibilidad de nasolaringoscopia <sup>(6)</sup>. Otros proponen que el aumento se debe al uso indiscriminado de antibióticos <sup>(5)</sup>.

El cuadro clínico incluye síntomas y signos como disfagia, odinofagia, disfonía, estridor, disnea, sensibilidad cervical anterior, fiebre, hemoptisis y sialorrea <sup>(2,3,5-7,15,16)</sup>.

Los exámenes de laboratorio pueden demostrar leucocitosis o ser normales <sup>(3,5,10,17)</sup> y los cultivos sanguíneos muy pocas veces logran identificar el agente causal <sup>(2,5,6,10)</sup>, siendo más probable su aislamiento cuando existe intervención de la vía aérea <sup>(3)</sup>.

Se debe considerar en el diagnóstico diferencial otras causas no infecciosas como trauma físico, químico o térmico <sup>(16)</sup>.

Se considera la visualización por laringoscopia directa como estándar de referencia para el diagnóstico <sup>(4,15)</sup>. La radiografía lateral de cuello ha mostrado ser útil evidenciando el aumento de volumen de la epiglotis y tejidos blandos pre-

vertebrales <sup>(3,6,15,17,18)</sup>, sin embargo algunos autores desestiman su uso <sup>(1,2)</sup>.

En la radiografía se describen dos signos clásicos de epiglottitis: el "signo del pulgar" <sup>(19)</sup> que traduce una epiglottis voluminosa y edematosa, así como el "signo de la vallécula" <sup>(20)</sup> como resultado de la obliteración parcial o total en la radiografía, de la depresión entre la base de la lengua y la epiglottis.

En una serie de 106 pacientes, a 71 de ellos se les realizó radiografía lateral de cuello, evidenciando el "signo del pulgar" en el 77%, el "signo de la vallécula" se menciona en un paciente y otro presentó un cuerpo extraño <sup>(6)</sup>. En otra serie de 80 pacientes, 70 de ellos contaban con radiografía lateral de cuello, mostrando el "signo del pulgar" en el 81.4% <sup>(3)</sup>.

La tomografía computada se solicita sólo ocasionalmente, con el fin de descartar otras patologías que se pueden presentar en forma similar, como absceso peritonsilar, abscesos del espacio profundo del cuello, tonsilitis lingual, laringitis o aspiración de cuerpo extraño <sup>(21)</sup> También es útil para identificar complicaciones como abscesos <sup>(9,22)</sup> o mediastinitis necrotizante <sup>(13,23)</sup>. Siempre que se solicite una tomografía computada, se debe contar con la certeza que se tiene una vía aérea estable <sup>(24)</sup>.

Los hallazgos en tomografía computada descritos en la literatura incluyen: aumento de volumen de los tejidos supraglóticos, especialmente de la epiglottis, obliteración de los planos grasos vecinos, engrosamiento del músculo platismo y fascia prevertebral. En algunos casos también se puede ver engrosamiento de las cuerdas vocales falsas, marcado realce de la mucosa faríngea, edema del espacio retrofaríngeo y obliteración de la grasa pre epiglótica <sup>(21)</sup>, así como también los hallazgos propios de las complicaciones y su extensión <sup>(25)</sup>. El término supraglotitis se usa indistintamente como sinónimo de epiglottitis.

El tratamiento de la epiglottitis aguda incluye el manejo del compromiso de la vía aérea, antibióticos, corticoides, antiinflamatorios no esteroideos y la detección precoz de complicaciones.

Es importante para el radiólogo tener presente esta condición, ya que el compromiso de la vía aérea puede instalarse rápidamente y comprometer la vida del paciente.

## Referencias

1. Stuart MJ, Hodgetts TJ. Adult Epiglottitis - Prompt Diagnosis Saves Lives. *Bmj*. 1994; 308: 329-30.
2. Riffat F, Jefferson N, Bari N, et al. Acute Supraglottitis in Adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011; 120: 296-9.
3. Cheung CSK, Man S-Y, Graham CA, et al. Adult epiglottitis: 6 years experience in a university teaching hospital in Hong Kong. *Eur J Emerg Med*. 2009; 16: 221-6.
4. Pino Rivero V, González Palomino A, Pantoja Hernández CG, et al. Epiglottitis aguda en adultos. Nuestra experiencia clínica en 30 casos. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2007; 58: 263-5.
5. Sarkar S, Roychoudhury A, Roychoudhuri BK. Acute epiglottitis in adults — a recent review in an Indian hospital. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 61: 197-9.
6. Ng HL, Sin LM, Li MF, et al. Acute epiglottitis in adults: a retrospective review of 106 patients in Hong Kong. *Emerg Med J*. 2008; 25: 253-5.
7. Mathoera RB, Wever PC, van Dorsten FRC, et al. Epiglottitis in the adult patient. *Neth J Med*. 2008; 66: 373-7.
8. Briem B, Thorvardsson O, Petersen H. Acute epiglottitis in Iceland 1983-2005. *Auris Nasus Larynx*. 2009; 36: 46-52.
9. Nagaraja V, Stewart TE, Mackay SG, et al. Supraglottitis due to group B streptococcus in an adult with IgG4 and C2 deficiency: A case report and review of the literature. *Laryngoscope*. 2015; 125: 852-5.
10. Guldred L-A, Lyhne D, Becker BC. Acute epiglottitis: epidemiology, clinical presentation, management and outcome. *J Laryngol Otol*. 2008; 122: 818-23.
11. Berger G, Landau T, Berger S, et al. The rising incidence of adult acute epiglottitis and epiglottic abscess. *Am J Otolaryngol*. 2003; 24: 374-83.
12. Instituto de Salud Pública. Boletín ISP: Vigilancia de laboratorio de *Haemophilus influenzae* tipo b. Chile 2007 – 2012. *Boletín ISP*. 2012; 2: 1-12.
13. Álvarez VV, Aurelio E, Bautista L, et al. Epiglottitis aguda necrosante. Presentación atípica de epiglottitis aguda del adulto. *An Otorrinolaringol Mx*. 2011; 56: 194-8.
14. Pino Rivero V, Pando Pinto JM, Mogollón Cano-Cortés T, et al. Epiglottitis aguda en adultos. Nuestra casuística en 11 años. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002; 53: 674-8.
15. Shepherd M, Kidney E. Adult epiglottitis. *Accid Emerg Nurs*. 2004; 12: 28-30.
16. Howell PR. Acute epiglottitis. *Anaesthesia*. 1988; 43: 425.
17. Qazi IM, Jafar AM, Hadi KAA, et al. Acute epiglottitis: a retrospective review of 47 patients in Kuwait. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 61: 301-5.
18. Virk JS, Pang J, Okhovat S, et al. Analysing lateral soft tissue neck radiographs. *Emerg Radiol*. 2012; 19: 255-60.
19. Grover C. Images in clinical medicine. "Thumb sign" of epiglottitis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 447.
20. Ducic Y, Hébert PC, MacLachlan L, et al. Description and Evaluation of the Vallecula Sign: A New Radiologic Sign in the Diagnosis of Adult Epiglottitis. *Ann Emerg Med*. 1997; 30: 1-6.
21. Smith MM, Mukherji SK, Thompson JE, et al. CT in adult supraglottitis. *Am J Neuroradiol*. 1996; 17: 1355-8.
22. Hsieh JK, Phelan MP, Wu G, et al. Epiglottic abscess. *Am J Emerg Med*. 2015; 33: 734.
23. Tateya I, Fujiki N, Kurata K. Descending necrotizing mediastinitis following acute epiglottitis : a case report. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003; 260: 128-30.
24. Ito K, Chitose H, Koganemaru M. Four cases of acute epiglottitis with a peritonsillar abscess. *Auris Nasus Larynx*. 2011; 38: 284-8.
25. Hindy J, Novoa R, Slovik Y, et al. Epiglottic abscess as a complication of acute epiglottitis. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2013; 34: 362-5.

## Estadísticas para el clínico

# Análisis de los datos: detección de *outliers*

**Dr. Masami Yamamoto**

Clínica Universidad de Los Andes

Contacto: myamamoto@clinicaandes.cl

### Introducción

Es una necesidad del investigador clínico analizar los datos, entregar medias y calcular desviaciones estándar, para describir la población en estudio. La detección de “outliers” es parte de la estadística descriptiva. Las glicemias de un grupo de pacientes obesos previas a la cirugía bariátrica tienen una media, mediana y distribución normal en torno a ella. A pesar de esto, al evaluar un grupo de pacientes, podemos tener resultados muy alejados de la media que nos hacen sospechar si el dato de un paciente en particular es anormal para la población, y por lo tanto, excluible. Esta definición de “dato excluible” por lo extremadamente “anormal” ha sido denominada en estadística y en investigación clínica como “outlier”. No hay una palabra exacta en español y se ha utilizado la palabra en inglés en muchos artículos científicos. Se ha usado el nombre “datos atípicos” en el conocido programa SPSS.

La exclusión de datos puede alterar los resultados del estudio, sus conclusiones y la aplicación clínica. Por este motivo, el criterio para excluir los “outliers” es determinante. El siguiente ejemplo muestra las glicemias preoperatorias de

30 sujetos obesos que serán sometidos a una gastrectomía parcial, para el tratamiento de su obesidad.

99	104	115
123	75	116
140	<b>207</b>	87
87	65	78
132	56	87
75	101	94
99	105	78
<b>188</b>	68	89
134	108	122
122	121	134

El análisis descriptivo de estos datos incluyendo los casos con glicemia de 207 y 188, y luego excluyéndolos progresivamente, muestra el siguiente efecto en la media, mediana y desviación estándar:

Casos	Todos	Excluyendo 207	Excluyendo 207 y 188
N	30	29	28
Promedio	107,0	103,5	100,5
Mediana	102,5	101,0	100,0
DS	33,4	28,0	23,2

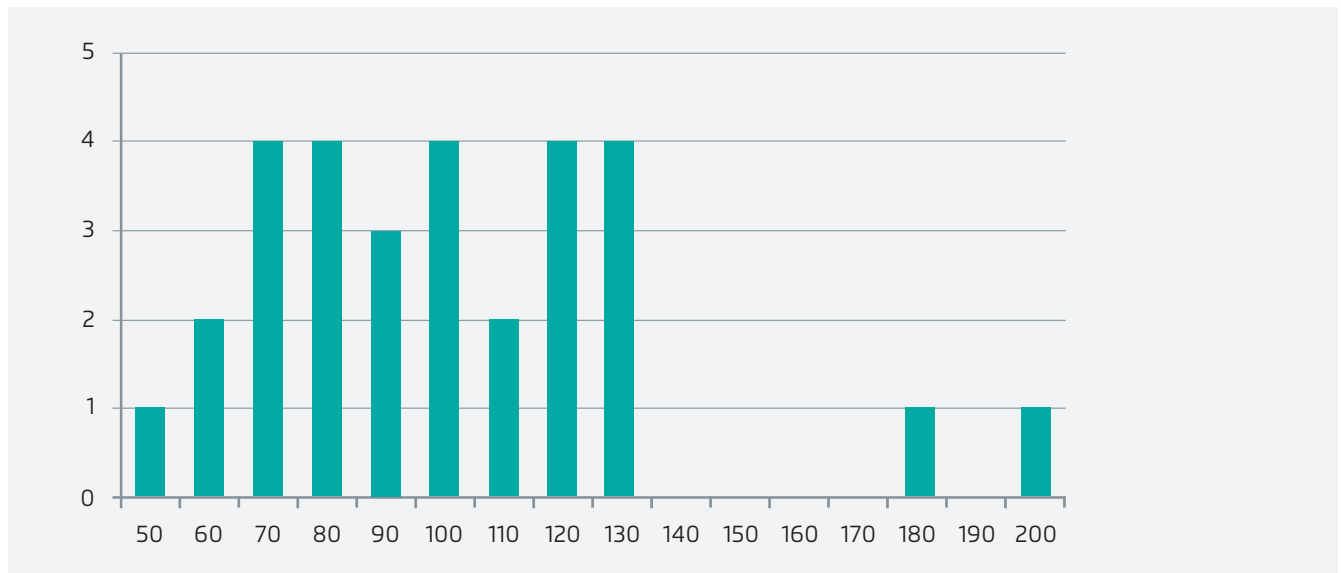
Como se puede observar, la exclusión de dos casos, que tienen una glicemia de 207 y 188, hace que el promedio de la población baje de 107mg/dL a 100,5mg/dL y una reducción de la desviación estándar de 33,4 a 23,2. La gran interrogante es cómo decidir si excluir algunos casos considerables como *outliers*.

### Identificación de un outlier

En primer lugar, una observación puede ser mal interpretada como un *outlier* si la distribución de la población no es normal, como se asume en la gran mayoría de los casos. Para este punto, conviene evaluar la distribución de la población antes de excluir

observaciones. La primera estrategia es realizar un histograma, es decir, un gráfico de las frecuencias relativas de las observaciones. En el caso del ejemplo, hay 30 observaciones, con pocas repeticiones de valores entre ellos, por lo que se pueden agrupar en rangos de observaciones cada 10mg/dL.

**Histograma.** Se representa el número de casos según rango de glicemias. Se observa que la mayoría de los casos está en torno a los 80-100mg/dL. Solo la visualización de este gráfico permite sospechar que la mayoría de los casos están en torno a la media, y que hay dos observaciones posibles de ser "outliers".



### Teoría de la detección de outliers

Una forma simple para calcular *outliers*, es definir el límite como 1,5 veces el rango intercuartil, por sobre el tercer cuartil o bajo el primero <sup>(1)</sup>. En 1950, Grubb publicó un método para detectar *outliers* únicos en una serie de observaciones con distribución normal <sup>(2)</sup>. El ejemplo actual de 30 mediciones de

glicemias puede ser probado en el sitio web del programa "graphpad", que se muestra a continuación.

<https://graphpad.com/quickcalcs/Grubbs1.cfm>

Se puede seleccionar la opción de error alfa de 0,05, y luego en la celda copiar los 30 valores hacia abajo, en una columna única y luego solicitar el cálculo. El resultado es el siguiente:

Row	Value	Z	Significant outlier?
1	56.	1.53	
2	65.	1.26	
3	68.	1.17	
4	75.	0.96	
5	75.	0.96	
6	78.	0.87	
7	78.	0.87	
8	87.	0.60	
9	87.	0.60	
10	87.	0.60	
11	89.	0.54	
12	94.	0.39	
13	99.	0.24	
14	99.	0.24	
15	101.	0.18	
16	104.	0.09	
17	105.	0.06	
18	108.	0.03	
19	115.	0.24	
20	116.	0.27	
21	121.	0.42	
22	122.	0.45	
23	122.	0.45	
24	123.	0.48	
25	132.	0.75	
26	134.	0.81	
27	134.	0.81	
28	140.	0.99	
29	188.	2.43	
30	207.	3.00	Significant outlier. P < 0.05

Se concluye que la medición de 207 es un outlier estadísticamente significativo, que justifica la eliminación de la serie. Se realiza bajo la premisa de que haya una distribución normal.

### Referencias

1. Renze J. Outlier. From MathWorld--A Wolfram Web Resource, created by Eric W. Weisstein. <http://mathworld.wolfram.com/Outlier.html>
2. Grubbs F E. Sample criteria for testing outlying observations. *Annals of Mathematical Statistics*. 1950; 21 (1): 27-58.



## QUIZ

### Caso clínico

Mujer de 36 años, sin antecedentes médicos previos. Refiere una historia de 5 meses de evolución de disfagia lórica progresiva. Consulta, se realiza una endoscopia donde se evidencia lesión subepitelial de esófago distal (Figura 1).

Se realiza endosonografía que muestra lesión de bordes bien definidos de 23 x 18 mm, que se origina de las capas musculares sugiriendo un Leiomioma vs tumor de GIST.

Se presenta caso en comité multidisciplinario de esófago, donde se discute el caso y se decide resección por vía endoscópica con técnica de STER.

### Cirugía

Se realiza resección según lo planificado.

Tiempo de operación de 75 minutos, sin complicaciones.

Inicio de régimen 8 horas post cirugía.

Paciente evoluciona satisfactoriamente, se indica alta a las 24 horas.

Biopsia diferida: Leiomioma de 35 x 15 x 14 mm.

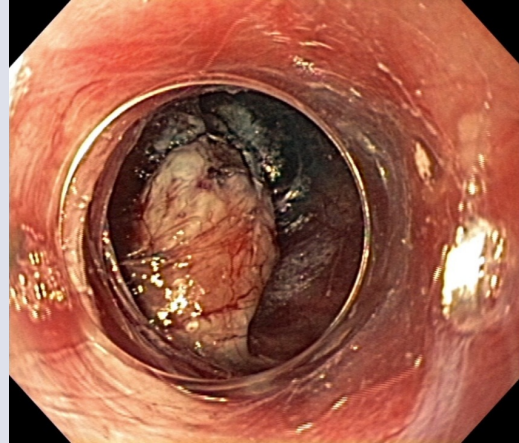
---

### Preguntas

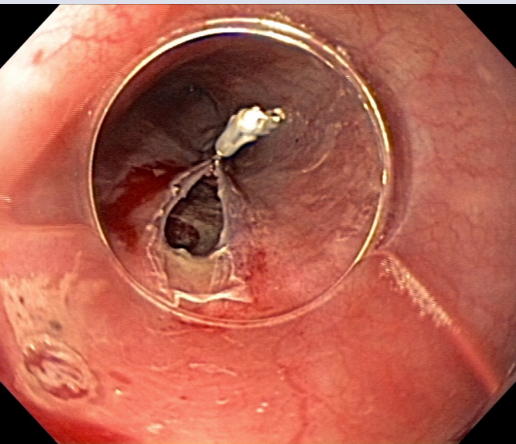
1. ¿Cuál es la conducta apropiada de estudio de lesión de la Figura 1?
2. Frente a este tipo de lesión, ¿usted tomaría biopsias?
3. Conducta a seguir, observación y seguimiento vs resección.
4. Si usted respondió resección, ¿cuál vía de abordaje le parece la más adecuada y por qué? Alternativas: cirugía clásica por vía abdominal, toracotomía, cirugía laparoscópica abdominal, VTC, uso de robot o resección por vía endoscópica.



**Figura 1.** Visión endoscópica (retrovisión) de lesión subepitelial de esófago distal. Es importante destacar que la mucosa se encuentra indemne.



**Figura 2.** Visión submucosa de túnel creado para trabajar en la disección de la lesión subepitelial. Al centro tumor parcialmente diseccionado. A la derecha mucosa indemne y a la izquierda capa muscular.



**Figura 3.** Visión de incisión inicial para acceder a lesión subepitelial por vía submucosa a través de la creación de un túnel. Imagen muestra el cierre parcial que se realiza con clips.



**Figura 4.** Resección en bloc de tumor subepitelial con segmento de músculo de donde se origina (extremo derecho). Pieza se envía a biopsia diferida.

Caso e imágenes, Dr. Arturo Valle, endoscopia digestiva.

Respuesta Quiz

Página 46

Haga click aquí



### Ejercicios de control motor para el dolor lumbar crónico inespecífico



Bruno T Saragiotto, Christopher G Maher, Tiê P Yamato, Leonardo OP Costa, Luciola C Menezes Costa, Raymond WJG Ostelo, Luciana G Macedo.

Cómo citar la revisión: Saragiotto B, Maher C, Yamato T, Costa L, Menezes Costa L, Ostelo R, Macedo L.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 Issue 1. Art. No.: CD012004. DOI:

10.1002/14651858.CD012004

Versión reducida de la revisión.

Clínica Alemana de Santiago es un Centro Cochrane adjunto.

#### Resumen

##### Antecedentes

El dolor lumbar (DL) inespecífico es un trastorno frecuente. Se ha informado que es un problema de salud y socioeconómico importante asociado con ausentismo laboral, discapacidad y costos elevados para los pacientes y la sociedad. El ejercicio es un tratamiento moderadamente efectivo para el DL crónico. Sin embargo, las pruebas actuales indican que ninguna forma de ejercicio es superior a otra. Entre las intervenciones con ejercicios utilizadas con más frecuencia están los ejercicios de control motor (ECM). La intervención con ECM se centra en la activación de los músculos profundos del tronco, están dirigidos a la restauración del control y la coordinación de estos músculos y progresan a tareas más complejas y funcionales que integran la activación de los músculos profundos y generales del tronco. Aunque hay revisiones sistemáticas previas de la efectividad de los ECM, los ensayos recientemente publicados justifican una revisión sistemática actualizada.

##### Objetivos

Evaluar la efectividad de los ECM en los pacientes con DL crónico inespecífico.

##### Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas electrónicas en CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, en otras cinco bases de datos y en dos registros de ensayos, desde su inicio hasta abril 2015. También se realizó el seguimiento de las citas y se buscaron las listas de referencias de las revisiones y los ensayos elegibles.

##### Criterios de selección

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios (ECA) que examinaron la efectividad de los ECM en los pacientes con DL crónico inespecífico. Se incluyeron los ensayos que compararon los ECM con ningún tratamiento, otro tratamiento o los ECM agregados como complemento a otras intervenciones. Los resultados primarios fueron

la intensidad del dolor y la discapacidad. La función, la calidad de vida, el retorno al trabajo o la recurrencia se consideraron resultados secundarios. Todos los resultados se debían haber medido con un instrumento válido y fiable.

### Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión independientes examinaron los resultados de la búsqueda, evaluaron el riesgo de sesgo y extrajeron los datos. Un tercer autor de la revisión independiente resolvió cualquier desacuerdo. El riesgo de sesgo se evaluó mediante los criterios ampliados de 12 ítems del Grupo Cochrane de la Espalda y el Cuello (Trastornos de Columna) (Cochrane *Back and Neck Group* [CBN] (Furlan 2009). Se extrajeron las puntuaciones medias, las desviaciones estándar y los tamaños de la muestra de los ensayos incluidos, y si no se proporcionó esta información se calcularon o estimaron mediante los métodos recomendados en el *Manual Cochrane*. También se estableció contacto con los autores de los ensayos para obtener cualquier información faltante o poco clara. Se consideraron los siguientes puntos temporales: seguimiento a corto plazo (menos de tres meses después de la asignación al azar); medio plazo (al menos tres meses pero menos de 12 meses después de la asignación al azar); y largo plazo (12 meses o más después de la asignación al azar). La heterogeneidad se evaluó mediante la inspección visual de los diagramas de bosque, y mediante el cálculo de la prueba de  $\chi^2$  y la estadística  $I^2$ . Los resultados se combinaron en un metanálisis expresado como diferencia de medias (DM) e intervalo de confianza (IC) del 95%. La calidad general de las pruebas se evaluó mediante el enfoque GRADE.

### Resultados principales

En esta revisión se incluyeron 29 ensayos ( $n = 2431$ ). Los tamaños de muestra de los estudios variaron de 20 a 323 participantes. Se consideró que el 76,6% de los ensayos incluidos tuvo un riesgo bajo de sesgo, lo que representa el 86% de todos los participantes. Hay pruebas de calidad baja a alta de que los ECM no son clínicamente más efectivos que otros ejercicios en todos los períodos de seguimiento y resultados evaluados. En comparación con la intervención mínima, hay pruebas de calidad baja a moderada de que los ECM son efectivos para mejorar el dolor en el seguimiento a corto, medio y largo plazo con tamaños del efecto medianos (a largo plazo, DM -12,97; IC del 95%: -18,51 a -7,42). También hubo una diferencia

clínicamente importante en los resultados función e impresión global de recuperación en comparación con la intervención mínima. Hay pruebas de calidad moderada a alta de que no hay diferencias clínicamente importantes entre los ECM y la terapia manual en todos los períodos de seguimiento y resultados probados. Finalmente, hay pruebas de calidad muy baja a baja de que los ECM son clínicamente más efectivos que el ejercicio y los agentes electrofísicos (AEF) para el dolor, la discapacidad, la impresión global de recuperación y la calidad de vida, con tamaños del efecto medianos a grandes (dolor a corto plazo, DM -30,18; IC del 95%: -35,32 a -25,05). En los ensayos incluidos no se informaron eventos o fueron leves.

### Conclusiones de los autores

Hay pruebas de calidad muy baja a moderada de que los ECM tienen un efecto clínicamente importante en comparación con una intervención mínima para el dolor lumbar crónico. Hay pruebas de calidad muy baja a baja de que los ECM tienen un efecto clínicamente importante en comparación con ejercicio más AEF. Hay pruebas de calidad moderada a alta de que los ECM proporcionan resultados similares a las terapias manuales y pruebas de calidad baja a moderada de que proporcionan resultados similares a otras formas de ejercicios. Debido a las pruebas de que los ECM no son superiores a otras formas de ejercicios, la elección del ejercicio para el DL crónico probablemente deba depender de las preferencias de los pacientes o los terapeutas, la formación de los terapeutas, los costos y la seguridad.

## Resumen en términos sencillos

### Ejercicios de control motor para el dolor lumbar crónico inespecífico

#### Pregunta de la revisión

Evaluar la efectividad de los ejercicios de control motor (ECM) en los pacientes con dolor lumbar (DL) crónico inespecífico.

#### Antecedentes

Los ejercicios de control motor son una forma popular de ejercicios que tienen como objetivo restaurar el uso coordinado y efectivo de los músculos que controlan y apoyan la columna. Los pacientes inicialmente son guiados por un terapeuta para practicar el uso normal de los músculos durante tareas sencillas. Al aumentar las habilidades del paciente, los ejercicios progresan a tareas más complejas y funcionales que incluyen los músculos del tronco y los miembros.

## Fecha de la búsqueda

Las pruebas están actualizadas hasta abril 2015.

## Características de los estudios

En total, 2431 participantes se reclutaron en 29 ensayos. Los tamaños de la muestra de los estudios variaron de 20 a 323 participantes, y en su mayoría fueron pacientes de mediana edad reclutados de la atención primaria o terciaria. La duración de los programas de tratamiento varió desde 20 días a 12 semanas, y el número de sesiones de tratamiento varió de una a cinco sesiones por semana. Dieciséis ensayos compararon ECM con otro tipo de ejercicios, siete ensayos compararon ECM con intervención mínima, cinco ensayos compararon ECM con terapia manual, tres ensayos compararon ECM con una combinación de ejercicios y agentes electrofísicos y un ensayo comparó ECM con telerehabilitación basada en ejercicios domiciliarios.

## Resultados clave y calidad de las pruebas

Los ECM probablemente proporcionan más mejorías en el dolor, la función y la impresión global de recuperación que la intervención mínima en todos los períodos de seguimiento. Los ECM pueden proporcionar ligeras mejorías, en comparación con los ejercicios y los agentes electrofísicos, en el dolor, la discapacidad, la impresión global de recuperación y el componente físico de la calidad de vida a corto y medio plazo. Probablemente hay poca o ninguna diferencia entre los ECM y la terapia manual en todos los resultados y períodos de seguimiento. Se observa poca o ninguna diferencia entre los ECM y otras formas de ejercicios. Debido a las pruebas mínimas de que los ECM son superiores a otras formas de ejercicios, la elección del ejercicio para el DL crónico probablemente deba depender de las preferencias de los pacientes o los terapeutas, la formación de los terapeutas, los costos y la seguridad.

## Antecedentes

El dolor lumbar (DL) es una de las afecciones más frecuentes en todo el mundo. Se ha informado que es un problema de salud y socioeconómico importante asociado con ausentismo laboral, discapacidad y costos elevados para los pacientes, los gobiernos y las compañías de seguros médicos (Airaksinen 2006; Dagenais 2008). A pesar de la alta prevalencia, en la mayoría de los casos la fuente de dolor no se establece y el término "DL inespecífico" se utiliza ampliamente (Hancock 2007; Niemisto 2004; Niemisto 2005; Panjabi 2003).

Un mecanismo propuesto del DL inespecífico es la falta de

estabilidad de la columna (Panjabi 1992; Panjabi 2003; Panjabi 2006). Estudios previos han demostrado que los pacientes con DL pueden tener deficiencias en el control de los músculos profundos del tronco (p.ej. transversos abdominal y multifido) responsables de mantener la coordinación y la estabilidad de la columna (Hodges 1997; Hodges 1998; Moseley 2002a). Según este principio, los ejercicios de control motor (ECM) se desarrollaron con la intención de restaurar la coordinación, el control y la capacidad de los músculos del tronco (Hodges 2003). La intervención incluye el entrenamiento de la contracción aislada de los músculos profundos del tronco, con la integración adicional de estos músculos en tareas estáticas, dinámicas y funcionales más complejas (Ferreira 2007; O'Sullivan 1997). La intervención también incluye la coordinación y el control óptimo de los músculos generales del tronco (Costa 2009; Macedo 2012).

La efectividad de los ECM se ha analizado en ensayos controlados aleatorios y resumido en revisiones sistemáticas (Bystrom 2013; Costa 2009; Ferreira 2007; Lomond 2015; Macedo 2012; Rasmussen-Barr 2009; Wang 2012a). El objetivo fue realizar la primera revisión sistemática Cochrane sobre este tema para proporcionar información exacta y consistente sobre la efectividad de los ECM para el DL crónico inespecífico, en comparación con ninguna intervención u otros tipos de intervenciones.

## Descripción de la condición

El DL se define como dolor y malestar localizado debajo de las costillas y por encima del pliegue glúteo, con o sin dolor referido de las piernas (Airaksinen 2006; van Tulder 2006). El DL inespecífico se ha informado como el tipo más frecuente de DL y se define como el DL no atribuido a una patología reconocible o específica como el compromiso de las raíces nerviosas o patología espinal grave (es decir, fractura, cáncer y enfermedades inflamatorias) (Airaksinen 2006; van Tulder 2006). El DL crónico se define generalmente como un episodio de DL que se prolonga 12 semanas o más (Airaksinen 2006). Los pacientes con DL agudo inespecífico demuestran una tasa de mejoría favorable en el transcurso de las primeras seis semanas (Menezes Costa 2012); sin embargo, aproximadamente el 40% de los pacientes desarrollará DL crónico (Menezes Costa 2009).

## Descripción de la intervención

Los ECM se basan en la teoría de que la estabilidad y el control de la columna están alterados en los pacientes con DL (Hodges 1996). La intervención se centra en la activación de los músculos profundos del tronco y se dirige



a la restauración del control y la coordinación de estos músculos, que incluye el entrenamiento de preactivación de los músculos profundos del tronco que progresa a tareas más complejas y funcionales que integran la activación de los músculos profundos y generales del tronco (O'Sullivan 1997). Los ECM habitualmente se proporcionan en sesiones supervisadas de tratamiento 1:1 y a veces incluyen la imaginología con ecografía, el uso de unidades de biorretroalimentación por presión o palpación para proporcionar una reacción de activación de los músculos del tronco (Macedo 2012; Teyhen 2005).

Durante la intervención a los pacientes se les enseña a contraer los músculos del tronco de una manera específica (Costa 2009; Ferreira 2007), y se progresa hasta que puedan mantener contracciones aisladas de los músculos objetivo a la vez que mantienen la respiración normal. La sobreactivación de los músculos superficiales del tronco también se identifica y se corrige como parte de la intervención. La etapa avanzada del tratamiento incluye la progresión de los ejercicios hacia actividades más funcionales (Costa 2009), que comienza con actividades estáticas y progresa a tareas dinámicas y más complejas. Durante este proceso, se evalúan y corrigen la participación de los músculos del tronco, la postura, los patrones de movimiento y la respiración.

Los ECM son una intervención compleja; sin embargo, los informes de los ensayos controlados aleatorios no siempre siguen completamente todos los principios previamente descritos en las intervenciones (Macedo 2009). Los ensayos a menudo incluyen en la intervención el entrenamiento o control de la coordinación de los músculos profundos, pero no siempre consideran los principios del aprendizaje motor o la progresión a actividades más funcionales (Macedo 2012). Por este motivo, la intervención también se puede describir como ejercicios específicos de estabilización y no necesariamente ECM.

### **De qué manera podría funcionar la intervención**

Estudios anteriores han demostrado que los pacientes con DL pueden tener un inicio retardado de la actividad de los músculos profundos del tronco en tareas dinámicas que estimulan el control de la columna (Hodges 1998; Hodges 1999). Morfológicamente, en los pacientes con DL se encontró una menor área transversal y un porcentaje mayor de grasa intramuscular en el músculo multifido en comparación con los controles asintomáticos en los estudios transversales (Alaranta 1993; Hides 1994). Además,

se encontró que los pacientes con dolor lumbar tienden a aumentar la rigidez de la columna para compensar la falta de control de la columna por el aumento de la actividad de los músculos superficiales (van Dieen 2003). Los ECM utilizan el enfoque del aprendizaje motor para optimizar el control de la columna al rehabilitar la postura, el movimiento y la coordinación de los músculos profundos de la columna (Richardson 2004). Por lo tanto, al corregir la coordinación y el control de la columna, esta intervención quizás pueda reducir el dolor, así como los síntomas asociados con el DL.

### **Por qué es importante realizar esta revisión**

El número de estudios sobre los ECM ha aumentado, así como su popularidad y uso en la práctica clínica. Hay ensayos recientes publicados que no se incluyeron en otras revisiones (p.ej. Moon 2013; Rabin 2014). Además, las revisiones sistemáticas disponibles en este tema son antiguas, no realizaron un metanálisis o no incluyeron una evaluación de la solidez de las pruebas, como el enfoque GRADE. Por lo tanto, es importante una revisión sistemática Cochrane bien realizada con metanálisis para informar mejor a los médicos, los pacientes y los elaboradores de políticas acerca de la efectividad de los ECM en los pacientes con DL crónico inespecífico.

### **Objetivos**

Evaluar la efectividad de los ECM en los pacientes con DL crónico inespecífico.

### **Métodos**

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

##### ***Tipos de estudios***

Sólo se incluyeron ensayos controlados aleatorios. En esta revisión no se consideraron los ensayos con procedimientos de asignación cuasialeatorios.

##### ***Tipos de participantes***

Los estudios que se incluyeron si informaron explícitamente que un criterio para el ingreso al estudio fue el DL inespecífico (con o sin dolor de las piernas) crónico (> 12 semanas) o el DL recurrente. Se excluyeron los estudios que incluyeron a pacientes con afecciones específicas como herniación de un disco, estenosis espinal, cáncer, etc. Se incluyeron estudios que evalúan adultos de ambos sexos. Se planificó realizar un análisis secundario de los pacientes con DL crónico y recurrente si era posible recuperar información sobre si los pacientes presentaban DL crónico (aparición por primera

vez) versus DL recurrente (definido como dolor que dura al menos 24 horas, después de un período de 30 días sin dolor luego de un episodio anterior).

Solamente se incluyeron los ensayos con una población mixta con respecto al tipo y la duración del dolor lumbar si proporcionaron datos separados para cada grupo o si la mayoría de los pacientes presentaba DL crónico (> 75%). En los casos en los que los artículos no incluyeron información suficiente para clasificar a los pacientes como que presentaban DL inespecífico o según la duración del dolor, se estableció contacto con los autores en busca de aclaración. Si no se recibió respuesta en el transcurso de un mes, con envíos de correos electrónicos dos veces por semana, el estudio se excluyó y se registró adecuadamente la referencia.

### **Tipos de intervenciones**

Se incluyeron los ensayos que compararon ECM con placebo, ningún tratamiento, otro tratamiento activo, o los ECM agregados como complemento a otras intervenciones. Cuando los ECM se utilizaron además de otros tratamientos, para ser incluidos tenían que representar al menos el 50% del programa total de tratamiento.

Se consideró que los ensayos habían evaluado los ECM si el tratamiento con ejercicios se describió como ejercicios de control motor o ejercicios específicos de estabilización, o el ensayo describió que los ejercicios tenían como objetivo activar, entrenar o restaurar la función de músculos específicos de la columna como el transversal abdominal y el multifido. Se consideraron los ejercicios específicos de estabilización y los ejercicios que tenían como objetivo activar, entrenar o restaurar la estabilización o la coordinación de músculos profundos específicos porque estos principios integran la intervención con ECM. Como los informes de los ensayos no siempre consideran los principios del aprendizaje motor, la intervención a menudo se describe como ejercicios específicos de estabilización, en lugar de ECM. Los artículos no se incluyeron si se realizaron ejercicios generalizados (todo el cuerpo) de estabilidad sin considerar la actividad muscular específica.

Recientemente se publicó una revisión Cochrane de Pilates (Yamato 2015); por lo tanto, en esta revisión se excluyeron los ensayos que evaluaron Pilates, aunque los principios de Pilates se pueden superponer con los principios de una intervención de control motor.

### **Tipos de medida de resultado**

Los resultados primarios fueron la intensidad del dolor y la discapacidad y los resultados secundarios fueron la función, la calidad de vida, la impresión global de recuperación, el retorno al trabajo, los eventos adversos y la recurrencia. Todos los resultados se debían haber medido con un instrumento válido y fiable.

### **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**

En general, para los resultados dolor y discapacidad hay pruebas de calidad baja de que existe un efecto pequeño, pero no clínicamente importante, de los ejercicios de control motor (ECM) en comparación con otros ejercicios a corto plazo y pruebas de alta calidad de que no hay diferencias clínicamente importantes en el seguimiento a medio plazo y a largo plazo. Hay pruebas de calidad baja a moderada de que hay un efecto clínicamente importante de los ECM para aliviar el dolor en comparación con la intervención mínima en todos los períodos de seguimiento y hay pruebas de calidad muy baja a moderada de que hay un efecto pequeño, pero no clínicamente importante, de los ECM en comparación con la intervención mínima en todos los períodos de seguimiento. Hay pruebas de calidad moderada a alta de ninguna diferencia clínicamente importante en el efecto de los ECM en comparación con la terapia manual en todos los períodos de seguimiento para el dolor y la discapacidad. Hay pruebas de calidad muy baja a baja de que hay una diferencia clínicamente importante entre los ECM y los agentes electrofísicos (AEF) a corto y medio plazo para el dolor y la discapacidad. Los ECM mostraron un efecto clínicamente importante en comparación con la intervención mínima y los ejercicios y los AEF en los otros resultados secundarios investigados, excepto en el componente mental de la calidad de vida para los ejercicios y los AEF. No hubo diferencias clínicamente importantes en el efecto de los ECM en comparación con otros ejercicios y la terapia manual en los resultados secundarios. Además, todos los resultados fueron consistentes con un análisis de sensibilidad de ensayos de alta calidad que indica que los ensayos de calidad baja no sobrestimaron los efectos de los ECM.

Estos resultados son hasta cierto punto inesperados porque no se esperaba que el efecto de los ECM versus

ejercicios y AEF fuera mucho mayor que el de los ECM versus la intervención mínima. Una explicación puede ser que la combinación de ejercicios y AEF es perjudicial, lo que parece poco probable. Quizás es más probable que estos resultados se puedan explicar por los tamaños pequeños de la muestra y las limitaciones en los diseños de los ensayos para esta comparación ya que, según GRADE, pruebas de calidad muy baja a baja indican que el efecto verdadero puede ser, o es muy probable que sea, significativamente diferente de la estimación del efecto. Además, no estuvo claro el cuidado que se tuvo al implementar los tratamientos de comparación y los ECM en los estudios incluidos, ya que la mayoría de los protocolos de tratamiento se describieron muy brevemente. Lo anterior también impide realizar un análisis de sensibilidad entre las definiciones más estrictas y más amplias de los ECM y otras intervenciones.

### **Exhaustividad y aplicabilidad de la evidencia**

Los estudios incluidos en esta revisión se realizaron en 16 países diferentes de Oceanía, América del Sur, Europa y Asia. En su mayoría los participantes fueron adultos de mediana edad reclutados de la atención primaria o terciaria con DL crónico inespecífico. Dos estudios incluyeron pacientes con DL recurrente (Koumantakis 2005; Rasmussen-Barr 2003). En más del 80% de los ensayos el tratamiento lo aplicó un fisioterapeuta experimentado. Hubo una variabilidad pequeña en la población incluida, pero no se considera que haya afectado la generalizabilidad de los resultados. Un estudio incluyó una muestra de jugadores de hockey (Kumar 2009), un estudio incluyó solamente a pacientes con inestabilidad clínica (Puntumetakul 2013), un estudio incluyó a lanzadores rápidos (Kachanathu 2012), y un estudio incluyó solamente a pacientes con patrón de movimiento aberrante (Javadian 2012).

### **Calidad de la evidencia**

En esta revisión la mayoría de los estudios incluidos se clasificó con bajo riesgo de sesgo aunque la mitad de los estudios se calificó entre 6 y 7, que es un poco más del límite previamente definido. Para explorar cualquier posibilidad de sesgo de los estudios de calidad baja se realizó un análisis de sensibilidad con ensayos clasificados como calidad alta y al parecer la inclusión de los ensayos de calidad baja no introdujo sesgo debido a sobrestimación o subestimación de las estimaciones del efecto. Con respecto a la calidad de los datos extraídos, se extrajeron las puntuaciones finales o las puntuaciones de cambio, en dependencia de cuáles estaban disponibles. También se calcularon las puntuaciones de cambio cuando los grupos

fueron diferentes al inicio. La evaluación de las pruebas mediante GRADE varió de calidad muy baja a alta y en su mayor parte la disminución de los puntos se debió a la inconsistencia y la imprecisión, que están relacionadas con heterogeneidad alta y el tamaño insuficiente de la muestra agrupada. Aunque hubo inquietudes acerca de la calidad de las pruebas para algunos resultados, hay seguridad en los hallazgos de los resultados primarios en cuanto a que para la mayoría de las comparaciones realizadas las pruebas fueron de al menos calidad moderada.

### **Sesgos potenciales en el proceso de revisión**

Una limitación de esta revisión es la presencia de sesgo de publicación en las comparaciones evaluadas con gráficos en embudo. Sin embargo, para la mayoría de las comparaciones no fue posible evaluar el sesgo de publicación con gráficos en embudo porque se incluyeron muy pocos estudios; por lo tanto, no se incluyó ni se disminuyó la calidad debido al sesgo de publicación con GRADE para estas comparaciones. No hay datos de tres resúmenes de congresos porque todos los intentos de establecer contacto con los autores con respecto al texto completo del artículo fueron infructuosos; por lo tanto, este hecho también puede indicar potencialmente sesgo de publicación.

### **Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones**

En esta revisión no se encontró un efecto clínicamente importante de los ECM en comparación con otros ejercicios, lo que es consistente con la versión anterior de esta revisión (Macedo 2009) y la revisión sistemática más reciente sobre el tema (Bystrom 2013), que informó un tamaño pequeño del efecto que no se consideró clínicamente importante en esta revisión. Para la discapacidad se encontró un tamaño pequeño del efecto, pero no clínicamente importante a corto plazo, similar al informado por una revisión anterior (Wang 2012a). La revisión reciente Bystrom 2013 informó un efecto estadísticamente significativo sobre la discapacidad que favoreció a los ECM en todos los períodos en comparación con los ejercicios generales. Esta divergencia pequeña con los resultados de la presente revisión se puede explicar porque la revisión anterior solamente incluyó ejercicios generales en esta comparación, mientras que la presente revisión consideró todos los tipos de ejercicios diferentes de los ECM.

Para la comparación de ECM con terapia manual, no se encontraron diferencias clínicamente importantes en el dolor y la discapacidad aunque la mayoría de los efectos del

tratamiento favorecieron a los ECM, lo que es parcialmente consistente con la revisión Bystrom 2013 que no encontró diferencias en el dolor pero informó un efecto de los ECM en la discapacidad con un tamaño pequeño del efecto. Además, la versión anterior de esta revisión informó un tamaño pequeño del efecto de los ECM en el dolor y la discapacidad a medio plazo (Macedo 2009).

Cuando se compararon los ECM con la intervención mínima, se encontró un efecto clínicamente importante a favor de los ECM en el dolor durante todos los períodos con tamaños medios del efecto, lo que es consistente con los resultados de Bystrom 2013 y la versión anterior de esta revisión (Macedo 2009). Para la comparación de ECM con ejercicios y AEF, una revisión anterior incluyó una comparación similar llamada fisioterapia multimodal (Bystrom 2013). Los resultados de la presente revisión fueron consistentes al informar un efecto clínicamente importante a favor de los ECM sobre el dolor y la discapacidad a corto y medio plazo, aunque se basó en pruebas de calidad baja o muy baja en esta revisión.

La discrepancia leve de los resultados en comparación con otras revisiones se puede deber al número de ensayos incluidos en estas revisiones anteriores. Las revisiones anteriores, Bystrom 2013, Macedo 2009 y Wang 2012a incluyeron 16, 14 y cinco ensayos, respectivamente, mientras que en esta revisión se han podido incluir 29 ensayos, con un total de 2431 participantes.

## Conclusiones de los autores

### Implicaciones para la práctica

Aunque la calidad de las pruebas varió entre los resultados y los períodos investigados, los hallazgos de la presente

revisión demuestran que hay pruebas de calidad baja a moderada de que los ejercicios de control motor (ECM) son más efectivos que una intervención mínima para el dolor lumbar crónico. Hay pruebas de calidad muy baja a baja de que los ECM son más efectivos que los ejercicios más AEF. No hay seguridad acerca de la efectividad de los ECM en comparación con los ejercicios y AEF ya que las pruebas se consideraron de calidad baja o muy baja. No se encontró una diferencia clínicamente importante entre los ECM y la terapia manual en ninguno de los resultados investigados, con pruebas de calidad moderada a alta. Hay pruebas de calidad muy baja de que no hay diferencias clínicamente importantes entre los ECM y otras formas de ejercicios en cuanto al dolor y la discapacidad a corto plazo. Como los ECM parecen ser una forma segura de ejercicios y ninguno de los otros tipos de ejercicios sobresale, la elección del ejercicio para el dolor lumbar crónico debe depender de las preferencias de los pacientes o los terapeutas, la formación de los terapeutas, los costos y la seguridad.

### Implicaciones para la investigación

Los ensayos controlados aleatorios futuros sobre el dolor lumbar crónico inespecífico deben incluir descripciones más completas de las intervenciones con ejercicios para que la interpretación de los resultados sea más transparente. Se recomienda firmemente que los ensayos futuros tengan tamaños de la muestra suficientes ya que la mayoría de los ensayos en esta revisión se consideraron pequeños (menos de 50 participantes). También se necesitan en esta área ensayos que incluyan el análisis de la relación entre costo y efectividad y los resultados a largo plazo. La efectividad de los ejercicios de control motor también se debe evaluar en grupos destinatarios como los subgrupos de pacientes con más probabilidades de responder a este enfoque terapéutico (Macedo 2014).



## Noticias

### Un premiado fin de año

La Dirección Médica y el Departamento Científico Docente de Clínica Alemana entregaron importantes premios y distinciones durante la ceremonia de Clausura del Año Académico 2016, realizada el 14 de diciembre.

#### PREMIOS DIRECCIÓN MÉDICA

##### Médicos destacados

Dr. Cristián Silva, Medicina Interna  
Dra. Carolina Whittle, Radiología  
Dr. Rodrigo Zapata, Gastroenterología  
Dr. Andrés Concha, Medicina Interna



##### Jefes de servicio destacados

Dr. Julio Cifuentes, Máxilo Facial  
Dr. Felipe Cavagnaro, Pediatría





## Médico consultor en traumatología

Dr. Felipe Toro S.



## PREMIOS DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DOCENTE

**Publicación en revista de mayor impacto ISI** Dr. Thomas Weitzel



**Mejor reunión clínica**  
Dr. Mauricio Burotto



**Mayor índice de publicación normalizado por categoría** Dr. Rodrigo Guzmán



**Mejor artículo revista Contacto Científico** Dr. David Figueroa \*



\* Recibe premio Dr. Felipe Toro

## CONCURSO DE INVESTIGACIÓN 2017

### Primer lugar

Biomarcadores diagnósticos relacionados a PR3-ANCA en secreción nasal de pacientes con granulomatosis con polinangeítis (ex enfermedad de Wegener)

**Dr. Francisco Silva**, investigador responsable  
Co investigadores Benjamín Erranz, UDD; Dr. Cristián Labarca, Dr. Oscar Neira, Clínica Alemana; Sr. Gabriel Cavada, estadístico Clínica Alemana.



### Segundo lugar

Revisión sistemática  
Signos de disfunción ventricular derecha en angiografía por tomografía computada por tromboembolismo pulmonar como factores predictores de mortalidad precoz - revisión sistemática y meta-análisis

**Dr. Claudio Silva**, investigador responsable  
Co investigadora Dra. Verónica Olavarría



### Tercer lugar

Determinación de rangos de referencia de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica de adultos sanos chilenos

**Dr. Pablo Matamala**  
Co investigadores Dr. Daniel Araos y Dr. Alejandro Berkovits



## Respuesta Quiz

**1.-** ¿Cuál es la conducta apropiada de estudio de lesión de la Figura 1?

**R. TAC, resonancia magnética nuclear, endosonografía, etc.**

**2.-** Frente a este tipo de lesión, ¿usted tomaría biopsias?

**R. No, porque la mucosa está indemne.**

**3.-** ¿Conducta a seguir, observación y seguimiento vs resección?

**R. Paciente se encuentra sintomática, por lo cual se debería planificar resección.**

**4.-** Si usted respondió resección, ¿cuál vía de abordaje le parece la más adecuada y por qué?  
Alternativas: cirugía clásica por vía abdominal, toracotomía, cirugía laparoscópica abdominal, VTC, uso de robot o resección por vía endoscópica.

**R. Dado el tamaño, el abordaje endoscópico es una alternativa menos invasiva vs el resto, con excelentes resultados.**

## 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 - Vídeos	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.



