

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

Secciones

- 104** Editorial
Dr. Fernando Cádiz
-
- 106** Revisión clínica del cáncer de mama durante el embarazo
Dr. Oliver Maida M. / Dr. Fernando Cádiz V. / Dra. Valentina Salvador U.
Dra. Pamela Martínez U.
-
- 111** Adenomiosis: puesta al día en la descripción ecográfica
Dra. Daniela Cisternas O. / Dr. Nelson Burgos S. / Dra. Jessica Preisler R.
-
- 117** Condromatosis sinovial de articulación temporomandibular: reporte de un caso
Dr. Diego García-Tello / Dr. Arturo Besa
-
- 120** Comité de ética asistencial y servicio de consultoría ético- clínica en Clínica Alemana
Dra. Karen Goset
-
- 124** Farmacología de los adultos mayores
QF David Llantén G.
-
- 128** Miopatía por corticoides en pacientes con encefalitis
QF David Llantén G.
-
- 131** Diagnóstico y caracterización de la hidatidosis hepática por resonancia magnética
Dr. Andrés Labra W. / Dr. Guillermo Aguilera S.
-
- 134** Curvas ROC y su uso en radiología
Dra. Camila De La Barra E. / Dr. Esteban Hebel N. / Dr. Claudio Silva F-A
-
- 139** Revisiones sistemáticas Cochrane destacadas el año 2016
Cecilia Pacheco V.
-
- 142** Quiz
Dr. Rodrigo Guzmán
-
- 143** Revisión Cochrane
-
- 152** Respuesta Quiz
-
- 153** Normas Editoriales

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



Afiliación, filiación y pertenencia

Dr. Fernando Cádiz

Editor jefe

Revista Contacto Científico

Departamento Científico Docente

Centro de Mama Clínica Alemana de Santiago

Ginecología Mastología

Contacto: fcadiz@alemana.cl

Trabajar como médico en más de una institución da origen a situaciones de beneficio y responsabilidad, más allá del solo hecho de atender pacientes en diferentes lugares. En el caso de quienes realizan investigación, también se generan "datos" y/o estudios en distintos puntos físicos. Pero si hablamos de afiliación esta será una: el o los lugares donde trabaja.

Esto cobra especial relevancia en el minuto de publicar un artículo científico y enfrentar el "dilema" de qué afiliación incluir. Puede ser que la información de los pacientes se haya recopilado en "otra" institución, diferente al centro en que trabaja, planteando dudas al investigador sobre qué será correcto o adecuado al minuto de definir su pertenencia.

Siguiendo en el ámbito científico, no es inhabitual que un investigador se cambie de universidad o laboratorio y use datos que se generaron en su trabajo previo sin que esto reste mérito o complique al mencionar el lugar en que está trabajando o está afiliado al minuto de publicar. Si es más de uno se incluirán ambos,

mencionando su doble afiliación. Y es que definir la afiliación es algo completamente distinto al origen de los datos a publicar.

Para aclarar algunos conceptos, consultaremos ciertos términos en el diccionario de la Real Academia Española (RAE), que define afiliación como "la acción y efecto de filiar o filiarse, procedencia de los hijos respecto a los padres, dependencia que tienen algunas personas o cosas respecto de otra u otras principales, datos personales de alguien, dependencia de una doctrina, afiliación a una corporación, sociedad, partido político, etc."

La filiación, en tanto, implica "un concepto complejo que se utiliza para hacer referencia a aquellas relaciones de paternidad entre dos o más partes. La filiación puede ser un fenómeno biológico o sanguíneo, así como también político, metafórico o jurídico. De cualquier modo, la idea de filiación siempre representa a la relación que existe entre al menos dos partes diferentes entre sí que se unen a través de un lazo de protección o de cuidado. La filiación es una idea que también toma el Estado para hacer referencia a



los vínculos que él mismo establece con organizaciones e instituciones de menor rango. Así, se reproduce la dinámica de paternidad también a nivel legal, jurídico o institucional”.

Siguiendo con la RAE, encontramos una de las acepciones de pertenencia que la describe como “hecho o circunstancia de formar parte de un conjunto, como una clase, un grupo, una comunidad, una institución”.

Estas definiciones entrecruzan y enlazan conceptos como el ser parte de un grupo con el cual tenemos algún grado de dependencia, donde nos hacemos parte de una institución u organización.

El trabajar en Clínica Alemana nos permite desarrollar una práctica clínica de excelencia y también nos abre espacios para poder investigar y publicar nuestra experiencia, nos da una identidad como “médicos de Clínica Alemana”, a la vez que nos otorga una afiliación y pertenencia.

Es particularmente importante que en el minuto de publicar los autores incluyan una adecuada afiliación,

la que permitirá identificar y ubicar correctamente a los médicos que se desempeñan en la institución y de esta forma podamos diferenciarnos de otros centros en términos de desarrollo científico.

El Departamento Científico Docente realiza un trabajo permanente para potenciar el nivel científico de nuestra comunidad médica, mediante el apoyo con estadías formativas y de perfeccionamiento en el extranjero, desarrollo de cursos y asistencia en el proceso de investigación y publicación, destacando recientemente el desarrollo de “core facilities” lo que solo busca respaldar el trabajo de los investigadores.

Una forma de poder objetivar este crecimiento es mediante el registro de las publicaciones ISI en las que figure la correcta afiliación a Clínica Alemana, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile. Con el apoyo de todos los investigadores y sus publicaciones podremos seguir avanzando en esta senda.

Artículo de revisión

Revisión clínica del cáncer de mama durante el embarazo

Dr. Oliver Maida M.¹

Dr. Fernando Cádiz V.^{2,3}

Dra. Valentina Salvador U.¹

Dra. Pamela Martínez U.³

¹ Departamento de Cirugía

² Centro de la Mama, Departamento de Oncología

³ Departamento de Ginecología y Obstetricia

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

Contacto: oliver_maida@hotmail.com

Resumen

El cáncer de mama durante el embarazo es la principal causa de cáncer en la mujer chilena. Se espera que los cambios demográficos de la sociedad chilena y el aumento en la edad materna, generen un efecto al alza en la incidencia de esta enfermedad. Ante esta situación es importante seguir investigando las opciones terapéuticas. En este artículo revisaremos la información disponible.

Abstract

Breast cancer is the main cause of death by cancer in the Chilean woman population. Demographic changes of Chilean society and an increase of maternal age, are expected to have an increase effect on the incidence of this disease. In this situation it is important to study treatment options. We will review available information regarding this disease.

Introducción

El cáncer de mama durante el embarazo es una enfermedad grave, cuya situación se vuelve más compleja ya que el tratamiento tiene riesgo para el feto. Se espera que éste se vuelva más frecuente, ya que la edad de embarazo de las mujeres cada vez va en aumento. No existe suficiente experiencia en el tratamiento de esta situación. El propósito de esta revisión es estudiar la literatura científica disponible hasta el momento.

Esta guía está limitada solo al cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo.

Aproximadamente 1 de 3000 embarazos se asocia a algún tipo de cáncer ⁽¹⁾, y de estos el cáncer de mama es la enfermedad maligna más frecuente durante el embarazo ⁽²⁾.

La incidencia de cáncer durante el embarazo va en aumento, aunque se mantiene como algo infrecuente, constituyendo

el 0,2% a 3,8% de los cánceres de mama; 0,03% a 0,001% de los embarazos o 1 de cada 3.000 a 10.000 embarazos ⁽³⁾.

En el año 2002, el cáncer de mama ocupó el tercer lugar entre las causas de muerte por cáncer en la mujer, con una tasa de mortalidad en ascenso para la década de 11,7/100.000 (1992) con 802 casos a 13,3 (1.049 casos en 2002).⁴ No existe una estadística del cáncer de mamá asociado al embarazo en Chile.

Existen datos acerca que el mismo embarazo puede incrementar transitoriamente el riesgo para desarrollar cáncer de mama, a pesar del efecto protector a largo plazo sobre la misma patología ⁽⁵⁾.

Diagnóstico

El embarazo produce cambios morfológicos sobre la mama (hipertrofia y congestión), que dificultan la evaluación clínica y por ende hacen más difícil el diagnóstico. Se estima un retraso de dos meses o más en el diagnóstico por el embarazo ⁽⁶⁾, lo cual conlleva a que se diagnostique en etapas más avanzadas.

Una masa a nivel de la mama que persista por más de dos semanas deberá ser investigada, aunque se estima que el 80% de las biopsias en mujeres embarazadas sea de carácter benigno ⁽⁷⁾. El diagnóstico diferencial de masa mamaria en mujeres embarazadas incluye cáncer de mama epitelial, adenoma lactacional, fibroadenoma, enfermedad fibroquística, hiperplasia lobular, galactocele, absceso, lipoma, hamartoma, leucemia, linfoma, tumor phyllodes, sarcoma, neuroma o tuberculosis ⁽⁸⁾.

Empleo de la mamografía durante el embarazo

La sensibilidad de la mamografía está alterada por el incremento de agua, alta densidad y la pérdida de contraste graso en el embarazo. Sin embargo, existe información de que es suficientemente sensible para diagnosticar cáncer de mama durante el embarazo ^(9,10).

La mamografía no está contraindicada en el embarazo ya que la dosis promedio glandular a la mama para una mamografía de dos proyecciones (200 a 400 millirad) le da una radiación insignificante al feto, siempre que se use la protección abdominal ⁽¹¹⁾.

Ecografía mamaria

La ecografía mamaria a menudo es el primer examen diagnóstico usado para evaluar una masa mamaria en una

mujer embarazada. La ecografía puede determinar cuando la masa de la mama es un quiste simple o complejo, o un tumor es sólido y es inocuo para el feto. En la mayoría de los casos de cáncer de mama en el embarazo se observa una masa sólida ⁽¹¹⁾.

Resonancia magnética

La resonancia magnética aparentemente no tiene riesgo para el feto, no obstante la "National Radiological Protection Board" advierte que la resonancia magnética debe ser evitada (especialmente en el primer trimestre) si es posible, ya que existe evidencia limitada experiencia respecto a su seguridad ⁽¹²⁾.

Aunque la resonancia con contraste de gadolino es más sensible para detectar cáncer de mama invasivo que la mamografía en mujeres con tejido mamario denso, se debe evitar el uso de gadolino durante el embarazo por la vida media larga en el feto y la falta de evidencia de su seguridad.

Biopsia

La sospecha clínica de una masa a nivel de la mama muchas veces requerirá de una biopsia definitiva, ya sea que la mujer esté embarazada o no. La biopsia Core se puede realizar con relativa facilidad y de preferencia con anestesia local ⁽¹³⁾.

Histopatología

La mayoría de los cánceres de mama en mujeres embarazadas son adenocarcinomas ductales infiltrantes, igual que en mujeres no embarazadas. Sin embargo, son cánceres con una alta tasa de histología pobremente diferenciada (G3) y negatividad de receptores estrogénicos⁽¹⁴⁾. La positividad de Her2 es mayor en comparación a la población global de cáncer de mama, pero similar cuando se compara con el mismo grupo de edad ⁽³⁾.

Estadificación

Las pacientes embarazadas con la enfermedad localmente avanzada (Estadio III o IV) y/o síntomas de sospecha, deberán completar una evaluación formal de pulmón, hígado, hueso o cerebro.

Evaluación torácica

Los rayos X de tórax para evaluar las metástasis pulmonares se deberán realizar con protección fetal. El umbral para los efectos teratógenos de la radiación (retraso mental y malformación de órganos) es a la dosis de 0.1–0.2 Gy. (Q), la

cual es menor que la dosis que recibe usualmente el feto en este procedimiento que es menor de 0.01 Gy.

Sin embargo la habilidad para evaluar el parénquima pulmonar inferior es limitada en la gestación avanzada, cuando el útero grávido está empujando el diafragma.

Tomografía de tórax

Este estudio se debe evitar durante el embarazo por la gran acumulación de radiación por los múltiples cortes que se obtienen. En caso de ser necesaria la evaluación pulmonar, se debe preferir la resonancia pulmonar.

Evaluación de hígado y cerebro

La ecografía abdominal para la evaluación de metástasis hepática es un procedimiento seguro en mujeres embarazadas, pero es significativamente menos sensitivo que la tomografía o la resonancia ⁽¹⁵⁾. La tomografía de abdomen está contraindicada, además que se prefiere la resonancia si se requiere mayor evaluación de órganos abdominales. Se prefiere evitar la resonancia durante el primer trimestre, salvo que el beneficio exceda el riesgo ⁽¹²⁾.

Cerebro

Si se sospechan metástasis cerebrales, la resonancia también es la modalidad más segura y sensible. El uso de gadolinio durante el embarazo no se recomienda

Evaluación ósea

La gammagrafía ósea con radionucleotidos sería segura durante el embarazo. Esta modalidad expone al feto a 0.08 rad comparado con 0.19 rad de una gammagrafía ósea convencional.¹⁶ Como alternativa, se puede usar RNM de hueso (sin contraste). Ya que las metástasis del cáncer de mama se depositan en la médula roja, examinar el esqueleto axial (columna, pelvis, costillas y esternón) incluirá el 80% de todos los sitios de posible metástasis.

Tratamiento

Las modalidades de tratamiento son las mismas que en mujeres no embarazadas. El tratamiento no deberá retardarse innecesariamente por el embarazo.

Tratamiento quirúrgico

Mastectomía

Es una opción cuando una paciente desea seguir con el embarazo. Una ventaja es que elimina la posibilidad de requerimiento de radioterapia. Si la paciente desea la

reconstrucción, esta se deberá diferir hasta después del embarazo.

Mastectomía parcial

La mastectomía parcial es posible y segura en las mujeres embarazadas con cáncer de mama y se reportó que no tiene un impacto negativo en la recurrencia locoregional o tasa de complicaciones ^(17,18,19,20).

Sin embargo, la radioterapia de la mama está contraindicada durante el embarazo por el riesgo asociado de exposición fetal a la radiación ⁽²¹⁾. Por esa razón la radioterapia se debe posponer hasta el término del embarazo. Alternativamente se puede hacer una mastectomía parcial si el diagnóstico se realiza durante un embarazo temprano.

Terapia con radiación

La radioterapia se usa de rutina en el cáncer de mama para optimizar el control local en mujeres que se someten a cirugía conservadora de mamá y puede incrementar la sobrevida en algunas pacientes de alto riesgo tratadas con mastectomía. La radiación se deberá retrasar hasta el término del embarazo.

Existen cuatro secuelas de la radiación al feto: pérdida del embarazo, malformaciones, trastornos del crecimiento o desarrollo y efectos carcinogénicos ⁽²²⁾. La cantidad de radiación a la que el feto está expuesto depende de la dosis y del estadio del cáncer. La radiación típica que se usa en el cáncer de mama es de 46 to 60 Gray. Se calcula que la dosis fetal que recibe en el primer trimestre es de 0.04 to 0.15 Gy, o en el tercer trimestre de hasta 2 Gy.²¹ El umbral para el riesgo de malformación en fetos antes de las 16 semanas posiblemente sea de 0.10 a 0.20 Gy.²³ Después de las 16 semanas de gestación, el consenso de la mayoría es que el umbral es más alto, al menos de 0.50 a 0.70 Gy.

Manejo de la axila

El tratamiento de los ganglios axilares es un componente importante de la terapia del cáncer de mama. La evaluación de la axila da información de pronóstico, permite decidir el tratamiento neoadyuvante y la disección axilar. Sin embargo, la biopsia de ganglio centinela durante el embarazo es controversial ⁽²⁴⁾. Por ende la disección axilar es el estándar en pacientes embarazadas.

Tratamiento sistémico

El tratamiento con quimioterapia durante el embarazo es seguro después del primer trimestre, y la mayoría de los

embarazos resultan en baja morbilidad en el recién nacido ⁽²⁵⁾.

La exposición del feto a la quimioterapia durante el periodo de la organogénesis (5º a 10º semana de embarazo) presenta un riesgo de anomalías congénitas, anomalías cromosómicas, muerte fetal y aborto espontáneo, con un riesgo estimado de malformaciones fetales de 15 - 20 % ⁽²⁶⁾.

La incidencia de malformaciones congénitas es baja si la quimioterapia se administra durante el segundo y tercer trimestre. Sin embargo la quimioterapia durante este periodo se asocia a un aumento en el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino, prematuridad y bajo peso al nacer ^(27,28).

No se recomienda el retraso en el tratamiento con quimioterapia, ya que esto se asocia a una menor

sobrevida libre de enfermedad. Un retraso de 3 a 6 meses se estima que aumenta el riesgo de metástasis en un 5 a 10% ⁽²⁹⁾.

Discusión

El pronóstico global de las mujeres con cáncer de mama parece ser peor comparado con aquellas que se diagnostican sin embarazo. Se reportó una peor supervivencia global de las mujeres embarazadas comparadas con aquellas no embarazadas (*Hazard Ratio de 1.47*) y también menor supervivencia libre de enfermedad a 5 años (*Hazard Ratio de 1.47*).³⁰ En Chile, el año 2003 se crearon recomendaciones para el manejo del cáncer de mama durante el embarazo, las cuales se basaban en el estadio TNM.

Acá presentamos una tabla que resume sus recomendaciones:

Tabla 1. Cáncer de mama en pacientes embarazadas

Cáncer de mama en pacientes embarazadas				
Opciones terapéuticas		Estadio I y II	Estadio III	Estadio IV
	1º T	1 MRM y posponer QMT hasta 2º T	1.MRM y postponer QMT hasta 2º T	QMT paliativa MA
	2º T	1 MRM + QMT 2 MP + DA (RT postparto) + QMT	1 MRM y QMT 2. QMTNA + MP + DA	QMT paliativa MA
	3º T	1 MRM + QMT 2 MP + VG (RT postparto) + QMT	1 MRM y QMT 2. QMTNA + MP + DA	QMT paliativa MA

MRM: Mastectomía radical modificada	QMTNA: Quimioterapia neoadyuvante
MP: Mastectomía parcial	RT: Radioterapia
MA: Mastectomía de aseo	T: Trimestre
QMT: Quimioterapia	VG: Disección axilar

Caso clínico

Tamara, 24 años sin otras patologías y menarquia a los 12 años, tiene el antecedente familiar de abuela materna de cáncer de mama a sus 63 años.

Durante un examen de autopalpación en domicilio, la paciente detecta un nódulo de 3 cm de consistencia firme en mama izquierda. Se realiza mamografía y eco mamaria que evidencia imagen nodular asociada a microcalcificaciones y adenopatía izquierda, informada como Birads 4C.

Se decide estudiar con una biopsia core, que informa carcinoma ductal infiltrante mal diferenciado con Receptores hormonales positivos (receptor estrogénico y receptor de progesterona) y un HER 2 neu (-).

Se realiza una tomografía de tórax, abdomen y pelvis, que muestra un pequeño nódulo en base del pulmón derecho que no se puede descartar que sea secundario a proceso maligno, por lo que se evalúa por equipo de cirugía de tórax que decide control con tomografía en 3 meses.

Recibe quimioterapia neoadyuvante con buena respuesta y se realiza mastectomía parcial con disección axilar en noviembre de 2014, que a la biopsia definitiva informa metástasis ganglionares 3/25 y márgenes positivos. Se reopera y en la nueva biopsia sigue informando márgenes comprometidos.

Se plantea necesidad de mastectomía total, sin embargo durante este periodo la paciente se embaraza por lo que su caso se evalúa en conjunto con comité perinatal, decidiendo mastectomía total no antes de 14 semanas y luego radioterapia postparto.

Referencias

1. du Bois A, Meerpohl HG, Gerner K, et al. Effect of pregnancy on the incidence and course of malignant diseases. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993;53(9):619-24.
2. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28(4):683-9.
3. Woo JC, YU T, Hurd TC. Breast cancer in Pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138(1):91-8.
4. Guías MINSAL "Cáncer de mama en personas de 15 años o más". http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/12/GPC-MAMA-Nov2016.pdf (access 7 de junio 2017).
5. Albrektsen G, Heuch I, Kvåle G. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802,457 parous Norwegian women. *Br J Cancer* 1995; 72:480.
6. Lethaby AE, O'Neill MA, Mason BH, et al. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. *Auckland Breast Cancer Study Group. Int J Cancer* 1996; 67:751.
7. Collins JC, Liao S, Wile AG. Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med* 1995; 40:785.
8. Behrman RH, Homer MJ. Mammography and fetal dose. *Radiology* 2007, Vol. 243:605-606.
9. Samuels TH, Liu FF, Yaffe M, et al. Gestational breast cancer. *Can Assoc Radiol J* 1998; 49:172.
10. Liberman L, Giess C, Dershaw D, et al. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology* 1994; 191:245-248.
11. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006; 239:52.
12. Shellock FG, Crues JV. MR procedures: biologic effects, safety, and patient care. *Radiology* 2004; 232:635.
13. Collins JC, Liao S, Wile AG. Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med* 1995; 40:785.
14. Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, et al. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. *Virchows Arch* 2003; 443:44.
15. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27:623.
16. Baker J, Ali A, Groch MW, et al. Bone scanning in pregnant patients with breast carcinoma. *Clin Nucl Med* 1987; 12:519.
17. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, et al. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002; 131:108.
18. Kuerer HM, Cunningham JD, Bleiweiss JJ, et al. Conservative surgery for breast carcinoma associated with pregnancy. *Breast J* 1998; 4:171.
19. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, et al. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20:442.
20. Dominici LS, Kuerer HM, Babiera G, et al. Wound complications from surgery in pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Dis* 2010; 31:1.
21. Petrek JA. Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 1994; 74:518.
22. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6:328.
23. www.bt.cdc.gov/radiation/prenatalphysician.asp
24. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol* 2007; 5:10.
25. Amant F, Vandenbroucke T, Verhecke M, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 373:1824.
26. Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, Zarrabi MH. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. *Cancer* 1987; 60:1143.
27. Giacalone PL, Laffargue F, Bénos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer* 1999; 86:2266.
28. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5:283.
29. Nettleton J, Long J, Kuban D, et al. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996; 87:414.
30. Hartman EK, Eslick G. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta - analysis. *Breast Cancer Res Treat* . 2016; 160 (2): 347-360.

Artículo de revisión

Adenomiosis: puesta al día en la descripción ecográfica

Dra. Daniela Cisternas O.

Unidad de Ecografía Obstétrica y Ginecológica
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo
Departamento de Obstetricia y Ginecología Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Contacto: dcisternas@alemana.cl

Dr. Nelson Burgos S.

Dra. Jessica Preisler R.

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

Contacto: nburgos@alemana.cl

Contacto: jpreisler@alemana.cl

Resumen

Al evaluar a una paciente con alteraciones de su patrón de sangrado menstrual, ya sea con menorragia y/o metrorragia, asociado a un cuadro de dismenorrea y sensación de distensión abdominal, se debe pensar en adenomiosis. Esta enfermedad tiene una prevalencia que va del 14 a 66% y se caracteriza por la invasión del miometrio por glándulas endometriales, con grado variable de profundidad, que la mayoría de las veces puede tener un tratamiento conservador ⁽²⁾. La adenomiosis puede verse asociada a otras enfermedades como miomas, endometriosis y pólipos endometriales ⁽⁶⁾.

En los últimos años se han descrito varios marcadores ecográficos, como aumento del volumen del cuerpo uterino, asimetría en el grosor de las paredes, áreas quísticas miometriales, heterogeneidad del miometrio, estriaciones lineales hipocogénicas miometriales, borde endometriomiometrial difuso, presencia de vascularización difusa y del "signo de interrogación". Estos marcadores nos permiten llegar a una certeza diagnóstica muy precisa ^(2,8,14).

Hay otros marcadores ecográficos que se encuentran aún en estudio, como la evaluación de la zona de unión (ZU), usando para ello la ecografía tridimensional (3D) ⁽¹⁴⁾.

La ecografía ginecológica transvaginal hoy tiene un rendimiento similar a otras técnicas de imágenes, como la resonancia nuclear magnética (RNM), con la ventaja de menor costo y de más fácil acceso.

Abstract

When evaluating a patient with alterations in her menstrual bleeding pattern, whether with menorrhagia and / or metrorrhagia, associated with a history of dysmenorrhea and sensation of abdominal distension, adenomyosis should be considered as a diagnosis. A disease that has a prevalence ranging from 14 to 66% and is characterized by the invasion of the myometrium by endometrial glands, with a variable degree of depth, and that most of the time may have a conservative treatment ⁽²⁾. Adenomyosis can be associated with other diseases such as fibroids, endometriosis and endometrial polyps ⁽⁶⁾.

Several ultrasound markers have been described in recent years, such as increased uterine body volume, wall thickness asymmetry, myometrial cystic areas, myometrial heterogeneity, myometrial hypoechoic linear striations, diffuse endometrial-myometrial border, diffuse vascularization and the "question mark". These markers allow an accurate diagnosis ^(2,8,14).

There are other ultrasound markers that are still under study, such as the evaluation of the junction area (ZU), using 3D (3D) ultrasound ⁽¹⁴⁾.

Transvaginal gynecological ultrasound today performs similarly to other imaging techniques such as magnetic resonance imaging (MRI), with the advantage of lower cost and easier access.

Introducción

La adenomiosis es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera del endometrio, invadiendo el miometrio.

La prevalencia es variable (14% - 66%), dependiendo de los criterios usados para el diagnóstico y la técnica de cómo se obtuvo la histología. El diagnóstico definitivo se confirma con la histología luego de la histerectomía. Tradicionalmente el diagnóstico histológico se hace cuando las glándulas endometriales y su estroma invaden ≥ 4 mm. desde la unión endometrio-miometrial, en un campo de baja potencia ⁽⁴⁾.

Habitualmente la paciente consulta por dolor pélvico premenstrual y menstrual, aumento del flujo menstrual y de la duración de las menstruaciones. Sin embargo, la adenomiosis puede ser asintomática (35%), un 50% tienen menorragia, 30% dismenorrea y 20% metrorragia o puede haber una combinación de estos síntomas. La dispareunia y el dolor crónico son menos comunes. Un 80% de las mujeres tiene asociada otra patología pélvica, como miomas y endometriosis, que puede confundir los síntomas. Su asociación con infertilidad es controversial y con malignidad es muy rara.

La patogénesis de la implantación sería inducida por estrógeno, con alta expresión de receptores-B, un desbalance en la angiogénesis incrementando la sobrevida de los implantes, factores inmunológicos se han demostrado alterados y últimas teorías la explican por disrupción de la Zona de Unión (ZU) que permiten la invasión del tejido ectópico.

La sospecha diagnóstica se beneficia del estudio de imágenes, como la ecografía ginecológica transvaginal (ECO TV), la resonancia nuclear magnética (RNM) y la histeroscopia.

El artículo pretende mostrar la utilidad del uso de la ecografía ginecológica 2D y 3D.

Definición

Adenomiosis se caracteriza por crecimiento uterino secundario a áreas de endometrio (glándulas y estroma), localizadas en el espesor del miometrio. Estas áreas causan hiperplasia e hipertrofia del miometrio circundante. Las áreas de endometrio ectópico pueden estar en forma difusa o formar un nódulo llamado adenomioma ⁽¹⁾.

Cuadro clínico

La presentación clínica de la adenomiosis es heterogénea. Las mujeres jóvenes con enfermedad leve pueden ser altamente sintomáticas, mientras que las pacientes mayores con útero muy grande pueden presentar sólo pequeños síntomas ⁽²⁾.

El diagnóstico de adenomiosis se realiza comúnmente en la cuarta o quinta década de vida ⁽²⁾. Habitualmente la paciente consulta por dolor pélvico premenstrual y menstrual, aumento del flujo menstrual y de la duración de las menstruaciones.

Diagnóstico

Para ayudar a observar los posibles hallazgos de esta condición en la evaluación de la imagen, debe haber una comprensión de la anatomía uterina y su apariencia normal. El útero tiene un componente seroso, miometrial y endometrial con el miometrio dividido además en una capa externa, media e interna. La capa interna se denomina zona de unión (ZU) ⁽⁹⁾. La porción miometrial media es la más ecogénica y está separada del aspecto miometrial externo por la arteria venosa arqueada y el plexo arterial ⁽⁹⁾. La ZU aparece como una banda hipocogénica situada antes del endometrio, que tiende a ser más ecogénica, lo que produce una interfaz entre el endometrio y el miometrio que puede ser claramente visualizada en la ecografía ⁽²³⁾.

Aunque los hallazgos clínicos de menorragia y dismenorrea en un útero aumentado de tamaño sugieren adenomiosis, el diagnóstico definitivo es histológico después de una histerectomía ⁽²⁾. Sin embargo, no hay criterios universalmente aceptados para definir la presencia de

adenomiosis desde el punto de vista histológico. Comúnmente se utilizan definiciones tales como "focos situados más allá del 25% del espesor miometrial" o "extensiones glandulares mayores de 1 a 3 mm por debajo de la capa endometrial". La mayoría de los estudios usan un corte de 2,5 mm por debajo de la capa basal para definir la mínima profundidad de la invasión (3). Sin embargo, otros estudios sugieren hacer el diagnóstico histológico cuando las glándulas endometriales y su estroma invaden ≥ 4 mm. desde la unión endometrio-miometrial, en un campo de baja potencia (4).

El advenimiento y la disponibilidad de métodos de diagnóstico no invasivos han sido importantes para hacer un diagnóstico presuntivo e iniciar tratamiento. La imagenología puede identificar hallazgos característicos de adenomiosis y proporcionar un buen grado de precisión diagnóstica (7). En la actualidad, existe consenso sobre el hecho de que el diagnóstico prequirúrgico de la adenomiosis puede lograrse potencialmente tanto por ECO TV como por la RNM (8).

Ecografía ginecológica transvaginal

Mejoras continuas en la resolución de ECO TV han permitido una evaluación más detallada de la arquitectura uterina, con una caracterización más precisa del miometrio en el ultrasonido de la adenomiosis. Las características de la ECO TV 2D consideradas asociadas con adenomiosis se definen a continuación (9-14).

1. Útero globalmente aumentado de tamaño: el fondo uterino impresiona ser de mayor tamaño.

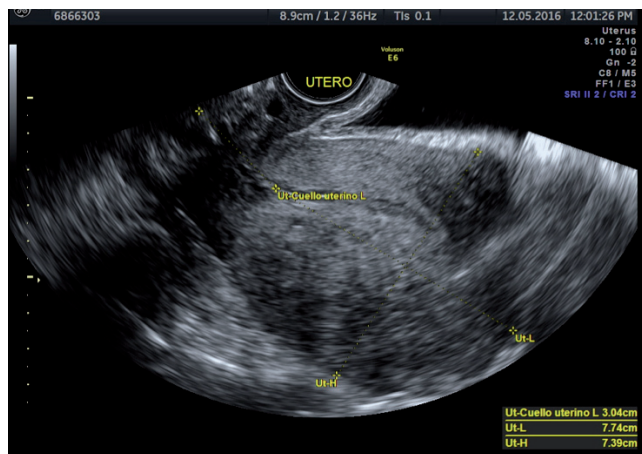


Figura 1. Se observa un útero aumentado de tamaño, con un tamaño mayor a 100 mm. de longitud.

2. Útero asimétricamente aumentado de tamaño: pared posterior o anterior de mayor grosor, no asociado a presencia de mioma. La relación normal de la pared anterior y posterior es aproximadamente 1/1.

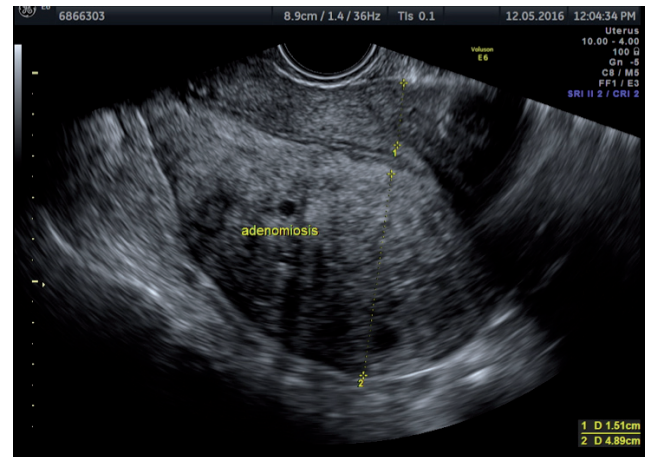


Figura 2. Se mide en corte sagital, desde la base del endometrio hasta la serosa. En esta imagen se observa que la pared anterior mide 15 mm y la pared posterior 49 mm.

3. Áreas quísticas redondas en el miometrio: pueden encontrarse en cualquier área del miometrio, pero son más frecuentes las subendometriales. El *Power Doppler* ayuda a distinguirlos de los vasos sanguíneos del miometrio.

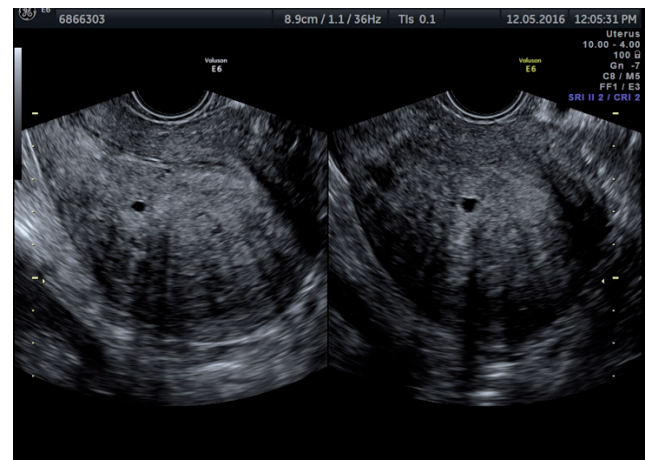


Figura 3. Se observa una imagen redondeada, de contenido anecogénico en el espesor del miometrio correspondiente a quiste miometrial.

4. Miometrio heterogéneo/ ecoestructura miometrial irregular: miometrio con ecoestructura heterogénea, irregular, con áreas miometriales hipocogénicas e

hiperecogénicas. Puede haber zonas redondeadas hiperecogénicas, como islotes regulares bien definidos o mal definidos y líneas subendometriales.

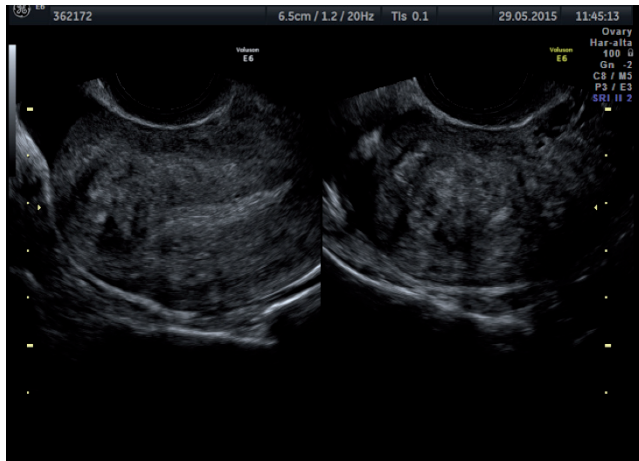


Figura 4. Se observa miometrio difusamente heterogéneo, con zonas de islotes irregulares refringentes.

5. Estriaciones lineales hipocogénicas miometriales: son definidas como la presencia de estriaciones lineales hipocogénicas del miometrio, algunas alternadas con líneas hiperecogénicas, vistas como un patrón radiante de delgadas sombras acústicas que no surgen de focos ecogénicos o miomas (sombreado en abanico).

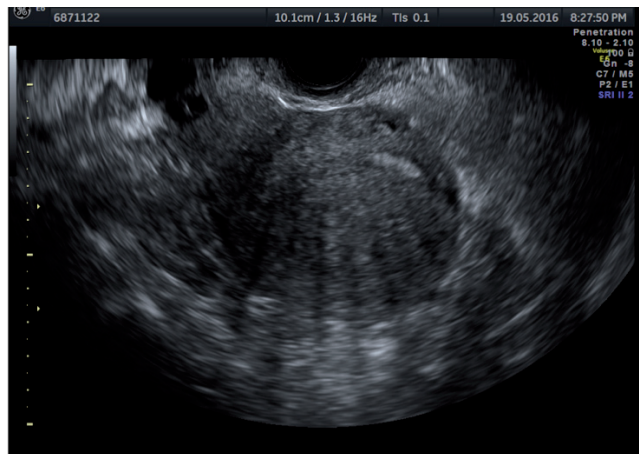


Figura 5. Se observan refringencias lineales hipocogénicas con un patrón que puede ser asociado con un abanico.

6. Borde endometrio-miometrial difuso: línea endometrial mal definida que cuesta distinguir del inicio del miometrio.

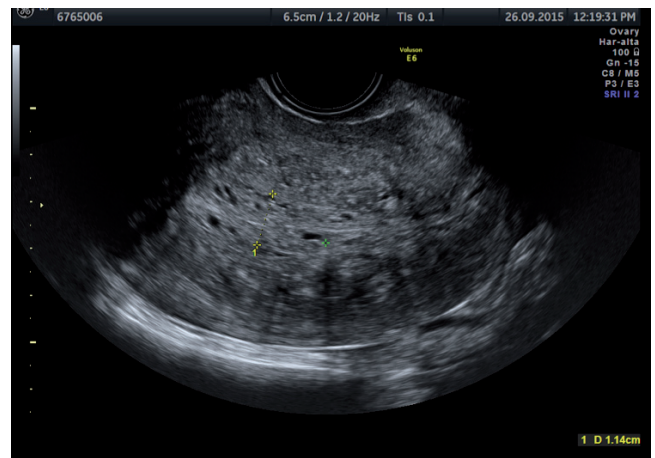


Figura 6. En esta imagen no es posible distinguir la línea endometrial del miometrio.

7. Presencia de vascularización mínima difusa: presencia de vasos pequeños que se distribuyen difusamente sin el patrón normal de las arterias arqueada y radial dentro del miometrio. Los miomas uterinos manifiestan un flujo circular alrededor de la cápsula del mioma, mientras que la adenomiosis difusa y los adenomiomas se caracterizan por vasos que se distribuyen dentro de las lesiones.

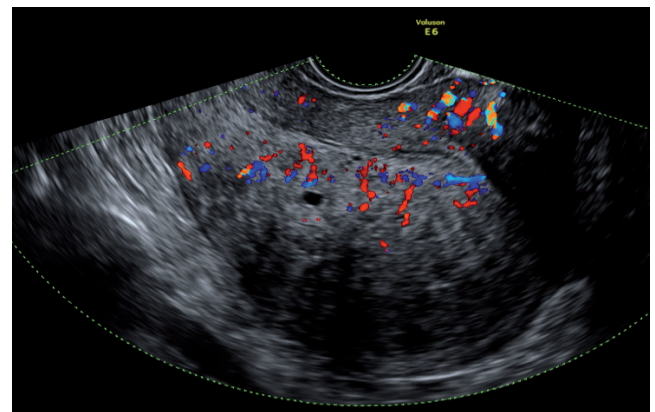


Figura 7. Se observa la presencia de vasos sanguíneos pequeños que se distribuyen difusamente en el espesor del miometrio.

8. Presencia del “signo de interrogación” del útero, que se describe cuando el cuerpo uterino se flexiona hacia atrás, el fondo del útero se enfrenta al compartimento pélvico posterior y el cuello uterino se dirige frontalmente hacia la vejiga urinaria.

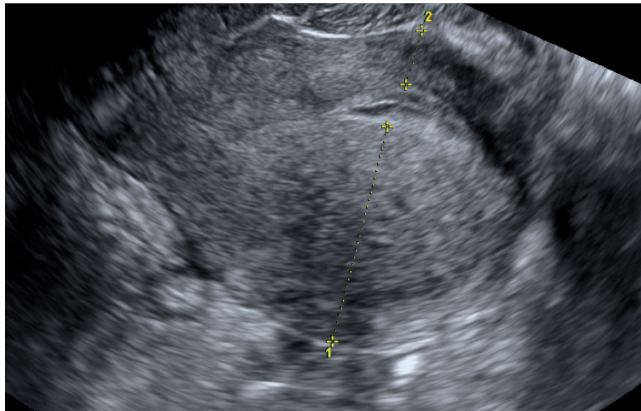


Figura 8. Se observa la presencia de un signo de interrogación de la línea endometrial.

Un reciente meta-análisis que incluyó 14 trabajos y 1985 participantes reportó una sensibilidad y especificidad del diagnóstico ecográfico de adenomiosis tan alto como 82.5 y 84.6% respectivamente ⁽¹⁵⁾. Los hallazgos ecográficos transvaginales 2D se observan con más facilidad en estadios avanzados de la enfermedad, y la mayoría de los estudios sobre ECO TV y adenomiosis consideran como diagnóstico cuando tienen al menos 2 ó 3 características ecográficas ⁽¹⁶⁻²⁰⁾. La presencia de sólo una de las características típicas en la ECO TV sugiere adenomiosis, especialmente en las mujeres jóvenes. La asociación de estas características ecográficas con síntomas como menometrorragia, dismenorrea o infertilidad, mejora la precisión diagnóstica ⁽²¹⁾. Algunos estudios mostraron que estas características ecográficas de adenomiosis se asocian significativamente con la presencia de endometriosis pélvica, en particular con la endometriosis infiltrante profunda ^(17, 18, 22).

Ecografía ginecológica transvaginal 3D

El 3D ha permitido un avance importante en la evaluación de las imágenes de la adenomiosis, particularmente con las modalidades posprocesamiento como es la imagen de contraste de volumen (ICV), que ha permitido visualizar más claramente la ZU a través de la ecografía ⁽¹⁶⁾.

La ZU puede ser regular, irregular, interrumpida, no visible, no accesible o puede presentar más de una característica (por ejemplo, irregular e interrumpida). Cualquier irregularidad en la ZU (por ejemplo, áreas quísticas, zonas hiperecogénicas y líneas hiperecogénicas) en cada localización en el útero (anterior, posterior, lateral izquierda, lateral derecha, fondo) debe ser descrita ^(16, 17, 14).

Además de la evaluación subjetiva de la ZU, se propone medir objetivamente el espesor de la ZU como se usa en la RNM ^(16, 24, 25).

El espesor máximo de la ZU (ZU_{max}) se mide en el área donde la ZU parece gruesa y el espesor mínimo (ZU_{min}) donde parece estar en su punto más delgado. El grosor total de la pared miometrial puede medirse perpendicularmente al endometrio en la misma sección. La magnitud de la irregularidad de ZU es expresado como la diferencia entre el máximo y el mínimo grosor de la ZU: $(ZU_{max}) - (ZU_{min}) = ZU_{dif}$. La extensión de la irregularidad de la ZU puede informarse como el porcentaje de ZU irregular (<50% o ≥ 50%) ^(16,14,24). Se demostró que el espesor de ZU, $ZU_{max} \geq 6$ a 8 mm y $(ZU_{max}) - (ZU_{min}) \geq 4$ mm estaba significativamente más asociado con la adenomiosis histológicamente probada que otras características ecográficas 2D ^(16,24). La evaluación de la ZU con ECO TV 3D puede detectar adenomiosis inicial ⁽²⁶⁾.

La ZU ≥ 8mm es el signo ecográfico de mayor especificidad (83%) y PPV de 93% ⁽¹⁰⁾.

Las ECO TV 2D y 3D han alcanzado un alto nivel de precisión y una alta correlación entre el diagnóstico por ultrasonido y los hallazgos histológicos de la adenomiosis. La presencia de más de una característica ecográfica a la ECO TV 2D permite hacer un diagnóstico de adenomiosis incluso sin confirmación histopatológica. La evaluación ecográfica 3D de la ZU y sus alteraciones puede ser muy útil, especialmente en pacientes con sospecha de endometriosis pélvica y síntomas asociados ⁽²⁷⁾.

Tips

La adenomiosis, enfermedad que afecta al útero con aumento de las glándulas endometriales en el espesor de la pared, ya dejó de ser solo un útero aumentado de tamaño y que se confirmaba únicamente con la anatomía patológica. Los hallazgos que muestra la anatomía patológica como quistes adenomióticos, estrías subendometriales, formaciones pseudonodulares, asimetrías de la pared, etc.,

son identificados a la ecografía ginecológica, especialmente la ECO TV.

Aunque la RNM sigue siendo el *gold standard* en el diagnóstico por imágenes para la adenomiosis, el desarrollo de la ecografía ha permitido contar con varios marcadores que nos dan un alto grado de sospecha y cada vez más certeza en su diagnóstico. Mejorado su sensibilidad y especificidad, con la ventaja de la accesibilidad, costo y comodidad, al compararla con la RNM.

La ecografía 3D está aún en investigación, pero su incorporación, puede junto a la 2D lograr rendimientos similares a la RNM.

El diagnóstico puede ser hecho con solo uno de los criterios en la paciente joven, la sensibilidad y especificidad puede ser alta al identificar 2-3 de los criterios, mejorando aún más si se asocia a sintomatología de menometrorragia, dismenorrea o infertilidad. Ante la sospecha de un útero con adenomiosis, debemos buscar signos sugerentes de endometriosis pélvica.

Referencias

- García L, Isaacson K. Adenomyosis: review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18:428–437.
- Alabiso G, Alio L, Arena S, MD, Barbasetti di Prun A, Bergamini V, Berlanda N, Busacca M, Candiani M, Centini G, Di Cello A, Exacoustos C, Fedele L, Fuggetta E, Gabbi L, Geraci E, MD, Imperiale L, Lavarini E, Incandela D, Lazzeri L, Luisi S, Maiorana M, Maneschi F, Mannini L, Mattei A, Muzii L, Pagliardini L, Perandini A, Perelli F, Pinzauti S, Porpora MG, Remorgida V, Leone Roberti Maggiore U, Seracchioli R, Solima E, MD, Edgardo Somigliana E, MD, Claudia Tosti C, Venturella R, Vercellini P, Vigano P, Vignali M, Zannoni L, Zullo F, Zupi E, Endometriosis Treatment Italian Club. Adenomyosis: What the Patient Needs. *J Minim Invasive Gynecol* (2016); 23: 476–488.
- Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, et al. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. *Hum Reprod.* 2001;16:2418–2421.
- Vercellini P, Ragni G, Trespidi L, et al. Adenomyosis: a déjà vu? *Obstet Gynecol Surv.* 1993;48:789–794.
- Azziz R. Adenomyosis: current perspectives. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989;16:221–235.
- Benson RC, Sneed VD. Adenomyosis: a reappraisal of symptomatology. *Am J Obstet Gynecol.* 1958;76:1044–1057.
- Hoyos LR, Benacerraf B, Puscheck EE. Imaging in Endometriosis and Adenomyosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017 Mar;60(1):27–37.
- Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23: 164–185.
- Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20:569–582.
- Bazot M, Cortez A, Darai E, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod.* 2001;16:2427–2433.
- Reinhold C, Tafazolli F, Wang L. Imaging features of adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 1998;4:337–349.
- Bromley B, Shipp TD, Benacerraf B. Adenomyosis: sonographic findings and diagnostic accuracy. *J Ultrasound Med.* 2000;19:529–534.
- Kepkep K, Tuncay YA, Goynumer G, et al. Transvaginal sonography in the diagnosis of adenomyosis: which findings are most accurate? *Ultrasound Gynecol Obstet.* 2007;30:341–345.
- Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;6:284–298.
- Meredith SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201:107.
- Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:471–479.
- Naftalin J, Hoo W, Pateman K, et al. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Hum Reprod.* 2012;27:3432–3439.
- Lazzeri L, Di Giovanni A, Exacoustos C, et al. Preoperative and post-operative clinical and transvaginal ultrasound findings of adenomyosis in patients with deep infiltrating endometriosis. *Reprod Sci.* 2014;21: 1027–1033.
- Di Donato N, Seracchioli R. How to evaluate adenomyosis in patients affected by endometriosis? *J Minim Invasive Surg.* 2014;2014: 507230.
- Naftalin J, Hoo W, Pateman K, et al. Is adenomyosis associated with menorrhagia? *Hum Reprod.* 2014;29:473–479.
- Bazot M, Darai E, Rouger J, et al. Limitations of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis, with histopathological correlation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20:605–611.
- Kunz G, Beil D, Huppert P, et al. Adenomyosis in endometriosis prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2005;20:2309–2316.
- Andreotti RF, Fleischer AC. The sonographic diagnosis of adenomyosis. *Ultrasound Q.* 2005; 21:167–170.
- Luciano DE, Exacoustos C, Albrecht L, et al. Three-dimensional ultrasound in diagnosis of adenomyosis: histologic correlation with ultrasound targeted biopsies of the uterus. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20:803–810.
- Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:655–681.
- Exacoustos C, Luciano D, Corbett B, et al. The uterine junctional zone: a 3-dimensional ultrasound study of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:248–255.
- Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C, et al. Adenomyosis by transvaginal ultrasonographic features in nulligravid women without endometriosis aged 18–30 years: correlation with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:730–736.

Artículo de Revisión

Condromatosis sinovial de articulación temporomandibular: reporte de un caso

Dr. Diego García-Tello

Dr. Arturo Besa

Servicio Radiología Máxilofacial

Departamento de Imágenes

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

Contacto: abesa@alemana.cl

Introducción

El objetivo de este reporte de caso es presentar la aparición de una patología que si bien es poco frecuente, en nuestra práctica profesional hemos notado un aumento en el número de pacientes que la presentan, por lo que creemos importante estar preparados para futuros casos similares.

The objective of this study is to present the case of pathology that although rare, in our professional practice we have noticed an increase in the number of cases, so we believe it is important to internalize its radiographic characteristics, in order to be prepared for similar cases in the future.

Presentación de caso

Paciente de 64 años de edad, género femenino, acude a realizarse un control de rutina. Se indica radiografía panorámica como examen radiográfico, en la cual se observan múltiples imágenes radiopacas de formas

irregulares, proyectadas en relación a cóndilo mandibular derecho. Al examen clínico, la paciente presenta sintomatología dolorosa y apertura mandibular reducida. Se solicita tomografía computada Cone Beam 3D, para una mejor visualización de la lesión.



Figura 1. Reconstrucción Panorex, donde se observan áreas radiopacas de aspecto circular en el espacio articular derecho.

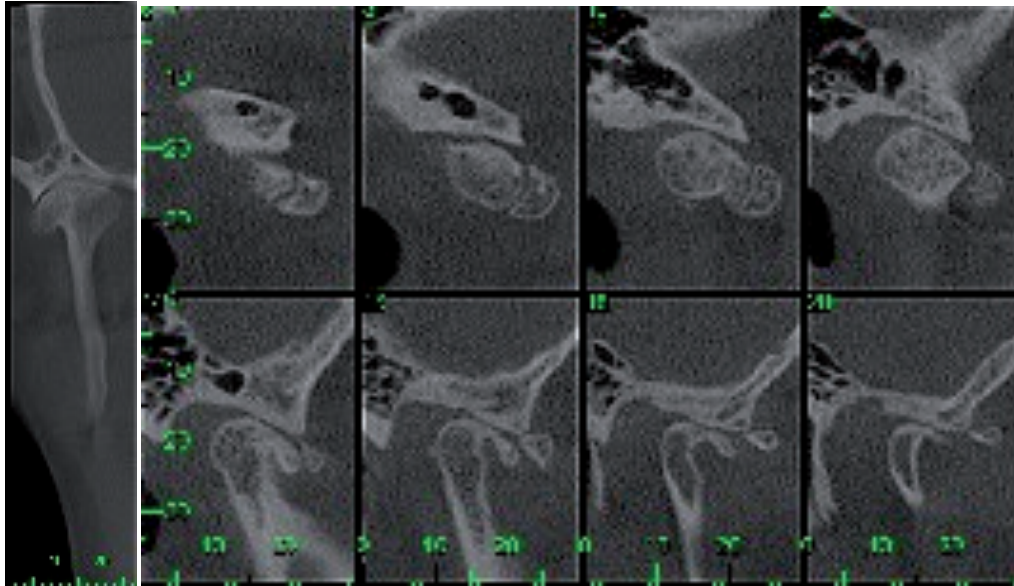


Figura 2. Cortes sagitales de Cone Beam 3D, donde se observan islotos óseos de formas irregulares ubicados hacia anterior en relación a la cabeza del cóndilo mandibular derecho.

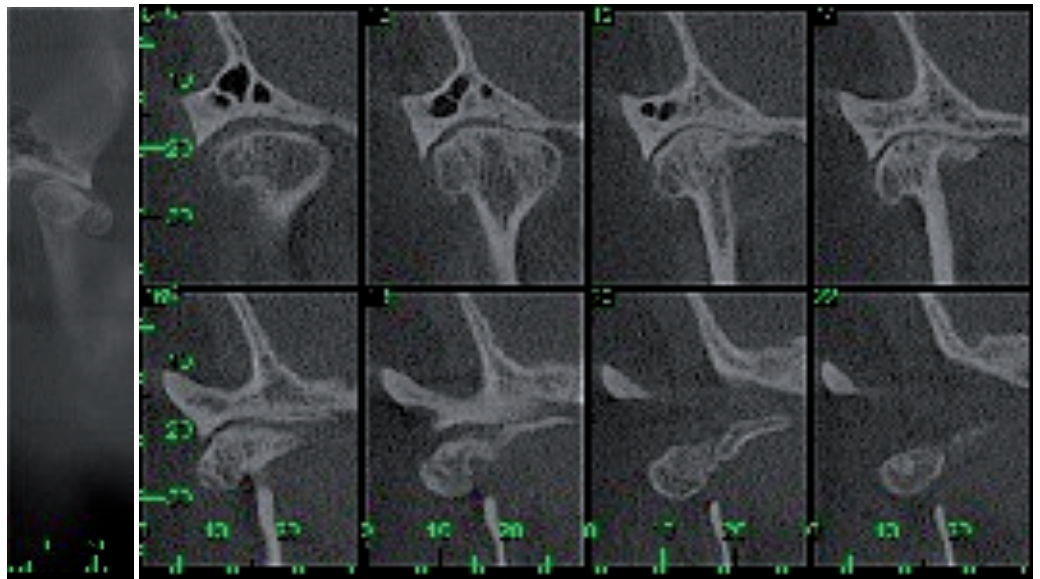


Figura 3. Cortes coronales de Cone Beam 3D, donde se observan islotos óseos de formas irregulares ubicados hacia anterior en relación a la cabeza del cóndilo mandibular derecho además de una exostosis en su polo lateral.

Discusión

La Condromatosis Sinovial es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como una proliferación nodular cartilaginosa y osteocartilaginosa benigna que surge de la sinovial articular, bursa o vainas de los tendones ⁽¹⁾. Aunque la presencia de esta alteración en la Articulación Temporomandibular (ATM) es baja, es la lesión neoplásica más común que afecta a esta estructura ^(1, 2). Su aparición se genera principalmente en articulaciones de huesos largos como la rodilla o el hombro. Su prevalencia en ATM es baja con menos de 300 casos reportados en la literatura ⁽³⁾. La presentación de la alteración está caracterizada por múltiples nódulos cartilaginosos formados en la membrana sinovial y

los síntomas clínicos más comunes son inflamación articular, dolor y disfunción de la ATM. El diagnóstico es realizado utilizando diversos exámenes radiológicos como la radiología convencional, la tomografía computada y la Resonancia Magnética, que pueden mostrar cuerpos nodulares en el espacio articular. Acorde al desarrollo de la tecnología Cone Beam 3D, éste ha sido el examen de elección en los últimos años, debido a su calidad de imagen y baja dosis de radiación para el paciente ⁽⁴⁾.

La edad promedio de presentación de esta alteración es de 47 años. La incidencia de la patología se presenta con un porcentaje mayor en el género femenino que

en el masculino (2.5:1). Los síntomas más comunes son dolor (90%), limitación de la apertura mandibular (68.4%), inflamación articular (67.1%), desviación mandibular en apertura (34.2%) y crépito (31.6%)⁽⁵⁾. La mayoría de los casos presentan uno o más de estos síntomas, pero con muy poca frecuencia, aparecen todos al mismo tiempo.

Las técnicas quirúrgicas para la resolución de la alteración, son más frecuentemente, la sinovectomía, con remoción de los cuerpos libres del espacio articular, acompañadas con alguna frecuencia de la remoción del disco articular y con menos frecuencia con condilectomía. La artroscopía también es una técnica utilizada en alrededor del 20% de los casos⁽⁶⁾.

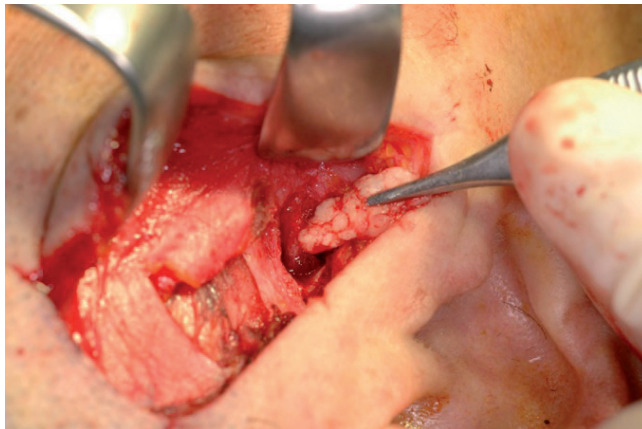


Figura 5. Remoción de cuerpo libre en espacio articular, sinovectomía.

Conclusiones

1.- La Condromatosis Sinovial de ATM, es una patología benigna y de escasa aparición.

2.- El dolor articular, la limitación de movimiento y la inflamación son los síntomas más comunes, que se presentan con mayor frecuencia en mujeres que en hombres.

3.- Es una condición benigna, crónica, y progresiva, que no tiene resolución espontánea. La presencia de múltiples cuerpos libres en el espacio articular de la ATM, interfiere con la función articular normal y requiere remoción quirúrgica.

4.- El diagnóstico es clínico y radiológico, donde las técnicas radiográficas convencionales, la tomografía computada y la resonancia magnética han sido las más utilizadas en el tiempo. Estos últimos años, el Cone Beam ha aparecido como una alternativa adecuada para el estudio de esta patología.

Referencias

1. Miller MV, King A, Mertens F. Synovial chondromatosis. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds). *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press, 2002, pp 246.
2. Heffez LB. Imaging of internal derangements and synovial chondromatosis of the temporomandibular joint. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 149–162.
3. O'Connell JX. Pathology of the synovium. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 773–779.
4. Liu X, Huang Z, Zhu W, et al. Clinical and Imaging Findings of Temporomandibular Joint Synovial Chondromatosis: An Analysis of 10 Cases and Literature Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016; Volume 74, Issue 11, 2159 – 2168.
5. Ardekian L, Faquin W, Troulis MJ, et al. Synovial chondromatosis of the temporomandibular joint: report and analysis of eleven cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 941–947.
6. Guarda-Nardini L, Piccotti F, Ferronato G, et al. Synovial chondromatosis of the temporomandibular joint: a case description with systematic literature review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010; 39: 745–755.

Artículo de Revisión

Comité de ética asistencial y servicio de consultoría ético-clínica en Clínica Alemana

Dra. Karen Goset

Comité de Ética

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

Contacto: kgoset@alemana.cl

Resumen

En las últimas décadas, el gran desarrollo tecnológico ha abierto nuevos horizontes a la medicina. Paralelamente, los cambios socioculturales han modificado la relación clínica, tradicionalmente paternalista, a deliberativa. Actualmente, la participación del paciente y su familia en las decisiones sanitarias es la regla. En Chile, el año 2013 entra en vigencia la ley de derechos y deberes de los pacientes cuyo objetivo es, justamente, proteger la autonomía de los pacientes. Esta ley contempla la necesidad de contar con comités de ética asistencial.

Revisaremos a continuación la actividad del Comité de Ética Asistencial (CEA) de Clínica Alemana de Santiago (CAS), desde su creación en el año 1999 a la fecha, y del servicio de consultoría ético-clínico desde su implementación en el año 2008.

En el periodo señalado se han presentado 58 casos al CEA y se han realizado 415 consultorías. Los problemas éticos principales son recurrentes, limitación del esfuerzo terapéutico, proporcionalidad, autonomía y subrogación.

El CEA y el servicio de consultoría son actividades complementarias que buscan mejorar la calidad de atención de nuestros pacientes. Esta revisión tiene por objeto difundir

esta actividad entre los profesionales de esta institución y estimularlos a solicitar el servicio de consultoría ético-clínica para sus pacientes o a acercarse al CEA frente a dilemas éticos, que sabemos, son cotidianos al lado de la cama del enfermo.

Durante los últimos 30 años ha habido un desarrollo vertiginoso de la tecnología y por ende de las herramientas disponibles en medicina. Paralelamente, aunque de manera mucho más lenta, ha habido un cambio ideológico profundo de la sociedad. Hoy vivimos en una sociedad pluralista en la que el valor de la autonomía es preponderante. Como médicos estamos acostumbrados a pensar en la autonomía física, la capacidad de desplazarse, de alimentarse, de ventilar; desde el punto de vista ético nos referimos a la capacidad de tomar decisiones con respecto a su vida y por ende en relación a los tratamientos médicos a recibir. Durante siglos la relación médico paciente fue de tipo paternalista, era el médico quien decidía por el paciente unilateralmente, más en base a sus valores que a los del paciente. Hoy en día ni siquiera hablamos de relación médico-paciente si no que de relación clínica, ya que con el incremento de tecnología hay un aumento en el número de especialistas que intervienen. Se trata de una relación entre el paciente, su familia y un equipo de salud multidisciplinario. El modelo de relación clínica, teóricamente más aceptado

actualmente, es el dialógico o deliberativo. Para llevar a cabo este modelo hemos de respetar las reglas del diálogo, a saber: respetar al otro como interlocutor válido y manejar información veraz y suficiente. En un verdadero diálogo ambos agentes aceptan el principio del mejor argumento y están dispuestos, a priori, a cambiar de opinión.

Este cambio no ha sido fácil para ninguna de las partes. Es así como en 2013, después de 11 años de tramitación, entra en vigencia en nuestro país la Ley N° 20.584 "Ley de derechos y deberes de los pacientes". Entre sus propósitos está, fundamentalmente, el defender la autonomía de los pacientes. Los artículos 8 al 32, de un total de 39 artículos, se refieren a autonomía e información.

La ley establece también la necesidad de contar con comités de ética asistencial. Los define como "órganos colegiados de carácter consultivo e interdisciplinario, creados para analizar y asesorar sobre conflictos éticos que se susciten, como consecuencia de la atención de salud, para contribuir

a mejorar la calidad de la atención y proteger los derechos de las personas en relación con ella."

En Clínica Alemana de Santiago (CAS) el comité de ética asistencial (CEA) fue creado el año 1999, como apoyo a las decisiones médicas más que como resguardo de la autonomía de los pacientes, como lo plantea hoy la ley.

El CEA de CAS se ha mantenido desde entonces sesionando mensualmente. A la fecha se han presentado y analizado 58 casos, 3,4 casos promedio por año (Gráfico 1), lo que coincide con lo reportado por otros comités nacionales e internacionales. Los problemas éticos más frecuentes son la limitación del esfuerzo terapéutico, el respeto a la autonomía, la proporcionalidad y la subrogación (Gráfico 2). Los servicios donde se originaron las consultas al CEA han sido ginecología y obstetricia, pediatría, neurología, medicina, Unidad de Paciente Crítico (UCI) y oncología (Gráfico 3).

Gráfico 1. Casos presentados al CEA CAS

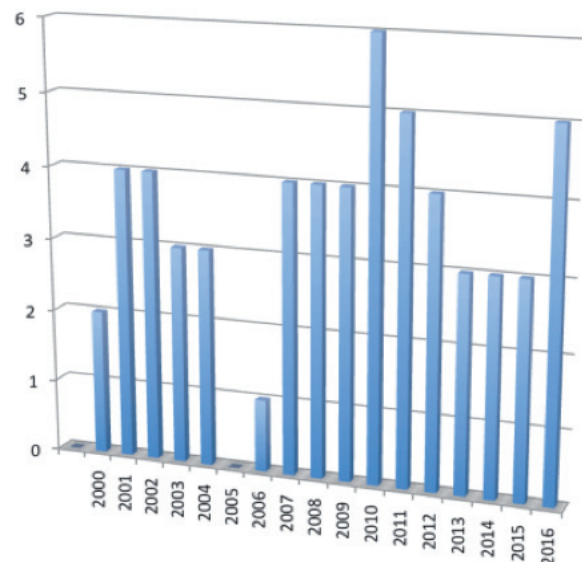


Gráfico 2. Problema ético principal

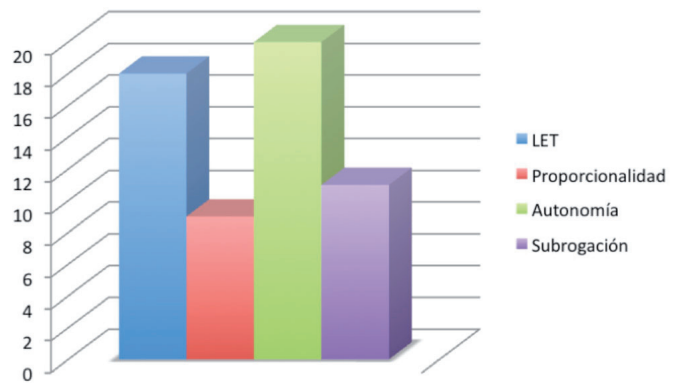
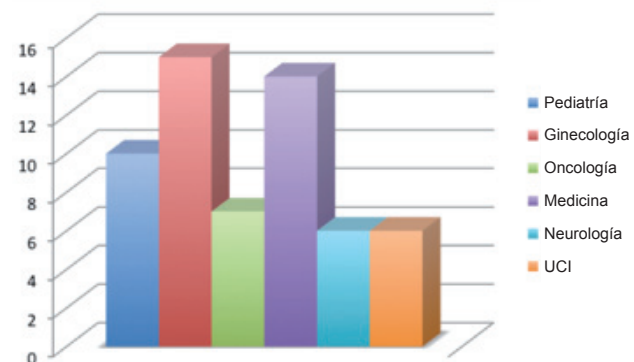


Gráfico 3. Servicio derivador



Los CEA cumplen además con las funciones de educación y promoción de conductas éticas en la institución y la comunidad, así como el desarrollo de políticas institucionales acordadas. El CEA CAS ha asesorado a la Dirección Médica y jefaturas de departamentos, y ha estudiado algunos temas generales que han sido planteados como sugerencias normativas.

No se trata de actuar como guardianes morales, ni se intenta poner límites. Se trata de promover la reflexión, el respeto y el pluralismo. La gran fortaleza de los CEA es su carácter multidisciplinario y su capacidad de deliberar considerando las distintas miradas de sus integrantes.

La ley 20.584 describe la composición de estos Comités. Actualmente, el CEA está integrado por un psiquiatra, un neonatólogo, un pediatra, dos nefrólogos, un oncólogo radioterapeuta, un geriatra, dos enfermeras, un abogado, un miembro de la comunidad y una fonoaudióloga; 6 hombres y 6 mujeres.

La debilidad es la lejanía con los clínicos, con los usuarios y, por lo tanto, su difícil acceso. En todo el mundo los CEA reciben un número muy bajo de consultas de casos y se formulan preguntas informales o de pasillo a los miembros del comité sobre conflictos éticos cotidianos. Estas consultas informales son contestadas de igual modo, sin un análisis sistemático, sin deliberación y sin reporte en la ficha clínica.

¿Razones para el bajo número de consultas a los CEA?

Esto ha llevado al desarrollo de la consultoría ético-clínica. En el año 2000 el 81% de los hospitales de Estados Unidos contaban con un servicio de consultoría ético-clínica. La *American Society for Bioethics and Humanities* (ASBH) publicó ese año su primera guía sobre las competencias necesarias de los consultores en ética clínica, con una 2ª edición en 2011.

La ASBH define la consultoría ética como un servicio, prestado por una o un grupo de personas, en respuesta a las inquietudes del paciente, su familia, subrogante o de alguno de los miembros del equipo de salud frente a incertezas o a un conflicto de valores en torno a una decisión concerniente a su manejo de salud. El objetivo de la consultoría es mejorar la calidad de la atención en salud identificando, analizando y resolviendo los problemas éticos asociados. La consultoría ética, como cualquier otra interconsulta, responde a un problema específico. La consultoría ética debe quedar registrada en la ficha clínica,

ser conocida y estar disponible para todo el equipo tratante. Muchas veces el consultor actúa adicionalmente como un mediador o facilitador entre las distintas partes involucradas en un conflicto para decidir.

En CAS el servicio de consultoría ética entra en funcionamiento en el año 2008. Inicialmente fue solo para pacientes de la UCI, pero luego se extendió a todos los pacientes hospitalizados. En la UCI la pregunta más recurrente es ¿qué tan agresivos deben ser los cuidados médicos aplicados en situaciones del final de la vida? Decidir no instalar o retirar tratamientos implica muchas veces dificultades éticas y emocionales para todos los implicados. Para responder a este tipo de preguntas debemos conocer los hechos y deliberar sobre los valores y las acciones que de ellos se desprenden. Una buena forma de sistematizar el análisis es utilizar el método de Jonsen, conocido como "four boxes". Se trata de agrupar los hechos en 4 grupos. El cuadro clínico, las preferencias del paciente, la calidad de vida y el contexto. Para tener esta información debemos contar con acceso a la ficha clínica del paciente y tener la preparación para comprender ese lenguaje. Debemos conocer la opinión del equipo tratante junto a la de los familiares y del paciente.

La consultoría, al ser realizada por uno o dos consultores, tiene la flexibilidad para organizar reuniones rápidamente con los médicos, el paciente y sus familiares. Va directamente a la cama del enfermo y esta es una ventaja con respecto al comité de ética asistencial. Su rapidez, eficacia y cercanía, sin por ello dejar de ser formal. Se habla de llevar la bioética a la cama del enfermo. Es esta cercanía con los médicos y otros profesionales tratantes, la que propicia otras de sus funciones que son la educativa y la de apoyo.

La consultoría ético-clínica también puede evitar desencuentros entre profesionales y familiares, actuando como mediador entre ellos y, de esta manera, contribuye indirectamente a disminuir la judicialización de la medicina.

Clínica Alemana tiene un sistema formal de consultoría ético-clínica desde 2008, siendo hasta ahora el único en el país. Hasta la fecha se han realizado en CAS 415 consultorías, aproximadamente 40 casos consultados por año. Los diagnósticos más frecuentes fueron neurológicos, oncológicos, cardiopulmonares y perinatales (Gráfico 4). Los problemas más frecuentes fueron limitación del esfuerzo terapéutico, proporcionalidad, dignidad, autonomía, subrogación y anticipación de conductas (Gráfico 5). Es importan-

Gráfico 4. Grupos diagnósticos

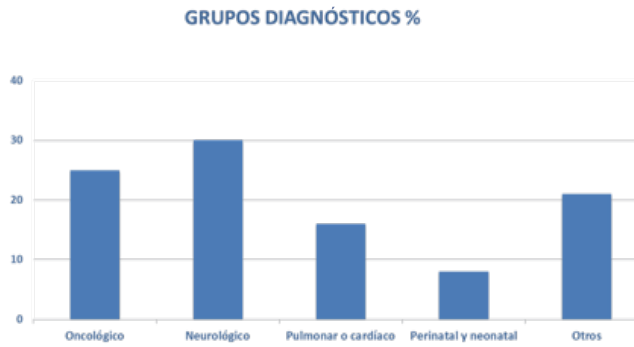
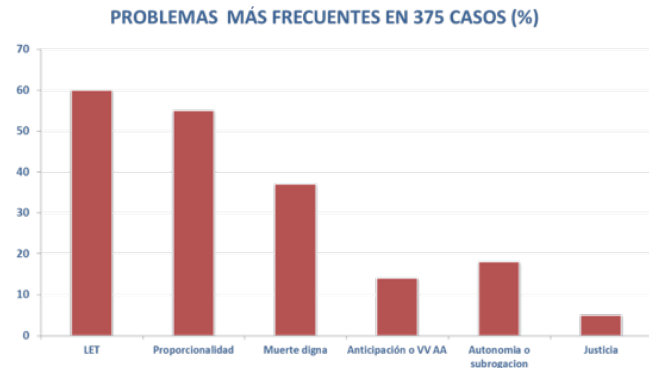


Gráfico 5. Problemas más frecuentes



te destacar que en el 78% de los casos la consultoría incluyó reunión y consejo a los familiares.

La actividad de la consultoría ético-clínica es complementaria a la de los CEA y permite aumentar su cobertura. En la experiencia CAS aumentó 10 veces el número de casos anuales analizados, ha contribuido a la formación en temas éticos de los distintos profesionales del equipo de salud, y mejora la calidad de atención al paciente y sus familiares, asegurando el respeto de sus valores y de su autonomía.

Durante los próximos meses se implementará en la ficha clínica electrónica una opción de interconsulta de bioética en la misma pestaña de las otras interconsultas. Esto pretende facilitar el acceso a la consultoría ético-clínica a todos los médicos staff de CAS. La consultoría ético-clínica no tiene costo para el paciente y existe un rol de turno, con 3 interconsultores, quienes son miembros del CEA con formación formal en bioética, y que aseguran este servicio de llamada de lunes a viernes.

Actualmente los consultores ético-clínicos en CAS son los doctores: Juan Pablo Beca, Alejandro Koppmann y Karen Goset.

Referencias

1. Ley N° 20.584, *Derechos y Deberes de los Pacientes en Salud*, Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1039348&buscar=20584>
2. Bravo M. *Comités de ética asistenciales*. En : Beca JP y Astete C (Editores). *Bioética Clínica*. Santiago, Ed. Mediterráneo, 2012 : pp 244-252.
3. Beca JP. *Los consultores ético clínicos*. En Beca JP, Astete C. *Bioética Clínica*. Santiago, Chile. Editorial Mediterráneo 2012, 253- 263.
4. Tarzian AJ, *ASBH Core Competencies Update Task Force*. *Health care ethics consultation: an update on core competencies and emerging standards from the American Society for Bioethics and Humanities core competencies update task force*. *Am J Bioeth*. 2013;13(2):3-13.
5. Shuman AG, Montas SM, Barnosky AR. *Clinical ethics consultation in oncology*. *Journal of Clinical Practice*, 2013 Vol 9. Issue 5, 240-246.
6. Tapper EB. *Consults for conflict: the history of ethics consultation*. *Proc (Bayl Univ Med Cen)* 2013;26 (4): 417-422.
7. Romano ME, Wahlander SB, Lang BH, et al. *Mandatory ethics consultation policy*. *Mayo Clin Proc*. 2009 Jul;84(7):581-585.

Farmacología de los adultos mayores

QF David Llantén G.

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

Contacto: dllanten@alemana.cl

Introducción

En las últimas décadas, Chile ha sufrido un proceso de envejecimiento demográfico acelerado y sin precedentes históricos. Según el Censo del año 2002 la cantidad de personas mayores a 65 años era de 1.717.470, correspondiente al 11,4% de la población total. Para el año 2007 las proyecciones eran de 2.007.691, lo que representaba el 12,1%, y se estimaba que en el año 2010 habría 2.213.436 personas mayores, lo que significaba un 13% del total de la población, y en 2025 más de 5 millones de adultos mayores, representando cerca del 20% de la población; cifra que para el año 2050 será cercana a un 28%⁽¹⁾. Dicho aumento se ve en parte explicado por el aumento de la esperanza de vida de los chilenos, que a mediados del siglo XX era de 56,7 años en las mujeres y de 52,9 en los hombres y hoy en día, según la Organización Mundial de Salud es de 83 años en las mujeres y 79 en los hombres⁽²⁾.

Este cambio demográfico representa un desafío en múltiples áreas, especialmente en el área de la salud, donde cada día vemos pacientes adultos mayores (AM), que normalmente presentan pluripatologías, que toman diariamente gran cantidad de medicamentos no siempre prescritos por un mismo médico y que en ocasiones también se automedican.

Los AM son un importante consumidor de recursos sanitarios y específicamente de medicamentos, ya sea

por sus múltiples patologías o por automedicación. En Estados Unidos los adultos mayores representan el 13% de la población, pero reciben el 34% de las prescripciones y consumen el 40% de los medicamentos OTC (de las siglas en inglés *over-the counter*, medicamentos sin receta médica)⁽³⁾. En Chile, la Encuesta Nacional de Salud del año 2010 revela que los mayores de 65 años consumen en promedio 4,17 medicamentos al día, en donde los hombres consumen en promedio 3,94 y las mujeres 4,32 medicamentos⁽⁴⁾. Este escenario es similar a los resultados obtenidos por Rojas y cols⁽⁵⁾ en una actividad de promoción de geriatría, realizada en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, en donde el promedio de medicamento fue de 3,94. Un dato interesante de este estudio es que el 32,3% de los encuestados recibía 5 o más medicamentos, lo cual para algunos autores es considerado polifarmacia, y un 17,4% de los participantes reconocía automedicarse.

Hoy en día existe una preocupación por establecer esquemas terapéuticos en los AM con la menor cantidad de medicamentos posibles pero altamente efectivos, favoreciendo la adherencia, minimizando los posibles efectos adversos y evitando esquemas de administración complejos. Dicho equilibrio se puede lograr conociendo los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, así como las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que ocurren con la edad. Debido a que los mayores son un grupo de pacientes muy diversos en su fisiología y morbilidades,

las respuestas a los tratamientos serán menos predecibles que en los adultos jóvenes.

El conocimiento de los parámetros farmacocinéticos y de sus variaciones en los AM van a afectar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos, lo que va a determinar diferencias importantes en las vías de administración, concentraciones plasmáticas y tisulares, tiempo en que se alcancen las concentraciones máximas y cantidad de medicamento eliminado o acumulado según sea el caso ^(6,7).

Los procesos farmacocinéticos se dividen en:

1. Absorción

Es el paso del fármaco desde el lugar de liberación hasta el torrente sanguíneo, lo que va a depender tanto de características propias del medicamento como la solubilidad, coeficiente de reparto, peso molecular, pKa., como de la vía de administración, lugar y superficie de absorción, flujo sanguíneo, tiempo de contacto y pH del lugar de absorción, entre otros.

En los AM se observan cambios sutiles en el tracto gastrointestinal. Se sugiere que la secreción de ácido gástrico disminuye con el envejecimiento, además el vaciamiento gástrico se ve ligeramente retrasado. Por otro lado, el envejecimiento se asocia con una disminución en el flujo sanguíneo esplácnico y una menor superficie del intestino ⁽⁷⁾. Todos estos cambios podrían afectar potencialmente la absorción del fármaco, nutrientes, minerales, disminuyendo su biodisponibilidad y la velocidad de absorción de los fármacos administrados por vía oral ⁽⁶⁾.

En el AM existe atrofia de la epidermis y la dermis, lo que trae como consecuencia una reducción en la función de barrera de la piel. Producto de esto, la tasa de absorción transdérmica de los fármacos va a estar disminuida debido a la reducción de la perfusión sanguínea tisular. Esto también es válido para la absorción del tejido subcutáneo y muscular ⁽⁹⁾.

2. Distribución

Una vez absorbido el medicamento, este deber ser distribuido a través del organismo para llegar a sus dianas terapéuticas y ejercer su efecto. A medida que pasan los años, la composición corporal cambia. Es así que la grasa corporal aumenta entre un 20 - 40% y el agua corporal y la masa muscular disminuyen en un 10-15% ⁽⁹⁾, lo que provoca que los fármacos lipofílicos, como es el caso de las

benzodiazepinas, aumenten su volumen de distribución y como consecuencia su tiempo de vida media. Lo contrario ocurre con los fármacos hidrofílicos, en que su volumen de distribución disminuye y sus concentraciones aumentan en el plasma sanguíneo, como es el caso del litio, en donde los pacientes mayores requieren cerca un 30% menos de la dosis que los adultos jóvenes para lograr niveles terapéuticos ⁽¹⁰⁾.

Las proteínas plasmáticas son las encargadas de la distribución de los medicamentos, debido a que parte del medicamento presente en la sangre está unido a dichas proteínas y parte se encuentra en forma libre. Ambas fracciones se encuentran en un equilibrio dinámico, pero solamente la fracción libre es capaz de abandonar el torrente sanguíneo, atravesar membranas biológicas y ejercer su efecto farmacológico ⁽⁶⁾. Una de las proteínas más importantes es la albúmina, que está disminuida aproximadamente en un 20% en los ancianos, en comparación con la edad juvenil, lo que va a tener como consecuencia que haya mayor fracción de fármacos ácido libre. En el caso de la glicoproteína α , esta tiende a aumentar con la edad, por lo tanto habrá disponible una menor fracción libre de fármacos alcalinos ^(8,11).

Otro cambio fisiológico que ocurre con la edad es la alteración en el flujo sanguíneo, encargado de la llegada de los medicamentos a los distintos órganos. El porcentaje que llega al sistema nervioso central es más alto en los AM, lo que explica parcialmente la mayor toxicidad de los fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica ⁽⁶⁾.

3. Metabolismo

Son los procesos que engloban las biotransformaciones de los medicamentos que conducen a la conversión química o a la transformación de los fármacos en compuestos polares más fáciles de eliminar, a través de reacciones de fase I dependientes del citocromo P450 (CYP) y/o fase II, tales como glucuronidación, acetilación o sulfatación. El metabolismo de fármacos se realiza principalmente en el hígado ⁽¹²⁾. El efecto de la edad en el metabolismo de los fármacos es un tema polémico, ya que en la vejez se produce una disminución del tamaño del hígado entre 25 - 35%, el retículo endoplasmático disminuye, aumenta el espacio extracelular hepático, el flujo sanguíneo hepático disminuye en alrededor del 40%, lo que trae como consecuencia una disminución del metabolismo de los fármacos, pero sin relevancia clínica. Esto podría evidenciarse en que las pruebas clínicas rutinarias de la función hepática no cambian significativamente con el avance de la edad ⁽⁸⁾.

4. Excreción

Con los años, la masa renal disminuye aproximadamente en un 25 - 30%, además el flujo sanguíneo renal disminuye alrededor del 1% al año después de los 40 años y se estima que la tasa de filtración glomerular se reducirá entre 0,75 y 1,05 ml/min por año. La relevancia clínica va a depender del porcentaje del fármaco que es eliminado por esta vía y su margen terapéutico. En el caso de medicamentos como el litio, digoxina o aminoglucósidos que se eliminan en un alto porcentaje por vía renal y tienen un estrecho margen terapéutico, pueden provocar efectos adversos debido a su acumulación⁽⁶⁾. Esto hace que la monitorización de este tipo de fármacos sea de gran importancia en estos pacientes.

Además de los cambios farmacocinéticos, existen cambios farmacodinámicos, que incluyen alteraciones en el número de receptores y afinidad, transducción de señales y mecanismos homeostáticos. Aunque el resultado final suele ser un aumento de la sensibilidad a los efectos de un fármaco en particular, también se produce una disminución en la capacidad de respuesta a los fármacos. Las alteraciones farmacodinámicas en las personas mayores aumentan la complejidad de la dosificación apropiada, y requieren un monitoreo de la respuesta clínica⁽¹³⁾.

Discusión

La prescripción de un medicamento en AM puede ser todo un desafío, aún conociendo las variables anteriormente descritas. Es por esto que existen herramientas que ayudan a los clínicos a tomar decisiones, evitando medicamentos potencialmente inapropiados como son los Criterios de Beers⁽¹⁴⁾ impulsados por la Sociedad Americana de Geriátría, que separan por patología y grupos terapéuticos los medicamentos que deben evitarse en el AM. También están los criterios STOPP/START (*Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions / Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*)⁽¹⁵⁾ promovidos por la Sociedad de Medicina Geriátrica de la Unión Europea, y los Criterios Australianos, los que consisten en una lista de 73 medicamentos que deben evitarse en el AM por su desfavorable perfil de riesgo/beneficio y/o por su efectividad no probada en este grupo etario. Existen además los criterios IPET (*Improving prescribing in the elderly tool*); MAI (Medication Appropriateness Index); la lista PRISCUS; además de otras herramientas que miden la carga colinérgica de los medicamentos como es el ACB (*Anticholinergic Cognitive Burden*) o el Gerontonet⁽¹⁶⁾.

No menos importante es tener en cuenta todos aquellos factores que pueden predisponer al incumplimiento de la terapia farmacológica en el adulto mayor⁽¹⁷⁾ como son la edad muy avanzada, el vivir solo, bajo nivel de escolaridad, demencia, confusión en nombre de medicamentos, esquemas muy complejos, aparición de reacciones adversas a medicamentos, tamaño, color y sabor de los medicamentos, características del envase, déficit sensorial o polifarmacia. Este último punto estudiado en extenso, en donde los trabajos muestran que la adherencia disminuye abruptamente con el aumento del número de dosis por día, con un promedio de adherencia del 80% en pacientes que toman regímenes de una vez al día, en comparación al promedio de adherencia de un 50% en aquellos que toman regímenes de 4 veces al día⁽¹⁸⁾.

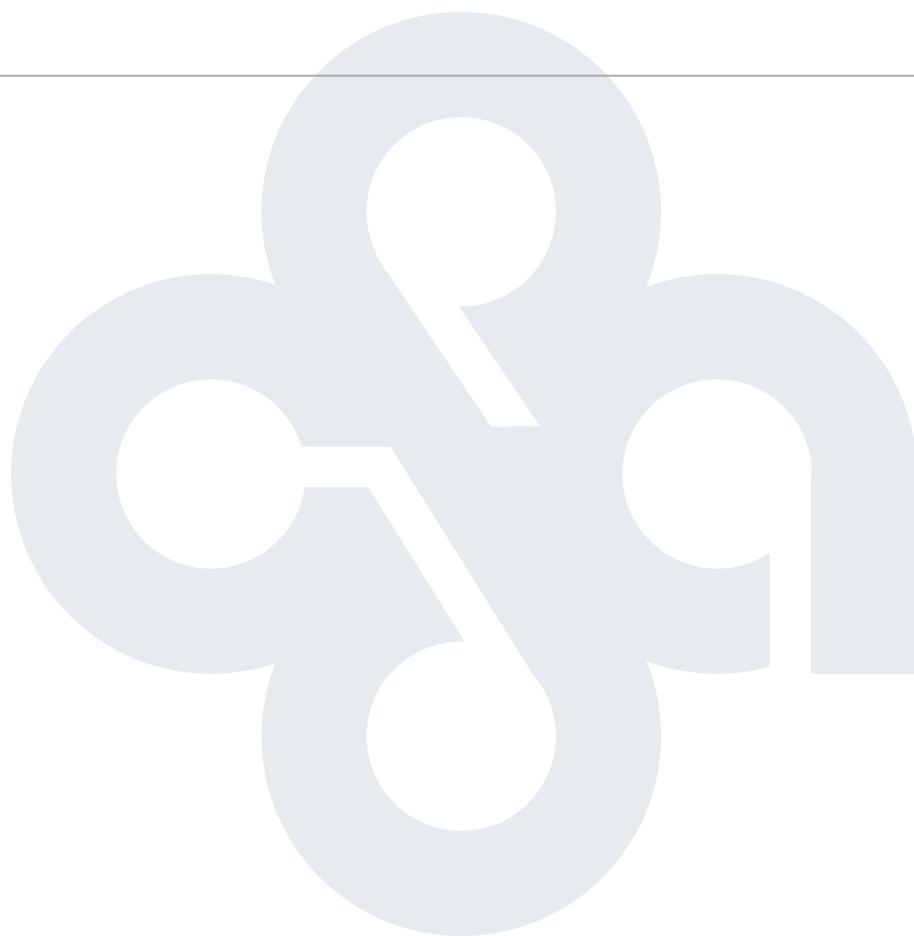
Conclusión

El conocimiento de los cambios fisiológicos propios del envejecimiento y como estos pueden afectar a los medicamentos favorece una prescripción apropiada de medicamentos para las personas mayores, la cual debiese estar basada en evidencia científica, donde los medicamentos sean bien tolerados en la mayoría de los pacientes, con bajo riesgo de efectos adversos y que sean costo-efectivos. Además, considerando la expectativa de vida, debieran evitarse terapias preventivas en aquellos casos en que existe pobre pronóstico de sobrevida y promoviendo el uso de fármacos con relaciones riesgo/beneficio favorable.

Referencias

1. Forttes P. *Las personas mayores en Chile: situación, avances y desafíos del envejecimiento y la vejez*. 1ª ed. Santiago, Chile: Maval; 2009.
2. World Health Organization. *World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/ Acceso: 22 de abril de 2017.
3. Stratton MA, Salinas RC. *Medication management in the elderly*. J Okla State Med Assoc. 2003; 96:116-122
4. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. *Encuesta Nacional de Salud ENS 2009-2010*. <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7b-c28b64dfe040010165012d23.pdf>. Acceso: 22 de abril de 2017.
5. Rojas M, Ruiz I, Carrasco VH, et al. *Caracterización de pacientes y de uso de medicamentos en un grupo de adultos mayores asistentes a una actividad promocional de geriatría*. Rev Hosp Clín Univ Chile. 2008; 19: 318 - 23.
6. Alamo C, Cabezón L, García P, et al. *Dolor oncológico en el anciano*. 3ª ed. Madrid; Sociedad Española de Geriátría y Gerontología; 2016.
7. Arriagada L, Jirón M, Ruiz I. *Uso de medicamentos en el adulto mayor*. Rev Hosp Clín Univ Chile. 2008; 19: 309 - 17.
8. Shi S, Mörike K, Klotz U. *The clinical implications of ageing for rational drug therapy*. Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64:183-199.
9. Turnheim K. *When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly*. Experimental Gerontology. 2003; 38: 843-853.

10. Sproule B, Hardy B, Shulman K. Differential Pharmacokinetics of Lithium in Elderly Patients. *Drugs & Aging*. 2000; 16(3), 165–177.
11. Butler J, Begg E. Free drug metabolic clearance in elderly people. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47:297–321.
12. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*. 2009; 41(2): 67–76
13. Hutchison L, O'Brien C. Changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly patient. *Journal of pharmacy practice*. 2007; 20:4–12.
14. Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *American Geriatrics Society*. 2015; 63:2228-2246.
15. Delgado E, Muñoz M. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009; 44(5): 273–279.
16. Kaufmann C, Hersberger K. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 70(1): 1-11.
17. Fonda D. Problems associated with prescribed drug use in the elderly. *Aust J Hosp Pharm*. 1991; 21(2):127-130.
18. Steinman M, Hanlon J. Managing Medications in Clinically Complex Elders. *JAMA*. 2010; 304(14): 1592-1601.



Farmacovigilancia - Reporte de caso

Miopatía por corticoides en pacientes con encefalitis

QF. David Llantén G.

QF Clínico Unidad Paciente Crítico
Comité de Reacción Adversa a Medicamento (RAM)
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: dllanten@alemana.cl

Paciente PRFF de sexo masculino, 65 años de edad, 74 kg y 183 cms. de estatura, con antecedentes de:

- Diabetes mellitus tipo II (sitagliptina/metformina)
- Hipertensión arterial
- Arritmia completa por fibrilación auricular (bisoprolol, apixaban, cloruro de potasio)
- Cáncer laríngeo (tratado con radioterapia, 28 sesiones)

Ingresa al Servicio de Urgencia el 20 de junio por crisis convulsiva, inestabilidad de la marcha y alucinaciones visuales, con hipótesis diagnóstica de encefalitis autoinmune. Se inicia **metilprednisolona 1 gr IV por 5 días**. Se realiza una tomografía por emisión de positrones – tomografía computada (PET-CT) que mostró un aneurisma de aorta abdominal. Al completar los 5 días de metilprednisolona, se inicia **prednisona 60 mg/día por dos semanas manteniendo terapia por 3 meses con reducción gradual de dosis**. El 9 de julio se instala una endoprótesis en la aorta abdominal sin incidente. Es dado de alta el día 12 del mismo mes.

Reingresa al Servicio de Urgencia el 16 de julio por compromiso de conciencia y vómitos. Se hospitaliza por recaída de encefalitis e inicia terapia con inmunoglobulina intravenosa 0,4 gr/kg/día por 5 días manteniendo la terapia con **prednisona 40 mg/día**.

El 21 de julio se suspende **prednisona 40 mg/día y se inicia nuevamente metilprednisolona 1 gr IV por 5 días**. Tras

completar 5 días de metilprednisolona, se **inicia prednisona 60 mg/día** y azatioprina 50 mg/día.

Tras 13 días de hospitalización, el 29/07 ingresa a la UCI por *shock* séptico de foco abdominal por obstrucción intestinal por bridas y neumonía multifocal aspirativa. Se realiza resolución quirúrgica de bridas con buena evolución clínica, que hace que el 4 de agosto se extube y luego de tres días egrese de la UCI con terapia inmunosupresora de **prednisona 60 mg/día** y azatioprina 50 mg/día. Tres días después, inicia dolor en zona de ligamento aquiliano izquierdo sin un punto específico que gatille dolor, el cual se acentúa al caminar asistido por kinesiología.

Se realiza ecografía que muestra una tendinopatía y signos de rotura aquiliana de alto grado, que recibe manejo ortopédico (bota en equino y marcha con andador) y control en ambulatorio. Es dado de alta el 18 de agosto con **prednisona 60 mg/día** y azatioprina 50 mg/día.

Después de 10 días de alta, inicia un cuadro de vértigo, náuseas y alucinaciones visuales, por lo que se debe rehospitalizar por recaída de encefalitis autoinmune, recibiendo tratamiento con **metilprednisolona 1 gr IV por 5 días**.

Durante su hospitalización continúa en tratamiento ortopédico. Ante la sospecha de rotura del tendón de Aquiles izquierdo, se realiza una ecografía que lo confirma. Se

continúa con tratamiento ortopédico y eventual tratamiento quirúrgico si las secuelas funcionales lo ameritan.

El día 17 de septiembre el paciente presenta una importante debilidad muscular que se interpreta como **miopatía por corticoides**, la cual es sometida a evaluaciones de causalidad según OMS-UMC (Tabla 1) y algoritmo de Naranjo (Tabla 2).

Tabla 1. Evaluaciones de causalidad según OMS-UMC

Causalidad	Prednisona	Metilprednisolona
Cierta		
Probable	X	X
Posible		
Improbable		
Condicional		
Inclasificable		
No evaluable		

El 21/09 sin sintomatología neurológica y debido a la mala respuesta previa a corticoides y azatioprina se planteó inicio de ciclofosfamida, pero se descarta y se aumenta azatioprina a 100 mg/día.

Paciente completa 4 semanas desde la última recidiva sintomática y no evidencia sintomatología de amenaza de una nueva recidiva, lo que sugiere efectividad de la terapia inmunosupresora con azatioprina. Es dado de alta a fines de septiembre.

Efectos músculo-esqueléticos provocados por corticoides

- Osteoporosis inducida por corticoides es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria correspondiendo al 25% de los casos, con una incidencia mayor al 50% en pacientes tratados por más de 6 meses.
- Osteonecrosis ocurre en un 5 a 25% de los pacientes que utilizan terapias crónicas con corticoides. Habitualmente no aparece antes de 6 meses de terapia.
- Miopatía es una complicación que puede ocurrir con cualquier preparado de corticoides. Riesgo incrementado en pacientes ancianos, con cáncer y

con balance nitrogenado negativo antes del inicio de la terapia.

El mecanismo exacto es desconocido, aunque se ha relacionado con una disminución de la síntesis proteica, el aumento de la degradación proteica, las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono o mitocondriales y electrolíticas o la disminución de la excitabilidad del sarcolema.

Tabla 2. Algoritmo de Naranjo

Preguntas	SI	NO	NS	PD	MPD
1. ¿Existen evidencias previas o concluyentes sobre la reacción?	+1	0	0	1	1
2. ¿La RAM apareció después de administrar el medicamento sospechoso?	+2	-1	0	2	2
3. ¿La RAM mejoró al suspender el medicamento o al administrar un antagonista específico?	+1	0	0	0	0
4. ¿La RAM reapareció al re administrar el medicamento?	+2	-1	0	0	0
5. ¿Existen causas alternativas, diferentes del medicamento, que puedan explicar la RAM?	-1	+2	0	2	2
6. ¿Se presentó la RAM después de administrar un placebo?	-1	+1	0	0	0
7. ¿Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	0	0
8. ¿La RAM fue más intensa al aumentar la dosis o menos intensa al disminuir la dosis?	+1	0	0	0	0
9. ¿El paciente ha tenido reacciones similares al medicamento sospechoso o a medicamentos similares?	+1	0	0	1	1
10. ¿Se confirmó la RAM mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	1	1
Puntaje Total				7	7

PD, prednisona; MPD, metilprednisona. Puntuación: probada: ≥ 9 puntos, probable: 5-8 puntos, posible: 1-4 puntos, dudosa: 0 puntos.

Las manifestaciones clínicas son debilidad progresiva de la musculatura proximal, sobre todo de miembros inferiores, que se afectan antes y de forma más grave que los miembros superiores. La miopatía interfiere en las actividades de la vida diaria del paciente, el cual refiere típicamente dificultad para levantarse de la silla o para subir escaleras. Puede aparecer leve rigidez y limitación de la movilidad en las

manos, así como mialgias. Habitualmente no se afectan la musculatura facial ni los esfínteres.

A mayores dosis, es mayor el riesgo y más rápido el inicio de los síntomas. Dosis mayores a 40 mg/día inducen debilidad muscular importante. Con dosis <10 mg/día es inusual.

- Tendinopatías: varían desde proceso inflamatorio leve hasta la ruptura. Son poco frecuentes y más infrecuentes las rupturas bilaterales.

En relación con la dosis; la dosis media relacionada con lesión tendinosa es 80 mg/día de hidrocortisona (equivalente a prednisona 20 mg; metilprednisolona 16 mg).

Un estudio que analizó 73 reportes de casos, series de casos que incluyeron 133 pacientes y 191 reportes espontáneos de tendinopatías asociadas a corticoides, concluyó: la proporción de mujeres estuvo entre 40% a 50%, la edad entre 50 - 60 años. La ruta de administración predominante en estos reportes y series de casos fue la oral. El 93% de las tendinopatías reportadas correspondieron a ruptura de tendón, predominantemente tendón de Aquiles.

Recomendaciones y sugerencias

El único tratamiento efectivo para la miopatía inducida por corticoides es la suspensión del tratamiento o administrar la mínima dosis efectiva, por lo que la utilización de otros inmunosupresores debe ser considerada. Algunos autores proponen suplementación con suplementos de potasio, vitamina E y los aminoácidos, como la carnitina, la creatina y la nicotina, aunque ninguno ha demostrado prevenir o tratar efectivamente esta condición clínica.

Referencias

1. DRUGDEX® System. Truven Health Analytics Inc. <http://www.micro-medexsolutions.com>. (Consultada 04-03-2017).
2. Fernández Castro M, Godo J, Silva L, et al. Miopatía esteroidea. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2008;(9) 4:201-6.
3. Morata-Crespo AB, et al. Ruptura bilateral y espontánea de tendones aquíleos. *Efectos del tratamiento corticoideo en el sistema musculo esquelético. Rehabilitación*. 2006;40(5):263-6.
4. Blanco I, Krähenbühl S, Schlienger RG. Corticosteroid-associated tendinopathies: an analysis of the published literature and spontaneous pharmacovigilance data. *Drug Saf*. 2005;28:633-43.
5. Miller D. Glucocorticoid-induced myopathy. In: *UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA*. (Consultada 04-03-2017).

Notificación de Reacción Adversa a Medicamento (RAM)

¿Por qué notificar las RAM?

Todos los medicamentos pueden producir reacciones adversas, aún si se utilizan en las dosis terapéuticas e indicación correcta.

¿Cuál es la importancia de la notificación?

Poder obtener información concreta sobre el comportamiento de los medicamentos en nuestra población, ya que este varía entre las poblaciones. Además, se pueden pesquisar RAM poco frecuentes o desconocidas.

¿Qué se debe notificar?

Toda sospecha de reacción adversa asociada a un medicamento.

¿Qué sucede cuándo notifico una RAM?

Uno de los integrantes del comité RAM de Clínica Alemana analizará esta sospecha, la notificará al ISP y hará *feedback* de las RAM más importantes o con mayor incidencia.

¿Cómo notificar las sospechas a RAM?

Ingresa a <http://intranet.alemana.cl>

Hacer click en "Reporte de eventos" y elegir la opción **Reacciones Adversas a Medicamentos**, completar el formulario y enviar.

Figura 1.



Caso Radiológico

Diagnóstico y caracterización de la hidatidosis hepática por resonancia magnética

Dr. Andrés Labra W.

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

Dr. Guillermo Aguilera S.

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

Contacto: alabra@alemana.cl

Introducción

La hidatidosis es una zoonosis mundial producida la mayoría de las veces por el cestodo *Echinococcus granulosus* y menos frecuentemente por *Echinococcus multilocularis*, desarrollándose en humanos como huésped intermediario, su estado larval quístico. Esta enfermedad tiene una tasa de incidencia promedio en Chile de 2,2 /100.000 habitantes por año, según estadísticas de notificación obligatoria, mientras que en zonas endémicas del sur del país como la región de Aysén alcanza una tasa de incidencia de hasta 38,2/100.000 habitantes ⁽¹⁾. Generalmente corresponden a lesiones quísticas uni o multiloculares, las cuales pueden ser únicas o múltiples y en distintos tejidos. Las localizaciones habituales de los quistes hidatídicos corresponden a hígado en un 75% de los casos y pulmón en un 15% ⁽²⁾. En general, este diagnóstico se puede realizar con bastante confianza a través de ultrasonido y tomografía computada, siendo la

RM una herramienta para los casos de difícil diagnóstico y/o complicaciones asociadas. Estas lesiones presentan generalmente lento crecimiento y su sintomatología dependerá de su ubicación, del efecto de masa, compresión de las estructuras adyacentes y de si presenta una complicación como su rotura o infección.

Descripción del caso

Paciente masculino de 69 años consulta por masa palpable en hipocondrio derecho y dolor abdominal ocasional, sin fiebre, vómitos u otros síntomas. Se realiza una ecografía abdominal donde se describe una gran lesión hepática quística, heterogénea y con múltiples septos en su interior, que dado sus características y tamaño se sugiere complementar con RM. En este estudio se demuestra una gran lesión de matriz principal hiperintensa en T2 que compromete la mayor parte del lóbulo hepático derecho

y que mide aproximadamente 14 x 14 x 15 cm en sus ejes mayores. Destaca en su interior múltiples imágenes ovaladas de distinto tamaño con un rango que varía entre 2 y 42 mm, las cuales presentan mayor intensidad de señal en T2 (Figura 1) y menor en T1 (Figura 2) en comparación con la lesión principal. También es posible ver un discreto anillo hipointenso de 2 mm en ambas secuencias que rodea toda la lesión, sugerente de cápsula fibrosa. En la Figura 3 se observa en la cara dorsal de la lesión una imagen irregular hipointensa que corresponde al desprendimiento del endoquiste, destacando además en su interior dos estructuras incurvadas de mayor señal correspondientes a los protoescolices. Con estos hallazgos imagenológicos clásicos, se realizó el diagnóstico de hidatidosis hepática.

Discusión

El parásito luego de ingerido, atraviesa la pared intestinal e ingresa al sistema venoso portal hasta el hígado, donde formará una estructura compuesta por tres capas: la capa externa o periquiste (la cual corresponde a tejido fibroso denso de células del parénquima comprometido), la membrana laminar media o exoquiste y la capa germinal o endoquiste. Esta última es la que dará origen a las vesículas hijas y los protoescolices.

Es más frecuente en el lóbulo hepático derecho y su apariencia dependerá de la etapa en que se encuentre, pudiendo clasificarse en 4 tipos.

Tipo 1: quiste simple

Tipo 2: quiste con vesículas hijas en su interior

Tipo 3: totalmente calcificado (inviabile)

Tipo 4: corresponde a un quiste complicado, dentro de las cuales puede ser rotura y/o infección.

Así también esta rotura puede ser contenida, comunicante a la vía biliar, o directa a la cavidad peritoneal y/o pleural ⁽²⁾. En la Figura 4 se muestra un corte coronal potenciado en T2 donde se observa una comunicación de un quiste hidatídico con la vía biliar intrahepática en un paciente masculino de 44 años, determinando dilatación de ésta hacia proximal y distal (rotura comunicada). También es frecuente que presente calcificaciones periféricas curvilíneas o en anillo, o bien que en estados avanzados puede calcificar completamente lo que traduce la muerte del parásito y que se caracteriza mejor en ultrasonido o tomografía computada ⁽³⁾. Otro hallazgo corresponde al desprendimiento del endoquiste del periquiste, lo cual da la apariencia de una estructura curvilínea o membrana flotando dentro de la cavidad

Figura 1. Corte coronal potenciado en T2. Se observa una gran lesión redondeada en el parénquima hepático que incluye múltiples imágenes ovaladas hiperintensas de menor tamaño en su interior.

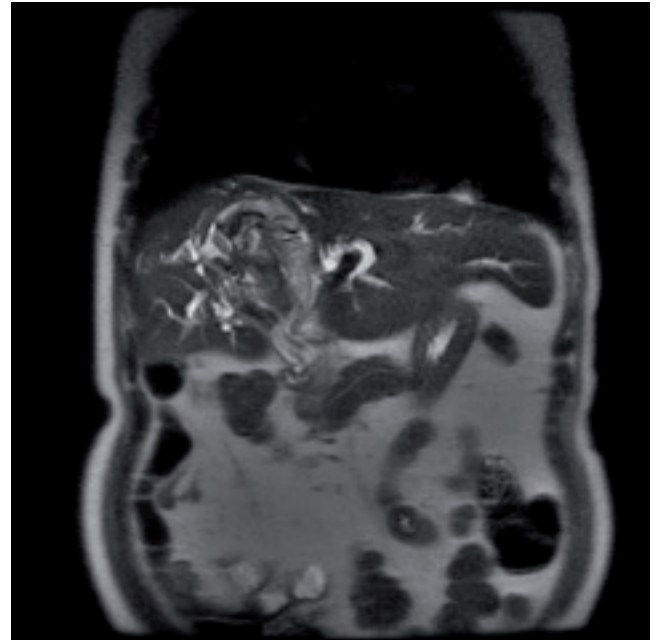
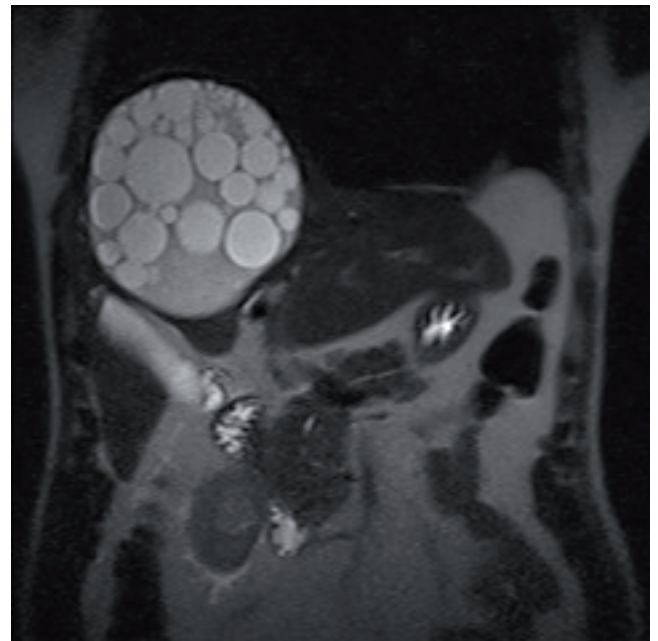


Figura 2. Corte axial potenciado en T1. Se observan las mismas imágenes ovaladas que en este caso presentan menor señal que la lesión principal.



quística, descrito clásicamente como el “signo del camalote” (Figura 3). Las vesículas hijas dan la apariencia de “quiste dentro de quiste”, las cuales presentan una menor señal en T1 y una mayor señal en T2 comparado con el contenido del quiste “madre” como se puede ver en las Figuras 1 y 2. Generalmente, presentan un anillo de 4-5 mm de baja señal en secuencias potenciadas en T1 y T2, hallazgo característico y que representa el tejido rico en colágeno del periquiste ^(4,5). Con la administración de contraste paramagnético puede observarse realce de la pared y de los septos. Estos hallazgos también se pueden encontrar en otras localizaciones menos frecuentes, describiéndose casos donde se ve afectado el bazo, cerebro, hueso, riñones, corazón, músculos y peritoneo, entre otras. A modo de ejemplo, en la Figura 5 se muestran dos imágenes potenciada en T2 de distintos pacientes; el primero presenta hidatidosis en el músculo psoas izquierdo, mientras que el segundo muestra gran quiste hidatídico esplénico. El tratamiento farmacológico con albendazol se realiza con una dosis de 10 mg/kg de peso día con una dosis máxima de 800 mg en adultos, dividido dos veces al día por 3 ciclos de 30 días cada uno con seguimiento mensual de hemograma, perfil hepático y renal con el fin de evitar y prevenir efectos adversos. El tratamiento quirúrgico dependerá de la localización de la lesión, el tamaño, las características del paciente y la experiencia del equipo médico ⁽⁶⁾.

Referencias

1. Cortés S, Valle C. Hidatidosis humana: Generalidades y situación epidemiológica en Chile según egresos hospitalarios y notificación obligatoria entre los años 2001 y 2005. *Rev Chil Infect* 2010; 27 (4): 329-335.
2. Pedrosa I, Saiz A, Arrazola J, et al. Hydatid Disease: Radiologic and pathologic Features. *Radiographics* 2000; 20:795–817.
3. Stojkovic M, Rosenberger K, Kauczor H, et al. Diagnosing and Staging of Cystic Echinococcosis: How Do CT and MRI Perform in Comparison to Ultrasound? *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(10): e1880.
4. Czermak B, Akhan O, Hiemetzberger R, et al. Echinococcosis of the liver. *Br J Radiol. Abdom Imaging* 2008; 33:133–143.
5. Islam S, Schucany W, Hurst D, et al. Echinococcus granulosus infection presenting as right upper-quadrant abdominal pain. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2012; 25(1): 80–82.
6. Pinto P. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hidatidosis *Rev Chil Cir*. 2017;69(1):94-98.

Figura 3. Corte axial secuencia gradiente T1 fuera de fase. Se observan quistes hijos en la periferia y desprendimiento de membranas, compatibles con endoquiste y protoescolices.

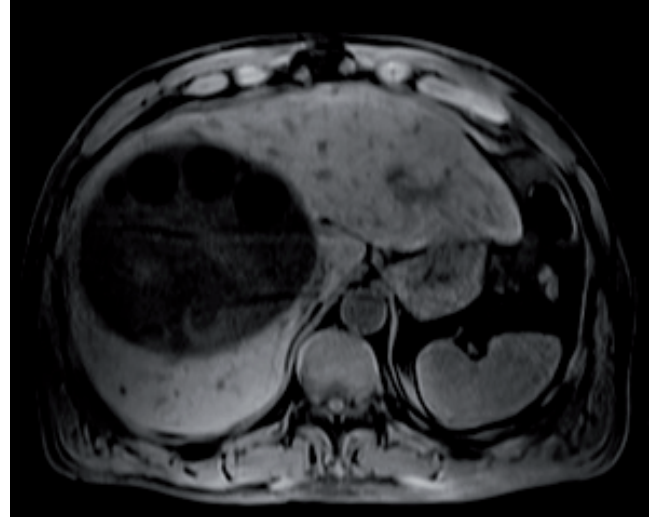


Figura 4. Corte coronal potenciado en T2. Se muestra inclusión de la vía biliar en el periquiste, con separación de esta capa con el endoquiste como una rotura comunicada.

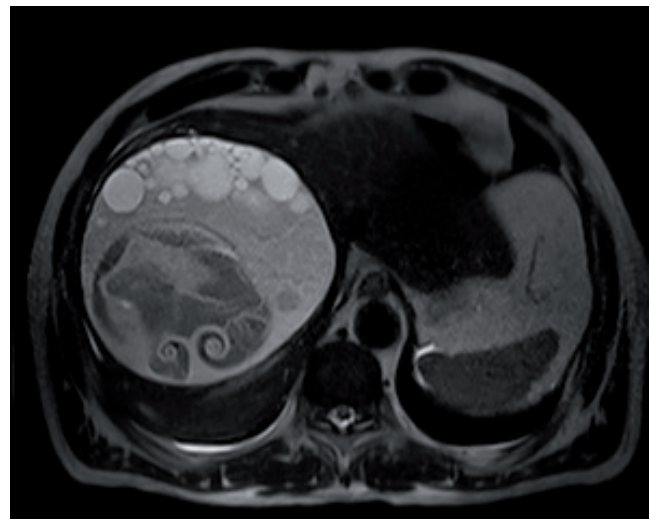
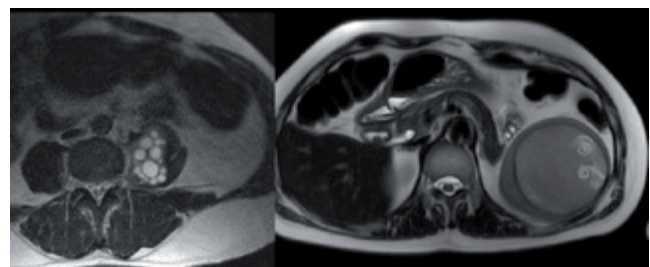


Figura 5. Cortes axiales potenciado en T2. Se observa una lesión quística en el músculo psoas izquierdo con múltiples vesículas hijas en su interior, y otra imagen de un quiste hidatídico esplénico con apariencia clásica.



Estadísticas para el clínico

Curvas ROC y su uso en radiología

Dra. Camila De La Barra E.

Residente de 3er año de Programa de Especialidad en Radiología
Facultad de Medicina Clínica Alemana – Universidad del Desarrollo

Dr. Esteban Hebel N.

Residente de 3er año de Programa de Especialidad en Radiología
Facultad de Medicina Clínica Alemana – Universidad del Desarrollo

Dr. Claudio Silva F-A

Médico radiólogo. Magister en Epidemiología Clínica
Departamento de Imágenes
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: cdelabarra@alemana.cl

Introducción

Al analizar una prueba diagnóstica, el primer paso a realizar es la evaluación de su exactitud. Las medidas de exactitud diagnóstica permiten identificar apropiadamente cuando una determinada enfermedad o condición se encuentra presente o no, en comparación a otro método considerado como el estándar de referencia ⁽¹⁾. Existen parámetros ampliamente difundidos como sensibilidad, también conocida como razón de verdaderos positivos, que mide la proporción de estudios positivos que son correctamente identificados como tales ⁽¹⁻³⁾ y especificidad, también conocida como la razón de verdaderos negativos, que mide la proporción de estudios negativos correctamente identificados como tales ⁽¹⁻³⁾. Tanto la sensibilidad como la especificidad son características independientes de la prevalencia de la enfermedad o condición dentro de la población, al ser valores intrínsecos de la prueba diagnóstica ⁽²⁾.

Una forma convencional de describir una prueba diagnóstica es por medio de una tabla de doble entrada ⁽²⁾

o tabla "2x2" (Tabla 1), que se obtiene cuando los resultados son registrados de forma dicotómica (positivos/negativos). Como se observa en la Tabla 1, las columnas representan el verdadero estatus de la enfermedad, que es evaluado por medio del estándar de referencia ⁽²⁾. Las filas demuestran de forma dicotómica los resultados del test que se está comparando. De este modo, se define por sensibilidad como $a/(a+c)$ y especificidad como $d/(d+b)$.

Es importante recordar que tanto la sensibilidad como la especificidad son directamente dependientes del punto de corte elegido para definir un estudio como positivo o negativo.

Al mover el umbral la sensibilidad y la especificidad se modifican de manera inversa, mientras la sensibilidad aumenta, la especificidad disminuye y viceversa ⁽⁴⁾.

Los análisis convencionales utilizan la sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica como los índices primarios de su exactitud, dado que estos indicadores son independientes de la prevalencia de enfermedad. Sin

embargo, usar exclusivamente la sensibilidad y especificidad como única medida de exactitud es problemático, ya que como se mencionó previamente, estos valores dependen de un punto de corte elegido arbitrariamente para definir un resultado como positivo ⁽²⁾, y la modificación de este punto de corte tiene como efecto un cambio en el valor de estos parámetros. El uso de curvas ROC permite evaluar en presencia de una variable continua, la efectividad de distintos puntos de corte y globalmente analizar la fortaleza de la prueba en evaluación ⁽²⁾.

Curvas ROC

Las curvas ROC (del inglés *Receiver Operating Characteristic*) son la representación gráfica cualitativa que permite evaluar el resultado dicotómico de un estándar de referencia contra un instrumento de diagnóstico con umbrales variables de discriminación. Desarrollada originalmente para la

detección de objetos enemigos en el campo de batalla por medio de radar ⁽²⁾, fue propuesta para ser incorporada en la práctica radiológica por Lusted en 1971 ⁽⁵⁾. Se representan como la sensibilidad (eje y) versus la tasa de falsos positivos, TFP (o 1-especificidad, ver Tabla 1) (eje x). Cada punto del gráfico se obtiene al cotejar la sensibilidad y TFP obtenidos usando diferentes puntos de corte ^(3,6). Las coordenadas se conectan por líneas para construir la curva ROC empírica ⁽³⁾. La Figura 1 muestra la elaboración de una curva ROC a partir de los datos obtenidos de un estudio con radiografías de tórax en 70 pacientes con nódulos pulmonares ⁽⁶⁾ (ver Tabla 2). Una curva ROC comienza en las coordenadas (0,0), que representan el umbral más estricto donde todos los resultados son negativos para enfermedad y termina en las coordenadas (1,1) donde el umbral es el más laxo y todos los resultados son positivos ⁽³⁾.

Tabla 1. Frecuencia de resultado de prueba para n_1 pacientes con enfermedad y n_{223} pacientes sin enfermedad ¹

Resultado de prueba diagnóstico	ESTADO DE LA ENFERMEDAD	
	Presente	Ausente
Positivo	a (VP)	b (FP)
Negativo	c (FN)	d (VN)
Total	$n_1 = a + c$	$n_2 = b + d$

Resumen de índices de prueba de desempeño	
TVP = Tasa de Verdaderos Positivos (Sensibilidad) = $VP / (VP + FN) = a / (a + c)$	
TFN = Tasa de Falsos Negativos (image006.pngSensibilidad) = $FN / (VP + FN) = c / (a + c)$	
TVN = Tasa de Verdaderos Negativos (Especificidad) = $VN / (VN + FP) = d / (b + d)$	
TFV = Tasa de Falsos Positivos (image006.png Especificidad) = $FP / (VN + FP) = b / (b + d)$	

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad, y TFP para el diagnóstico de nódulos pulmonares solitarios malignos en cada nivel de corte a partir del estudio de radiografías de tórax ²

Prueba positiva si es mayor que o igual a	Sensibilidad	Especificidad	TFP
2: Probablemente benigno	0,912 (31/34)	0,222 (8/36)	0,778
3: Posiblemente maligno	0,794 (27/34)	0,528 (19/36)	0,472
4: Probablemente maligno	0,676 (23/34)	0,750 (27/36)	0,250
5: Definitivamente maligno	0,206 (7/34)	0,944 (34/36)	0,056

¹Hajian-Tilaki K (2013) / ² Park SH, Goo JM, Jo C-H (2004).

Medidas de efectividad

Se han propuesto diferentes medidas de efectividad para las curvas ROC, dentro de las que se encuentra el área bajo la curva ROC (ABC o AUC en inglés) y el área parcial bajo la curva ROC (pABC) ^(2,3,6).

ABC: una de las medidas de resumen más populares es el ABC, con valores que fluctúan entre 0.0 y 1.0. Un test diagnóstico con un ABC de 1.0 tiene una precisión perfecta, con 1.0 de sensibilidad y 0.0 de FP. La línea que conecta los puntos (0,0) y (1,1) con un ángulo de 45°, es la llamada "diagonal de probabilidad" y tiene una ABC de 0.5 ⁽⁴⁾. Ésta representa la curva ROC de un test diagnóstico sin habilidad para distinguir entre los enfermos y los libres de la enfermedad o condición (comparable con resultado obtenido por azar). Una curva ROC que cae por sobre la "diagonal de probabilidad" tiene alguna habilidad para discriminar entre sanos y enfermos ⁽⁴⁾. Mientras más se acerque la ABC a 1.0, mejor es su capacidad diagnóstica (ver Figura 2). La ABC se puede interpretar como la probabilidad de que un sujeto enfermo, elegido azarosamente, sea clasificado con mayor probabilidad como enfermo versus un sujeto libre de la condición elegido al azar ^(2,4). La otra interpretación es el valor medio de la sensibilidad para todos los valores posibles de especificidad. El uso del ABC es una excelente medida de resumen de la efectividad de una prueba diagnóstica debido a que es independiente de la prevalencia de la enfermedad, considera todos los puntos de corte posibles y finalmente permite la comparación visual de dos o más pruebas diagnósticas en el mismo gráfico ⁽²⁾.

pABC: a pesar de la gran utilidad estadística del ABC se puede argumentar que gran parte del área se ubica hacia la derecha, donde incrementa la TFP ⁽²⁾. A su vez, dos test diagnósticos pueden tener la misma ABC, pero uno de ellos puede tener una sensibilidad mayor para el rango de TFP clínicamente relevante ⁽³⁾. La Figura 3 muestra las curvas ROC de dos test diagnósticos con igual ABC, pero que en el rango de TFP clínicamente relevante (por ejemplo 0.0-0.2), son diferentes, con la curva A demostrando mayor sensibilidad.

Ejemplos de curvas ROC en radiología

Se presenta a continuación un ejemplo de aplicación de curvas ROC en Radiología. El ejemplo se basa en el estudio de Umano y col. ⁽⁷⁾, donde se busca determinar si frente a una lesión ósea blástica identificada por tomografía computada (TC) puede hacerse el diagnóstico fiable de metástasis blástica no tratada versus foco de enostosis. Ellos plantearon que existe un umbral de atenuación media y máxima, medidas en unidades de Hounsfield (UH), bajo el cual la lesión puede ser caracterizada como metástasis blástica. Como estándar de referencia para la enfermedad ósea metastásica, se utilizó el resultado histológico y/o la progresión en TC de seguimiento. En el caso de las enostosis se utilizaron como estándar de referencia varios criterios incluyendo el estudio histológico, contar con el diagnóstico de osteopoiquiosis (caracterizada por enostosis múltiples), esclerosis tuberosa o esclerodermia (enfermedades sistémicas con asociación conocida con enostosis), o mediante las siguientes características imagenológicas: lesiones de 2 mm a 2 cm, redondeadas u ovaladas, homogéneamente escleróticas, presentes

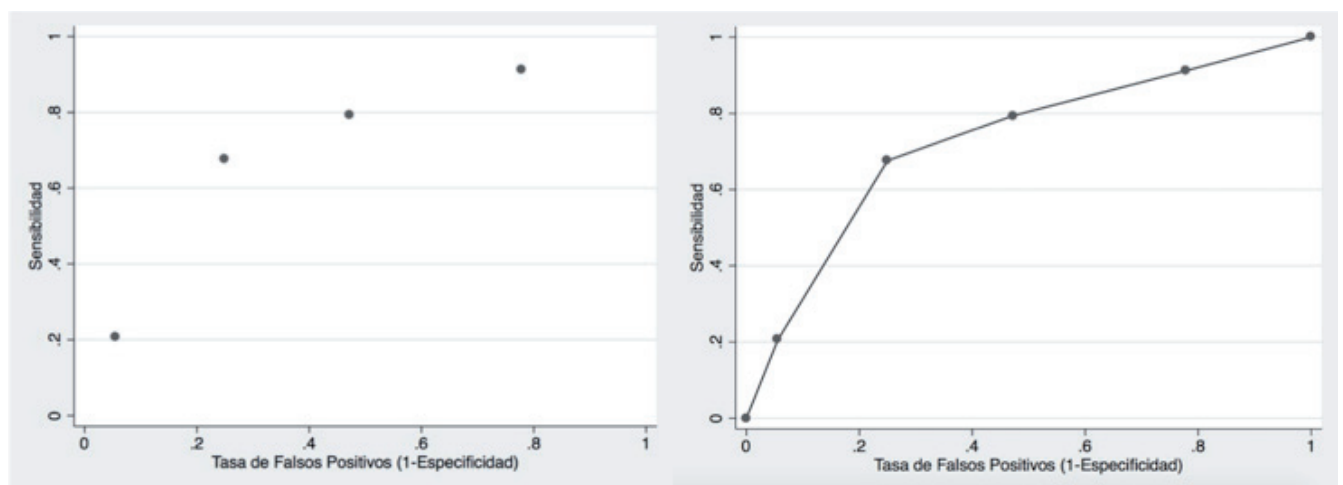


Figura 1. Curvas ROC de un estudio correspondiente a 70 pacientes con nódulos pulmonares solitarios, donde se representa la sensibilidad en el eje de las coordenadas (Y) versus la tasa de falsos positivos o 1 - especificidad en el eje de las abcisas (X). El segundo gráfico se construye a unir los puntos

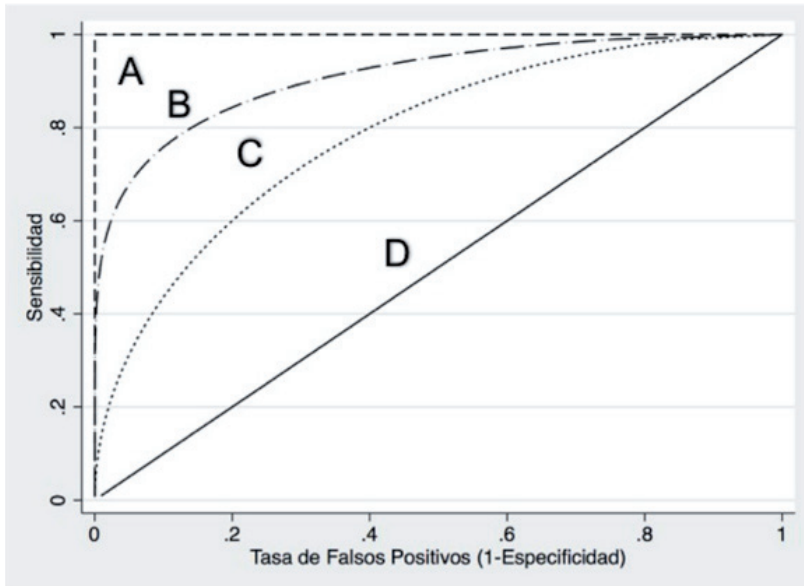


Figura 2. 4 curvas ROC con diferentes valores de área bajo la curva. Un estudio perfecto (A) tiene un área bajo la curva igual a 1. La diagonal de probabilidad (D) tiene un área bajo la curva de 0,5. Las curvas ROC permiten distinguir entre dos estudios respecto de su capacidad diagnóstica. En este ejemplo el estudio representado por la curva B es mejor que aquel representado por la curva C.

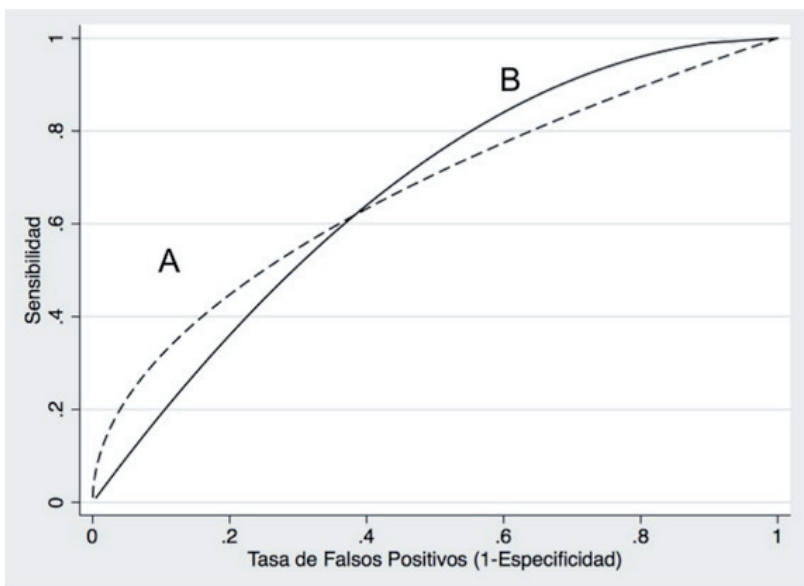


Figura 3. 2 curvas representadas A y B en el ejemplo, con áreas bajo las curvas idénticas. A pesar de esto, no son iguales, donde en el rango de alta sensibilidad el estudio B es mejor que el estudio A, mientras que el rango de baja sensibilidad el estudio A es mejor que el estudio B.

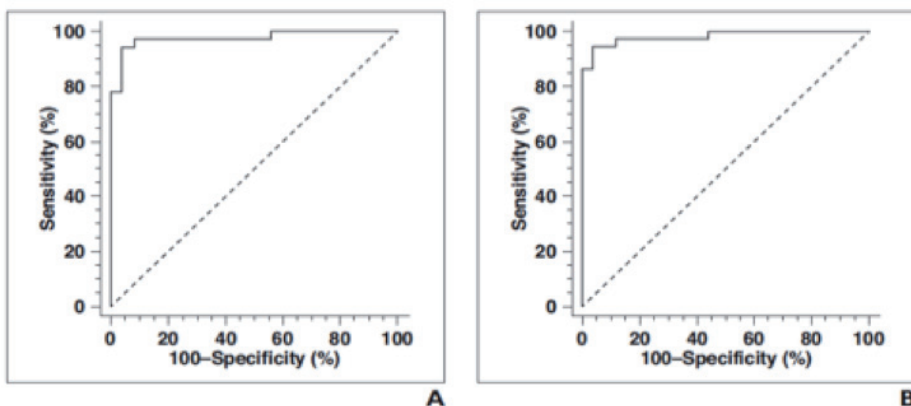


Figura 4. Reproducida del estudio de Ulano y col.⁵ El ABC del valor medio de atenuación en TC para distinguir entre enostosis y metástasis blásticas fue de 0,976 (curva B).

exclusivamente en pacientes menores de 30 años y sin primarios conocidos. La medición de la atenuación se realizó separadamente por dos radiólogos, quienes evaluaron los exámenes completos y seleccionaron en cada uno la lesión de mayor tamaño para medir la atenuación media y máxima. En total se analizaron 153 metástasis (de 25 pacientes) y 126 enostosis (de 37 pacientes). El ABC del valor medio de atenuación en TC para distinguir entre enostosis y metástasis blásticas fue de 0,982 (ver Figura 4). Usando un corte 885 UH para atenuación media se obtuvo una sensibilidad de 95% y especificidad de 96%. El ABC de la máxima atenuación fue de 0,976 (ver Figura 4), y con un corte de 1060 UH para atenuación máxima la sensibilidad y especificidad fue de 95% y 96% respectivamente. Estos valores de ABC cercanos a 1, indican que esta prueba diagnóstica tiene una elevada precisión para distinguir entre metástasis blástica y enostosis, acercándose al test perfecto.

Con estos resultados se podría plantear que frente a una lesión ósea blástica de apariencia indeterminada y un contexto clínico ausente o no categórico, el uso de estos valores de corte de atenuación por TC podrían actuar como una herramienta adicional para hacer el diagnóstico, sin necesidad de otros estudios o biopsia, evitando procedimientos invasivos.

Conclusión

El uso de curvas ROC tiene múltiples ventajas como medida de la exactitud de un test diagnóstico, entre ellas

el incluir todos los puntos de corte, mostrar la relación entre sensibilidad y especificidad, ser independiente de la prevalencia de la enfermedad y permitir calcular diferentes medidas de resumen a partir de ellas (ABC, pABC). En las últimas décadas la utilización de curvas ROC se ha incrementado significativamente en la literatura médica, especialmente en epidemiología, para la evaluación de la habilidad diagnóstica de biomarcadores y en imágenes diagnósticas, para la clasificación de sanos y enfermos. Por todo lo anterior, es fundamental para el médico y en particular para el radiólogo general conocer sus características, ventajas, interpretación y aplicaciones.

Referencias

1. Pepe MS. *The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction* [Internet]. 2004 [citado 1 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1573145>
2. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Casp J Intern Med*. 2013;4(2):627-35.
3. Obuchowski NA. Fundamentals of Clinical Research for Radiologists ROC Analysis. *American Journal of Roentgenology*. 2005;184 (2): 364-372.
4. Obuchowski NA. Receiver Operating Characteristic Curves and Their Use in Radiology. *Radiology* 2003 Oct;229(1):3-8.
5. Lusted LB. Signal detectability and medical decision-making. *Science*. 1971 Mar 26;171(3977):1217-9.
6. Park SH, Goo JM, Jo C-H. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve: Practical Review for Radiologists. *Korean J Radiol*. 2004;5(1):11-8.
7. Ulano A, Bredella MA, Burke P, et al. Distinguishing Untreated Osteoblastic Metastases From Enostoses Using CT Attenuation Measurements. *American Journal of Roentgenology*. 2016;207: 362-368.

Revisiones sistemáticas Cochrane destacadas el año 2016

Cecilia Pacheco V.

Centro de Información Médica (CIM)
Departamento Científico Docente
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.
Grupo Cochrane Asociado Clínica Alemana de Santiago

Contacto: cpacheco@alemana.cl

¿Qué es la Cochrane?

La Colaboración Cochrane es una organización internacional sin fines de lucro. Su misión es promover la toma de decisiones informadas en materia de salud, mediante la producción de revisiones sistemáticas accesibles, relevantes y de alta calidad metodológica, procedentes de investigaciones acerca de la efectividad sanitaria

Debe su nombre al Dr. Archibald (Archie) Cochrane, epidemiólogo británico que en 1972, trabajando en el Servicio Nacional de Salud inglés, llamó la atención sobre la carencia de información que existía para apoyar una decisión clínica que estuviera basada en pruebas científicas procedentes de la investigación primaria.

En 1974 comenzó un registro de los ensayos clínicos existentes, sobre el uso de corticoides en mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro, dada la tasa de mortalidad existente. En 1985 el registro ya sumaba varios miles de ensayos clínicos incorporados, los que le permitieron preparar las primeras revisiones con pruebas científicas suficientes, para tomar una decisión clínica válida al respecto.

Otras especialidades se fueron sumando a esta iniciativa y al éxito de los resultados obtenidos, y su consecuencia fue que el Programa de Investigación y Desarrollo del Servicio Nacional de Salud Británico entregara financiamiento para que en 1992 en Oxford se constituyera la Colaboración Cochrane y el Primer Centro Colaborador. Hoy, está presente en todos los países del mundo y su rigurosa metodología con respecto a la validez de la información la mantiene entre los primeros lugares a través de Cochrane Library, la prestigiosa base de datos, donde se dan a conocer las revisiones sistemáticas.

Ante el vertiginoso aumento de la investigación y los estudios científicos, la información entregada por la Cochrane surge como una alternativa válida para tomar una decisión clínica o iniciar una investigación, evitando tiempo y esfuerzo en búsquedas largas e innecesarias para posteriormente evaluar críticamente cada artículo, ya que cada uno de los estudios incluidos deber ser analizado críticamente para determinar sus sesgos y validez. Este trabajo es realizado por un equipo interdisciplinario de profesionales, con apoyo y guía internacional del grupo correspondiente. Son

estos pilares y su fortaleza, los que desde las revisiones sistemáticas sostienen la evidencia científica que finalmente permitirá tomar la mejor decisión para el paciente o decidir el inicio de una nueva investigación.

¿Qué son las revisiones sistemáticas?

Son el resumen de los resultados de ensayos clínicos controlados, cuidadosamente diseñados y disponibles sobre las intervenciones sanitarias en un tema, presentados como estimadores puntuales. Su objetivo es proporcionar el nivel de pruebas existentes sobre la efectividad o no efectividad de las intervenciones en temas de salud.

En enero de 2017 David Tovey, jefe editorial de Cochrane Library, y el grupo de editores y revisores, dieron a conocer cuáles fueron las revisiones sistemáticas (RS) más descargadas, vistas y leídas durante el año 2016.

RS más descargadas

1. *Motor control exercise for chronic non-specific low-back pain*
2. *Vitamin D for the management of asthma*
3. *Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations*
4. *Psychosocial interventions for self-harm in adults*
5. *Surgical versus conservative interventions for treating anterior cruciate ligament injuries*

Las "revisiones actualizadas" (updated) más descargadas

1. *Midwife-led continuity models versus other models of care for childbearing women*
2. *Electronic cigarettes for smoking cessation*
3. *Discharge planning from hospital Free Access*
4. *Vitamin D supplementation for women during pregnancy*
5. *Workplace interventions for reducing sitting at work*

Revisiones más citadas en distintas fuentes

1. *Workplace interventions for reducing sitting at work*
2. *Vitamin D for the management of asthma*
3. *Electronic cigarettes for smoking cessation*
4. *Motor control exercise for chronic non-specific low-back pain*
5. *Breastfeeding for procedural pain in infants beyond the neonatal period*

Podcasts Cochrane más populares

1. *Vitamin D supplementation for women during pregnancy*
2. *Interventions for treating severe nausea and vomiting during pregnancy (hyperemesis gravidarum)*
3. *Can music interventions benefit cancer patients?*
4. *Antifungal agents for preventing fungal infections in critically ill adults and children with a normal number of neutrophils in the blood.*
5. *Does legislation to ban smoking reduce exposure to secondhand smoke and smoking behaviour?*

Los artículos que proporcionaron información relevante, enfocados en RS más populares del Cochrane Journal Club

1. *Incentives for smoking cessation*
2. *Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients*
3. *Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients.*
4. *Motor control exercise for non-specific chronic low back pain.*

Las "Cochrane Clinical Answers" proporcionan un acceso legible, digerible y clínicamente enfocado, a la investigación rigurosa de las RS. Las más consultadas fueron:

1. *What are the benefits and harms of calcium antagonists in people with acute ischemic stroke?*
2. *Is there randomized controlled trial evidence to support the use of statins for the primary prevention of cardiovascular disease?*
3. *Is tap water sufficient for wound cleansing?*
4. *How do biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) compare in people with rheumatoid arthritis?*
5. *Can honey applied topically promote wound healing?*

RS seleccionadas para la edición mensual iPad más leídas

1. *Motor control exercise for chronic non-specific low-back pain*
2. *Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations.*
3. *Routine use of patient reported outcome measures (PROMs) for improving treatment of common mental health disorders in adults.*
4. *Workplace interventions for reducing sitting at work.*
5. *Psychosocial interventions for self-harm in adults.*

Figura 1. Ecosistema de revisiones Cochrane



Fuente: Cochrane Iberoamericana. http://es.cochrane.org/es/ecosistema_revisiones.

El camino que se sigue desde el desarrollo de la pregunta hasta la publicación final de una revisión Cochrane puede ser intrincado y, en ocasiones, explicarlo puede convertirse en una tarea compleja. La infografía del ecosistema de revisiones Cochrane proporciona una visión general exhaustiva del ciclo de vida completo de una revisión, incluidas las personas, las herramientas y los sistemas implicados a lo largo de todo el proceso.

Referencias

1. <http://www.cochranelibrary.com/app/content/specialcollections/article?doi=10.1002/14651858.SCO00047>
2. Centro Cochrane Iberoamericano. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/2>

- Shah HM, Chung KC. Archie Cochrane and his vision for evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2009 September; 124(3): 982-988.
- Letelier LM, Moore P. La Medicina Basada en Evidencia, visión después de una década. *Rev Med Chile* 2003; 131: 939-46.

QUIZ

Dr. Rodrigo Guzmán

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

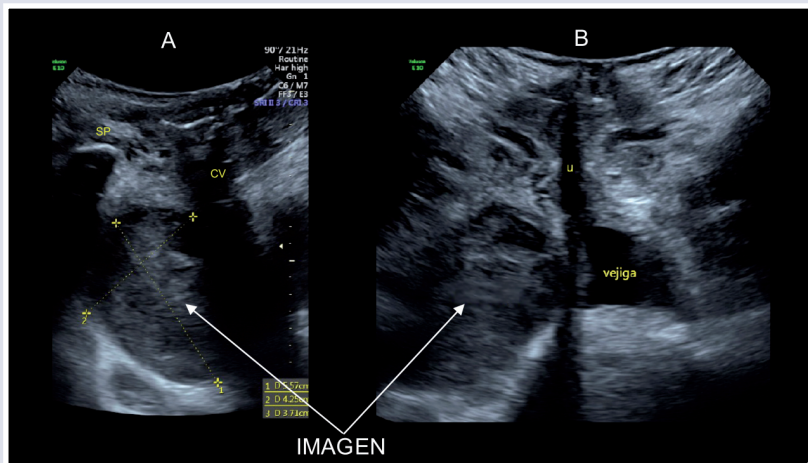
Paciente de 33 años que tuvo un parto vaginal por fórceps donde se realiza una episiotomía media lateral derecha, obteniéndose un feto masculino de 3550g APGAR 9-9.

En su puerperio inmediato se queja de dolor en pelvis baja y región genital que se exagera en la deambulación, mayor hacia derecha. La paciente evoluciona hemodinámicamente estable, con disfunción del vaciamiento vesical que requiere cateterismo intermitente por 48 horas.

En el examen físico los genitales externos se aprecian indemnes, con sutura de episiorrafía sin aumento de volumen o dehiscencia. Es dada de alta con discreto dolor que es controlado con AINE y paracetamol.

En el control del 10° día post parto, la paciente persiste con dolor intenso EVA 5 que se mantiene exacerbado por la deambulación ubicado en la región genital y pelvis baja, mayor a derecha.

Se realiza una ecografía transperineal de piso pélvico.



¿Cuál es el diagnóstico de la imagen?

A: Corte medio sagital del piso pélvico

B: Corte Coronal a nivel de uretra y vejiga

(Sp: sínfisis del pubis, CV: canal vaginal, PR: músculo puborreactal, U: uretra)

Respuesta Quiz

Página 152

Haga click aquí 

Revisión Cochrane

Rehabilitación de la memoria para pacientes con esclerosis múltiple



Roshan das Nair, Kristy-Jane Martin, Nadina B Lincoln

Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 Issue 3. Art. No.: CD008754. DOI: 10.1002/14651858.CD008754

Versión reducida de la revisión.

Clínica Alemana de Santiago es un Centro Cochrane adjunto.

Resumen

Antecedentes

Esta es una actualización de la revisión Cochrane "Rehabilitación de la memoria para pacientes con esclerosis múltiple" (publicada por primera vez en la Cochrane Library 14 marzo 2012, número 3). El deterioro en la función cognitiva, especialmente la memoria, es frecuente en los pacientes con esclerosis múltiple (EM), y este cuadro puede afectar la capacidad de completar las actividades funcionales. Hay pruebas de estudios de casos únicos o de grupos pequeños de que la rehabilitación de la memoria puede tener efectos beneficiosos en los pacientes con EM, aunque los hallazgos de los ensayos controlados aleatorios (ECA) y las revisiones sistemáticas no han sido concluyentes.

Objetivos

Determinar si los pacientes con EM que recibieron rehabilitación de la memoria mostraron: 1. mejores resultados en sus funciones de la memoria en comparación con los que no recibieron tratamiento o recibieron un control placebo; y 2. mejores capacidades funcionales en cuanto a las actividades cotidianas, el estado de ánimo y

la calidad de vida, que los que no recibieron tratamiento o recibieron placebo.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Raras del Sistema Nervioso Central (Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group) (2 junio 2015) y en las siguientes bases de datos electrónicas: NIHR Clinical Research Network Portfolio database (NIHR CRN) (desde 2010 hasta junio 2015), Allied and Complementary Medicine Database (AMED) (2010 hasta junio 2015), British Nursing Index (BNI) (2010 hasta junio 2015), PsycINFO (2010 hasta junio 2015) y en CAB Abstracts (2010 hasta junio 2015). Las fechas de inicio de las bases de datos electrónicas coincidieron con la última búsqueda para la revisión anterior. Se hicieron búsquedas manuales en revistas relevantes y en listas de referencias.

Criterios de selección

Se seleccionaron los ECA o ensayos cuasi aleatorios de rehabilitación de la memoria o rehabilitación cognitiva para pacientes con EM en los que se comparó un grupo

de tratamiento con rehabilitación de la memoria versus un grupo control. La selección se realizó primero de forma independiente primero y luego se confirmó mediante la discusión grupal. Se excluyeron los estudios que incluyeron participantes en los que los déficits de memoria fueron resultado de afecciones diferentes de la EM, a menos que se hubiera podido identificar un subgrupo de participantes con EM con resultados separados.

Obtención y análisis de los datos

Tres autores de la revisión participaron en esta actualización en cuanto a la selección de estudios, la evaluación de la calidad y la extracción de datos. Cuando fue necesario, se estableció contacto con los investigadores de los estudios primarios para obtener información adicional. Se realizaron análisis y síntesis de datos de acuerdo con el *Manual Cochrane para las Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions)* (Higgins 2011). Se realizó una síntesis de las "mejores pruebas" según la calidad metodológica del estudio primario incluido.

Resultados principales

Se añadieron siete estudios durante esta actualización, dando por tanto un total de 15 estudios con 989 participantes. Las intervenciones incluyeron diversas técnicas de rehabilitación de la memoria, como programas computarizados y entrenamiento sobre el uso de ayudas memoria internas y externas. Los grupos control variaron en cuanto al formato con respecto a los grupos de evaluación solamente, discusión y juegos, rehabilitación cognitiva inespecífica y entrenamiento visuoespacial o de la atención. El riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue generalmente bajo, pero se encontró que ocho estudios tuvieron alto riesgo de sesgo relacionado con ciertos aspectos de su metodología.

Se encontró un efecto significativo de la intervención sobre las evaluaciones objetivas de la memoria en los seguimientos inmediatos y a largo plazo: diferencia de medias estandarizada (DME) 0,23 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,05 a 0,41) y DME 0,26 (IC del 95%: 0,03 a 0,49), respectivamente. También se encontró un efecto significativo de la intervención en la calidad de vida en el seguimiento inmediato (DME 0,23 [IC del 95%: 0,05 a 0,41]). Estos resultados mostraron que el grupo de intervención funcionó significativamente mejor que el grupo control. También se encontró una diferencia significativa en las actividades cotidianas (AC) al seguimiento a largo plazo (DME -0,33 [IC del 95%: -0,63 a -0,03]), lo que muestra

que los grupos control tuvieron significativamente menos dificultades para completar las AC que los grupos de intervención. No se encontraron efectos significativos inmediatos o a largo plazo sobre los informes subjetivos de problemas de memoria (DME 0,04 [IC del 95%: -0,19 a 0,27] y DME 0,04 [IC del 95%: -0,19 a 0,27]); sobre el estado de ánimo (DME -0,02 [IC del 95%: -0,16 a 0,20] y DME 0,01 [IC del 95%: -0,21 a 0,20]); y en el seguimiento inmediato para las AC (DME -0,13 [IC del 95%: -0,60 a 0,33]) y a largo plazo para la calidad de vida (DME 0,16 [IC del 95%: -0,03 a 0,36]). No fue posible completar un análisis de sensibilidad de intención de tratar en comparación con el análisis por protocolo debido a la información insuficiente en los artículos incluidos. Sin embargo, un análisis de sensibilidad de los estudios de riesgo alto versus bajo indicó que, aunque la calidad de los ensayos no afectó a la mayoría de los resultados, se observaron diferencias en los resultados de la memoria objetiva (inmediatos y a largo plazo) y el resultado calidad de vida (inmediato), en el que los estudios con mayor riesgo de sesgo exageraron las estimaciones generales del tamaño del efecto para estos resultados y la prueba del efecto general pasó de ser estadísticamente significativa a no significativa cuando se excluyeron los estudios con alto riesgo de sesgo. Lo anterior indica que los estudios de calidad inferior pueden haber influido positivamente en los resultados.

Conclusiones de los autores

Hay algunas pruebas para apoyar la efectividad de la rehabilitación de la memoria en la función de la memoria, así como en la calidad de vida. Sin embargo, las pruebas son limitadas y no se extienden a los informes subjetivos del funcionamiento de la memoria o el estado de ánimo. Además, las medidas objetivas utilizadas no son medidas ecológicamente válidas, por lo que limitan potencialmente la generalizabilidad de estos resultados a la vida cotidiana. Todavía se necesitan ECA adicionales consistentes de alta calidad metodológica y mejor calidad del informe que utilicen evaluaciones de resultado ecológicamente válidas.

Resumen en términos sencillos

Rehabilitación de la memoria en la esclerosis múltiple Pregunta de la revisión

¿Los pacientes con EM que recibieron rehabilitación de la memoria muestran: 1. mejores resultados en sus funciones de la memoria en comparación con los que no recibieron tratamiento o recibieron un control placebo; y 2. mejores capacidades funcionales en cuanto a las actividades

cotidianas, el estado de ánimo y la calidad de vida, que los que no recibieron tratamiento o recibieron placebo?

Antecedentes

Los pacientes con esclerosis múltiple (EM) suelen enfrentarse con problemas de memoria que pueden causarles dificultades en la vida cotidiana. La rehabilitación de la memoria es una opción que intenta ayudar a mejorar la capacidad de realizar las actividades cotidianas y aumentar la independencia mediante la reducción de los episodios de olvido. Dicha rehabilitación puede incluir técnicas y estrategias específicas para cambiar la forma en que el paciente intenta activar, almacenar o recuperar los recuerdos. Sin embargo, no está claro si la rehabilitación de la memoria es efectiva para reducir los episodios de olvido o mejorar la realización de las actividades cotidianas. Actualmente hay pocos estudios de buena calidad que hayan investigado la efectividad de la rehabilitación de la memoria en pacientes con EM.

Características de los estudios

Esta revisión incluyó 15 estudios con 989 participantes con diversos tipos de técnicas de rehabilitación de la memoria, y algunos utilizaron programas de computación o ayudas para la memoria, como diarios o almanaques.

Resultados clave y calidad de las pruebas

Los resultados de esta revisión mostraron pruebas a favor del uso de la rehabilitación de la memoria en pacientes con EM. Los participantes que recibieron rehabilitación de la memoria tuvieron mejor funcionamiento de la memoria en comparación con los que no recibieron rehabilitación de la memoria y esta diferencia entre los grupos se encontró después que la intervención terminó y durante algún tiempo posteriormente. Sin embargo, este resultado se midió generalmente con evaluaciones que fueron abstractas y no reflejaron la vida cotidiana de los pacientes. Los participantes que recibieron rehabilitación de la memoria también mostraron mejor calidad de vida, pero este efecto no se mantuvo a largo plazo. También se encontró que los participantes que no recibieron rehabilitación de la memoria fueron mejores para completar las actividades cotidianas, pero estas diferencias entre los grupos fueron pequeñas. Los grupos que recibieron y no recibieron rehabilitación de la memoria no difirieron en cuanto a los informes subjetivos de problemas de memoria o de estado de ánimo. Aún hay relativamente pocos estudios grandes y de buena calidad en los que basar los hallazgos, por lo que se necesitan más.

Antecedentes

Descripción de la condición

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central que causa trastornos físicos o cognitivos, o ambos. La prevalencia de estos problemas cognitivos, que incluyen disfunciones de la memoria, la atención, la velocidad del procesamiento de la información y las funciones ejecutivas, varía del 43% al 72% (Prosiegel 1993). Rao 1993 informó que el deterioro de las funciones de la memoria fue evidente en el 40% al 60% de los pacientes con EM. Las deficiencias en las funciones cognitivas también están relacionadas con el estado de ánimo bajo (Chiaravalloti 2008; Gilchrist 1994), y es posible que obstaculicen las funciones relacionadas con las actividades cotidianas (AC) (Kalmar 2008; Langdon 1996).

Descripción de la intervención

La rehabilitación cognitiva es una faceta especializada de la rehabilitación neuropsicológica que ayuda al desarrollo de la independencia funcional y al ajuste de los individuos con daño cerebral mediante la intervención dirigida o la estimulación centrada (Robertson 1993). Robertson 2008 definió la rehabilitación cognitiva como una experiencia estructurada y planificada derivada de una comprensión de la función cerebral que mejora los procesos disfuncionales cognitivos y cerebrales causados por enfermedades o lesiones y mejora la función vital diaria". La rehabilitación de la memoria es un componente principal del tratamiento de los pacientes con problemas de memoria y se implementa como parte de un programa integral de rehabilitación cognitiva o como una intervención independiente, según las necesidades y el perfil neuropsicológico del paciente.

De qué manera podría funcionar la intervención

Hay incertidumbre acerca de los mecanismos precisos a través de los cuales funcionan las intervenciones de rehabilitación de la memoria. Sin embargo, se cree ampliamente que les proporcionan a los pacientes el conocimiento y la información acerca de sus problemas de memoria al enseñarles a utilizar ayudas internas y externas para la memoria, diferentes estrategias para prestar atención y maneras alternativas de codificar, almacenar y recuperar información. Se considera que la estimulación dirigida y repetida de ciertas áreas cerebrales mediante rutinas y prácticas de ejercicios cognitivos desencadena la activación de las redes neuronales. En las intervenciones grupales, también pueden ser de ayuda los efectos terapéuticos de estar con otras personas con problemas similares. Se cree que algunas de estas estrategias conductuales

(denominadas “restitución” o “compensación”) visualizan las redes neuronales involucradas en la realización de las funciones de la memoria.

Por qué es importante realizar esta revisión

Los estudios han examinado la efectividad de la rehabilitación de la memoria mediante diferentes metodologías. Los estudios de casos únicos y grupos pequeños han informado resultados positivos de la rehabilitación de la memoria, pero los resultados obtenidos a partir de ensayos controlados aleatorios (ECA) y de algunas revisiones sistemáticas no han sido tan positivos y han informado pruebas no concluyentes. Algunas revisiones (por ejemplo, Cicerone 2005; Cicerone 2011) han concluido que hay pruebas irrefutables para el entrenamiento de estrategias de memoria en participantes con problemas leves de memoria, de que el aprendizaje sin errores puede ser efectivo en los pacientes con deficiencias graves de la memoria (aunque con una generalizabilidad limitada para tareas nuevas o problemas de memoria generales) y que el uso de ayudas externas para la memoria puede ser beneficioso en los pacientes con problemas de memoria moderado a graves. Cicerone 2011 también indica que se pueden considerar las intervenciones grupales para solucionar los déficits de memoria. Sin embargo, estas revisiones se concentraron principalmente en pacientes con lesión cerebral traumática. Las revisiones Cochrane realizadas por Majid 2000 y das Nair 2007a no encontraron pruebas suficientes para apoyar o refutar la efectividad de la rehabilitación de la memoria después de un accidente cerebrovascular. Algunas revisiones se han centrado en intervenciones psicológicas genéricas en pacientes con EM (Thomas 2006), o en intervenciones neuropsicológicas en pacientes con EM (Rosti-Otajärvi 2011), aunque no fueron específicas para la rehabilitación de la memoria. La revisión Thomas 2006 no tuvo en cuenta la literatura gris y no pudo extraer “conclusiones definitivas”. La revisión Rosti-Otajärvi 2011 se centró en la rehabilitación neuropsicológica a través de algunos dominios cognitivos, así como en factores asociados relacionados con la salud y el bienestar emocional. La revisión sistemática actual se centra exclusivamente en la efectividad de la rehabilitación de la memoria en pacientes con EM; se buscó en bases de datos que no se investigaron como parte de la revisión Rosti-Otajärvi 2011 y se incluyen estudios que no están en dicha revisión. Ésta es una actualización de la revisión Cochrane “Rehabilitación de la memoria en pacientes con esclerosis múltiple” (publicada por primera vez en la Cochrane Library 2012, número 3).

Objetivos

Los objetivos de esta revisión sistemática fueron determinar si los pacientes con EM que recibieron rehabilitación de la memoria mostraron:

1. Mejores resultados en sus funciones de la memoria en comparación con los que no recibieron tratamiento o recibieron un control placebo; y
2. Mejores capacidades funcionales en cuanto a las actividades cotidianas, el estado de ánimo y la calidad de vida, que los que no recibieron tratamiento o recibieron placebo.

Métodos

Criterios para la inclusión de los estudios para esta revisión

Tipos de estudios

Para la inclusión en la revisión, se buscaron los ensayos controlados aleatorios y cuasi aleatorios, como los define el *Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones* (Higgins 2011), y el componente previo al cruzamiento de los ensayos aleatorios cruzados (*crossover*) en pacientes con EM, en los que un tratamiento para la memoria se comparó con un control. Cuando los artículos se basaron en la misma muestra, o un subgrupo de una muestra más grande, solamente se incluyó el estudio con la muestra completa para evitar el recuento doble. Si un estudio estuviera disponible a partir de la literatura gris (por ejemplo, resumen de congreso) y a partir de una publicación revisada por pares, se utilizó la publicación revisada por pares en primer lugar.

Tipos de participantes

Los ensayos incluidos en esta revisión se limitaron a pacientes con EM (que incluye la recurrente remitente, la progresiva secundaria y la progresiva primaria). Por lo tanto, se excluyeron los ensayos con participantes cuyos déficits de memoria fueron resultado de una lesión cerebral traumática, un tumor cerebral, un accidente cerebrovascular, epilepsia u otra afección neurológica, a menos que se pudiera definir un subgrupo de pacientes con EM para los que hubo datos separados. Los estudios incluidos se basaron en un diagnóstico de EM según criterios diagnósticos bien establecidos, por ejemplo Paty 1988 y Poser 1983 (y las versiones revisadas de los criterios McDonald (Polman 2005; Polman 2011)). Los déficits de memoria no se definieron con antelación porque se supuso que los pacientes con EM que recibieron tratamiento para la afectación de la memoria presentaban déficits de memoria.

No se establecieron restricciones en cuanto al tipo de déficit de memoria informado del paciente.

Tipos de intervenciones

Se incluyeron los ensayos en los que se realizó una comparación entre un grupo de tratamiento que recibió una de diversas estrategias de rehabilitación de la memoria y un grupo control que recibió placebo o ninguna intervención para la memoria. Se consideró que la rehabilitación tuvo lugar en más de una única sesión; por lo tanto, no se consideraron como rehabilitación los experimentos basados en laboratorio (como una sesión única de lista-recuerdo o el entrenamiento con estrategias mnemotécnicas). Los grupos control debían tener pacientes con EM o un subgrupo de pacientes con EM entre los participantes con otros diagnósticos, de los que hubiera datos separados. Se consideraron tratamientos para la memoria cualquier intento por modificar la función de la memoria por medio de ejercicios y práctica, o mediante el uso de ayudas internas o externas para la memoria, o enseñarles a los pacientes con EM estrategias para afrontar sus problemas de memoria. No se incluyeron estudios de fármacos.

Tipos de medida de resultado

Medidas de resultado principales

Los resultados primarios fueron las medidas del grado de los problemas de memoria en la vida diaria. Hay varias maneras de evaluar dicho grado en la práctica clínica y los estudios de investigación, pero solamente se incluyeron las medidas que evaluaron directamente esta construcción. Si había más de una medida de resultado que midiera esta construcción en un estudio, se utilizó la siguiente jerarquía de las pruebas utilizadas habitualmente:

1. Para los informes subjetivos de la memoria: se consideró el *Everyday Memory Questionnaire* (EMQ) (Sunderland 1983), sobre el *Cognitive Failures Questionnaire* (Broadbent 1982), sobre el *Subjective Memory Questionnaire* (Davis 1995), sobre el *Memory Assessment Clinics Questionnaire* (Crook 1992).
2. Para los informes objetivos de la memoria: se consideró la *Rivermead Behavioural Memory Test* (RBMT) (Wilson 1985 o versiones más nuevas de esta prueba), sobre la *Wechsler Memory Scale* (WMS) (Wechsler 1997 o versiones más nuevas de esta prueba), sobre la *Cambridge Test of Prospective Memory* (Wilson 2005), sobre la *Doors and People Test* (Baddeley 1994).

Estas jerarquías se basaron en el grado de sensibilidad de las pruebas para evaluar los problemas de memoria diarios. Para las evaluaciones objetivas en los que los resultados no estaban en la jerarquía anterior, se utilizaron las puntuaciones generales de la prueba de memoria sobre las puntuaciones de la prueba de memoria verbal sobre las puntuaciones de la prueba de memoria visual. Si se utilizaron medidas de resultado que no estaban en esta jerarquía se llegó a consenso después de discusión con respecto a qué medidas considerar como la medida de resultado primaria, antes de realizar los análisis estadísticos, como una manera de disminuir el sesgo.

Medidas de resultado secundarias

1. Estado de ánimo, como el *General Health Questionnaire* (GHQ) (Goldberg 1988), la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (Zigmond 1983); *Beck Depression Inventory-Fast Screen* (Beck 2003).
2. Capacidades funcionales, como la *Functional Independence Measure* (FIM) (*Uniform Data System for Medical Rehab* 1993), la *Functional Assessment Measure* (FAM) (Hal 1997), las *Nottingham Extended Activities of Daily Living* (EADL) (Nouri 1987).
3. Calidad de vida, como la *Multiple Sclerosis Impact Scale* (MSIS) (Hobart 2001) la *World Health Organization Quality of Life assessment* (WHO-QoL) (The WHOQOL Group 1993), la *36-item Short Form Health Survey* (SF-36) (Ware 2001).

También se consideraron las medidas no estandarizadas como el retorno al trabajo y el logro de metas, si los estudios las habían incluido como una medida de resultado. Si se informó más de una de estas escalas para cada dominio se utilizó la primera escala en la lista.

Todos los resultados se clasificaron como resultados inmediatos o a más largo plazo, y se realizaron análisis separados para cada uno. Los resultados inmediatos se definieron como poco después del final de la intervención, y los resultados a más largo plazo como el segundo resultado después del resultado inmediato.

Se utilizaron las puntuaciones totales y las puntuaciones del dominio individual, según fuera apropiado. Se incluyeron las puntuaciones de los dominios porque algunas pruebas (como la *Doors and People Test*, Baddeley 1994) no proporcionan una puntuación total, sino solamente puntuaciones específicas de los dominios. En el caso de que se informaran varios tipos de puntuaciones para diversos

resultados, se utilizó la siguiente jerarquía: puntuaciones totales del perfil sobre las puntuaciones índices o las puntuaciones compuestas sobre las puntuaciones de subpruebas.

Resultados y discusión

Resumen de los resultados principales

En las dos últimas décadas los grupos de investigación de Europa y Norteamérica han empezado a analizar los problemas de memoria asociados con la EM. Sin embargo, la base bibliográfica que examina la efectividad de la rehabilitación de la memoria para la EM es débil. Aunque los estudios de casos únicos y no controlados han encontrado que la rehabilitación de la memoria es efectiva para reducir los problemas de la memoria o psicológicos, estos resultados no se han repetido sistemáticamente en ECA.

En esta revisión se incluyeron 15 ECA o ensayos cuasi aleatorios. Estos estudios fueron estudios de rehabilitación de la memoria o ensayos de rehabilitación cognitiva con un componente específico para la memoria que incluyó una intervención para la memoria. Estos ensayos fueron principalmente de calidad relativamente deficiente, y muchos todavía no cumplen las guías *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) (Moher 2001). Las descripciones del protocolo de asignación al azar y el cegamiento, así como el contenido de los grupos de tratamiento y control fueron deficientes en la mayoría de los estudios.

Los estudios tuvieron en general tamaños de la muestra moderados, y utilizaron evaluaciones de resultado a nivel de deficiencia para determinar la efectividad de la intervención. Una limitación fue que solamente fue posible obtener información acerca de si los estudios utilizaron los análisis de intención de tratar o por protocolo de seis estudios (Carr 2014; das Nair 2012; Hildebrandt 2007; Lincoln 2002; Solari 2004; Stuijbergen 2012), por lo que no fue posible completar un análisis de sensibilidad de un análisis de intención de tratar en comparación con un análisis por protocolo. Sin embargo, fue posible realizar un análisis de sensibilidad que comparó los estudios calificados de bajo riesgo de sesgo con todos los estudios incluidos (ver Tabla 1). La interpretación del análisis de sensibilidad indica que, aunque la calidad de los ensayos no afectó a la mayoría de los resultados, se observaron algunas diferencias en los resultados memoria objetiva (a inmediato y a largo plazo) y calidad de vida (inmediato), en el que los estudios con mayor

riesgo de sesgo exageraron las estimaciones generales del tamaño del efecto para estos resultados y la prueba del efecto general pasó de ser estadísticamente significativa a no significativa cuando se excluyeron los estudios con alto riesgo de sesgo. Lo anterior indica que los estudios de calidad inferior pueden haber influido positivamente en los resultados. Solamente un estudio tuvo un tamaño de muestra grande y datos suficientes disponibles para completar un análisis de subgrupos (Lincoln 2002). Por lo tanto, se deberá completar un metanálisis de subgrupos sobre la base del tipo de EM en una actualización futura de la revisión, cuando haya más estudios disponibles.

Siete estudios individuales presentaron resultados positivos sobre los resultados de memoria en sus grupos de rehabilitación de la memoria (Chiaravalloti 2005; Gich 2015; Hildebrandt 2007; Mendozzi 1998; Pusswald 2014; Stuijbergen 2012; Tesar 2005). Sin embargo, estos resultados se deben interpretar en el contexto de las limitaciones metodológicas y las medidas utilizadas para evaluar la efectividad, que puede haber influido en el resultado. En realidad, la mayoría de los estudios que informaron un resultado de memoria positiva en los grupos de intervención también se calificaron como con riesgo alto o incierto de sesgo. Dos estudios bien diseñados con tamaños de la muestra más grandes no encontraron pruebas de la efectividad de la rehabilitación cognitiva o de la memoria en los pacientes con EM (Lincoln 2002; Solari 2004). De hecho, el estudio Lincoln 2002 encontró que el grupo de intervención funcionó peor que el grupo control en la escala EADL (Nouri 1987) evaluada en el seguimiento a largo plazo, lo que contribuyó a una DME general de $-0,33$; lo que indica que el control funcionó significativamente mejor ($p = 0,03$) que la intervención sobre las AC. Sin embargo, los autores señalan que esta diferencia podría haber sido causada por la acción del azar a partir de la asignación al azar desigual. No fue posible controlar esta variable (EADL) como una covariable porque las puntuaciones iniciales de esta medida no estuvieron disponibles. Otros estudios individuales encontraron efectos significativos que favorecieron al tratamiento con respecto al estado de ánimo, en Chiaravalloti 2013, das Nair 2012, y Jønsson 1993, y la CdV, Chiaravalloti 2013 y Solari 2004.

Los resultados de esta revisión indican que hay algunas pruebas para apoyar la efectividad de la rehabilitación de la memoria en las pruebas de la memoria objetiva o las medidas de la memoria calificadas por el observador. Sin embargo, lo anterior se debe considerar con respecto a la calidad de

las pruebas para este resultado, pues la clasificación GRADE fue muy baja para el seguimiento inmediato y baja para el seguimiento a largo plazo. Además, las mejoras observadas en los grupos de intervención ocurrieron en medidas de resultado que evaluaron la función a nivel de deficiencia, es decir, principalmente tareas de lista de aprendizaje. Es dudoso el grado al cual este hallazgo se puede generalizar a la vida diaria, debido a la falta de validez ecológica de estas pruebas. Los resultados también indican que los grupos de tratamiento tuvieron mejores puntuaciones en la CdV inmediatamente después de la intervención, pero este resultado no se mantuvo al seguimiento a largo plazo. Otros resultados de esta revisión indican que no hay pruebas suficientes para apoyar o refutar la efectividad de la rehabilitación de la memoria en las pruebas subjetivas de la memoria. Sin embargo, nuevamente, es importante señalar que la calidad metodológica en la clasificación GRADE fue moderada para estos resultados.

Calidad de la evidencia

La base bibliográfica que examina la efectividad de la rehabilitación de la memoria en los pacientes con EM es deficiente. Solamente se identificaron 15 ECA de rehabilitación de la memoria en pacientes con EM y todos, excepto dos, tuvieron tamaños de la muestra pequeños (Hanssen 2015; Lincoln 2002). Sin embargo, los estudios incluidos en esta revisión fueron metodológicamente más sólidos que los ECA de rehabilitación de la memoria incluidos en las revisiones sistemáticas de accidente cerebrovascular o la bibliografía de lesión cerebral traumática (das Nair 2007a; das Nair 2007b). Lo anterior se puede deber a que la mayoría de estos estudios se realizó después de la publicación de la declaración y las guías CONSORT (Moher 2001). Sin embargo, no siempre se siguieron las guías en estos ensayos. El protocolo de asignación al azar fue inadecuado y se informó deficientemente en cuatro estudios (Chiaravalloti 2005; Hildebrandt 2007; Mendozzi 1998; Pusswald 2014). Gich 2015, Hanssen 2015 y Tesar 2005 no mencionaron claramente cómo se creó la lista de asignación al azar o qué procedimientos se realizaron; Jønsson 1993 utilizó sobres cerrados, pero no mencionó quién creó las listas aleatorias; Chiaravalloti 2005 utilizó una asignación aleatoria par-impar; y Hildebrandt 2007 y Pusswald 2014 utilizaron asignación mediante alternancia. Estas dos últimas formas de asignación no se consideran técnicamente aceptables para calificar como un ECA (Glanville 2006), pero Cochrane las clasifica como un ensayo cuasialeatorio (Higgins 2011), por lo que se incluyeron en esta revisión. Mendozzi 1998 asignó al azar solamente a la mitad de la muestra y no

señaló el método de generación de la secuencia aleatoria. Siete estudios informaron adecuadamente sus protocolos de asignación al azar (Carr 2014; Chiaravalloti 2013; das Nair 2012; Hancock 2015; Lincoln 2002; Solari 2004; Stuijbergen 2012). Los aspectos relacionados con el éxito del cegamiento no se informaron apropiadamente en los estudios incluidos, con la notable excepción de Solari 2004, que señaló cómo se evaluó. Jønsson 1993 reconoció que el cegamiento no fue posible en su ensayo. Los estudios que se han agregado a esta actualización solamente son ligeramente mejores en cuanto a la calidad del informe de los ensayos (Carr 2014; Chiaravalloti 2013; Gich 2015; Hancock 2015; Hanssen 2015; Pusswald 2014; Stuijbergen 2012). Lo anterior indica que se necesitan más trabajos para asegurar que los autores de los ensayos sigan la declaración CONSORT (Moher 2001).

Además, debido a que la rehabilitación de la memoria es una intervención compleja (Craig 2008), se requieren muchos más detalles acerca de lo que experimentan los participantes en los brazos de intervención y control del ensayo. De hecho, la descripción de las intervenciones fue insuficiente en la mayoría de los estudios, la descripción de los grupos control fue incluso peor. Guías recientemente publicadas como la Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) y los Criteria for Reporting the Development and Evaluation of Complex Interventions in healthcare: revised guideline (Hoffman 2014; Möhler 2015), junto con una orientación más específica para la rehabilitación de la memoria (Martin 2015), pueden ayudar a mejorar la calidad del informe de los ensayos de intervenciones complejas.

Los criterios de inclusión y exclusión estuvieron relativamente bien definidos; todos los estudios excepto tres, Carr 2014, 2015 Hanssen y Stuijbergen 2012, utilizaron los criterios McDonald 2001, Poser 1983, Schumacher 1965 (o posteriores) para establecer el diagnóstico de EM. Los tres estudios que no utilizaron los criterios anteriores no mencionaron cómo se confirmó el diagnóstico de EM (Carr 2014; Hanssen 2015; Stuijbergen 2012). Aunque la mayoría de los estudios describió el flujo de participantes durante el ensayo, uno no lo hizo (Tesar 2005) y solamente 11 de los 15 estudios tuvieron diagramas de flujo (Carr 2014; Chiaravalloti 2005; Chiaravalloti 2013; das Nair 2012; Gich 2015; Hancock 2015; Hanssen 2015; Lincoln 2002; Pusswald 2014; Solari 2004; Stuijbergen 2012).

La selección de las medidas de resultado fue deficiente; la mayoría de los ensayos optó por medidas o pruebas

a nivel de deficiencia con validez ecológica moderada y probabilidades mínimas de generalización de los efectos del tratamiento a las AC. Solamente cinco estudios utilizaron medidas subjetivas de la memoria (Carr 2014; Chiaravalloti 2005; das Nair 2012; Lincoln 2002; Stuifbergen 2012), que tenían algún grado de validez ecológica y fueron medidas a nivel de actividad. Sin embargo, estas medidas son propensas a sesgos de informe subjetivo, comunes a la mayoría de las Medidas de Resultado Informadas por el Paciente (MRIP). Además, otro aspecto de la validez que se debe considerar se relaciona con la adecuación de los resultados desde el punto de vista cultural, que tiene en cuenta no solo la traducción y adaptación de las herramientas de evaluación, sino también su validación.

Se utilizaron pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas para comparar los grupos. Las puntuaciones de cambio se compararon en cinco estudios (Chiaravalloti 2005; Chiaravalloti 2013; Gich 2015; Hanssen 2015; Stuifbergen 2012), y todos los estudios mostraron interés en las pruebas de significación. Sin embargo, los valores de *p* solamente se mencionaron en siete ensayos (Carr 2014; das Nair 2012; Gich 2015; Hancock 2015; Lincoln 2002; Pusswald 2014; Solari 2004), y un ensayo proporcionó todos los valores de *p* en tablas que estuvieron fácilmente accesibles en línea como información complementaria (Chiaravalloti 2013). Tres estudios mencionaron intervalos de confianza (Chiaravalloti 2005; Lincoln 2002; Solari 2004), y Lincoln 2002 y Solari 2004 también informaron pruebas post hoc o correcciones estadísticas o ajustes realizados en sus datos. Seis estudios realizaron análisis de intención de tratar (Carr 2014; das Nair 2012; Hildebrandt 2007; Lincoln 2002; Solari 2004; Stuifbergen 2012).

Solamente dos estudios informaron los comentarios de los participantes (Carr 2014; Tesar 2005), y ambos utilizaron un cuestionario para obtener sus opiniones. La retroalimentación recibida fue positiva.

Sesgos potenciales en el proceso de revisión

Dos de los revisores eran los investigadores principales de dos de los estudios incluidos (das Nair 2012, Lincoln 2002), y autores nombrados en otro estudio incluido (Carr 2014).

Otras limitaciones de la revisión fueron que solamente se buscaron artículos en inglés, y solamente se pudieron incluir estudios de diagnóstico mixto en los que se proporcionaron datos separados de los participantes

con EM. Por lo tanto, puede haber más datos disponibles a los que no se tuvo acceso. También hubo posibles superposiciones entre el readiestramiento de la atención y la memoria, en las que una intervención podría describirse como atención cuando en realidad abordó la memoria, pero para mitigarlo se verificaron los artículos en la revisión del texto completo para asegurar que no se excluyeron si se presentó un componente de la memoria como parte del tratamiento. Finalmente, se buscó en las bases de datos GreyNet y EThOS; sin embargo, no existe seguridad con respecto a su exhaustividad, lo que crea la posibilidad de que no se obtuviera literatura gris relevante adicional mediante las búsquedas.

Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones

Esta revisión complementa la revisión de intervención "Intervenciones psicológicas para la esclerosis múltiple" (Thomas 2006). En una de sus minirrevisiones Thomas 2006 encontró "algunas pruebas de la efectividad de la rehabilitación cognitiva sobre los resultados cognitivos, aunque fue difícil de interpretar debido al gran número de medidas de resultado utilizadas". Por lo tanto, sus interpretaciones se basaron en una revisión narrativa de los resultados de los estudios individuales. La revisión Thomas 2006 incluyó intervenciones que no eran específicas para la "rehabilitación de la memoria"; sin embargo, sus resultados relacionados con la efectividad de las intervenciones para ayudar a los pacientes con deficiencias cognitivas no fueron concluyentes.

De manera similar, Rosti-Otajärvi 2011 encontró pruebas de que el alcance de la memoria, la memoria de trabajo y la memoria retardada mejoraron significativamente con el tratamiento en comparación con el grupo control. Sin embargo, su revisión no encontró diferencias significativas entre la intervención y el control para las funciones emocionales, mientras que la presente revisión encontró algunas diferencias significativas, en particular la CdV y las AC. Es probable que cualquier discrepancia se deba a las diferencias en los criterios de inclusión, ya que esta revisión fue específica para la rehabilitación de la memoria, o una rehabilitación cognitiva con un componente de la memoria, mientras que la revisión Rosti-Otajärvi 2011 evaluó una amplitud mucho mayor de intervenciones y resultados neuropsicológicos.

Conclusiones de los autores

Implicaciones para la práctica

En las dos últimas décadas se le ha prestado mayor atención a los problemas de memoria como un motivo de consulta frecuente en los pacientes con EM. A algunos pacientes con EM se les ofrecen programas de rehabilitación de la memoria, pero su efectividad ha sido dudosa. Los estudios pequeños que emplean una mezcla de ayudas internas y externas para la memoria, el aprendizaje sin errores y la manipulación ambiental han producido resultados positivos. Esta revisión examinó las pruebas de ECA y ensayos controlados cuasi aleatorios y encontró algunas pruebas que indican que la rehabilitación de la memoria es efectiva para mejorar el rendimiento de la memoria en las evaluaciones objetivas al seguimiento inmediato y a largo plazo, pero no encontró diferencias entre la intervención y el control en cuanto a las medidas subjetivas de la memoria. También se mostró alguna mejoría en la calidad de vida en el grupo de intervención al seguimiento inmediato. Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas y las puntuaciones GRADE bajas para los resultados significativos, se requieren más estudios de investigación. Al parecer no hay indicios de efectos perjudiciales causados por las intervenciones, pero se debe señalar que los estudios no informaron sistemáticamente los efectos adversos.

Implicaciones para la investigación

La base de investigación a partir de la cual establecer conclusiones para la práctica clínica con respecto a la efectividad de la rehabilitación de la memoria para la EM es cuantitativa y cualitativamente deficiente, pero ha mejorado ligeramente desde la revisión anterior (das Nair 2012). Los

ECA, cuando se realizaron, tendieron a tener un tamaño de la muestra moderado y a utilizar medidas de resultado principalmente a nivel de deficiencia, lo que ha limitado su valor para evaluar la efectividad de la neurorrehabilitación. Estos ensayos no siempre cumplen con las guías CONSORT (Moher 2001), lo que dificulta obtener una imagen completa y verdadera de los estudios y, por lo tanto, limita la posibilidad del lector de tomar decisiones fundamentadas con respecto a la fidelidad de sus conclusiones. La información faltante de dichos informes también hace difícil agrupar la información para un metanálisis. Además, los resultados de los ensayos positivos pueden ser difíciles de implementar en la práctica clínica si no se especifican claramente detalles suficientes acerca de la intervención real. La lista de verificación TiDieR y otras guías más específicas para la información de los ensayos de rehabilitación de la memoria pueden ayudar a mejorar la calidad del informe de los ensayos de intervenciones complejas (Hoffman 2014; Martin 2015). Los resultados de esta revisión indican que se necesitan más estudios de investigación para llegar a una respuesta definitiva sobre si la rehabilitación de la memoria para la EM es efectiva o no para reducir la discapacidad. También destaca la necesidad de ECA mejor conceptualizados, realizados e informados de rehabilitación de la memoria, que consideren los aspectos mencionados en esta revisión.

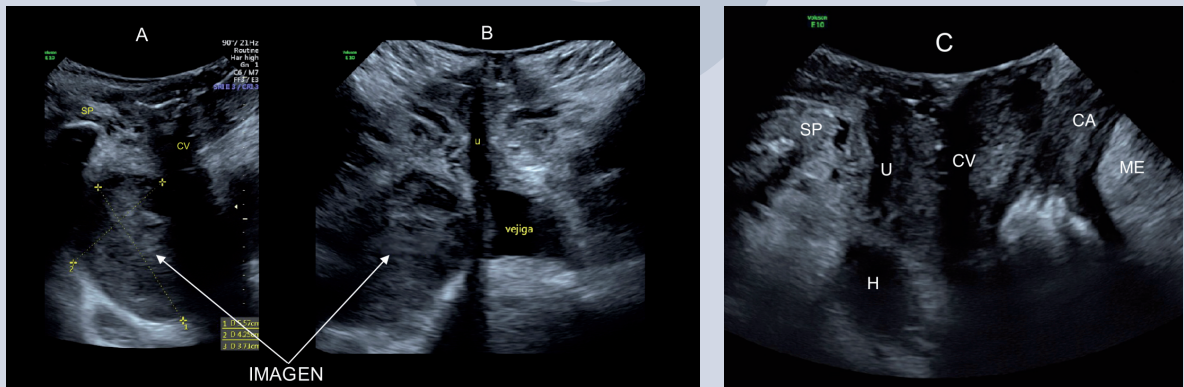
Información de contacto

Roshan das Nair

University of Nottingham, Division of Rehabilitation and Ageing
, B98, B Floor Medical School , Queen's Medical Centre , Nottingham , UK , NG7 2UH

E-mail: roshan.nair@nottingham.ac.uk

Respuesta Quiz



Se observa una imagen heterogénea, bien limitada intrapélvica, supra elevadores, que se ubica en la pared lateral de la pelvis, que desplaza parcialmente la vejiga desde la unión uretrovesical.

Corresponde a un hematoma de la pared vaginal lateral derecha (o paravaginal), supraelevadores pero infraperitoneal.

En la imagen C se puede ver el hematoma en resolución 5 semanas post parto.

A: Corte medio sagital del piso pélvico

B: Corte Coronal a nivel de uretral y vejiga.

C: Corte medio sagital del piso pélvico.

(SP: sínfisis del pubis, CV: canal vaginal, U: uretra; H: hematoma, CA: Canal Anal, ME: músculo elevador del ano)

Normas Editoriales

CONTACTO CIENTIFICO

I. PREPARACION DE UN ARTICULO

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

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

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

Página del título

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

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

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

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

Resumen o Abstract

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

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

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

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

Texto

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Agradecimientos

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

Referencias

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

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

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

--Ejemplos.

Revistas (Impresas)

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

Revistas (Online)

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

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

Capítulos

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

Libros

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

Web

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

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

Tablas

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

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

Figuras

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

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

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

Permisos

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

II. Secciones y Contenidos

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

III. Revision y Aceptación

Envío de revisiones

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

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

Aceptación

Si su artículo es aceptado para publicación, éste debe ser editado en base a las normas dictadas en American Medical

Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors, 10th ed. New York, NY; Oxford University Press; 2007:39-79).

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

IV. Monografías

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

V. Conflictos de Interés

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

