



CLÍNICA
Alemana®

Contacto Científico

Revista electrónica científica

y académica de Clínica Alemana



Jefe Contacto Científico

Dr. Fernando Cádiz V.

Editor jefe estudios traslacionales

Dr. Mario Fernández A.

Editor jefe estudios clínicos

Dr. Daniel Pedraza S.

Comité Editorial

Dr. Stefan Danilla E.

Dr. David Figueroa P.

Dr. Pablo Gaspar R.

Dra. Julia Guerrero P.

QF. Alicia González Y.

Dra. Yalda Lucero A.

Dr. Pablo Lavados G.

Dr. Alex Navarro R.

Cecilia Pacheco V.

Dr. Roque Sáenz F.

Dr. Pablo Sepúlveda V.

Dr. Claudio Silva F-A.

Dr. Pablo Soffia S.

Dr. Omar Valenzuela L.

Mariela Wijnant W.

Periodista y Gestión Editorial

Claudia Carranza C.

Diseño y Diagramación

Jaime Castillo Talloni

Contacto Científico

Revista electrónica científica y académica de Clínica Alemana.
Publicación bimensual

Misión

"Ser el medio oficial de difusión científico y académico de Clínica Alemana para la comunicación e intercambio de conocimientos, avances científicos y tecnológicos, con el fin de incrementar las competencias, habilidades, capacidades y todo aquello que mejore el cuidado de salud de las personas y contribuya al desarrollo del conocimiento médico en beneficio de la comunidad".

Conflictos de interés y responsabilidades

El Editor en Jefe y miembros del Comité Editorial, declaran no tener conflictos de interés o soporte financiero de empresas relacionadas.

Los editores de esta publicación, harán todos los esfuerzos para evitar errores e imprecisiones en las opiniones, declaraciones, cifras y datos publicados en esta revista. Sin embargo, los autores de cada uno de los artículos publicados son responsables del material enviado.

Los trabajos publicados en esta revista, pueden contener opiniones personales de los autores, por lo que no busca constituirse en la única fuente o guía para buenas prácticas y/o para un tratamiento adecuado y seguro.

Por lo anterior, los editores y personas que participan en su revisión, edición y publicación, quedan exentos de toda responsabilidad por las consecuencias que pudiesen ocurrir, producto de imprecisiones o errores en cifras, datos u opinionews.

Contenidos de esta edición

Secciones

- 160** Editorial
Dr. Fernando Cádiz
-
- 162** Use of Gentamicin in rats as a model of damage in inner ear hair cell regeneration studies
Dr. Sebastián Silva / Dra. Javiera Pardo / Dr. Manuel Kukuljan / Dr. Juan C Maass
-
- 170** Mamoplastía de aumento: ¿en qué estamos hoy?
Dr. Alex Eulufí M.
-
- 176** Andrología: sub especialidad que crece impulsada por factores sociológicos y demográficos
Dr. Francisco Osorio Martini
-
- 181** Tratamiento del hipotiroidismo subclínico en el embarazo: análisis de la evidencia desde el punto de vista de la medicina obstétrica
Dra. Carolina González Roca / Dra. Bernardita Walker / Dr. Pedro González Ruiz
-
- 185** Atención farmacéutica en paciente oncológico ambulatorio
QF Loreto Miranda Díaz
-
- 190** Lesión ósea por stress en relación a la inserción de la musculatura aductora en el muslo (Thigh Splint)
Dr. Jorge Llanos Cáceres / Dr. Gonzalo Serrano Belmar
Dr. Marcelo San Martín Montes
-
- 193** Buenas Prácticas Clínicas; un marco regulatorio y ético para la investigación en que participan seres humanos
Dra. María Alicia Mordojovich
-
- 197** Quiz
Dr. Alex Navarro
-
- 198** Revisión Cochrane
-
- 206** Respuesta Quiz
-
- 207** 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



Colaboraciones que traspasan fronteras

Dr. Fernando Cádiz

Editor jefe

Revista Contacto Científico

Departamento Científico Docente

Centro de Mama Clínica Alemana de Santiago

Ginecología Mastología

Contacto: fcadiz@alemana.cl

Acaba de terminar una nueva versión del Board de Medicina Interna, que organizamos en conjunto con Clínica Mayo. La séptima versión. Durante una semana recibimos a 25 especialistas de este destacado centro, que compartieron junto a expositores latinoamericanos y nacionales, los avances más importantes en medicina. Además tuvimos la oportunidad de asistir a una verdadera clase magistral del Dr. Gianrico Farrugia, CEO de Clínica Mayo Florida, sobre medicina personalizada que fue muy comentada entre los asistentes.

Este esfuerzo no solo implica un gran trabajo para nuestro equipo a cargo de la organización del curso, sino también deja de manifiesto la confianza y compromiso de Clínica Mayo al elegirnos como "socios" para desarrollar esta actividad académica, única a nivel latinoamericano.

Como Clínica Alemana contamos con 17 convenios, que nos permiten desarrollar un trabajo colaborativo con reconocidas instituciones de Estados Unidos, Alemania, Bélgica, Italia, España y Argentina. Formar equipos con jugadores de primer nivel para incorporar nuevas técnicas, intercambiar experiencias y casos clínicos, coordinar la visita de especialistas tanto a cursos como talleres con un enfoque más práctico, publicar en conjunto.

En noviembre próximo nuestro primer convenio, que firmamos en 1997 con Clínica Mayo, cumple 20 años. Desde sus inicios ha sido fundamental el esfuerzo de personas que han ido construyendo, paso a paso, una sólida relación. Y es que las personas son clave para el éxito de estos acuerdos, son los encargados de mantenerlos con vida y de marcar la diferencia entre un



convenio firmado en un cajón y uno que destaque por las iniciativas que genera.

Estas colaboraciones nos permiten traspasar fronteras en busca de conocimientos, técnicas, avances, que contribuyen a mantenernos a la vanguardia y poner todo esto a disposición de nuestros pacientes. Pero también permiten crear vínculos fuertes, sobre los que construir importantes proyectos que han perdurado en el tiempo como el Board de Medicina Interna, el Board de Pediatría y el Diplomado de Urgencia Pediátrica, los dos últimos en conjunto con el Children's Hospital of Philadelphia y pioneros a nivel nacional; ser miembros fundadores de una organización que agrupa a los principales centros de traumatología a nivel mundial como es la International Society of Orthopaedics Centers (ISOC) a

través de nuestro convenio con el Hospital for Special Surgery; y ser líderes en la incorporación de técnicas y procedimientos, como es el caso de la neumología intervencional.

Las especialidades que abarcan son diversas y las oportunidades que ofrecen son innumerables. Nuestros convenios son desde sus inicios un área en permanente desarrollo y estamos seguros que seguirán creciendo. Los invitamos a conocer estos acuerdos y a participar activamente.

Artículo Original

Use of Gentamicin in rats as a model of damage in inner ear hair cell regeneration studies

Sebastián Silva ^{1 and 2}

Javiera Pardo ¹

Manuel Kukuljan ²

Juan C Maass ^{1,2,3 and 4}

¹ Audition and Cognition Center (AUCCO)

² Interdisciplinary Program of Physiology and Biophysics, ICBM, Faculty of Medicine, Universidad de Chile

³ Department of Otolaryngology, Hospital Clínico Universidad de Chile

⁴ Department of Surgery, Otolaryngology Unit, Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo

Contacto: jmaass@alemana.cl

Resumen

Tanto nosotros como todos los mamíferos no presentamos regeneración celular espontánea en el oído interno. Por lo tanto, el daño auditivo es irreversible. Pero en individuos jóvenes existe un potencial regenerativo latente manipulable genéticamente para inducir proliferación en células de soporte y trans-diferenciación de células de soporte en células ciliadas. Lamentablemente esta posibilidad disminuye con la edad, por lo que es importante entender este proceso. La presencia de células ciliadas modula la expresión génica y el destino celular de los demás tipos celulares en la cóclea. El daño auditivo principalmente afecta las células ciliadas y de esta manera modifica la expresión génica del oído interno, aumentando el potencial regenerativo. Sin embargo, las células cuando son más reactivas a las modificaciones genéticas también son menos susceptibles al daño. Por todo esto, para estudiar la regeneración de las células ciliadas es importante tener modelos para inducir daño que afecte preferentemente

a las células ciliadas preservando las células de sostén cuando el oído interno es aún joven y tiene un mayor potencial de regeneración. Una forma de eliminar células ciliadas es mediante el uso de aminoglicósidos, que dañan predominantemente las células ciliadas internas una vez iniciada su función al décimo día de vida en roedores. Pero de producirse un daño severo, este también disminuye el número de células de sostén y por tanto el potencial regenerativo también disminuye ya que no hay buen material de partida para regenerar. El objetivo de este estudio es establecer modelos *in vitro* e *in vivo* de daño al órgano de Corti para estudiar regeneración durante el desarrollo postnatal temprano de los roedores antes de la primera semana de vida y del inicio de la audición cuando el potencial regenerativo es más alto.

Explantes cocleares de neonatos de cero a tres días de vida (P0 a P3) fueron tratados con 320 a 640 μM de gentamicina durante 24 a 48 horas iniciales de cultivo y

después mantenidas en cultivo durante un máximo de 6 días. Neonatos de rata P0 a P3 fueron tratados *in vivo* con gentamicina 80 mM administrada directamente a la ventana redonda y a la escala media después de un abordaje microquirúrgico evaluándose después de 4 días. El daño coclear fue evaluado por inmunofluorescencia contra Miosina VI (marcador de células ciliadas), Sox2 (marcador de células de soporte) y activo Caspasa 3 (marcador de apoptosis). Se añadió DAPT 10 μ M para la inducción de la trans-diferenciación celular posterior al daño. La administración *in vivo* de gentamicina no produjo muerte celular en el órgano de Corti. En cambio los explantes cocleares mostraron una importante sensibilidad *in vitro* a gentamicina. Se logró trans-diferenciación exitosa después de 48 horas de co-cultivo con DAPT en explantes P1. Con 640 μ M, los números y la morfología de las células ciliadas remanentes y las células de soporte se vieron seriamente afectados en P0 después de 3 días *in vitro*. Con 320 μ M el número de células ciliadas fue disminuido moderadamente en P0, pero las células de sostén se conservaron en mejores condiciones. Se concluye que la gentamicina induce la muerte celular en cultivo de explantes cocleares antes de P3 pero no *in vivo*. El daño producido en el órgano de Corti es dependiente de la dosis. 320 μ M es una dosis de gentamicina que, en el cultivo, daña preferentemente las células ciliadas sobre células de soporte en cultivo. Es posible utilizar gentamicina *in vitro* para inducir daño coclear en estudios de regeneración realizados en etapas tempranas del desarrollo postnatal y antes de la maduración que involucra el inicio de la audición.

Abstract

In rodents as across the mammals there is no spontaneous inner ear hair cell regeneration but there is a regenerative potential of inducing proliferation of supporting cells and trans-differentiation of supporting cells into hair cells after modifying the gene expression pattern in young animals. The presence of hair cells modulates the gene expression and cell fate of other cochlear cell types. Inner ear gene expression in the inner ear epithelium is modified by damage in mammals. The regenerative potential is grater when hair cell damage is induced. After the hair cell function is fully established the aminoglicosides antibiotics are strong ototoxic drugs but the regenerative potential is severely decreased. Therefore in order to study hair cell regeneration it is important to have models to induce damage preferentially affecting the hair cells and preserving supporting cells when the inner ear has the highest potential of regeneration. The

aim of this study is to establish *in vitro* and *in vivo* models of damage to study organ of Corti regeneration during the early postnatal development before the first week of rodent life and the start of hearing. Rat P0 to P3 explants were treated with 320 to 640 μ M Gentamicin for the initial 24 to 48 hours of culture and then incubated for up to 6 days. Rat P0 to P3 neonates were treated with 80mM Gentamicin directly administered to the round window or the scala media after a microsurgical approach and evaluated after 4 days. The cochlear damage was assessed by Myosin VI (hair cell marker), Sox2 (supporting cell marker) and active Caspase 3 (apoptosis marker) immunostainings. DAPT 10 μ M was added for further hair cell transdifferentiation induction. *In vivo* the administration of Gentamicin did not produce any amount of cell death in the organ of Corti. Rats cochlear explants exhibited important *in vitro* sensitivity to Gentamicin. Successful trans-differentiation was achieved after 48 hours of co-culture with DAPT in P1 explants. With 640 μ M the numbers and the morphology of the remnant hair cells and supporting cells was severely affected at P0 after 3 days *in vitro*. With 320 μ M the number of hair cells was moderately decreased at P0 but the supporting cells were preserved in better condition. We conclude that Gentamicin induces cell death in cochlear explants culture before P3 but not *in vivo*. The organ of Corti's damage is dose dependent. 320 μ M is a Gentamicin dose that in culture preferentially damage hair cells over supporting cells in culture. It is possible to use Gentamicin *in vitro* to induce cochlear damage in regeneration studies performed in early stages of postnatal development and before the maturation that involves the onset of hearing.

Introduction

After birth in the hearing epithelium of mammals there is no spontaneous cell regeneration or cell replacement^(3,8,19). We are born with a limited number of cochlear cells and in humans approximately after the age of 25 years old that numbers only decrease presenting audiometric evident changes from the forth decade of life in men and the fifth in the women⁽²²⁾. Therefore, any significant damage will mean a further detriment in hearing. Nevertheless during the last 25 years basic research in the field of inner ear regeneration has shown that is possible in rodents to induce the cells of the organ of Corti to proliferate and trans-differentiate even after the differentiation is settled^(9,21,26). This has been achieved by means of changing the pattern of gene expression in the more differentiated ear towards the one present in previous steps of development. The problem is that those changes are more significant during a brief

period of *ex utero* development in very young individuals and when a mild to moderate degree of damage is also induced in the cochlea^(18,24). Later on the epithelium is too mature to induce biologically significant changes⁽¹²⁾. The mild to moderate damage decrease the inhibitory effect of the hair cells against supporting cells trans-differentiation but preserves the fundamental remnant supporting cells for regeneration^(6,19).

There are two main ways to induce regeneration one is to induce proliferation and the second is to induce trans-differentiation from supporting into hair cells. The latter method is easily achieved in neonatal cells by Notch pathway inhibition⁽¹²⁾. The Notch pathway in the supporting cells is favoring the supporting cell fate and inhibiting the hair cell fate.

There are very few models to induce damage in the cochlear cells. Aminoglycosides have been used as a model of inner ear damage because of their low cost and wide availability. But they have two problems. The first is that they tend to induce a broader cochlear damage, not only affecting the hair cells but also the supporting cells^(10,19). And the second is that the main ototoxic activity starts after the onset of hearing what limits our ability to use them to induce ototoxicity in earlier developmental stages (REFS). Up to our knowledge there are no studies showing cochlear toxicity *in vivo* before the onset of hearing (P10). There are very few studies showing aminoglycosides ototoxicity *in vitro* before that stage, and even fewer showing sensitivity to them *in vitro* before P3^(4,7,14-17). At P0 when the postnatal regenerative potential is bigger there is no evidence of Gentamicin toxicity in the literature.

With this study we want to answer if it is possible to establish a reliable model of cochlear damage with aminoglycosides during the early post natal development before the onset of hearing when the remnant cells still can be used in regeneration studies. Thus, in this study we explored the sensitivity of the P0 to P3 rat cochlear epithelium *in vitro* and *in vivo* to Gentamicin and the response to DAPT a potent Notch pathway inhibitor in order to establish a model of damage in the early post natal developmental period.

Methods

Animals

Sprague Dowley new born rats at their 0 to 3 days of life (P0 to P3) were obtained from pregnant rats from the central

animal facility of the Faculty of Medicine of the Universidad de Chile and kept with their nursing moms in the animal maintenance facility of the Program of Physiology and Biophysics of ICBM until the end of experiments. All animal procedures were approved by the Bioethics committee on Animal Care of the Faculty of medicine of Universidad de Chile in the protocol 585.

Dissection and Culture

Cochlear explants were obtained as previously described in Maass 2013 et al⁽¹¹⁾. Briefly from P0 to P3 rats the temporal bones were taken out from bisected heads. Cochlear bone was removed. Membranous cochlear labyrinth was preserved. Lateral wall and Reissner's membrane were removed isolating medial explants containing the organs of Kölliker and Corti and part of the spiral ganglia. Cochlear explants were placed in a droplet over 1µm pore filter membranes (Whatman), floating in culture medium composed initially by DMEM F12 (Hepes) PNC 67µg/ml and N2 (Gibco) and later by DMEM F12 (Hepes) PNC 67µg/ml, B27 (Gibco), FGF 2.5ng/ml, EGF 5ng/ml (Sigma) and N-Acetylcysteine (NAC) 1mM (Sigma). Some cultures were supplemented with Gentamicin at 360 or 640µM (Sigma) and others with DAPT 10µM (gamma secretase inhibitor IX; Calbiochem) or DMSO 0.04%v/v (Sigma) for the initial 48 hours of culture. The explants were cultured for up to 6 days at 37°C and 5% CO₂.

Immunostaining, image acquisition and analysis

After culture cochlear explants were washed in PBS, fixed in 4% PFA over night, washed in PBS twice, permeabilized and blocked in PBS containing 0.2% Triton X-100 and 10% donkey serum then stained with anti-Myosin VI (Proteus Biosciences), Sox2 (Millipore) or anti-Prox1 antibodies (Chemicon) overnight, washed in PBS containing 0.1% Triton x-100 (PBST) and incubated in secondary antibodies (Rhodamine Red-X; Jackson ImmunoResearch), washed with PBS and incubated in Hoeschst 33258 (Invitrogen) and mounted. Stacks of images were obtained with BX61WI DSU Olympus microscope from 3 different areas of the apical or middle region of the cochlear explants excluding from the analysis the base of the cochlea. Cell counts were obtained with ImageJ 139u (NIH). For supporting cell countings Prox1 and Sox2 immunostaining were used, but for Sox2 positive cells only Phalangeal, Pilar and Deiters cells were counted only to math Prox1 and Sox2 countings. Data are expressed as averages ± standard errors (SEM) or the 95% confidence interval (CI 95%). Kruskal-Wallis test with Dunn's post hoc analysis and Bonferroni correction was performed to detect significant differences.

Results

In order to induce hair cells death in the organ of Corti during early post natal development we tested the effect Gentamicin in P0 to P3 cochlear explants cultured for 24 to 48 hours and *in vivo* after a single cochlear administration. We evaluated hair cells and supporting cells morphology using immunostaining as a measure of health in the epithelium. *In vitro* the cochlear hair cells of all evaluated stages showed important sensitivity to 320 and 640 μ M Gentamicin showing comparable small numbers of remnant hair cells in the epithelium when evaluated at the 6th day of culture but also a significant decrease in supporting cell numbers and a detriment in the wellness of remainder cells in the explants (Figures 1A-C and supplemental video). Therefore, in order to get better survival and improve the overall health of the explants we start supplementing the cultures with N-Acetylcysteine as a

potent antioxidant that has been previously shown capable to reduce aminoglicosides damage (Maniu et al., 2011). At the 3rd day *in vitro* we obtained a significant amount of damage after supplementing with 640 μ M Gentamicin. But after 320 μ M incubation a more controllable degree of damage was obtained. Although many hair cells were killed, in general the degree of damage was more moderate at these conditions than with the previous conditions (Figures 2 A-C). The supporting cells were significantly less affected than the hair cells but also showed sensitivity to Gentamicin (Figures 2A-C). When 320 or 640 μ M dose was used the supporting cells were present in similar numbers but at 640 μ M the morphology was severely affected in the residual cells (Figure 2B). All this data is in agreement with the fact that the aminoglicosides are capable to induce damage in a dose dependent way to the whole cochlear epithelium at these stages.

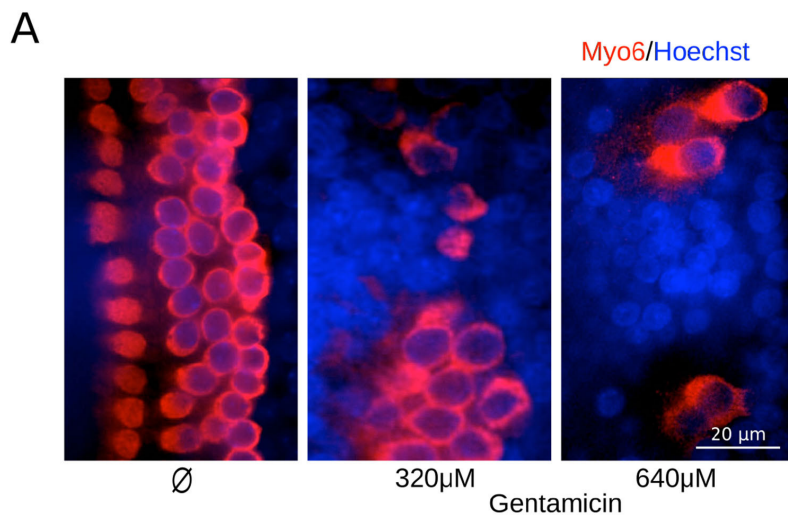


Figure 1

A. Effect of Gentamicin to neonatal cochlea *in vitro*. New born (P0) rat cochlear epithelium cultures treated with different concentrations of Gentamicin *in vitro*. Left: Control cochlear explant cultured 6 days *in vitro* (DIV). Center: Cochlear explant treated with 320 μ M Gentamicin for the initial 48 hours of 6 DIV. Right: Cochlear explant treated with 640 μ M Gentamicin for the initial 48 hours of 6 DIV. Red: Myosin VI. Blue: Hoechst. **B.** Hair cells numbers normalized in 100 μ m in neonatal P0 to P3 cochlear explants cultured in the same conditions of the experiment shown in A. Blue dotted line: Control cultures. Red dashed line: 320 μ M Gentamicin. Black solid line: 640 μ M Gentamicin. **C.** Hair cells and Supporting cells numbers normalized in 100 μ m in P0 Cochlear explants cultured in the same conditions of the experiment shown in A. HC Red: Myosin VI positive cells. SC Blue: Prox1 positive cells. N for 0, 320 and 640 μ M was 7, 8 and 15 respectively. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. Error bars: CI 95% for B and SEM for C.

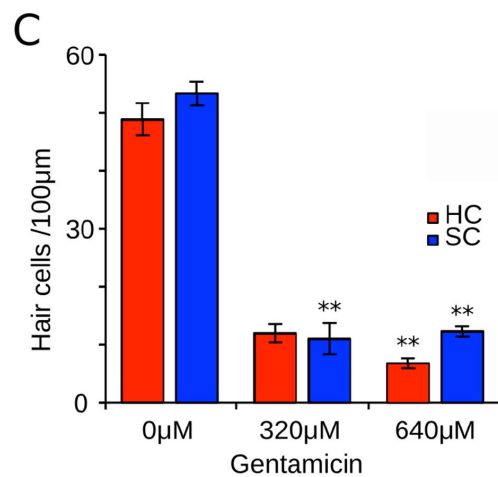
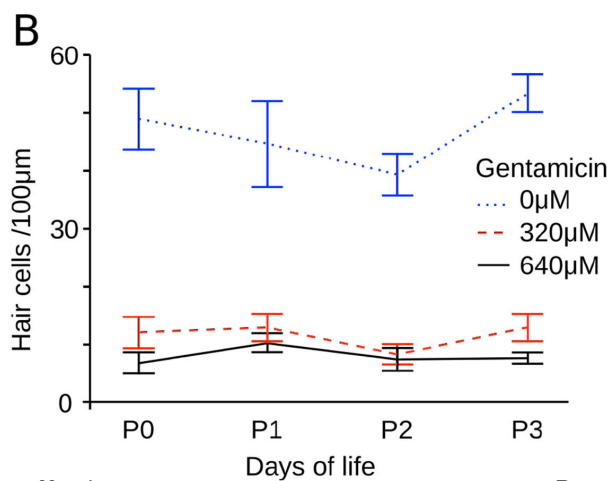
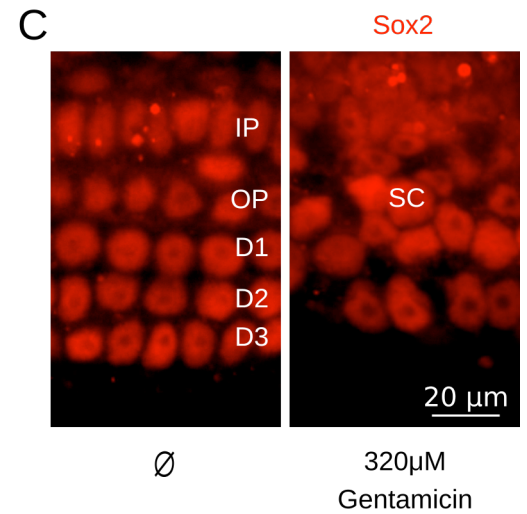
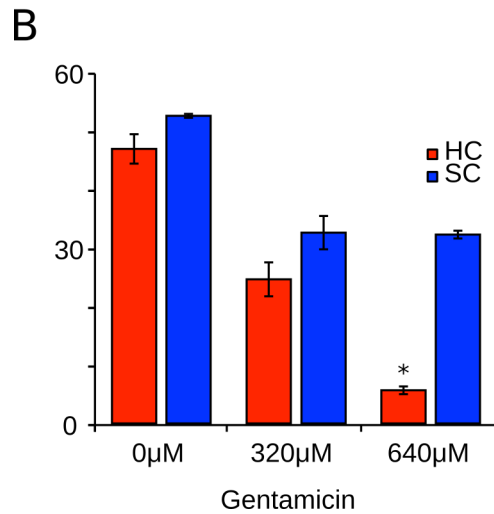
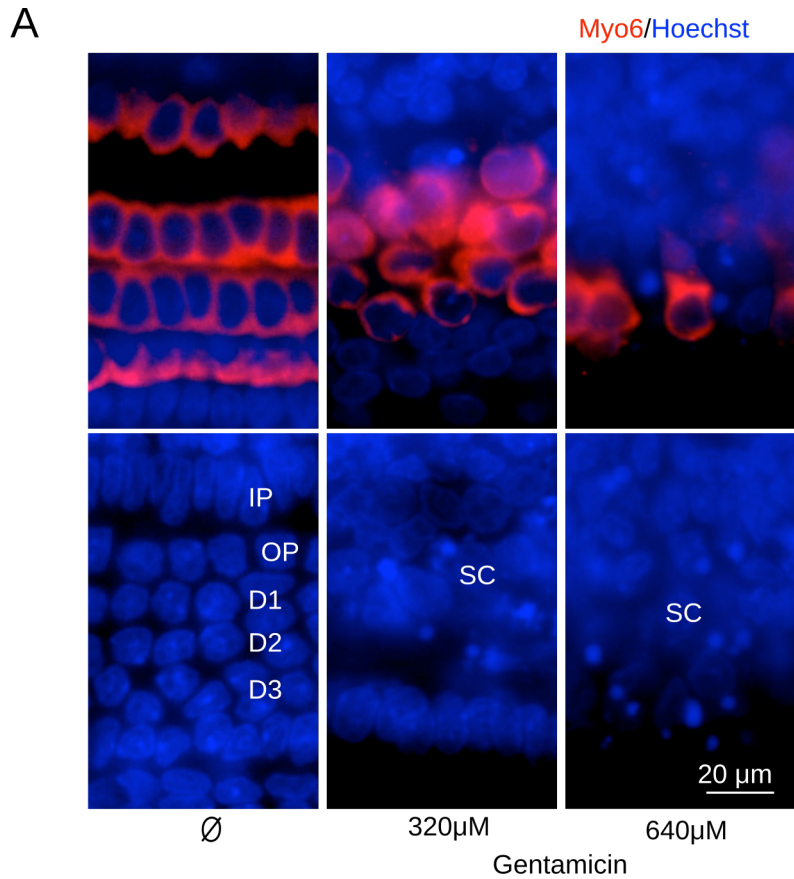


Figure 2

A. N-Acetylcysteine improves the morphology and the numbers of supporting cells. New born rat (P0) cochlear epithelium cultures supplemented with 1mM N- AcetylCystein treated with different concentrations of Gentamicin. Top panels: surface preps at Hair cells level. Bottom panels: surface preps at supporting cells level. Left panels: Control cochlear explant cultured 4 days in vitro (DIV). Center panels: Cochlear explant treated with 320µM Gentamicin for the initial 48 hours of 4 DIV culture. Right panels: Cochlear explant treated with 640µM Gentamicin for the initial 48 hours of 4 DIV culture. Red: Myosin VI immunostaining. Blue: Hoechst.

B. Hair cells and Supporting cells numbers normalized in 100µm in P0 Cochlear explants cultured in the same conditions of the experiment shown in A. HC Red: Myosin VI positive cells. SC Blue: Sox2 positive cells. N was 3 for each condition. Error bars are the SEM. *p<0.05. ** p<0.01.

C. Sox2 immunostaining showing the cochlear damage produced by Gentamicin and the Sox2 positive remnant cells. Left: Control cochlear explant cultured 4 days in vitro (DIV). Right: Cochlear explant treated with 320µM Gentamicin for the initial 48 hours of 4 DIV culture. Red: Sox2 positive supporting cells.



To investigate the way in which organ of Corti cells leave the epithelium or die further we assessed apoptosis induction in the damaged epithelium evaluating Caspase 3 active expression through immunostaining. Although we evaluated the cochlear epithelium at different times of incubation and doses and we found important degrees of damage we found only one Caspase 3 active positive cell in the organ of Corti (Figure 3) suggesting as well the participation of other mechanisms of cochlear cells

elimination. As validation that we could use the damaged explants to study hair cell regeneration we tested whether the hair cells trans-diferentiation was also present in the damaged cochlear explants by means of evaluating the effects of co-culturing with DAPT a potent Notch inhibitor. We found evidence of trans-diferentiation after increasing hair cell numbers and hair cell aggregates with no intermingled supporting cells (Figure 4). This finding supports that our model is useful regeneration studies.

Figure 3

Apoptosis induced in the cochlear epithelium by Gentamicin in vitro. New born rat (P0) cochlear epithelium cultures supplemented with 1mM N-Acetylcystein treated with 0 or 320µM Gentamicin for the initial 48 hours of 4 DIV culture. Left: Control image showing no apoptosis evidence in the organ of Corti in vitro although there was a positive cell under the organ of Corti (reddish mark appearing under the epithelium). Right: active Caspase 3 positive cell in the damaged organ of Corti. This image constitutes the only few active Caspase 3 positive cells found in the organ of Corti including 640µM treated cochleas.

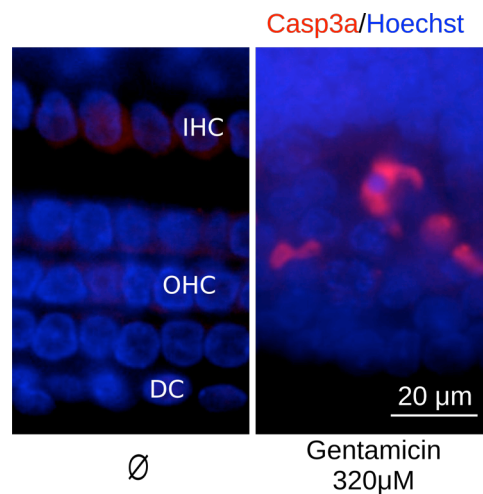
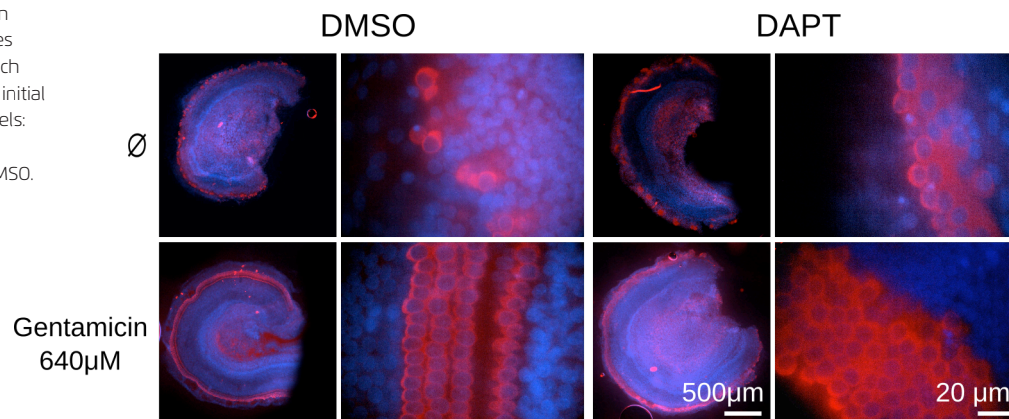


Figure 4

Cochlear explants co-culturing in Notch inhibitor and Gentamicin. New born rat (P0) cochlear epithelium cultures treated Gentamicin and DAPT (Notch inhibitor) or DMSO (vehicle) for the initial 48 hours of 4 DIV culture. Top panels: 0µM Gentamicin. Bottom panels: 320µM Gentamicin. Left panels: DMSO. Right panels: DAPT.



This information collected *in vitro* suggested that the cochlear sensitivity to aminoglycosides could start *in vivo* even before the onset of hearing as was previously known. Thus, to investigate this possibility we tested *in vivo* the effect of the direct Gentamicin administration to the P0 and P1 ear. We used the direct scala media inoculation of 0,6 μ l of 80mM Gentamicin using a microscopic approach and the topical application of a 1m³ embedded gel-foam in the round window niche. After evaluating from the first to the fourth day of life none of the approaches was successful in damaging any hair cell suggesting that the postnatal cochlear cells are more sensitive to Gentamicin in culture than *in vivo* or that the actual dose of Gentamicin achieved by these *in vivo* methods by us was not as high as the dose that we used *in vitro*.

Discussion

There are few studies investigating the ability of inducing cochlear damage with Gentamicin before the onset of hearing^(7, 14-16), even fewer showing that it is possible to induce damage to the organ of Corti with Gentamicin before P3^(4,17) and up to our knowledge none at P0. For us it was critical to have a reliable model of damage to study regeneration when the regenerative potential is higher. It is important to have cultures that efficiently eliminate the hair cells and their regeneration inhibitory effect but also it is important to reach the exact degree of damage having cultures that last healthy enough time to properly induce and evaluate regeneration. This is the first paper showing sensitivity to Gentamicin in P0 explants. At P0 is the post natal stage with higher response to trans-differentiation⁽¹²⁾. Thus, here we provide a model of cochlear damage also useful to study regeneration.

There is a complex and not fully understood mechanism in which aminoglycosides and in particular Gentamicin can induce cochlear damage^(5,20). Summarizing it has been described that those molecules are concentrated in the kidney and in the inner ear. In particular the aminoglycosides are concentrated in the hair cells. The mechanism of concentration is not clear, but it is thought to be through the working mechano-transduction channels which is in agreement with the increased susceptibility to aminoglycosides seen after hearing is present. Once concentrated in the cells the aminoglycosides induce from stereocilia disorder up to apoptotic hair cell death. Although we look at a very narrow time frame and we did not evaluate other possibilities, the difficulty to find out the common apoptosis marker active Caspase 3 suggests other

mechanisms involved in the cochlear cells elimination. The basic mechanism involved in aminoglycosides ototoxicity is the increased formation of reactive oxygen species which could next trigger apoptosis. Nevertheless the genetic susceptibility has not been associated directly to oxidative stress but through mitochondrial genes that indirectly could make easier the oxidative stress and apoptosis induction after aminoglycosides. Although we are not showing direct evidence of oxidative stress, in this study we showed Gentamicin susceptibility was reduced after using anti-oxidant agents which was also in agreement with the possibility that oxidative stress induction could explain ototoxicity in our model as in other studies^(1,2,13,25). The dose used in the literature to induce cochlear toxicity *in vitro* in rodents varies significantly from 3mM to 3,5 μ M^(4,17). We believe that the doses of Gentamicin that we and others used for inducing ototoxicity during the first week of life were relatively high and capable to induce oxidative stress without the need of important concentration in the hair cells. Later on more mature cochlear cells are more sensitive to lower doses involving probably a better concentration capability. The relatively higher damage found in the supporting cells in our study is also congruent with the less concentration capability and with the demonstrated Gentamicin permeability found in post natal hair cells and supporting cells probably through TRPA1 channel⁽²³⁾. Although we cannot rule out an insufficient dose of Gentamicin we found no sensitivity to the aminoglycosides *in vivo* between P0 to P3. This last finding also could be related to the immature organ of Corti where it would be harder to concentrate the aminoglycosides.

References

1. Bas E, Van De Water TR, Gupta C, et al. Efficacy of three drugs for protecting against gentamicin-induced hair cell and hearing losses. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 166, 1888–1904.
2. Chang MY, Byon SH, Shin HC, et al. Protective effects of the seaweed phlorotannin polyphenolic compound dieckol on gentamicin-induced damage in auditory hair cells. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016; 83, 31–36.
3. Fekete DM, Wu DK. Revisiting cell fate specification in the inner ear. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2002; 12, 35–42.
4. He Q, Jia Z, Zhang Y, et al. Morin hydrate promotes inner ear neural stem cell survival and differentiation and protects cochlea against neuronal hearing loss. *J. Cell. Mol. Med.* 2017; 21, 600–608.
5. Huth ME, Ricci AJ, Cheng AG. Mechanisms of Aminoglycoside Ototoxicity and Targets of Hair Cell Protection. *Int. J. Otolaryngol.* 2011; 1–19.
6. Izumikawa M, Minoda R, Kawamoto K, et al. Auditory hair cell replacement and hearing improvement by Atoh1 gene therapy in deaf mammals. *Nat. Med.* 2005; 11, 271–276.
7. Jadali A, Kwan KY. Activation of PI3K signaling prevents aminoglycoside-

- induced hair cell death in the murine cochlea. *Biol Open*. 2016; 5, 698–708.
8. Kelley MW. Regulation of cell fate in the sensory epithelia of the inner ear. *Nat. Rev. Neurosci*. 2006; 7, 837–849.
 9. Löwenheim H, Furness DN, Kil J, et al. Gene disruption of p27 (Kip1) allows cell proliferation in the postnatal and adult organ of corti. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 96, 4084–4088.
 10. Löwenheim H, Kil J, Gültig K, et al. Determination of hair cell degeneration and hair cell death in neomycin treated cultures of the neonatal rat cochlea. *Hear. Res*. 1999b; 128, 16–26.
 11. Maass JC, Berndt FA, Cánovas J, et al. p27Kip1 Knockdown Induces Proliferation in the Organ of Corti in Culture after Efficient shRNA Lentiviral Transduction. *JARO J. Assoc. Res. Otolaryngol*. 2013;14, 495–508.
 12. Maass JC, Gu R, Basch ML, et al. Changes in the regulation of the Notch signaling pathway are temporally correlated with regenerative failure in the mouse cochlea. *Front. Cell. Neurosci*. 2015; 9, 110.
 13. Maniu A, Perde-Schrepler M, Cosgarea M. Protective effect of L-N-acetylcysteine against gentamycin ototoxicity in the organ cultures of the rat cochlea. *Romanian J. Morphol. Embryol. Rev. Roum. Morphol. Embryol*. 2011; 52, 159–164.
 14. Matt T, Ng CL, Lang K, et al. Dissociation of antibacterial activity and aminoglycoside ototoxicity in the 4-monosubstituted 2-deoxystreptamine apramycin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109, 10984–10989.
 15. Mazurek B, Lou X, Olze H, et al. In vitro protection of auditory hair cells by salicylate from the gentamicin-induced but not neomycin-induced cell loss. *Neurosci. Lett*. 2012; 506, 107–110.
 16. Niwa K, Matsunobu T, Kurioka T, et al. The beneficial effect of Hangesha-shin-to (TJ-014) in gentamicin-induced hair cell loss in the rat cochlea. *Auris. Nasus. Larynx* 2016; 43, 507–513.
 17. Oishi N, Kendall A, Schacht J. Metformin protects against gentamicin-induced hair cell death in vitro but not ototoxicity in vivo. *Neurosci. Lett*. 2014; 583, 65–69.
 18. Raphael Y, Kim YH, Osumi Y, et al. Non-sensory cells in the deafened organ of Corti: approaches for repair. *Int. J. Dev. Biol*. 2007; 51, 649–654.
 19. Ruben RJ. Development of the inner ear of the mouse: a radioautographic study of terminal mitoses. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 1967; Suppl 220:1-44.
 20. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney Int*. 2007; 72, 931–935.
 21. Sage C, Huang M, Karimi K, et al. Proliferation of functional hair cells in vivo in the absence of the retinoblastoma protein. *Science* 2005; 307, 1114–1118.
 22. Sharashenidze N, Schacht J, Kevanishvili Z. Age-related hearing loss: gender differences. *Georgian Med. News* 2007; 14–18.
 23. Stepanyan RS, Indzhukulian AA, Vélez-Ortega AC, et al. TRPA1-mediated accumulation of aminoglycosides in mouse cochlear outer hair cells. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* 2011; 12, 729–740.
 24. White PM, Doetzlhofer A, Lee YS, et al. Mammalian cochlear supporting cells can divide and trans-differentiate into hair cells. *Nature* 2006; 441, 984–987.
 25. Yadav MK, Choi J, Song JJ. Protective effect of hexane and ethanol extract of piper longum L. On gentamicin-induced hair cell loss in neonatal cultures. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol*. 2014; 7, 13–18.
 26. Zheng JL, Gao WQ. Overexpression of Math1 induces robust production of extra hair cells in postnatal rat inner ears. *Nat. Neurosci*. 2000; 3, 580–586.

Acknowledgements

This research was funded by FONDECYT 11130247 CONICYT Chile.

Artículo de revisión

Mamoplastía de aumento: ¿en qué estamos hoy?

Dr. Alex Eulufí M.

Unidad de Cirugía Plástica
Departamento de Cirugía
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: aeulufi@alemana.cl

Resumen

La mamoplastía de aumento, se presume, es una de las cirugías más practicadas en el mundo. Sin embargo, y a pesar de esto, existen muchas suposiciones o inexactitudes en la población general respecto a esta. El objetivo de esta revisión es presentar de manera simple los principales tópicos de esta cirugía.

El aumento mamario o mamoplastía de aumento ha sido por años una de las cirugías estéticas más solicitada en el mundo. Solo en Estados Unidos se realizan alrededor de 400.000 de estos procedimientos al año, de acuerdo a cifras publicadas por la American Society of Plastic Surgeons en 2011. Si bien puede parecer un procedimiento rutinario, es una cirugía llena de detalles y que requiere de una meditada planificación pre operatoria. Dentro de este análisis se debe, en común acuerdo con el paciente, decidir la incisión a utilizar (infra mamaria o surco, peri areolar, axilar), el plano del bolsillo mamario (subfascial, subglandular, retropectoral), las características del implante (forma, perfil, texturizado, volumen) y recientemente el incluir uso de grasa del propio paciente.

Abstract

Augmentation mammoplasty is one of the most common surgeries around the world. Only in the United States, about

400.000 of these procedures are made per year according to the American Society of Plastics Surgeons. However, there exists an important misinformation among general population about this surgery.

The purpose of this review is to present the main topics of this procedure.

Evaluación del paciente

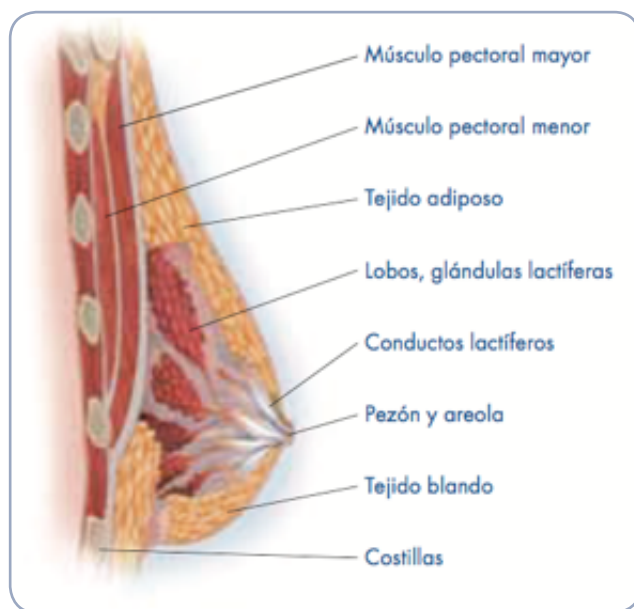
En una primera consulta el cirujano plástico debe ser capaz de realizar una evaluación del estado emocional y psicológico de la paciente ⁽²⁾, idealmente conocer qué la impulsa a llevar a cabo esta cirugía y conocer las expectativas en relación a esta. La contextura física, peso y talla son un parámetro inicial a tener en cuenta.

En el examen físico es vital resaltar cualquier asimetría mamaria o hallazgo anatómico que pueda alterar el resultado final o incluso hacerse más manifiesto en el post operatorio, forma del tórax, posición, tamaño y disposición del complejo areola pezón (CAP). La cobertura cutánea que puede ofrecer la paciente, características y calidad de la piel, es vital para la planificación del plano del implante y las limitaciones de volumen que pueden presentarse ^(3,4). En este momento es cuando el cirujano debe evaluar el tipo de abordaje quirúrgico.

El eventual cirujano debe ser capaz de entregar de manera clara y simple los riesgos y beneficios del procedimiento buscado. No es infrecuente conocer pacientes que asemejan este procedimiento quirúrgico con una sesión más de *spa* o de salón de belleza. La mamoplastia de aumento no es una cirugía exenta de complicaciones, re operaciones y restricciones asociadas.

En este punto algunos pacientes consultan por simulaciones digitales del resultado post operatorio. Si bien la oferta en el mercado es amplia, curiosamente la literatura relacionada es escasa y poco concordante con lo referido por las casas comerciales que ofrecen estos simuladores. Los informes revelan un 25% de insatisfacción en relación al resultado post operatorio respecto al provisto y esperado por la información del simulador ⁽⁵⁾.

Esquema anatomía normal de la mama



Elección del implante

La elección del tamaño, forma y proyección de la prótesis a utilizar es probablemente la decisión crítica previa a la cirugía. Abundante literatura de baja evidencia científica existe respecto al tema como para aconsejar de manera adecuada a la paciente. Personalmente, considero que uno puede aconsejar u orientar a la paciente, sin embargo, esta debe acudir a probarse los implantes con personas entrenadas para esto, los fabricantes disponen de "show rooms" diseñados con este fin. Posterior a esto, evaluar si es posible satisfacer la demanda de la paciente.

En cuanto al tipo de implante existe hoy en día una importante variedad a tener en cuenta (texturizados, lisos, redondos, anatómicos y variaciones en las proyecciones o perfiles). Actualmente hay evidencia suficiente para afirmar que los implantes lisos en posición subglandular presentan mayor incidencia de contractura capsular en relación a igual implante texturizado. No así en plano retropectoral ⁽⁶⁾.

Hoy en día el implante redondo es la forma más utilizada a nivel mundial (95%) según informe entregado por uno de los fabricantes más importantes a nivel mundial ⁽⁷⁾. El implante anatómico o "en gota" no ha logrado demostrar un resultado estético superior al redondo, mientras que diferentes publicaciones informan tasas de re operación por rotación o mal posición del implante que van entre un 11-16% ^(8,9).

Está descrita la infrecuente relación entre la portación de implantes mamarios texturizados y el linfoma anaplásico de células gigantes ^(9,10,11). La actual evidencia apunta a un riesgo de 0,1 a 0,3 por 100.000 implantes. Su sospecha se sitúa en la presencia de seromas mamarios luego de un año de realizada la cirugía. Su clínica es indolora y su tratamiento es el retiro del implante asociado a una capsulectomía. El tratamiento adyuvante (quimioterapia o radioterapia) no se realiza de rutina ^(12,13,14,15,16).

El aumento mamario mediante el uso de la lipoinyección autóloga es aún un procedimiento novedoso, cada vez menos controvertido. Su uso apunta a ser una herramienta complementaria y no sustituta del implante mamario, debido a que las series publicadas presentan un importante descenso de las complicaciones cuando el volumen aplicado es menor o cercano a 100cc y en más de una sesión ^(17,18).

Abordajes quirúrgicos

Peri areolar

Se asume es el abordaje que otorga la mejor exposición del bolsillo mamario, permite un manejo del surco mamario bajo visión directa ⁽¹⁹⁾. Se describe ideal para cirugías secundarias, especialmente para capsulectomías. Sin embargo, hay evidencia que demuestra que el tejido mamario al ser transectado no es completamente estéril y por lo tanto la incidencia de contractura mamaria podría ser mayor ^(20,21). Es un abordaje muy poco notorio y de cierre bajo poca tensión por lo que estéticamente su resultado

suele ser imperceptible. No se recomienda en pacientes con areolas pequeñas y/o poco pigmentadas (nuligestas).

Axilar

Este abordaje o incisión quirúrgica fue diseñado pensando en implantes mamarios rellenos de suero fisiológico, prácticamente inexistente fuera de Estados Unidos e incluso ahí cada vez menos utilizados. Independiente de esta aclaración puede ser utilizado con implantes pre conformados como son los implantes de silicona. Su indicación es para pacientes de contextura eutrófica con cierto grado de volumen mamario, sin hipoplasia del polo mamario superior, no muy delgadas. Presenta el inconveniente de tener una disección quirúrgica a "ciegas" o poder asistirse por visión endoscópica. Es una técnica normada, pero presenta cierta curva de aprendizaje. Su uso no presenta mayor presencia de hematomas post operatorios, pero se aconseja realizar una reintervención a través de un nuevo abordaje quirúrgico diferente del axilar. Su mayor complicación es la presencia de implantes altos debido a la remota disección del polo inferior mamario ⁽²²⁾. Su post operatorio suele ser más doloroso que los otros abordajes. A pesar de cierta controversia, la literatura respalda el uso de esta incisión en relación al no daño del ganglio centinela mamario ⁽²³⁻²⁴⁾.

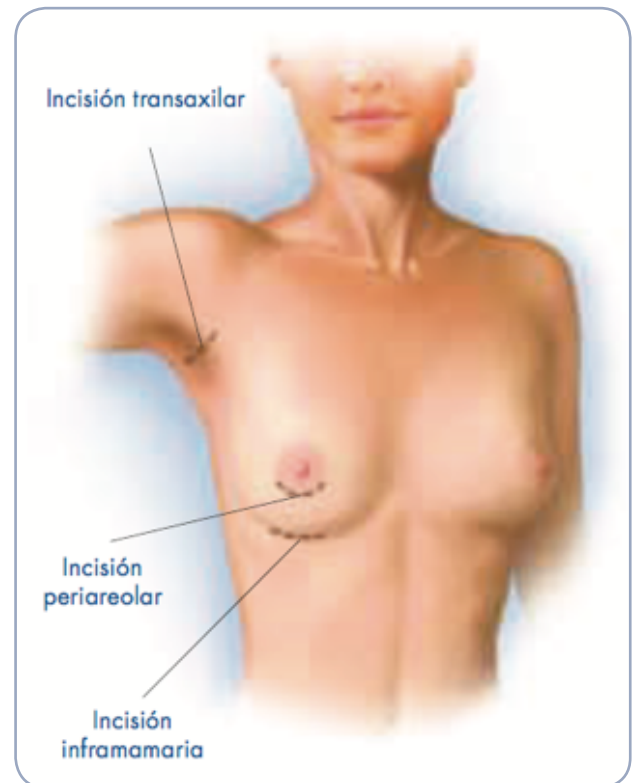
Infra mamario o surco mamario

Sigue siendo el abordaje de preferencia ⁽²⁵⁾, permite una adecuada y amplia exposición del bolsillo mamario para cualquier de los planos de colocación del implante (subglandular, subfascial o retro muscular). Al planificar este abordaje se debe considerar el volumen a implantar para el óptimo posicionamiento de la incisión, ya que la posición y proyección del surco puede variar con el mayor volumen. Logrado esto, la cicatriz es prácticamente imperceptible. Ahora bien, este abordaje es el más propenso a la extrusión del implante frente a complicaciones de la herida, debido a que su cobertura es menor.

Otros

Se ha descrito el uso de colocación por vía umbilical (implantes salinos) y transabdominal, asociado a una abdominoplastia, pero sus usos son prácticamente inexistentes y no hay literatura que la respalde por sobre las incisiones "clásicas".

Diagrama de los abordajes quirúrgicos



Posición del implante mamario o bolsillo mamario

Hasta hace unos 10 años, este tópico era un tema de candente relevancia en los foros, congresos o reuniones de cirujanos plásticos. La importancia original del plano anatómico de colocación del implante se basa principalmente en la prevención de la contractura de la cápsula del implante mamario y en menor medida de la estética. La cápsula es la cicatriz o membrana que rodea el implante mamario, que con el tiempo es esperable se forme, pero se convierte en una complicación si por alguna razón esta se contrae pudiendo causar dolor y especialmente un defecto estético al deformar el implante.

Con la evolución en la calidad de la recubierta del implante mamario que los hace seguros en el tiempo, sin filtraciones ni rupturas espontáneas, la contractura ha perdido un poco su relevancia en relación al plano anatómico y hoy es más un tema de resultado estético.

Bolsillo sub pectoral

Ventajas de atenuar la visualización del implante en polo mamario superior, permite una mejor visualización mamográfica y una ligera menor incidencia de contractura capsular ⁽²⁶⁻²⁷⁾.

Desventajas, presenta un post operatorio significativamente más doloroso y eventual distorsión de la fisiología mamaria con la contractura del músculo pectoral, haciendo manifiesta la presencia de un implante mamario ⁽²⁸⁾.

El bolsillo o técnica del doble plano (*dual plane*) es una variante de la técnica sub pectoral. Permite combinar la posición retropectoral con la subglandular o subfascial. En mi experiencia su indicación precisa es cuando pacientes delgadas y con poco volumen mamario desean un aumento y sin tener un resultado estigmático.

Bolsillo sub o retropectoral

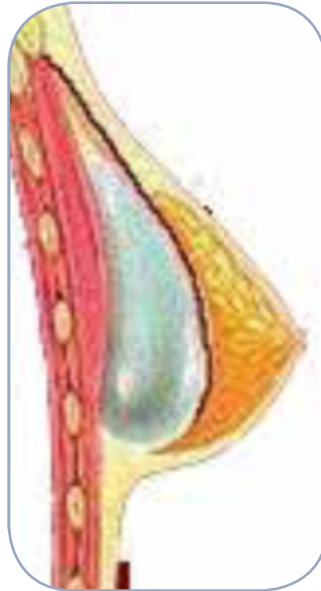


Bolsillo subfascial

La evidencia, a diferencia de la práctica, no ha logrado demostrar que tenga la misma incidencia de contractura capsular que el plano retro pectoral. Sin embargo, es el posicionamiento más usado debido a su baja tasa de contractura, un post operatorio significativamente menos doloroso que el sub muscular y sin las afecciones estéticas de este último,

antes descritas. Presenta una curva de aprendizaje menor, pero a veces tediosa para algunos cirujanos ⁽²⁹⁻³⁰⁾.

Bolsillo Sub Fascial



Bolsillo subglandular

A este plano se le adjudican algunas desventajas importantes, como notoriedad o estigmatización del polo superior por el implante, y posibilidad de evidenciar alguna irregularidad del implante (rippling) ⁽⁵⁵⁾. Presenta una incidencia de contractura capsular mayor que los otros planos descritos, y según la experiencia del radiólogo el diagnóstico mamográfico puede ser más complejo. Es una técnica sencilla, rápida y poco dolorosa, sin embargo, su indicación es incierta hoy en día.

Bolsillo sub glandular



Antibióticos e implantes mamarios

No hay discusión en su efectividad como profilaxis pre operatoria, no así en el post operatorio ⁽³¹⁾. No hay evidencia alguna que demuestre que la prescripción post operatoria de antibióticos en relación a un implante mamario tenga algún beneficio, prevenga alguna afección subclínica y por lo tanto tenga menor incidencia de contractura capsular ⁽³²⁻³³⁾. La evidencia asociada al beneficio de la irrigación del bolsillo mamario con antibióticos es pobre ⁽³⁴⁾. Hay estudios que demuestran la efectividad de embeber el implante mamario en povidona yodada, diluida (5:1) en solución fisiológica, previo a la colocación del implante. Esto se reflejaría en una menor tasa de contractura de la capsular ⁽³⁵⁾.

Complicaciones

Hematomas e infección post operatoria ocurren en menos del 1% de los casos ⁽³⁶⁾. Los trastornos de la sensibilidad del complejo areola pezón (CAP) se relacionan

directamente con el tamaño del implante y la disección hacia lateral en el bolsillo mamario ⁽³⁷⁾. En relación a trastornos sensitivos, el abordaje axilar presenta una significativa mayor tasa de esta complicación ⁽³⁸⁾.

La incidencia de contractura capsular varía de 5 a 8% a 3 años, llegando a 11-19% a los 10 años. Por lo tanto esta no es razón para indicar hoy en día el recambio de implantes cada 10 años ^(39,40,41). Está demostrado que el tabaquismo, especialmente la nicotina, es un factor de riesgo y una contraindicación relativa para la mamoplastía de aumento ⁽⁴²⁾. El uso prolongado de inhibidores de leucotrienos en el post operatorio ha demostrado disminuir la incidencia de la contractura capsular, especialmente en implantes lisos. El Zafirlukast muestra mejores resultados que el Montelukast. El primero no está disponible en Chile y se asocia a complicaciones de la función hepática. Para el Montelukast se recomiendan 10 mg/día / 3 meses ⁽⁴²⁾.

Referencias

- American Society of Plastic Surgeons. 2011 Cosmetic Plastic Surgery statistic. <http://www.pastic-surgery.org>
- Sarwer DB. The psychological aspects of cosmetic breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(7 Suppl1):1105-1175.
- Hidalgo DA. Breast Augmentation: Choosing the optimal incision, implant, and pocket plane. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:2202-2216;discussion 2217.
- Rohrich RJ, Hartley W, Brown S. Incidence of breast and chest wall asymmetry in breast augmentation: A retrospective analysis of 100 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(7 Suppl):75-135; discussion 145-155.
- Cruz N. Breast Augmentation: Patient Satisfaction with 3D Simulation of Surgical Outcomes. Volume 136, Number 4S-1 (Supplement) • Supplement to Plastic and Reconstructive Surgery.
- Wong CH, Samuel M, Tan BK, et al. Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: A systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:1224-1236.
- Personal communication. Courtesy of Mentor Worldwide LLC, 2011.
- Spear SL, Hedén P. Allergan's silicone gel breast implants. *Expert Rev Med Devices* 2007;4:699-708.
- Bengtson BP, Van Natta BW, Murphy DK, et al. Style 410 Highly cohesive silicone breast implant core study results at 3 years. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120:405-485.
- Hu H, Johani K, Almatroudi H, et al. Bacterial Bio film Infection Detected in Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Plast. Reconstr. Surg.* 137: 1659, 2016.
- Gidengil C, Predmore Z, Mattke S, et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Systematic Review. *Plast. Reconstr. Surg.* 135: 713, 2015.
- Tebbetts JB. Diagnosis and management of seroma following breast augmentation: An update. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128:17-25.
- Newman MK, Zimmel NJ, Bandak AZ, et al. Primary breast lymphoma in a patient with silicone breast implants: A case report and review of the literature. *J Plast Reconstr Aestet Surg.* 2008;61:822-825.
- De Jong D, Vsmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large Cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008;300:2030-2035.
- Kim B, Roth C, Chung KC. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: A systematic Review. *Plast Reconstr Surg.*2011;127:2141-2150.
- Kim B, Roth C, Young VL, et al. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: Results from a structured expert consultation process. *Plast Reconstr Surg.*2011;128:629-639.
- Del Vecchio DA, Bucky LP. Breast Augmentation using pre expansion and autologous fat transplantation: A clinical radiographic study. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:2441-2450.
- Delay E, Garson S, Tousson G, et al. Fat injection to the breast: Technique, results and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthet Surg J.* 2009;29:360-376.
- Kolker AR, Austen WG Jr, Slavin SA. Endoscopic-assisted transaxillary breast augmentation: Minimizing complications and maximizing results with improvements in patient selection and technique. *Ann Plast Surg.* 2010;64(5):667-673.
- Sado HN, Graf RM, Canan LW, et al. Sentinel lymph node detection and evidence of axillary lymphatic integrity after transaxillary breast augmentation: A prospective study using lymphoscintigraphy. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32:879-888.
- Munhoz AM, Aldrighi C, Ono C, et al. The influence of subfascial transaxillary breast augmentation in axillary lymphatic drainage patterns and sentinel node detection. *Ann Plast Surg.* 2007; 58:141-149.
- Bartsich S, Ascherman JA, Whittier S, et al. The breast: A clean-contaminated surgical site. *Aesthet Surg J.* 2011;31:802-806.
- Wiener TC. Relationship of incision choice to capsular contracture. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32:303-306.
- Teitelbaum S. The inframammary approach to breast augmentation. *Clin Plast Surg.* 2009; 36:33-43,v- vi.
- Silverstein MJ, Handel N, Gamagami P. The effect of silicone-gel-filled implants on mammography. *Cancer* 1991;68 (5 suppl):1159-1163.
- Vasquez B, Given KS, Houston GC. Breast Augmentation: A review of subglandular and submuscular implantation. *Aesthetic Plast Surg* 1987;11:101-105.
- Spear SL, Schwartz J, Dayan JH, et al. Outcome assessment of breast distortion following submuscular breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33:44-48.
- Graf RM, Bernardes A, Rippel R, et al. Subfascial breast implant: A new procedure. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:904-908.
- Siclován HR, Jomah JA. Advantages and outcomes in subfascial breast augmentation: A two year review of experience. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32:426-431.
- Strasser EJ. Results of subglandular versus subpectoral augmentation over time: One surgeon's observations. *Aesthet Surg J.* 2006;26:45-50.
- Khan UD. Breast augmentation, antibiotic prophylaxis, and infection: comparative analysis of 1628 primary augmentation mammoplasties assessing the role and efficacy of antibiotic prophylaxis duration. *Aesthetic Plast Surg.* 2010;34:42-47.
- Mirzabeigi MN, Meridli AF, Ortlip T, et al. Evaluating the role of postoperative prophylactic antibiotics in primary and secondary breast augmentation: A retrospective review. *Aesthet Surg J.* 2012;32:61-68.
- Adams WP Jr, Rios JL, Smith SJ. Enhancing patient outcomes in aesthetic and reconstructive breast surgery using triple antibiotic breast irrigation: Six-year prospective clinical study. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117:30-36.
- Yalanis G, Liu EW, Cheng HT. Efficacy and safety of povidone-iodine irrigation in reducing the risk of capsular contracture in aesthetic breast augmentation: a systematic review and meta-analysis. *Plast. Reconstr. Surg.* 136: 687, 2015.
- Wan D, Rohrich R. Revisiting the management of capsular contracture in breast augmentation: a systematic Review. *Plast Reconstr Surg* 2016, 137:3; 826-841.
- Somogyi R, Brown M. Outcomes in Primary Breast Augmentation: A Single

- Surgeon's Review of 1539 Consecutive Cases. *Plast. Reconstr. Surg.* 135: 87, 2015.
37. Phillips B, Halvorson E. Antibiotic Prophylaxis following Implant-Based Breast Reconstruction: What Is the Evidence? *Plast. Reconstr. Surg.* 138: 751, 2016.
38. Alderman AK, Collins ED, Streu R, et al. Benchmarking outcomes in plastic surgery: National complication rates for abdominoplasty and breast augmentation. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:2127-2133.
39. Pitanguy I, Vaena M, Radwanski HN, et al. Relative implant volumen and sensibility alterations after breast augementation. *Aesthetic Plast Surg* 2007;31:238-243.
40. Ghaderi B, Hoenig JM, Dado D, et al. Incidence of intercostobrachial nerve injury after transaxillary breast augmentation. *Aesthet Surg J.* 2002;22:26-32.
41. Stevens WG, Pacella SJ, Gear AJ, et al. Clinical experience with a fourth-generation textured silicone gel breast implant: A review of 1012 Mentor Memory Gel breast implants. *Aesthet Surg J.* 2008;28:642-647.
42. Bresnick S. Prophylactic Leukotriene Inhibitor Therapy for the Reduction of Capsular Contracture in Primary Silicone Breast Augmentation: Experience with over 1100 Cases . *Plast. Reconstr. Surg.* 139: 379e, 2017.
-



Artículo de Revisión

Andrología: sub especialidad que crece impulsada por factores sociológicos y demográficos

Dr. Francisco Osorio Martini

Urólogo – Andrólogo
Servicio de Urología
Unidad de Medicina Reproductiva
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: fosoriom@alemana.cl

Las primeras referencias a la palabra andrología datan de 1951 en la ciudad alemana de Bonn, a manos del profesor Harold Siebke. Posteriormente, en el año 1969 aparece la primera revista científica dedicada a tópicos andrológicos (Andrologie) a cargo del profesor alemán Carl Schirren, de Hamburgo. En 1970, promovida por los Dres. Puigvert y Pomerol de Barcelona, se forma en Europa el "Comité Internacional de Andrología", organización científica dedicada a promover el estudio de la reproducción masculina. En Detroit, en 1975, se funda la "Asociación Americana de Andrología" en respuesta a la necesidad creciente de interacción entre científicos y clínicos especializados en el tracto reproductivo masculino. En el año 1992, con base en la ciudad alemana de Munich, se funda la "Academia Europea de Andrología", con el fin de difundir la salud reproductiva masculina a nivel mundial pero con foco en Europa. Actualmente esta entidad reúne a los centros andrológicos más respetados a lo largo de Europa.

En Chile el Dr. Eduardo Bustos-Obregón, posterior a especializarse en andrología en la Universidad de

Hamburgo, fundó en 1997 la Sociedad Chilena de Biología de la Reproducción y Desarrollo, siendo su primer presidente. Posteriormente, el año 2000 fundó y presidió la Sociedad de Andrología y Gametología de Chile, que agrupa a todos los andrólogos certificados que trabajan en el país en interacción con especialistas en ciencias básicas de la reproducción.

Actualmente, la andrología está consolidada como una sub especialidad de la urología y se ocupa de estudiar y tratar los problemas relacionados con el aparato genital y reproductor masculino. Esto implica un importante trabajo multidisciplinario en diversas áreas.

Estudio y manejo de los trastornos de la fertilidad masculina

Es tarea primordial del andrólogo estudiar y caracterizar de manera correcta los trastornos que afectan el potencial reproductivo del hombre. El factor masculino afecta a aproximadamente el 7% de los hombres y está involucrado en entre un 40-50% de las parejas con problemas de fertilidad ⁽¹⁾. En la actualidad, se han

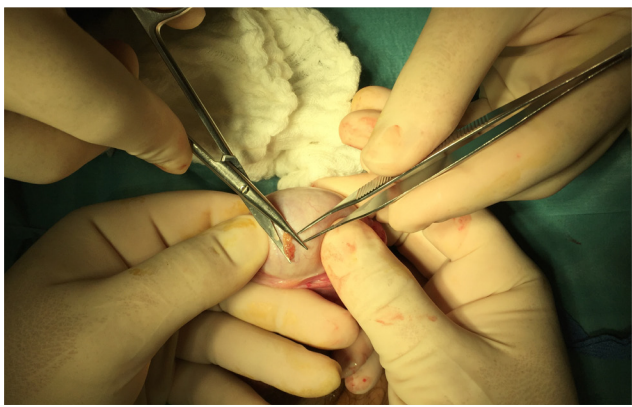
agregado al estudio tradicional compuesto por el espermiograma, perfil hormonal y ecografía doppler testicular, una variedad de nuevos exámenes. El cariograma, estudio de mutaciones del gen de fibrosis quística (que es posible realizar en Clínica Alemana por convenio con la Universidad del Desarrollo), o de microdeleciones del cromosoma Y, ya son de regla en pacientes con oligoastenoteratozoospermia severa y azoospermia. Otros como el estudio de la fragmentación del ADN espermático o la resonancia magnética de pelvis se encuentran en pleno desarrollo y proceso de validación, estando ambos disponibles en Clínica Alemana desde que a fines del año 2016 el Laboratorio de Medicina Reproductiva incorporó la técnica de Halosperm® para el estudio de la fragmentación.

Finalmente el rol del andrólogo consiste en optimizar al máximo el factor masculino, lo que implica en algunos pacientes con causa identificada corregir el problema y en otros casos mejorar la muestra seminal para disminuir

la complejidad de las terapias de reproducción asistida requeridas para lograr el embarazo.

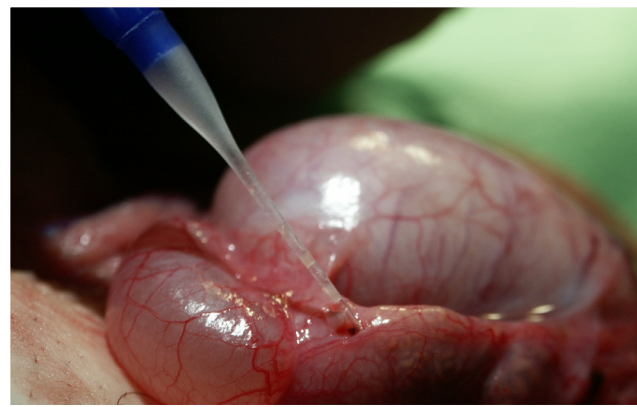
En la actualidad esto puede realizarse con diversos medicamentos orales o inyectables que mejoran el balance hormonal testosterona/estradiol u optimizan el equilibrio oxidativo a nivel testicular. Asimismo, en pacientes con factor masculino severo no corregible, es tarea del andrólogo la obtención de espermatozoides para la realización de tratamientos in vitro. El rescate espermático se realiza mediante abordajes epididimarios o testiculares tradicionales (Figura 1), percutáneos (Figura 2) o microquirúrgicos. A contar de fines del año 2015, ya está disponible y se ha realizado en varias oportunidades en Clínica Alemana la técnica de biopsia testicular microquirúrgica (micro TESE) (Figura 3), de elección en pacientes con azoospermia no obstructiva para la obtención de espermatozoides (Figura 4) para ICSI generando el menor impacto posible en el funcionamiento gonadal posterior al procedimiento.

Figura 1



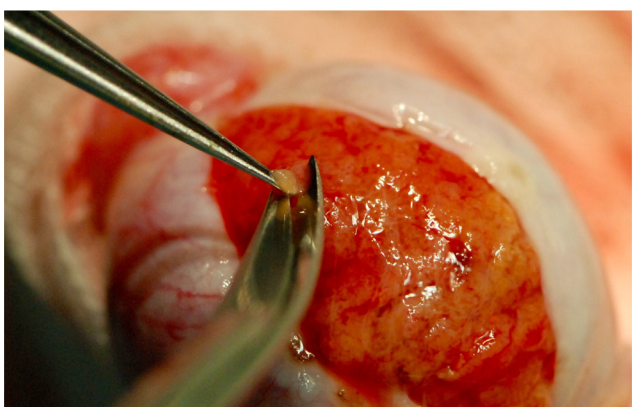
Biopsia testicular tradicional randomizada.

Figura 2



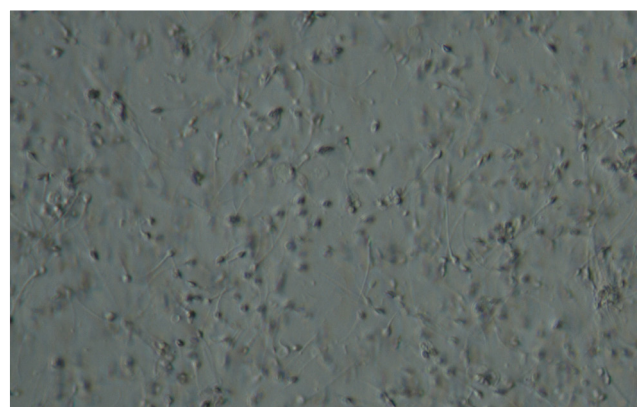
Aspiración epididimaria percutánea.

Figura 3



Biopsia testicular microquirúrgica.

Figura 4



Concentración espermatozoides en laboratorio.

Estudio y manejo de la disfunción eréctil

La disfunción eréctil es una enfermedad con elevada prevalencia e incidencia a nivel mundial. Grandes estudios poblacionales europeos y norteamericanos han reportado prevalencias que oscilan entre 19 - 52%, con un claro incremento escalonado relacionado a edad. Asociado a su alta frecuencia, es una enfermedad que produce un impacto psicológico importante en el hombre lo que se traduce en problemas que afectan a la pareja y finalmente el entorno familiar ^(2,3).

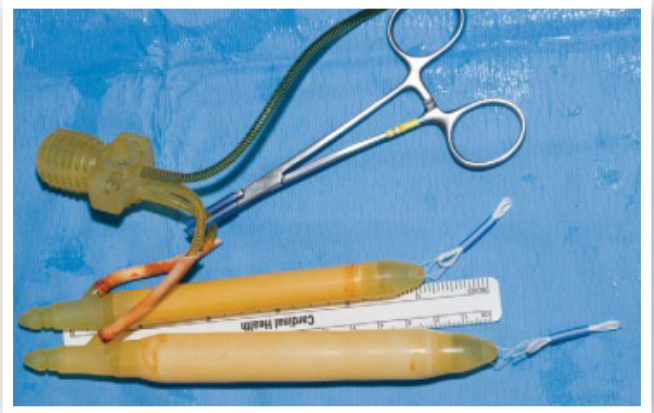
El primer enfrentamiento y manejo inicial del paciente con disfunción eréctil puede ser realizado por cualquier urólogo y consiste en una acuciosa historia clínica y sexual, examen físico meticulado y laboratorio básico incluyendo glicemia, perfil de lípidos y testosterona total ^(4,5).

El rol principal del andrólogo en el manejo de la disfunción eréctil comienza en aquellos pacientes que no responden al tratamiento habitual con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE-5). El estudio de segunda línea incluye la realización de una ecografía doppler peneana con inyección de prostaglandinas intracavernosas, disponible para ser solicitado en el Servicio de Radiología de Clínica Alemana. Actualmente, hay tratamientos de segunda línea confiables y efectivos incluyendo geles uretrales e inyecciones intracavernosas a base de prostaglandinas. También hay técnicas de tratamiento promisorias, como la Litotricia de Baja Energía (LESWT por sus siglas en inglés), que apuntan a mejorar o incluso revertir el daño patológico de base, y que esperamos esté disponible pronto dentro del arsenal terapéutico de Clínica Alemana ^(6, 7). Cuando la etiología de la disfunción eréctil se debe a un problema vascular, específicamente asociado a fuga venosa, hay técnicas promisorias y mínimamente invasivas como la embolización, realizadas por nuestro equipo de radiología intervencional en estrecha coordinación con el equipo de urología. En los casos de enfermedad refractaria o por elección del paciente en búsqueda de una solución permanente, en Clínica Alemana contamos con una vasta experiencia en cirugía protésica peneana, siendo uno de los centros con mayor casuística en instalación de prótesis inflables de 3 componentes (Figura 5).

Estudio y manejo de enfermedades del pene

Los trastornos del pene que con mayor frecuencia requieren manejo por especialista son las curvaturas peneanas adquiridas. Generalmente asociadas a la enfermedad de Peyronie, la curvatura se produce por el desarrollo de

Figura 5



Implante peneano inflable de 3 componentes, marca AMS®.

placas fibrosas depositadas en la túnica albugínea que rodea los cuerpos cavernosos. Además de la curvatura los pacientes pueden presentar dolor, acortamiento peneano y disfunción eréctil. Descrita por primera vez en Francia en 1743 por el médico del rey Luis XV, Francois Gigot de la Peyronie, tiene una prevalencia del 3-9% ocurriendo con mayor frecuencia en hombres sobre los 50 años ⁽⁸⁾. En muchas ocasiones el inicio de la enfermedad está asociado al antecedente de traumatismo peneano, sin embargo la mayoría de los pacientes no refieren este antecedente.

La evaluación incluye una historia clínica y examen físico acuciosos, y diversos cuestionarios de disfunción eréctil. Es de suma importancia la evaluación objetiva de la curvatura peneana y las características de las placas fibrosas durante la erección, lo que idealmente debe hacerse mediante ecografía doppler peneana luego de estimular la erección con alguna droga intracavernosa. Una alternativa es solicitar al paciente fotografías en diferentes ángulos durante la erección para evaluar la magnitud de la curvatura.

Desde hace muchos años se han intentado diversos tratamientos de administración oral que no han tenido los resultados esperados: vitamina E, potaba, tamoxifeno, colchicina, carnitina, L-arginina, pentoxifilina e inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Las terapias de inyección intralesional tampoco han demostrado eficacia significativa: corticoides, bloqueadores de canales de calcio e interferón alfa. En este grupo de terapias se encuentra una de las terapias más novedosas, la colagenasa de clostridium histolyticum, avalada por los estudios IMPRESS. Con seguimiento a 52 semanas las inyecciones de colagenasa demostraron mejorar la curvatura peneana en 34% de los pacientes versus 18% de mejoría en el grupo placebo. Estos estudios fueron el soporte principal de su aprobación por la Food and

Drug Administration (FDA), sin embargo es un tratamiento de alto costo ^(9,10).

La Litotricia de Baja Energía (LESWT) también ha sido probada como tratamiento de la enfermedad de Peyronie, sin embargo solo ha demostrado mejoría del dolor y la disfunción eréctil sin lograr solucionar la curvatura y acortamiento peneano.

Por todo lo anterior, la cirugía sigue siendo el estándar de oro en el tratamiento de las curvaturas peneanas adquiridas. En pacientes con función eréctil normal, técnicas de plicatura, incisión de placas o resección de placas con implante de injertos suele ser lo más adecuado. En pacientes con disfunción eréctil que no responde a tratamiento oral el implante de una prótesis peneana suele tener ventajas comparativas a las técnicas antes mencionadas ⁽¹¹⁾.

Estudio y manejo del síndrome de hipogonadismo de inicio tardío o andropausia

El hipogonadismo de inicio tardío o andropausia es un síndrome propio del hombre de edad avanzada. Se caracteriza por una baja de la testosterona sérica asociada a una serie de síntomas y signos, varios de ellos de la esfera sexual, y por lo general se trata de una condición sub diagnosticada y por lo mismo sub tratada. Si bien sobre los 30 años comienza una disminución progresiva de los niveles de testosterona de alrededor de 1% anual, el mayor impacto en el efecto de esta se ve a partir de los 65 años en que además de la disminución fisiológica de la hormona se agrega un aumento de la Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales (SHBG en inglés) Además de estas variaciones fisiológicas asociadas a la edad, comorbilidades como la diabetes, dislipidemia y polifarmacia producen variaciones adicionales de esta proteína transportadora, lo que disminuye aún más el efecto de la testosterona libre sobre los diferentes sistemas del cuerpo.

Actualmente las guías clínicas de las sociedades de endocrinología no recomiendan un chequeo rutinario de los niveles de testosterona en la población general, sino una evaluación caso a caso dependiendo de la sintomatología que presenta el paciente.

Tanto el déficit de testosterona como eventualmente su tratamiento de suplementación se relacionan íntimamente con síntomas del tracto urinario inferior, variaciones significativas de la libido y diferentes grados de disfunción

eréctil. Por estas razones el manejo multidisciplinario del andrólogo y el endocrinólogo permiten obtener el mayor beneficio para el paciente del tratamiento de suplementación con testosterona, controlando de buena manera los potenciales efectos adversos ^(12, 13).

Microcirugía del tracto genital masculino

La microcirugía en el área urológica se ha desarrollado con el fin de optimizar el manejo de ciertas condiciones o patologías que producen en el hombre trastornos de la fertilidad. Clínica Alemana cuenta actualmente con la capacidad técnica (microscopios de última generación) y humana para su realización a cabalidad.

Existe acuerdo en que la microcirugía urológica tiene su origen en la Universidad de San Francisco en el año 1975, cuando el profesor Sherman Silver realizó la primera vaso-vasostomía microquirúrgica publicada en la literatura ⁽⁸⁾. Esta cirugía para reversión de vasectomía es actualmente el estándar de oro en parejas con esta condición y sin factor femenino significativo, alcanzando porcentajes de éxito quirúrgico sobre 90% y tasas de embarazo cercanas al 50%. Si bien en Clínica Alemana se realiza la cirugía de reversión de vasectomía hace muchos años, a contar de fines del año 2015 ya está disponible y se ha realizado la técnica de vaso-vasostomía microquirúrgica obteniendo resultados promisorios.

Siguiendo con la historia, en 1983 Marc Goldstein presentó en Nueva York la primera microcirugía de varicocele usando un abordaje inguinal, la que fue publicada recién en 1998 ⁽⁹⁾. En pacientes con diagnóstico de varicocele clínico, infertilidad y alteraciones significativas del espermograma, la corrección microquirúrgica de esta patología permite una precisa preservación de la vascularización arterial y linfática testicular, minimizando las complicaciones y mejorando significativamente las tasas de embarazo post corrección. Esta técnica quirúrgica se realizó por primera vez en Clínica Alemana a comienzos del año 2016, con excelentes resultados.

En 1998, Peter Schlegel realizó la primera biopsia testicular por microdissección (micro TESE) con el fin de obtener espermatozoides para uso reproductivo ⁽¹⁰⁾. El rescate espermático en pacientes con azoospermia no obstructiva utilizando técnicas de microscopía, ha permitido según algunas series elevar el porcentaje de biopsias testiculares exitosas disminuyendo la cantidad de tejido testicular extraído.

Conclusiones

La andrología es una subespecialidad relativamente joven y que se encuentra en pleno apogeo y constante crecimiento. Diversos factores sociológicos y demográficos, como la tendencia de las parejas a buscar la maternidad y paternidad a edades cada vez más avanzadas, y el envejecimiento de la población, han hecho del andrólogo un profesional indispensable en todo centro de salud de alta complejidad. Es por eso que durante los últimos años en Chile ha aumentado exponencialmente la formación de andrólogos en el extranjero, para solucionar esta carencia que en nuestro país se aprecia principalmente en regiones.

Actualmente Clínica Alemana cuenta con las herramientas necesarias para el desarrollo a plenitud de esta área; tecnología de punta y un equipo multidisciplinario compuesto por urólogos, endocrinólogos, radiólogos, ginecólogos, anestesiastas, enfermeras, psicólogas, biólogas, arsenaleras, tecnólogos y paramédicos, cada uno con un rol vital en el funcionamiento de diversas etapas diagnósticas, terapéuticas y de rehabilitación de los pacientes. Siempre hay espacio para crecer y mejorar, y el espíritu de este equipo es mantenerse siempre a la vanguardia para entregar lo mejor.

Referencias

1. Brugh VM 3rd, Lipshultz LI. Male factor infertility: Evaluation and management. *Med Clin North Am.* 2004;88:367-85.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994 Jan;151(1):54-61.
3. Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res.* 2000 Dec;12(6):305-11.
4. Davis-Joseph B, Tiefer L, Melman A. Accuracy of the initial history and physical examination to establish etiology of erectile dysfunction. *Urology.* 1995;45:498.
5. Ghanem HM, Salonia A, Martin-Morales A. SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2013; 10:108.
6. Kalka D, Gebala J, Smoliński R, et al. Low Energy Shock-Wave Therapy - a Novel Treatment Option for Erectile Dysfunction in Men with Cardiovascular Disease. *Urology.* 2017 May 29. pii: S0090-4295(17)30567-8. doi: 10.1016/j.urology.2017.05.030. [Epub ahead of print]
7. Zhihua Lu, Guiting Lin, Reed-Maldonado A, et al. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology.* 2017; 71: 223-233.
8. Rochelle JC, Levine LA. Survey of primary care physicians and urologist regarding peyronie's disease. *J Urol.* 2005; 173(Suppl), 254.
9. Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of Peyronie's disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol.* 2013a; 190, 199- 207.
10. Gelbard M, Hellstrom WJ, McMahon CG, et al. Baseline characteristics from an ongoing phase 3 study of collagenase clostridium histolyticum in patients with Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2013 b; 10, 2822-31.
11. Yafi FA, Pinsky MR, Sangkum P, et al. Therapeutic advances in the treatment of Peyronie's disease. *Andrology,* 2015, 3, 650-660.
12. Bhattacharya RK, Bhattacharya SB. Late-Onset Hypogonadism and Testosterone Replacement in Older Men. *Clin Geriatr Med.* 2015 Nov;31(4):631-44.
13. Shelton JB, Rajfer J. Androgen deficiency in aging and metabolically challenged men. *Urol Clin North Am.* 2012 Feb;39(1):63-75.
14. Silber SJ. Microsurgery in clinical urology. *Urology.* 1975; 6:150-153.
15. Lemack GE, Uzzo RG, Schlegel PN, et al. Microsurgical repair of the adolescent varicocele. *J Urol.* 1998; 160:179-181.
16. Schlegel PN, Li PS. Microdissection TESE: sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update.* 1998; 4:439.

Artículo de Revisión

Tratamiento del hipotiroidismo subclínico en el embarazo: análisis de la evidencia desde el punto de vista de la medicina obstétrica

Dr. Pedro González Ruiz
Dra. Carolina González Roca
Dra. Bernardita Walker

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

Contacto: cgonzalezroca@hotmail.com

Resumen

En los últimos años ha existido un avance importante en el entendimiento de la patología tiroidea y sus efectos en el embarazo. El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia disponible respecto a la repercusión del hipotiroidismo en el embarazo, el efecto de su tratamiento y si existe o no beneficio perinatal y para el recién nacido.

La evidencia sugiere que las pacientes embarazadas se benefician del tratamiento cuando el diagnóstico es hipotiroidismo clínico (HC) y existe consenso internacional que este tratamiento disminuye las complicaciones perinatales. No ocurre lo mismo en el caso del hipotiroidismo subclínico (HSC). La evidencia, respecto del beneficio perinatal al tratar a embarazadas con HSC, es conflictiva, controversial y en su gran mayoría con poco poder estadístico. No existe consenso si el HSC tiene efectos adversos perinatales ni tampoco si su tratamiento tiene reales beneficios para el embarazo y el posterior desarrollo del recién nacido. La mayoría de los estudios, internacionales y nacionales, sugieren que se usen niveles de corte locales de TSH en embarazadas en lugar del criterio universal de 2,5 mU/L sugerido en las guías internacionales.

Abstract

In the last 20 years there has been a great improvement in understanding the relationship between thyroid disease and pregnancy. The objective of this review is to analyze the evidence available regarding hypothyroidism and pregnancy, the effect of the treatment on pregnancy and whether there is any benefit in treating it in terms of obstetric complications. The evidence suggests that treating overt hypothyroidism (OH) in pregnancy clearly benefits patients and improves pregnancy and neonatal outcomes. However, when diagnosis of subclinical hypothyroidism (SCH) is established during pregnancy, there is lack of clear and strong evidence. The evidence suggesting that SCH has a role in obstetric complications and that treating it improves obstetric and neonatal outcomes is conflicting, controversial and often with questionable methodology. The majority of the studies conclude that the universal 2,5 mU/L threshold of TSH recommended in the international guidelines should not be used and local levels of TSH should be taken into account when taking care of pregnant patients.

En los últimos 20 años se ha producido un gran avance en lo que respecta a entender la relación entre la glándula tiroides

y el embarazo. El estado de gravidez es un verdadero test de esfuerzo para la tiroides. Entre otros cambios fisiológicos, la glándula aumenta su tamaño en un 10%, la producción de hormonas tiroideas (T3 y T4) aumenta en un 50%, todo esto para poder mantener un estado de eutiroidismo y suplir los requerimientos hormonales tanto maternos como fetales. Simultáneamente existe una interacción entre el receptor de TSH y la HCG, lo que determina cambios en los niveles normales de TSH en comparación con mujeres no embarazadas ⁽¹⁾.

El aumento en la prevalencia de patología tiroidea en el embarazo, ha provocado que la Sociedad Americana de Tiroides (ATA) y la Sociedad Americana de Endocrinología (ES) crearan guías clínicas específicas con recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la patología tiroidea durante el embarazo ^(2,3). En dichas guías se establece que los niveles de corte para diagnóstico de hipotiroidismo son diferentes para cada trimestre: 0,1-2,5 mIU/L; 0,1-3,0 mIU/L y 0,1-3,5 mIU/L para primer, segundo y tercer trimestre respectivamente. Las mismas guías recomiendan que si se diagnostica hipotiroidismo (clínico o subclínico) durante el embarazo, éste sea tratado con levotiroxina en dosis de acuerdo al nivel de TSH. Pero probablemente estos niveles de referencia no sean válidos en nuestro país, ya que recientes estudios han demostrado que los niveles varían significativamente según zona geográfica y etnia. Estudios en China y en India ⁽⁴⁻⁶⁾ han establecido límites superiores de TSH que van hasta 5 mIU/L y si se aplicara el criterio de las guías previamente mencionados en esas poblaciones la tasa de hipotiroidismo alcanzaría hasta un 28% versus 4% que fue la tasa de diagnóstico al usar rangos de acuerdo a su región de origen. Un estudio prospectivo con casi 4000 pacientes de distintas etnias de 3 continentes utilizó el nivel de corte de 2,5mIU/L obteniendo tasas de hipotiroidismo significativamente distintas para cada etnia ⁽⁷⁾. Además al utilizar tablas de normalidad específicas para cada región o etnia, un 18% de las pacientes inicialmente catalogadas como hipotiroideas fueron reclasificadas como eutiroideas.

El hipotiroidismo se clasifica en hipotiroidismo clínico (HC) y en subclínico (HSC). El HC se define como TSH elevada y T4L baja; o TSH sobre 10 independiente de los niveles de T4L. El HSC se define como TSH elevada con T4L normal. Con respecto al HC en embarazo, existe evidencia sólida y de buena calidad que concluye que existen complicaciones perinatales y del posterior neurodesarrollo de esos niños y que al tratar a estas pacientes se les otorga un beneficio respecto de las complicaciones descritas ⁽⁸⁾. Por lo tanto no

hay duda de que a las embarazadas con diagnóstico de HC hay que tratarlas.

En el caso del HSC y embarazo, la evidencia con respecto a que existan complicaciones perinatales y del neurodesarrollo fetal, y que el tratamiento de HSC otorgue un beneficio es controversial, conflictiva e inconsistente y por lo tanto no existe consenso al respecto.

Recomendaciones de guías clínicas (ATA y ES)

ATA: recomienda iniciar tratamiento con levotiroxina en pacientes con HSC y antiTPO + y en todas las pacientes con TSH sobre 10 independiente de la T4L. En pacientes con HSC y antiTPO negativos concluye que la evidencia es insuficiente para realizar una recomendación

ES: recomienda iniciar tratamiento en todas las pacientes con HSC independiente del estado de los anticuerpos

Evidencia internacional

Un metanálisis de 2014 ⁽⁹⁾ muestra 16 estudios observacionales, todos publicados en los últimos 20 años, en los cuales se analizaron los resultados perinatales en pacientes con diagnóstico de HSC. Se estudió la asociación con aborto, óbito fetal, parto prematuro, diabetes gestacional, síndrome hipertensivo del embarazo, eclampsia, desprendimiento prematuro de placenta y retardo del crecimiento intrauterino (RCIU). Al analizar estos estudios hay algunos retrospectivos, otros con muestras pequeñas y además los niveles de corte para establecer diagnóstico de HSC es distinto para cada uno (pero todos sobre 2,5 mIU/L). Este metanálisis concluye que si bien existen algunos estudios que describen asociación entre HSC y resultados adversos perinatales, también existen en igual o mayor cantidad otros estudios que niegan esta asociación. Hay otros 8 estudios que investigan la presencia de HSC en una población de pacientes con complicaciones perinatales específicas. Cuatro de estos se concentran en pacientes con parto prematuro. Uno de ellos establece una frecuencia 3 veces mayor de HSC (mayor a 3,0 mIU/L) en pacientes con parto prematuro extremo (menor 28 semanas). Los otros tres estudios no encuentran alguna relación entre HSC y prematuridad. Otro estudio encontró que en el tercer trimestre de 100 pacientes con preeclampsia, los niveles de TSH eran mayores que en 50 pacientes controles normotensas (5,63 v/s 2,0 mIU/L) ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Con respecto a las complicaciones en el neurodesarrollo de los hijos de madres con HSC, la evidencia es igual de conflictiva. El primer estudio que estableció asociación es

de 1999⁽⁶⁾. Se comparó el CI de 64 niños nacidos de madres que durante el embarazo tuvieron niveles de TSH sobre el percentil 98 con el CI de niños cuyas madres tuvieron TSH dentro de límites normales. De los 64 niños a 48 no se les trató con levotiroxina y en comparación con controles el CI de estos niños fue 7 puntos más bajo. Por otro lado, datos de una población china, en un análisis de caso y control, muestran que no hay diferencias en el desarrollo mental y sicomotor de niños nacidos de madres con TSH dentro del rango de normalidad específico para el embarazo a pesar de que sea sobre 2,5 mU/L⁽⁴⁾.

En 2012 un estudio prospectivo multicéntrico⁽¹³⁾ evaluó el impacto del uso de levotiroxina en pacientes con TSH sobre el p97 y/o T4 libre baja y se analizaron los CI de los hijos de esas pacientes a los 3 años de vida. Los CI promedio y la proporción de niños con CI bajo 85 no fue significativamente distinta entre el grupo tratado con levotiroxina (404) pacientes y el grupo no tratado (390) pacientes).

Las conclusiones del efecto de HSC en el embarazo son inferidas del HC y asume un efecto continuo. Es decir, si hay beneficio en disminuir la TSH desde 100 mU/L también debe haber un beneficio en bajarla desde 3 mU/L. Los estudios son conflictivos, retrospectivos y limitados estadísticamente. Hay algunos estudios bien diseñados que establecen asociación entre HSC y complicaciones perinatales pero que carecen de poder estadístico. Otros estudios no encuentran asociación alguna pero son retrospectivos o con un número menor de pacientes. Por lo tanto analizando la evidencia internacional se puede concluir que no existe asociación consistente entre HSC y complicaciones perinatales.

Evidencia nacional

Como se mencionó anteriormente se han llevado a cabo estudios en diferentes poblaciones del mundo, publicándose una variación considerable en el nivel superior de TSH para pacientes embarazadas en las distintas zonas geográficas. En Chile, no contamos con estudios realizados en muestras representativas en embarazadas que nos permita conocer la prevalencia de la patología tiroidea. El 2009 se realizó un estudio piloto en el Hospital Clínico de la Universidad Católica con 100 pacientes embarazadas en las cuales se pesquizó un aumento considerable de patología tiroidea en comparación con las publicaciones internacionales. Este estudio motivó a que el 2012 se publicara en la Revista Médica de Chile un estudio⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ con mayor número de pacientes. Este estudio liderado por la Dra. Mosso es, hasta ahora, la única evidencia publicada que se tiene de

la incidencia de patología tiroidea en población chilena. Es un estudio de cerca de 500 pacientes, reclutadas en el primer trimestre del embarazo, en dos comunas de Santiago (La Pintana y Puente Alto). Se realizaron pruebas tiroideas que incluyeron TSH, T4 total, T4 Libre y anticuerpos antiperoxidasa (antiTPO). Los criterios usados de TSH para definir patología tiroidea fueron los publicados por la ATA y ES (USA).

Los resultados fueron los siguientes:

- Hipotiroidismo clínico: 0,6% (3 pacientes)
- Hipotiroidismo subclínico: 35,3% (180 pacientes)
- Eutiroideas: 63,1% (322 pacientes)
- antiTPO +: 9,4% (48 pacientes)

La incidencia de HC encontrada en este estudio es similar a la reportada en la literatura internacional, pero la diferencia se produce en el HSC. En este estudio se reportó HSC en un 35% en contraste con lo informado en estudios internacionales que concluyen una incidencia de HSC de 4 hasta un 8% en poblaciones con déficit de yodo. En nuestra población esa explicación parece poco probable, ya que en Chile la sal es yodada desde 1975. Los propios autores de este estudio concluyen que la razón más probable para la alta frecuencia de HSC sea el uso de puntos de corte inadecuados para nuestra población. Un aspecto importante de este trabajo es que estudió la presencia de autoinmunidad de estas pacientes. La frecuencia de antiTPO + es similar (10%) a la reportada internacionalmente, lo que hace suponer que la autoinmunidad no juega un rol fundamental en las diferencias encontradas. Tampoco se encontró relación entre presencia de factores de riesgo para patología tiroidea y niveles de TSH alterados. Por lo tanto se infiere que sin *screening* universal se estaría subdiagnosticando patología tiroidea en pacientes embarazadas. Pero respecto de esto los autores son categóricos en concluir que si bien sugieren *screening* universal, el debate de si realizarlo o no, debe ser precedido por un conocimiento de los puntos de corte nacionales ya que la evidencia sugiere que las curvas internacionales no son aplicables a la población de embarazadas chilenas. De hecho el nivel promedio de TSH en estas pacientes fue sobre 5 mU/L.

Conclusión

Luego de haber analizado la evidencia disponible, internacional y nacional, podemos concluir lo siguiente:

1. Es necesario considerar las diferencias geográficas y étnicas de una población al momento de evaluar pruebas tiroideas en dicha población embarazada, ya que se ha probado que los niveles de TSH son distintos

para diferentes regiones lo que induciría a un mal diagnóstico de la patología tiroidea.

- En Chile no existen curvas de normalidad y se están utilizando curvas y criterios diagnósticos utilizados en EEUU y Europa. El único acercamiento al respecto es el trabajo de la Dra Mosso el cual nos indica que los niveles de TSH en nuestro país serían mayores que las curvas utilizadas, lo que está induciendo a un sobrediagnóstico de patología tiroidea en nuestras pacientes embarazadas.
 - Es necesario conocer curvas de normalidad de TSH en embarazadas chilenas para así poder realizar un real diagnóstico de la patología en estas pacientes.
2. No existe evidencia suficiente y consistente que establezca una relación entre el HSC y complicaciones perinatales ni del neurodesarrollo del RN. La evidencia que existe es conflictiva y en ocasiones de mala calidad.
 - De lo anterior se desprende que tampoco existe justificación para el tratamiento del HSC durante el embarazo ya que no se ha probado un beneficio al tratar a estas pacientes.
 - El tratar a pacientes con HC sí está justificado y probado que trae beneficios maternos, fetales y del neurodesarrollo del RN.
 - El hacer screening universal en embarazadas sólo con TSH no tiene ninguna validez, ya que la TSH aislada, en el caso que sea menor a 10, no establece un diagnóstico completo de una eventual patología tiroidea. Si se quiere buscar patología tiroidea que realmente amenace el bienestar del embarazo, es necesario conocer TSH y T4 (o T4L).

Referencias

1. Glinooer D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid* 1999;9:631-5.
2. The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081-125.
3. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-65.
4. Yan YQ, Dong ZL, Dong L, et al. Trimester and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:262-9.
5. Li C, Shan Z, Mao J, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:73-9.
6. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG* 2008;115:602-6.
7. Korevaar TI, Medici M, de Rijke YB, et al. Ethnic differences in maternal thyroid parameters during pregnancy: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3678-86.
8. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
9. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ* 2014;349:g4929.
10. Tierney K, Delpachitra P, Grossmann M, et al. Thyroid function and autoantibody status among women who spontaneously deliver under 35 weeks of gestation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:892-5.
11. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, et al. Maternal thyroid function at 11-13 weeks of gestation and spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2011;117:293-8.
12. Karagiannis G, Ashoor G, Maiz N, et al. Maternal thyroid function at eleven to thirteen weeks of gestation and subsequent delivery of small for gestational age neonates. *Thyroid* 2011;21:1127-31.
13. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012;366:493-501.
14. Castillo C, García M, Martínez C, et al. Alta frecuencia de patología tiroidea funcional y autoinmune en mujeres embarazadas chilenas catalogadas como sanas. *Endocrinología y Diabetes* 2009; 2 (3): 147-53.
15. Mosso L, Martínez A, Rojas MP, et al. Elevada frecuencia de enfermedad tiroidea en embarazadas chilenas sin antecedente de patología tiroidea utilizando el estándar de TSH internacional. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1401-1408.

Farmacología

Atención farmacéutica en paciente oncológico ambulatorio

QF Loreto Miranda Díaz

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

Contacto: lmirandad@alemana.cl

Introducción

Las enfermedades oncológicas suponen actualmente una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Para el año 2012 fueron registradas 8,2 millones de muertes por cáncer y 14,1 millones de casos ⁽¹⁾.

El aumento en la esperanza de vida de la población, la constante exposición a sustancias o ambientes que pudieran contener carcinógenos y los mejores métodos diagnósticos, son algunos de los factores que pueden explicar el incremento en la incidencia de las patologías oncológicas. En 2015 se estimó que una de cada tres personas pasará a lo largo de su vida al menos por un proceso oncológico ⁽²⁾.

En Chile los tumores malignos son la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, con 24.592 fallecidos en el año 2013, lo cual representa un 25,6% del total de muertes en el país ⁽³⁾.

La lucha contra el cáncer direcciona los esfuerzos hacia el desarrollo de nuevas moléculas activas y al descubrimiento de nuevos blancos terapéuticos, por lo cual se hace imperativo el constante perfeccionamiento de los profesionales encargados del cuidado de pacientes oncológicos. Esto también condiciona el manejo que tiene el paciente con su terapia.

En muchas ocasiones, se trata de pacientes adultos mayores que presentan múltiples enfermedades y polifarmacia, lo que dificulta que gestionen por ellos mismos sus regímenes farmacológicos de forma adecuada ⁽⁴⁾. Al respecto, es importante mencionar que aproximadamente un 50% de las personas (especialmente adultos mayores) con enfermedades crónicas no toman o no pueden tomar todas sus medicinas tal como fueron prescritas ⁽⁵⁾.

Entonces, ¿por qué es interesante y relevante trabajar en la monitorización de la terapia farmacológica en paciente oncológico? Las drogas antineoplásicas generalmente tienen un rango terapéutico estrecho, lo que se traduce en un riesgo particular en términos de seguridad. La exposición sistémica a estas drogas resulta en efectos deseados y no deseados que son ampliamente conocidos y muchas veces los últimos impiden la continuidad de la terapia o se hace necesario añadir nuevas drogas para poder sobrellevar los problemas que surgen de la utilización del medicamento. Por todo lo anterior se hace evidente que en el paciente oncológico el monitoreo continuo de la terapia farmacológica debería ser imperativo ⁽⁶⁾.

Conceptos

Existen dos conceptos muy importantes que será necesario definir: problemas relacionados a los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a los medicamentos (RNM).

Los PRM “son aquellas situaciones que causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado al uso de medicamentos (RNM). Los PRM son elementos del proceso que suponen al usuario de medicamentos un mayor riesgo de sufrir un RNM”. La clasificación de estos problemas se puede observar en la Figura 1⁽⁷⁾.

Figura 1.

Clasificación de PRM propuesta por el Foro de Atención Farmacéutica (2008)
• Administración errónea del medicamento
• Características personales
• Conservación inadecuada
• Contraindicación
• Dosis, pauta y/o duración no adecuada
• Duplicidad
• Errores en la dispensación
• Errores en la prescripción
• Incumplimiento
• Interacciones
• Otros problemas de salud que afectan al tratamiento
• Probabilidad de efectos adversos
• Problema de salud insuficientemente tratado
• Otros

Los RNM se definen como “los resultados obtenidos en la salud del paciente, no adecuados al objetivo de la farmacoterapia, asociados o que pueden estar asociados a la utilización de medicamentos”. En la Figura 2 observamos la clasificación de RNM propuesta en el tercer consenso de Granada⁽⁸⁾.

Teniendo estos conceptos claros, se estima que los PRM causan entre 5 a 17% de las admisiones hospitalarias en adultos mayores⁽⁹⁾ y que un tercio de las visitas a los servicios de urgencia son consecuencia de un resultado no deseado del medicamento, de los cuales más del 70% son evitables⁽²⁾.

El reconocer que un gran porcentaje de estos problemas es evitable es clave para poder abordar la terapia de los pacientes desde el punto de vista de la seguridad y por tanto para fortalecer prevención de RNM y PRM.

Paciente oncológico ambulatorio

Considerando la complejidad de las terapias, para el caso particular del paciente oncológico ambulatorio destaca otra variable que podría ser un factor posibilitador del

desarrollo de PRM y RNM. Esta variable es justamente que el paciente sea ambulatorio.

Se ha logrado dilucidar que una de las principales razones para que se presenten errores en la terapia medicamentosa de los pacientes es la falta de conocimiento y de entendimiento de las instrucciones que se le dan, de manera que los cambios accidentales en la terapia luego de salir del hospital son un riesgo común.

Figura 2.

Clasificación de RNM según el tercer consenso de Granada
<p>► Necesidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Problema de salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita. • Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
<p>► Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación. • Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
<p>► Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento. • Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Otra causa de errores, no menos habituales, sucede cuando el médico prescriptor no tiene acceso inmediato a toda la información sobre los medicamentos que consume el paciente, lo que también lleva a errores en la prescripción. Por otro lado las indicaciones manuales o notas que hace el paciente igualmente contribuyen a error al ser estas ilegibles, incompletas, transcritas erróneamente, o abreviadas inapropiadamente. Por último las escuetas indicaciones

orales son generalmente insuficientes para una persona que es responsable de tomar su tratamiento en casa ⁽¹⁰⁾.

El tiempo que pasa entre un control médico y otro hace realmente difícil seguir al paciente continuamente y, por lo tanto, si se desarrollan PRM y RNM estos podrían no ser detectados a tiempo.

La implementación de servicios de manejo de terapias farmacológicas puede mejorar este escenario y también la comunicación entre el paciente y personal de la salud ⁽⁴⁾. Dentro de las opciones del manejo de la terapia se encuentran los programas de seguimiento farmacoterapéutico. Diversos organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Consejo de Europa o la Federación Internacional Farmacéutica recomiendan la implementación del servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico como "una necesidad asistencial de los pacientes" ⁽²⁾. En este nivel, el químico farmacéutico se propone como el profesional idóneo para ofrecer el servicio.

Una revisión sobre el papel concreto del farmacéutico, que incluyó 25 estudios y 40 farmacéuticos, demostró una disminución en las admisiones e ingresos en urgencias, en las visitas no programadas y en el costo de los medicamentos ⁽¹¹⁾. En un metanálisis de 36 estudios sobre el papel del farmacéutico en pacientes externos se obtuvo una reducción de la incidencia de duplicidades terapéuticas y del número de fármacos prescritos, además de una mejora del patrón de prescripción ⁽¹²⁾.

El continuo cambio que enfrenta el rol del farmacéutico dentro del equipo de salud, que intenta transitar desde el servicio orientado a la dispensación y preparación del medicamento hacia un servicio orientado al paciente, permite una supervisión activa de la terapia farmacológica, lo que hace evidente la necesidad de contar con atención farmacéutica para este grupo de pacientes (paciente oncológico ambulatorio) de forma estandarizada y protocolizada.

Atención farmacéutica "Pharmaceutical care"

En el año 1990 se define atención farmacéutica por Hepler y Strand como "la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente" ⁽¹³⁾.

El objetivo que se quiere alcanzar es entonces optimizar

la farmacoterapia de los pacientes y esto se puede lograr a través del diseño, implementación, monitorización y modificación del plan farmacoterapéutico individualizado en colaboración con el resto del equipo de salud. El aporte al beneficio de la terapia se puede lograr mediante la utilización de diversas estrategias distintas, sin embargo no se debe olvidar que para prevenir los PRM se requieren métodos estandarizados, sistemáticos y continuos. Por tanto, asegurar la trazabilidad del proceso será primordial ⁽¹⁴⁾.

El farmacéutico debe posicionarse como el profesional de referencia en relación con el medicamento. Desarrollar guías clínicas y establecerá políticas de uso de medicamentos que aseguren su eficacia, seguridad y uso apropiado. Un ejemplo es un estudio en que se implementó un algoritmo de tratamiento para la emesis provocada por algunas quimioterapias. Se incorporaron aspectos como el no utilizar antagonistas 5-HT₃ para tratar náuseas o vómitos tardíos y se protocolizó el uso de profilaxis antiemética para drogas con alto potencial emético en los regímenes que las contemplaran. El resultado de dicho estudio fue una reducción de US\$ 205.000 en el primer año. Por lo tanto se concluyó que la elección del tratamiento correcto puede ahorrar costos de manera sustancial ⁽¹⁵⁾.

Por último el servicio de atención farmacéutica formará a los pacientes sobre prevención, hábitos saludables y manejo de su terapia, lo cual permitirá aumentar las herramientas del paciente para prevenir y reconocer posibles problemas con la farmacoterapia.

Con respecto al seguimiento farmacoterapéutico se establece un mínimo de tres entrevistas basadas en el método DADER propuesto por el grupo de atención farmacéutica de la Universidad de Granada ⁽¹⁶⁾. Las entrevistas se efectúan según las pautas establecidas cuando al paciente le corresponda asistir a la clínica por administración o retiro de su terapia y se extenderán por 15-25 minutos. Se caracterizan por ser entrevistas semi-dirigidas, lo que permite un diálogo abierto entre profesional de la salud y paciente.

En cada instancia se detalla la información relevante a recopilar. Entre la primera y la segunda entrevista es donde el farmacéutico deberá poseer los conocimientos y aptitudes para analizar la información entregada y con el estudio integral del paciente realizar una intervención y un plan de acción apropiados, maximizando el beneficio de la terapia prescrita por el médico oncólogo en el contexto de la terapia global del paciente.

Es importante destacar que uno de los objetivos para los pacientes con terapia oral es la medición de adherencia terapéutica. Evaluar este parámetro es imprescindible ya que la no-adherencia puede tener un impacto sustancial en el éxito o fracaso terapéutico del régimen escogido. La adherencia nunca debe ser asumida, incluso en oncología. Debemos tener en cuenta que todos los pacientes están en riesgo de no ser cumplidores ⁽¹⁷⁾.

Durante el inicio del tratamiento se recomienda la entrega de material formativo/informativo. Existen múltiples estrategias que permiten la entrega de información al paciente. Específicamente para quimioterapia no se hallaron protocolos específicos para aumentar la adherencia, sin embargo se recomienda el uso de material impreso por sobre la entrega de información oral ⁽¹⁸⁾.

Principalmente tenemos tres tipos de material:

1. El que va dirigido específicamente a formar sobre las características, precauciones y cuidados que se requieren con la monoterapia o con los protocolos de más de un antineoplásico ⁽¹⁹⁾.
2. El material que se enfoca en mejorar la adherencia y cumplimiento con la prescripción médica (en forma de calendarios y esquemas) ⁽¹⁹⁾.
3. El material que se dirige a complementar la quimioterapia minimizando los malestares producidos por el régimen indicado ⁽¹⁹⁾.

Cabe destacar la importancia de diferenciar y establecer los roles dentro del equipo de salud, los cuales son complementarios. Si bien enfermería tiene un rol fundamental en la educación del paciente recibiéndolo, entregándole la información general acerca de su tratamiento, cuidados del catéter, prevención de infecciones y manejo de sintomatología, entre otros, el farmacéutico debiera ser el encargado de explicar detalladamente el manejo de la quimioterapia junto con los medicamentos de soporte que se utilizarán.

El aspecto de formación al paciente se considerará como una de las intervenciones farmacéuticas que se clasificarán en:

- a. intervenciones dirigidas a mejorar la información/formación de los pacientes
- b. intervenciones dirigidas a modificar la terapia farmacológica

Las modificaciones a la terapia farmacológica como ajuste de dosis, detección de interacciones, detección de RNM,

contraindicaciones, etc., serán discutidas directamente con el equipo médico. Además para la identificación de los PRM y RNM será necesario clasificarlos según corresponda.

Toda la información recopilada y procesada por el farmacéutico será ingresada a la ficha clínica farmacológica de cada paciente. De esta forma la información será accesible para todos los profesionales que trabajen directamente con el paciente y tendrá la ventaja de conciliar la terapia farmacológica de forma fácilmente visible. Se encontrarán las intervenciones realizadas con sus respectivos progresos y además tendrá un breve resumen de la anamnesis clínica del paciente efectuada por el equipo médico.

Esto será una herramienta que pretende facilitar la comunicación entre médicos, farmacéuticos y enfermería con el fin de tomar las decisiones más acertadas y de unificar la información que manejamos del paciente.

Finalmente destacar que la atención farmacéutica ya está siendo reconocida como uno de los pilares que debe tener un sistema sanitario accesible, sostenible, abordable y equitativo, que asegura la eficacia, la seguridad y la calidad de los medicamentos ⁽²⁰⁾. En consecuencia, todos los esfuerzos son válidos para su perfeccionamiento y fortalecimiento como parte del sistema de salud de cualquier país ^(13, 21).

Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerBase No.11 [internet]. Lyon, France. International agency for research on cancer.2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Lamas M, Bernárdez B. El farmacéutico en las unidades de onco-hematología. Curso de formación continuada para farmacéuticos de hospital IV. Servicio de farmacia. Complejo hospitalario universitario de Santiago de Compostela. España. Atención Farmacéutica.docx
3. Estrategia Nacional de Cáncer. Chile 2016. Documento para consulta pública Santiago, octubre 2016.
4. Bergheim M. Clinical audit of structured pharmaceutical care plans recorded within a hospital pharmaceutical care service. 2008. Proyecto de investigación para optar al grado de máster en farmacia. Universidad de Strathclyde.
5. Cushing A, Metcalte R. Optimizing medicines management: from compliance to concordance. *TherClinRiskManag.* 2007; 3(6): 1047-1058.
6. Liekweg A, Westfeld M, et al. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. *SupportCareCancer.* 2003;12:73-79.
7. Foro de Atención Farmacéutica. Documento de consenso; 2008.
8. Comité de Consenso. Tercer consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *ArsPharm.* 2007; 48(1): 5-17.

9. National Health Service in England. National prescribing centre. Medicines management services-why are they so important? *MeRecBulletin*. 2002; 12(6): 21-23.
10. Baldominos G, Castillo I. Recomendaciones para el desarrollo de atención farmacéutica a pacientes externos (sin dispensación). Sociedad española de farmacia hospitalaria. Comisión de normas y procedimientos de la SEFH. 2002.
11. Ribed A. Programa de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de farmacia. 2015.
12. Nkansah N, Mostovetsky O, Yu C, et al. Effect of outpatient pharmacists nondispensing roles on patients outcomes and prescribing patterns (review). *The Cochrane Library*. 2011;1.
13. Hepler C, Strand L. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990; 47:533-543.
14. Fernández-Llimos F, Faus M, Gastelurrutia M, Baena M, Martínez I. Evolución del concepto de problemas relacionados con los medicamentos: resultados negativos como el centro de un nuevo paradigma. *SeguimFarmacoter*. 2005; 3(4):167-188.
15. Berard CM, Mahoney CD. Cost-reducing treatment algorithms for antineoplastic drug-induced nausea and vomiting. *Am J Health Syst Pharm*. 1995; 52:1879-1885.
16. Sabater D, Silva M, Faus M. M. Método Dáder, Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. GIAF-UGR. Tercera edición. 2007.
17. Patridge A, Avorn J, Wang P, et al. Review. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(9).
18. Palacios X, Vargas L. Adherencia a la quimioterapia y radioterapia en pacientes oncológicos. Una revisión de la literatura. *Psicooncología*. 2011;8(2-3):423-440.
19. Ettinger D, Berger M, Aston J, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 2.2016.
20. Ramalho de Oliveira D. The reality of pharmaceutical care-based medication therapy management: patients, pharmacists and students perspectives. Lambert Academic Publishing. Germany. 2012:382.
21. Reyes I, Bermúdez I. Organizational system for implementation of the pharmaceutical care practice at hospital in Santiago de Cuba province. *RevCub Farm*. 2014; 48 (3).

Caso Radiológico

Lesión ósea por stress en relación a la inserción de la musculatura aductora en el muslo (*Thigh Splint*)

Dr. Jorge Llanos Cáceres
Dr. Gonzalo Serrano Belmar

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

Dr. Marcelo San Martín Montes

Fellow de Radiología Musculo-esquelética
Departamento de Imágenes
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: msanmartinmontes@gmail.com

Introducción

El dolor en la zona medial del muslo puede tener origen en estructuras óseas o de las partes blandas regionales y su orientación diagnóstica depende de la historia clínica, factores demográficos y antecedentes traumáticos.

La radiología ofrece múltiples modalidades de apoyo diagnóstico, entre los que destacan la radiografía y la ecografía músculo-esquelética de partes blandas, las que presentan la ventaja de estar ampliamente disponibles en el medio nacional, logrando establecer el diagnóstico presuntivo en variados escenarios clínicos. El estudio con tomografía computada (TC) y resonancia magnética (RM) también ofrecen características especiales, logrando en el caso de la RM, excelente detalle anatómico y la mejor resolución tisular respecto al resto de los estudios.

Descripción del caso

Paciente femenino de 15 años consulta por dolor en el muslo derecho de al menos 2 años de evolución, sin otros antecedentes iniciales.

Dentro del estudio, el médico tratante solicita una radiografía simple de muslo proximal y una RM de muslo derecho, que se realiza en otra institución. La radiografía mostraba una imagen de engrosamiento de la cortical medial del fémur derecho destacando una imagen radiolúcida intracortical laminar y alargada en sentido longitudinal (Figura 1).

La resonancia magnética describe un área de edema medular y perióstico, en la diáfisis proximal y medial del muslo, planteando dentro de los diagnósticos diferenciales, un osteoma osteoide subyacente (Figura 2 A-B-C).

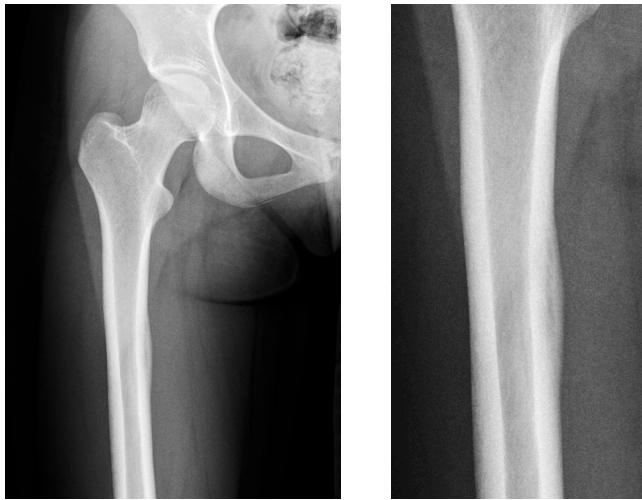


Figura 1. Radiografía frontal de fémur derecho proximal que muestra una zona de engrosamiento cortical medial en la diáfisis proximal del fémur, destacando una imagen radio lúcida alargada en sentido longitudinal en el espesor de la cortical.

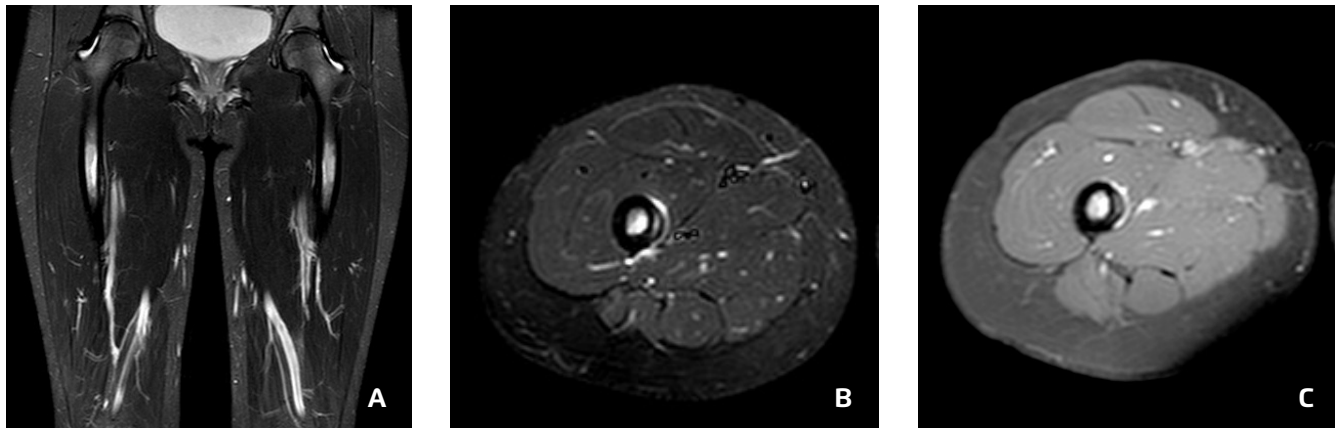


Figura 2. A, B, C

A-B. Resonancia magnética ponderada en T2 con saturación grasa en cortes seleccionados coronales y axiales, muestra una zona de engrosamiento cortical medial del fémur proximal, con edema perióstico y medular además de una imagen hiperintensa en el espesor de la cortical, alargada en sentido longitudinal. La extremidad contralateral muestra leve edema medular y perióstico, de menor cuantía que al lado sintomático.

C. Corte seleccionado de resonancia magnética ponderada en T1 con saturación grasa y tras el uso de medio de contraste, que muestra realce en las mismas zonas donde se aprecia el edema en las imágenes A-B.

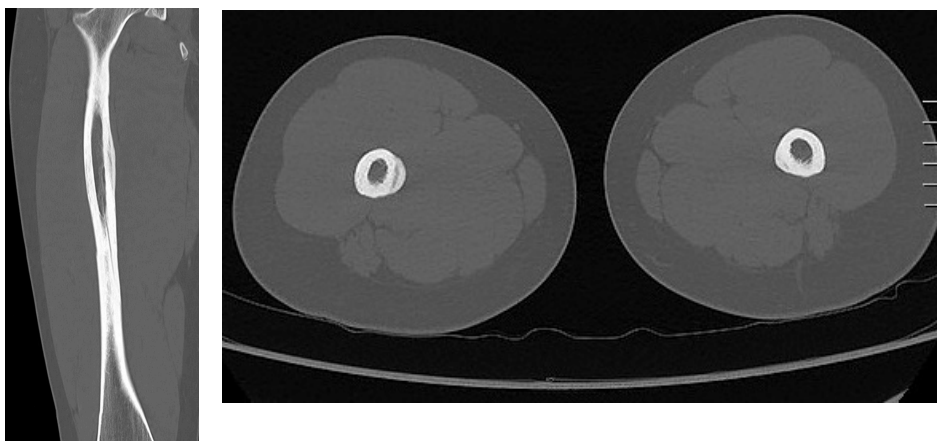


Figura 3.

TC de muslo bilateral, con reconstrucciones axiales y coronales. Se observa un área de engrosamiento cortical medial en la diáfisis proximal del fémur, con una imagen hipodensa alargada en sentido longitudinal en el espesor de la lesión, similar a lo visualizado en la radiografía. Destaca la ausencia de lesiones líticas y otras imágenes que sugieran osteoma osteoide, observando cambios similares aunque más sutiles al lado contralateral.

Acude a nuestro centro por la sospecha de osteoma osteoide para realizar un TC de muslo derecho.

Dados los antecedentes, se realiza una adquisición de imágenes que incluya la extremidad contralateral (Figura 3), demostrando un engrosamiento cortical medial de la diáfisis proximal del fémur, con una imagen hipodensa alargada longitudinalmente en su espesor, existiendo una imagen similar, aunque menos pronunciada a la misma altura del fémur contralateral, asintomático.

El análisis de la primera RM confirma el edema medular y perióstico de la diáfisis proximal del fémur en su aspecto medial, llamando la atención un área de hiperseñal central cortical alargada en sentido longitudinal y la presencia de edema medular, lo que también era visible, aunque en menor intensidad, en la extremidad contralateral, la que fue incluida dentro del campo de exploración.

Con estos hallazgos imagenológicos muy orientadores de una lesión ósea por stress en relación a la inserción de la musculatura aductora en el muslo (*Thigh splint*), se solicitan mayores antecedentes clínicos a la paciente, quien refiere que su cuadro de dolor inició hace 2 años, debido a lo cual suspendió progresivamente su participación en actividades de atletismo. Considerando los nuevos antecedentes y la imagen clásica, se establece el diagnóstico final imagenológico.

Discusión

La lesión ósea por stress en relación a la inserción de la musculatura aductora en el muslo (*Thigh splint*), corresponde a una entidad clínica producida por stress repetitivo de uno o más de los aductores en su inserción en la línea áspera del fémur.

Como entidad clínica sería un cuadro análogo al *tibial splint* o *shin splint*, que ocurre en la zona medial de inserción del músculo soleo en la tibia, y que es más ampliamente conocido.

Su origen esta relacionado con algunas actividades deportivas como fútbol americano, atletismo, siendo descrito ampliamente entre personal militar y predominando en el sexo femenino. Entre sus síntomas, produce dolor regional, exacerbado por dicha actividad física.

Su fisiopatología tiene relación con micro-avulsiones repetitivas en la zona de inserción de los aductores, produciendo periostitis por tracción, engrosamiento cortical y

cambios inflamatorios de los tejidos involucrados.

Imagenológicamente produce un espectro de manifestaciones en ultrasonido, radiografía, TC y RM. Varían desde una radiografía normal, hasta periostitis y engrosamiento cortical, describiéndose tanto en radiografía como en RM, la presencia de una imagen radiolúcida alargada en el espesor de la cortical engrosada.

En su abordaje diagnóstico se sugiere la evaluación de la extremidad contralateral, muchas veces asintomática, pero que puede mostrar hallazgos imagenológicos similares, en menor cuantía, apoyando el diagnóstico.

El tratamiento se basa en suspender la carga de la extremidad, por periodos variables dependiendo de cada paciente.

Dentro de los diagnósticos diferenciales, el más importante es el osteoma osteoide. La presencia de una lesión lítica marginada por esclerosis y una imagen densa en su espesor, correspondiente al "nido", orientan al diagnóstico de osteoma osteoide.

Otros diagnósticos diferenciales incluyen cuadros inflamatorios-infecciosos, especialmente de evolución crónica y las fracturas por el uso de bifosfonatos, que presentan otros antecedentes clínicos y hallazgos radiológicos específicos que ayudan a diferenciarlos.

Conclusión

El presente caso muestra la importancia de conocer esta patología, para incluirlo dentro de los diagnósticos diferenciales de lesiones en esta ubicación y con características imagenológicas asociadas. Grafica además la importancia de los antecedentes clínicos para la adecuada interpretación de los exámenes imagenológicos, siendo de especial importancia que sean incluidos en la solicitud médica.

Referencias

1. *Waeber J, Jacobson A. Sonographic findings of adductor insertion avulsion syndrome with magnetic resonance imaging correlation. J Ultrasound Med 2003; 22: 403-407.*
2. *Nishio J, Michiya H, et al. Adductor insertion avulsion syndrome mimicking neoplastic process in a 14 year old long distance runner. Orthopedics 2012; 35:1442-1445.*
3. *Anderson M, Kaplan P, et al. Adductor insertion avulsion syndrome (thigh splints): spectrum of MR imaging features. AJR. 2001; 177:673-675.*

Metodología de la investigación

Buenas Prácticas Clínicas; un marco regulatorio y ético para la investigación en que participan seres humanos

Dra. María Alicia Mordojovich

Coordinador Médico, Unidad de Investigación y Ensayos Clínicos
Departamento Científico Docente
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: mmordojovich@alemana.cl

Resumen

A principios del siglo XX, los medicamentos y otros tratamientos médicos se utilizaban en base a experiencias empíricas, sin demostrar su eficacia ni tampoco su seguridad. Una serie de hechos trágicos cambió radicalmente la situación, dando origen a un conjunto de regulaciones que representan el marco regulatorio y ético actual para la investigación clínica en seres humanos.

Los principios éticos que rigen hoy la investigación clínica fueron promulgados por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki en 1964 y han sido revisados periódicamente. En 1997, Estados Unidos, Europa y Japón, en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por su sigla en inglés), acordaron el reconocimiento mutuo de la Investigación Clínica en el desarrollo de nuevos medicamentos, bajo la condición que se respetara las guías de Buenas Prácticas Clínicas, que contiene los estándares de calidad éticos y científicos para toda investigación en que participen seres humanos. Hoy, estas guías representan la referencia internacional para la conducción de los estudios clínicos.

Historia

Los medicamentos que se utilizaban a principios del siglo XIX eran sustancias naturales extraídas de plantas, animales o minerales. Su uso se basaba exclusivamente en experiencia empírica. Con el conocimiento actual sabemos que la gran mayoría carecía de efecto. Eran comercializados sin haberse realizado ninguna prueba de eficacia, seguridad, calidad o pureza.

En 1906, Upton Sinclair publicó su famosa novela *"The Jungle"* ⁽¹⁾ en la que describió las pésimas condiciones de los mataderos y empacadoras de carne en Chicago. El libro enfureció a la opinión pública, cuyas protestas llegaron hasta el congreso de los Estados Unidos. En respuesta a esta situación, el congreso aprobó la ley conocida como *"pure Food and Drug Act"*, y estableció a la *"Food and Drug Administration"* (FDA). La ley prohibía la manufactura o venta de productos adulterados o mal etiquetados, como una forma de proteger al consumidor, sin embargo, no prohibía la venta de productos no probados o tóxicos.

En el año 1937, más de 100 personas perdieron la vida en Estados Unidos por utilizar un jarabe llamado “*Strep elixir*”. El jarabe, contenía sulfanilamida ⁽²⁾, producto que se había utilizado con éxito en la forma de polvo o tabletas para el tratamiento de las infecciones por estreptococo, y que fue desarrollado en la forma de jarabe como una respuesta a la demanda del público. Los fabricantes utilizaron como vehículo el dietilenglicol, un anticoagulante que es altamente tóxico para los seres humanos. El jarabe había sido ensayado por su olor, color, y apariencia, pero nadie probó su seguridad antes de ponerlo a la venta.

El descubrimiento de las atrocidades cometidas por los médicos nazis en los campos de concentración durante la Segunda Guerra Mundial alertó a la humanidad y, en especial a la comunidad científica, sobre los abusos y violaciones a los derechos humanos que pueden cometer personas sin escrúpulos, en nombre de la ciencia.

Durante los juicios por crímenes de guerra en Núremberg en 1947, veintitrés médicos alemanes fueron acusados y condenados por realizar experimentos inhumanos con los prisioneros judíos de los campos de concentración, a quienes forzaron a someterse a torturas y atrocidades difíciles de imaginar. Dentro de estas prácticas, entre muchas otras, se desarrollaron las “pruebas de vacunas contra el tifus exantemático” donde se infectaba con bacteria del tifus a individuos sanos; las “esterilizaciones sin intervención quirúrgica”, donde inyectaban soluciones de formalina en la cavidad uterina; y experimentos de hipotermia inducida, ayuno prolongado y despresurizaciones, para estudiar el comportamiento del ser humano en condiciones extremas. En ninguno de los casos se obtuvo el consentimiento de las víctimas. Los procedimientos fueron realizados por personas no calificadas, bajo condiciones médicas inadecuadas y sin justificación científica. En todos los casos se provocó sufrimiento y daño innecesario y no se tomaron las precauciones para proteger a los sujetos de la posibilidad de lesión, incapacidad o muerte.

Como parte del proceso a los criminales de guerra, en Núremberg en 1947 y con el fin de evitar que esos abusos se repitieran en el futuro, se emitió el documento conocido como Código de Núremberg ⁽³⁾, el cual establece 10 principios básicos, inviolables, que garantizan la protección de los derechos de cualquier ser humano que participe en un estudio clínico. El aporte más importante de este código fue incorporar el concepto de consentimiento voluntario del sujeto para participar en una investigación clínica.

Entre los años 1950 y 1960, miles de niños en Europa, Canadá y América Latina, nacieron con severas deformaciones como consecuencia del uso de la Talidomida como antiemético por sus madres durante el embarazo. En Estados Unidos, a pesar de que el producto nunca llegó al mercado, la preocupación de los consumidores presionó al Congreso para la aprobación de una nueva ley conocida como la “Enmienda Kefauver-Harris” en 1962, que exige la presentación de pruebas científicas y de seguridad para todo producto nuevo que se vaya a utilizar en humanos.

El primer esfuerzo global para establecer los estándares de protección de los sujetos que participan en investigaciones se originó en la XVIII Asamblea de la Asociación Médica Mundial celebrada en Helsinki, en 1964. En ella se emitió un documento que vino a establecer el marco ético internacional para regular la investigación con seres humanos; la Declaración de Helsinki⁽⁴⁾. Desde entonces este documento ha sido revisado y enmendado 9 veces, la última en Brasil 2013.

Es importante destacar que esta declaración introduce el concepto de Comité Ético Científico como un elemento independiente, evaluador, que vele por la seguridad de los sujetos participantes y que garantice los principios éticos de la investigación.

En 1978 la comisión norteamericana para la protección de los sujetos que participan en la Investigación Biomédica y de la Conducta emitió un documento que se conoce como el informe Belmont ⁽⁵⁾, en el cual se establece los tres principios éticos fundamentales en la ejecución de estudios clínicos: autonomía, justicia y beneficencia.

En la década de los 80, Estados Unidos, Francia, Alemania, Gran Bretaña, las Comunidades Nórdicas, la Comunidad Económica Europea y Japón, desarrollaron sus propias regulaciones para la conducción de investigaciones en humanos. Estas regulaciones compartían una serie de elementos comunes, sin embargo no existía una regulación que se pudiera aplicar internacionalmente. Para llenar este vacío se realizó la Conferencia Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso en Humanos, conformada por representantes de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos. El proceso culminó en mayo de 1996, con la emisión de un documento denominado “Guías para Buena Práctica Clínica” (GCP) que contiene los estándares de calidad éticos y científicos para toda la investigación en la que participen seres humanos ⁽⁶⁾.

La Guía de Buenas Prácticas Clínicas, contiene tres principios generales y 13 principios básicos, define las responsabilidades de los participantes en la investigación clínica y los documentos básicos de esta.

Principios generales

- (1) Protección de los participantes
 - Derechos
 - Seguridad
 - Bienestar
- (2) Soporte científico de la investigación
- (3) Integridad de los datos

Principios básicos

1. Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos expresados en la Declaración de Helsinki, las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requisitos regulatorios que corresponda.
2. Antes de iniciar un ensayo clínico, deben ser evaluados los riesgos versus los beneficios previstos para el individuo y para la sociedad. Un ensayo debe iniciarse y continuar sólo si los beneficios justifican los riesgos.
3. Los derechos, bienestar y seguridad del individuo son esenciales y priman sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
4. La información clínica y no clínica disponible sobre una investigación deben ser adecuadas y suficientes para justificar el ensayo clínico propuesto.
5. El protocolo debe ser científicamente sólido y presentado en un formato escrito.
6. El estudio debe ser conducido de acuerdo con el protocolo que ha sido aprobado previamente por el comité de ética correspondiente.
7. Las atenciones y decisiones médicas deben ser siempre realizadas por un profesional médico calificado.
8. Cada individuo involucrado en la conducción de un estudio debe tener la calificación, entrenamiento y experiencia necesaria para su función.
9. Consentimiento informado libremente entregado por todos los sujetos participantes, antes de cualquier procedimiento del estudio.
10. El manejo, registro y almacenamiento de toda la información clínica debe ser de tal manera que permita su reporte, interpretación y verificación.
11. Confidencialidad de la identidad de los sujetos.
12. Los productos de investigación deben ser producidos de acuerdo con Buenas Prácticas de Manufactura (GMP, de acuerdo con su sigla en inglés) y manejados de acuerdo con el protocolo aprobado.

13. Debe implementarse sistemas que aseguren la calidad de cada aspecto de un estudio clínico.

Responsabilidades de los participantes en una investigación clínica:

- INVESTIGADOR: responsable de conducir la investigación en un centro. Si esta es realizada por un equipo, es responsable del equipo.
- COMITÉ DE ÉTICA: responsable de asegurar la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos participantes, revisa y aprueba el protocolo, la capacidad de los investigadores e instalaciones y los materiales y métodos para obtener el consentimiento informado.
- PATROCINADOR: responsable de iniciar, administrar y/o financiar el estudio.

Define documentos básicos

- a. Protocolo
- b. Folleto del investigador; contiene toda la información pre-clínica y clínica que es relevante para conducir el ensayo clínico.
- c. Documentos esenciales; son aquellos que individual y colectivamente permiten la evaluación de un ensayo y la calidad de los datos producidos. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del investigador, patrocinador y monitor con las normas de BPC y con todos los requisitos reglamentarios aplicables.

Conclusiones

Los ensayos clínicos deben seguir el riguroso método científico para asegurar su validez y para que sus resultados puedan ser aplicados posteriormente para mejorar la práctica clínica que dio origen a la pregunta de investigación. La gran particularidad de esta investigación es que "el experimento" se realiza en seres humanos. Es deber prioritario de los investigadores/instituciones, de los patrocinadores y de los comités éticos científicos asegurar que los principios éticos, de autonomía, justicia y bienestar sean resguardados, así como asegurar la solidez científica. Las Buenas Prácticas Clínicas, definen pautas para que los ensayos clínicos sean diseñados, ejecutados, auditados, y publicados o informados de una forma que aseguren su confiabilidad.

Referencias

1. Sinclair U.. *The jungle*. Cutchogue, NY: Buccaneer Books (1906).
 2. Sulfanilamide Disaster, *FDA Consumer magazine*, June 1981 <https://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/history/productregulation/sulfanilamidedisaster/>
 3. El código de Núremberg; <http://www.conicyt.cl/fondecyt/files/2012/10/El-C%C3%B3digo-de-Nuremberg.pdf>
 4. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para la investigación médica en seres humanos, 19-Oct 2013 <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
 5. The Belmont Report, April 18, 1979, <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>
 6. Guideline for good clinical practices E6(R1), International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, June 1996, https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf
-

QUIZ

Dr. Alex Navarro

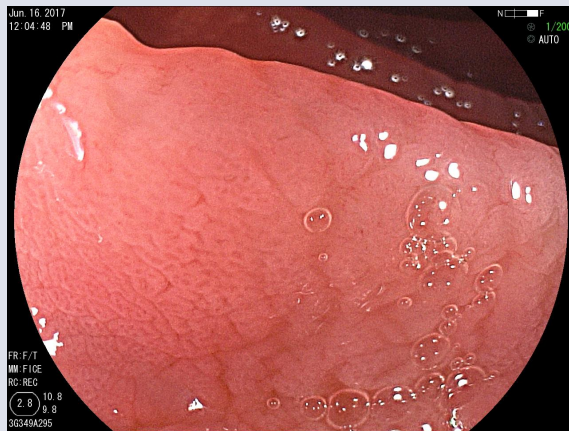
Departamento Medicina Interna
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Hombre de 37 años, con antecedentes de esteatosis hepática y pólipo vesicular de 3mm, detectado en ecotomografía hace un año. Sin antecedentes familiares de enfermedad relevante, sin historia de alergias. Consulta por historia de diarrea intermitente, sin productos patológicos, que se presentan especialmente en fines de semana largos, durante el último año. Generalmente 4-5 episodios en el día, sin síntomas nocturnos, sin baja de peso. No los relaciona a algún tipo de alimento específico. Sus síntomas se combinan con periodos de deposiciones normales. En forma dirigida relata ocasional epigastralgia y distensión abdominal. De sus exámenes de laboratorio, destaca hemograma normal, VHS 2 mm/hr, perfil bioquímico normal, TSH-T4 libre normales.

El estudio endoscópico alto muestra las siguientes imágenes:



Segunda porción duodenal



Magnificación

Respuesta Quiz

Página 206

Haga click aquí 

Revisión Cochrane

Ácidos grasos omega 3 para el tratamiento de la demencia



Cochrane

Marion Burckhardt, Max Herke, Tobias Wustmann, Stefan Watzke, Gero Langer, Astrid Fink

Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 Issue 4. Art. No.: CD009002. DOI: 10.1002/14651858.CD009002

Versión reducida de la revisión.

Clínica Alemana de Santiago es un Centro Cochrane adjunto.

Resumen

Antecedentes

Habitualmente los ácidos grasos no saturados omega 3 (AGNS omega 3) a partir de fuentes como pescado y las plantas se consideran una opción alternativa promisoría no médica para mejorar las funciones cerebrales y desacelerar la progresión de la demencia. Esta suposición se basa principalmente en los resultados de estudios preclínicos e investigaciones epidemiológicas. Los patrones explicativos resultantes se dirigen hacia la función de los AGNS omega 3 en el desarrollo y la integridad de las neuronas del cerebro, su efecto protector antioxidante sobre las membranas celulares y los posibles mecanismos neuroquímicos directamente relacionados con la patología específica del Alzheimer. La investigación epidemiológica también encontró pruebas de desnutrición en los pacientes con demencia. Debido a lo anterior y al hecho de que los AGNS omega 3 no pueden ser sintetizados por los seres humanos, los AGNS omega 3 podrían ser una opción de tratamiento promisoría para la demencia.

Objetivos

Evaluar la eficacia y la seguridad de la administración de suplementos de ácidos grasos no saturados (AGNS) omega 3 para el tratamiento de los pacientes con demencia.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Demencia y Trastornos Cognitivos (Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group) (ALOIS), MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL, ClinicalTrials.gov y en el World Health Organization (WHO) portal/ICTRP el 10 diciembre 2015. Se estableció contacto con los fabricantes de suplementos de omega 3 y se examinaron las listas de referencias de los artículos más importantes y los artículos incluidos.

Criterios de selección

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios (ECA) en los que se les administraron AGNS omega 3 en forma de suplementos o dietas enriquecidas a los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), demencia vascular

(DV), demencia con cuerpos de Lewy (DCL), demencia de la enfermedad de Parkinson (DEP) o demencia frontotemporal (DFT).

Obtención y análisis de los datos

Las medidas de resultado primarias de interés fueron los cambios en las funciones cognitivas globales y específicas, el rendimiento funcional, la gravedad de la demencia y los efectos adversos. Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios, extrajeron los datos y evaluaron la calidad de los ensayos de acuerdo con el *Manual Cochrane para las Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions)*. La calidad de las pruebas se calificó mediante el enfoque GRADE. Se recibieron datos no publicados de los autores de los ensayos y se recopiló información de los efectos adversos de los artículos publicados. Se realizaron metanálisis de las medidas de resultado disponibles a los seis meses.

Resultados principales

Se incluyeron tres ensayos aleatorios controlados con placebo comparables que investigaron la administración de suplementos de AGNS omega 3 en 632 participantes con EA leve a moderada a los seis, 12 y 18 meses. No se encontraron estudios que investigaran otros tipos de demencia. Todos los ensayos eran de alta calidad metodológica. La calidad general de las pruebas para la mayoría de los resultados fue alta.

No hubo pruebas de un efecto beneficioso de los AGNS omega 3 sobre la función cognitiva cuando se midió a los seis meses con la Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale (diferencia de medias estandarizada [DME] -0,02; intervalo de confianza [IC] del 95%: -0,19 a 0,15; 566 participantes; tres estudios; pruebas de alta calidad) o con el Mini-Mental State Examination (diferencia de medias [DM] 0,18; IC del 95%: -1,05 a 1,41; 202 participantes; dos estudios; pruebas de alta calidad) o en las actividades cotidianas (DME -0,02; IC del 95%: -0,19 a 0,16; 544 participantes; dos estudios; pruebas de alta calidad). Tampoco hubo un efecto a los seis meses de tratamiento sobre la gravedad de la demencia medida con la Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes (DM -0,00; IC del 95%: -0,58 a 0,57; 542 participantes; dos estudios; pruebas de alta calidad) o en la calidad de vida medida con la escala Quality of Life Alzheimer's Disease (DM -0,10; IC del 95%: -1,28 a 1,08; 322 participantes; un estudio; pruebas de alta calidad). No hubo diferencias a los seis meses en la salud mental medida con la Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (DM

-0,10; IC del 95%: -0,74 a 0,54; 178 participantes: un estudio; pruebas de alta calidad) o el Neuropsychiatric Inventory (DME 0,10; IC del 95%: -0,07 a 0,27; 543 participantes; dos estudios; pruebas de alta calidad). Un estudio muy pequeño mostró un efecto beneficioso de los AGNS omega 3 sobre las actividades cotidianas instrumentales después de 12 meses de tratamiento (DM -3,50; IC del 95%: -4,30 a -2,70; 22 participantes; pruebas de calidad moderada). Los estudios incluidos no midieron la función cognitiva específica. Los estudios no informaron los eventos adversos de manera adecuada. Dos estudios señalaron que todos los eventos adversos fueron leves y que no difirieron en cuanto a la frecuencia general entre los grupos AGNS omega 3 y placebo. Los datos de un estudio no mostraron diferencias entre los grupos en la frecuencia de ningún evento adverso (cociente de riesgos [CR] 1,02; IC del 95%: 0,95 a 1,10; 402 participantes; un estudio; pruebas de calidad moderada) ni ningún evento adverso grave (CR 1,05; IC del 95%: 0,78 a 1,41; 402 participantes; un estudio; pruebas de alta calidad) a los 18 meses del tratamiento.

Conclusiones de los autores

No se encontraron pruebas convincentes de la eficacia de la administración de suplementos de AGNS omega 3 en el tratamiento de la EA leve a moderada. Este resultado fue consistente en todos los resultados relevantes para los pacientes con demencia. Los efectos adversos de los AGNS omega 3 parecieron ser pocos, pero según las pruebas resumidas en esta revisión no es posible establecer una determinación final sobre la tolerabilidad. Los efectos sobre otras poblaciones no están claros.

Resumen en términos sencillos

Ácidos grasos omega 3 para el tratamiento de la demencia

Antecedentes

Se supone que los ácidos grasos no saturados omega 3 (AGNS omega 3) tienen un efecto beneficioso sobre la función del cerebro. Se ha indicado que podrían mejorar o retrasar la disminución de la memoria y la capacidad de realizar las tareas diarias en los pacientes con demencia. En esta revisión se investigaron los ensayos controlados aleatorios (estudios clínicos en los que a las personas se les ubica al azar en uno de dos o más grupos de tratamiento) que compararon los AGNS omega 3, administrados en forma de suplementos o dietas enriquecidas, con placebo (un tratamiento simulado) en los pacientes con los tipos más frecuentes de demencia.

Ensayos incluidos

Se incluyeron tres ensayos que investigaron a 632 pacientes con enfermedad de Alzheimer de gravedad leve a moderada. No se encontraron ensayos sobre otros tipos de demencia. En todos los ensayos los participantes tomaron placebo o suplementos de AGNS omega 3. La calidad de los ensayos era buena. Los participantes se asignaron a los grupos al azar. Los participantes y la mayoría de los investigadores no sabían qué tratamiento se administró.

Resultados

Cuando se combinaron los resultados de los ensayos, se encontró que la ingestión de suplementos de AGNS omega 3 durante seis meses no tuvo efecto sobre la cognición (aprendizaje y comprensión), el funcionamiento diario, la calidad de vida o la salud mental. Un estudio muy pequeño observó que los AGNS omega 3 mejoraron las actividades diarias cognitivamente complejas, como ir de compras, cuando se tomaron durante un período más largo. Sin embargo, la calidad de las pruebas solamente fue moderada, por lo que se debe confirmar en ensayos adicionales. Los AGNS omega 3 tampoco tuvieron efectos sobre las calificaciones de la gravedad general de la enfermedad. Los ensayos no informaron muy bien los efectos secundarios, pero ninguno informó efectos perjudiciales significativos sobre la salud.

Conclusión

En general, la calidad de las pruebas fue moderada o alta para la mayoría de los efectos medidos, pero no se encontraron pruebas de efectos beneficiosos o perjudiciales de la administración de suplementos de AGNS omega 3 en los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. Los efectos sobre los pacientes con otros tipos de demencia aún no están claros.

Antecedentes

Descripción de la condición

El número de personas que viven con demencia ha aumentado debido al envejecimiento de la población mundial (United Nations 2013), y el aumento de la edad es el principal factor de riesgo de la enfermedad. En 2012, se estimó que 35 000 000 de personas estaban afectadas en todo el mundo. Este número se duplicará para 2030, lo que dará lugar a costos elevados y a una considerable carga para los individuos y las sociedades (WHO 2012).

El término "demencia" se refiere a un grupo de enfermedades que comparten un síndrome de naturaleza habitualmente crónica y progresiva. El síndrome de demencia incluye múltiples trastornos de las funciones corticales superiores como la memoria, el pensamiento, la orientación, la percepción y el comportamiento, que son suficientemente graves para afectar la capacidad de realizar las actividades cotidianas. La disminución cognitiva se acompaña a menudo de deterioro en el control emocional, el comportamiento social o la motivación. Las formas más frecuentes de demencia son la enfermedad de Alzheimer (EA) (60% al 70% de los casos), la demencia vascular (DV), la demencia con cuerpos de Lewy (DCL), la demencia de la enfermedad de Parkinson (DEP) y la demencia frontotemporal (DFT).

Las etapas iniciales de la enfermedad se caracterizan habitualmente por olvido, problemas de comunicación y dificultades para realizar actividades complejas. En la etapa media, los síntomas son más evidentes y los pacientes pierden gradualmente la capacidad de cuidar de sí mismos sin apoyo considerable. En las etapas tardías o graves de la demencia, los pacientes dependen de otros para toda la atención, y los síntomas psiquiátricos y conductuales son cada vez más frecuentes (WHO 2012).

Los tratamientos médicos para la demencia son limitados. Los fármacos autorizados están disponibles solamente para la demencia debido a la EA y la DEP y sólo tienen efectos beneficiosos moderados sobre los síntomas. Muchas personas están interesadas en las opciones no médicas para desacelerar la disminución cognitiva. Se incluyen las modificaciones del estilo de vida y la reducción de los factores de riesgo modificables (WHO 2012). Los datos de Larson 2013 indican que la incidencia de demencia puede estar disminuyendo, lo que apoya la teoría de que el riesgo individual podría ser modificable. Actualmente a menudo se recomiendan el ejercicio físico regular, la higiene del sueño, el entrenamiento mental y una dieta saludable para mantener una buena condición física y cognitiva (Barnard 2014). Además, hay un grupo creciente de investigación que indica que la desnutrición, que se asocia firmemente con la disminución cognitiva, es un problema frecuente en los pacientes con demencia (Reuther 2013; Roque 2013; Vellas 2005). Las recomendaciones dietéticas en los pacientes con EA apuntan hacia una dieta saludable equilibrada que contenga hortalizas, leguminosas, frutas y cereales integrales (Barnard 2014). Es de esperar que las intervenciones nutricionales sean un enfoque razonable para retrasar la progresión de la enfermedad.

Descripción de la intervención

Los ácidos grasos no saturados omega 3 (AGNS omega 3) de cadena larga desempeñan una función importantes en los órganos humanos y su función. Participan en los procesos inflamatorios e inmunológicos y la regulación hormonal. Además, son un componente de las membranas neuronales y participan en el desarrollo y las funciones del cerebro (Su 2010).

El cuerpo humano no puede sintetizar los AGNS omega 3. Por lo tanto, se clasifican como ácidos grasos esenciales. Los AGNS omega 3 más frecuentes son el ácido eicosapentanoico (EPA, 20:5n-3), el ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3) y el ácido alfa-linolénico (ALA, 18:3n-3). Químicamente, las cadenas de ácidos grasos consisten en átomos de carbono con un terminal carboxílico («alfa») y un terminal metílico («omega»). El primer número del nombre químico se refiere al número de carbonos en la cadena de carbono. Está seguido del número de enlaces dobles y su posición a partir del terminal omega de la cadena (es decir, «n-3» se refiere al doble enlace C=C en la posición tres).

Las fuentes naturales de EPA y DHA son las algas, el pescado azul (p.ej. el salmón, la caballa, el arenque o las sardinas) y los aceites de pescado. En las plantas, el ALA más frecuente se encuentra en los aceites vegetales (p.ej. canola, aceite de semilla de lino, aceite de soya) y los frutos secos (p.ej. las nueces). Los seres humanos no pueden sintetizar el ALA, pero puede metabolizarse parcialmente en EPA y DHA (FAO 2010). También están disponibles suplementos nutricionales que contienen aceites ricos en AGNS omega 3. Hay un amplio consenso científico acerca de la importancia de las fuentes alimentarias ricas en AGNS omega 3 para mantener una función corporal saludable. Sin embargo, las pruebas sobre la función de apoyo de la administración de suplementos adicionales aún son insuficientes (Campbell 2013; EFSA 2010; Hooper 2004). Lo anterior se aplica en particular a la prevención de la demencia (Sydenham 2012). El cuerpo humano tiene una capacidad de almacenamiento limitada de AGNS en el tejido adiposo, lo que implica su consumo regular (Arterburn 2006). La mayoría de las guías recomienda una ingesta diaria de 250 a 1000 mg de EPA más DHA para satisfacer los requerimientos de una dieta saludable en los adultos. Una ingesta suficiente de ALA se expresa en general como «porcentaje de energía dietética total (E%)» (EFSA 2010) y generalmente se define como 0,5 E% a 1,0 E% (Aranceta 2012; EFSA 2010). Sin embargo, los valores de referencia dietéticos y las recomendaciones de las guías varían en el mundo (Aranceta 2012; EFSA 2012).

Las cantidades óptimas para la prevención y el tratamiento de las enfermedades crónicas no están bien establecidas (Micha 2014). Los expertos señalan que las cantidades recomendadas de AGNS omega 3 se pueden consumir como parte de una dieta balanceada con una ingesta regular de pescado (EFSA 2010). Por ejemplo, se puede lograr una ingesta de 500 mg de EPA más DHA mediante el consumo de dos porciones (90 g) de pescado aceitoso por semana (FAO 2010). No obstante, los suplementos de AGNS omega 3 se encuentran entre los suplementos dietéticos más consumidos para mejorar o mantener la salud general (Bailey 2013; Dickinson 2014). Aunque los datos actuales muestran un aumento general del consumo de grasas no saturadas, las personas en la mayoría países consumen menos de la cantidad recomendada (EFSA 2012; Micha 2014). La administración de suplementos con dosis combinadas de DHA y EPA hasta 5 g/día, EPA solo hasta 1,8 g/día o DHA hasta 1 g/día en adultos no suscitan inquietudes acerca de la seguridad para de la European Food Safety Authority (EFSA 2012).

De qué manera podría funcionar la intervención

Los AGNS omega 3 están implicados en la estructura y la función de las fracciones fosfolipídicas de la membrana celular en el cerebro (Cansev 2008) y se supone que desempeñan una función importante en los procesos cognitivos. Se han presentado varias hipótesis para explicar cómo la ingesta dietética de AGNS omega 3 podría influir en el rendimiento cognitivo de los pacientes con demencia. Primero, el mantenimiento de niveles suficientes de AGNS omega 3 puede apoyar el desarrollo y la integridad de las neuronas del cerebro y mejorar la plasticidad sináptica (Cansev 2008; Su 2010). Los estudios de investigación muestran un riesgo de desnutrición en los pacientes con demencia (Reuther 2013; Roque 2013; Vellas 2005), que indica que los pacientes particularmente vulnerables se pueden beneficiar de la administración adicional de AGNS omega 3. Los hallazgos de una disminución de los ácidos grasos en plasma en esta población podrían apoyar esta idea (Lin 2012; Lopes da Silva 2013).

Segundo, los AGNS omega 3 tienen efectos antioxidantes y antiinflamatorios (Molfino 2014; Vedín 2012). Especialmente en el cerebro avejentado, esta característica puede contribuir a la protección de las neuronas y evitar la muerte celular.

Tercero, Morris y Tangne han argumentado en su revisión que la composición de ácidos grasos de la

dieta es un determinante importante del colesterol en sangre, que a su vez parece que desempeña una función en la patología de la EA (Morris 2014). Por ejemplo, la apolipoproteína-E (ApoE) participa en el transporte de colesterol y el alelo ApoE- ϵ 4 es un factor de riesgo importante de EA (Morris 2014). Además, hay pruebas crecientes de que el colesterol sérico se asocia firmemente con el depósito de β -amiloide en el cerebro humano (Reed 2014).

Finalmente, también se ha indicado que los AGNS omega 3 pueden estar directamente relacionados con la disminución de la patología específica de la EA (p.ej. los niveles de β A) (Cole 2009; Su 2010). Esta hipótesis está apoyada hasta cierto punto por estudios preclínicos, y se ha esbozado una variedad amplia de modelos que describen los posibles mecanismos neuroquímicos (Murphy 2014; Su 2010).

Por qué es importante realizar esta revisión

Los AGNS omega 3 se han vuelto cada vez más importantes en varias recomendaciones dietéticas. Hay muchas teorías de que desaceleran la disminución cognitiva en los pacientes con demencia. Debido a la gran repercusión de la demencia sobre la calidad de vida (CdV) y las posibilidades de tratamiento limitadas, una intervención dietética segura y efectiva sería de gran interés para los pacientes con demencia. Con esta revisión se intentó ayudarlos en la toma de decisiones con respecto a la administración de suplementos dietéticos con AGNS omega 3.

Objetivos

Evaluar la eficacia y la seguridad de la administración de suplementos de ácidos grasos no saturados (AGNS) omega 3 para el tratamiento de los pacientes con demencia.

Métodos

Criterios para la inclusión de los estudios para esta revisión

Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA). Como la demencia es una enfermedad progresiva, solamente se incluyeron los datos del primer período de los ensayos aleatorios cruzados (crossover).

Tipos de participantes

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EA, DV, DCL, DEP y DFT. El diagnóstico de demencia se debe haber

hecho en conformidad con las guías aceptadas, como el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (APA 1987; APA 1994; APA 2013), la International Classification of Diseases (ICD; WHO 1992; WHO 2010), los National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) Alzheimer's Criteria (McKhann 2011) o los National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) Criteria for the Diagnosis of Vascular Dementia (Román 1993).

La EA y la DV son los tipos más frecuentes de demencia (WHO 2012). Por lo tanto, se planificó evaluar los estudios en los que los participantes tenían un diagnóstico de demencia aunque no se especificaran los tipos de demencia. Sin embargo, solamente se encontraron estudios que investigaron los AGNS omega 3 en pacientes con diagnóstico de EA.

Se consideró cualquier etapa y gravedad de la demencia. Los participantes pueden haberse reclutado de cualquier contexto.

Tipos de intervenciones

Se evaluaron las siguientes intervenciones:

- Cápsulas de AGNS omega 3 como suplemento dietético versus placebo. Se consideró que un suplemento era apropiado para inclusión si su principio activo principal fue un AGNS omega 3;
- Dietas enriquecidas con AGNS omega 3 en porciones específicas versus dieta habitual.

Se consideró cualquier dosis de administración si los participantes del estudio la recibieron de forma regular (al menos semanal) durante al menos 26 semanas.

Se excluyeron los estudios que solamente investigaron el asesoramiento dietético. También se excluyeron los ensayos que no especificaron de manera precisa la ingesta de AGNS omega 3.

Tipos de medida de resultado

Medidas de resultado principales

► Cambios en la función cognitiva global y específica medidos con herramientas validadas como:

- Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale (ADAS-Cog) (Rosen 1984);

- Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein 1975);
- Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Schmidt 1996);
- Wechsler Memory Scale (Wechsler 2010).

► Cambios en los resultados funcionales (p.ej. actividades cotidianas [AC]) medidos con herramientas validadas como:

- Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living (ADCS-ADL) (Galasko 1997);
- Gottries-Brane-Steen-Skala, ADL subscale (GBS-ADL) (Bråne 2001).

► Gravedad general de la demencia medida con herramientas validadas como:

- Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes (CDR-SOB) (O'Bryant 2008),
- Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change (CIBIC-Plus) (Schneider 1997).

► Efectos adversos de la intervención como:

- efectos gastrointestinales;
- efectos dermatológicos;
- trastornos del gusto;
- infección.

Medidas de resultado secundarias

- Efecto de los AGNS omega 3 sobre la CdV.
- Cumplimiento con la intervención.
- Síntomas asociados con la demencia (p.ej. cambios en el estado de ánimo, alteraciones en el ritmo circadiano).
- Ingreso a la asistencia institucional.
- Ingresos hospitalarios.
- Mortalidad.

No se consideraron los resultados de biomarcadores.

Resultados y discusión

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

Resumen de los resultados principales

La revisión incluyó tres estudios con 632 participantes con EA.

No hubo un efecto beneficioso convincente de los AGNS omega 3 en los resultados primarios predefinidos de cognición, función o gravedad de la demencia o en otros resultados dentro del alcance de esta revisión, independientemente de la dosis de AGNS omega 3 o de la duración de la ingesta. Hubo una ventaja numérica de

los AGNS omega 3 en la cognición, pero incluso los límites superiores de los IC relacionados estuvieron casi siempre por debajo de las estimaciones de una DMCI (diferencia mínima clínicamente importante). Los resultados sobre la seguridad y los efectos adversos de los AGNS omega 3 dietéticos fueron consistentes con los resultados y las suposiciones previas (EFSA 2012; Eritsland 2000; FAO 2010; Sydenham 2012). Hubo eventos adversos en la población estudiada, pero ocurrieron por igual en los grupos de tratamiento y placebo.

Exhaustividad y aplicabilidad de la evidencia

Todos los ensayos evaluaron variables principales de evaluación relevantes para evaluar la eficacia terapéutica en los pacientes con demencia. Los estudios más grandes analizaron la función cognitiva, las AC y la gravedad global de la demencia en conjunto (Freund-Levi 2006; Quinn 2010), según lo recomendado por un grupo de expertos de la European Medicines Agency (EMA 2014). Sin embargo, el estudio piloto Shinto 2014 analizó un parámetro sustituto como la variable principal de evaluación y el estudio no se diseñó para analizar la eficacia en las variables secundarias de evaluación relevantes para esta revisión.

Todos los ensayos incluyeron participantes con diagnóstico de EA de gravedad leve a moderada y analizó una dosis apropiada (según EFSA 2010; EFSA 2012). No se encontraron investigaciones de ensayos de AGNS omega 3 en otras dosis, ni en el tipo o la etapa de la demencia. Por lo tanto, no fue posible establecer conclusiones sobre los pacientes con DV, DCL, DEP o DFT o las formas más graves de EA. Los valores medios de los parámetros nutricionales presentados en los estudios no indicaron desnutrición o falta de DHA al inicio y ninguno de los ensayos investigó subgrupos relevantes. Por lo tanto, no fue posible descartar que los participantes del ensayo con un estado nutricional inicial más deficiente se pudieran beneficiar más de la intervención.

Calidad de la evidencia

Los tres estudios eran ECA. Al utilizar el enfoque GRADE, la calidad general de las pruebas para la mayoría de los resultados se calificó como alta. Mediante la definición GRADE, significa que "existe mucha certeza de que el efecto verdadero está cerca de la estimación del efecto" (Schünemann 2013). Sin embargo, Freund-Levi 2006 no informó si el cegamiento se mantuvo un tiempo suficientemente prolongado para cegar al evaluador de resultado pero se supuso que lo anterior fue un problema con el informe y se valoró que la posible repercusión sobre

los resultados agrupados fue pequeña cuando se combinó con el ensayo más grande ADCS (Quinn 2010). Todas las incertidumbres con respecto a los datos que surgieron durante el proceso de revisión se resolvieron cuando se estableció contacto con los autores de los estudios.

Sesgos potenciales en el proceso de revisión

Más de un cuarto de todos los participantes asignados al azar interrumpieron su participación en el estudio. Hasta la fecha no hay un método óptimo para analizar los datos faltantes en los ensayos sobre demencia. Debido al curso progresivo de la enfermedad, el análisis de intención de tratar según la última observación realizada y el análisis por protocolo según los datos evaluados en los participantes que finalizaron el estudio son métodos de análisis cuestionables, si no inapropiados (EMA 2014). Este sesgo potencial se analizó en un análisis de sensibilidad a los seis meses; los datos faltantes se imputaron sobre la suposición de la semejanza con los datos del grupo control y los resultados permanecieron similares. Sin embargo, es concebible que esta suposición esté afectada por la posibilidad de que los participantes que interrumpieron los estudios podrían haber tenido resultados incluso peores que los de los grupos control.

Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones

Esta revisión coincide con otras varias revisiones sistemáticas Cochrane que investigaron el efecto de los AGNS omega 3 en la prevención o tratamiento de enfermedades neurológicas (Dennis 2013; Irving 2006; Montgomery 2008, Sydenham 2012), en que no hubo pruebas a partir de los ECA de la efectividad de los AGNS omega 3. Lo anterior se aplica también a un rango de otras enfermedades que afectan a las personas de edad avanzada (Campbell 2013; Hartweg 2008; Hooper 2004; Lawrenson 2015).

Conclusiones de los autores

Implicaciones para la práctica

No se encontraron pruebas convincentes de la eficacia de la administración de los suplementos de ácidos grasos no saturados omega 3 (AGNS omega 3) en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) leve a moderada. Este resultado se basó en pruebas de alta calidad y fue consistente a través de todos los resultados relevantes para los pacientes con EA. Es posible que los AGNS omega 3 mejoren las actividades cotidianas instrumentales como las actividades más complejas (es decir, ir de compras)

cuando se toman durante un período más prolongado, pero lo anterior se debe confirmar en ensayos adicionales. Los efectos adversos de los AGNS omega 3 parecen ser poco frecuentes, pero según las pruebas sintetizadas en esta revisión, no fue posible establecer una determinación definitiva sobre la tolerabilidad de los suplementos de AGNS omega 3.

Los efectos sobre otras poblaciones de pacientes con demencia aún no están claros.

Implicaciones para la investigación

Según los resultados consistentes de pruebas de alta calidad, no se considera que ningún estudio adicional que investigue el mismo régimen de tratamiento en pacientes con EA leve a moderada produzca otros resultados relacionados con la cognición y la función básica. Sin embargo, aún no está claro si los pacientes con otros tipos de demencia o niveles diferentes de gravedad de la demencia se beneficiarían de los AGNS omega 3. Lo anterior se aplica en particular a los pacientes con un déficit de ácido docosahexaenoico (DHA). Por lo tanto, los ensayos futuros deben proporcionar análisis de subgrupos preespecificados en pacientes con desnutrición o niveles de DHA bajos.

Según los debates actuales (EMA 2014; Vellas 2008), puede resultar favorable evaluar la cognición con medidas de resultado más sensibles al cambio versus las escalas regulares (p.ej. Harrison 2007). También es posible formular la hipótesis de que es más probable detectar cambios en las actividades cotidianas instrumentales (es decir, actividades financieras) en las etapas iniciales de la demencia. Por lo tanto, los ensayos futuros también deben considerar la posibilidad de utilizar medidas para las actividades cotidianas instrumentales.

Se debe hacer más hincapié en los aspectos estadísticos porque la proporción de datos faltantes en los ensayos que investigan la demencia puede ser alta. Al parecer los métodos sencillos como la última observación realizada son atractivos para los diseños longitudinales, pero a menudo provocan sesgo debido a varias deficiencias. Posiblemente el más obvio y grave es que pasa por alto el curso progresivo de la demencia (Molnar 2008). Los modelos mixtos para las medidas repetidas y los análisis basados en la pendiente también pueden sobrestimar el efecto (EMA 2014). Ambos modelos no toman en cuenta la posibilidad de un curso menos favorable en los pacientes que interrumpen el estudio. En un documento de trabajo

de la European Medicines Agency (EMA) se indicaron varias opciones alternativas de análisis y análisis de sensibilidad para acompañar el análisis primario (EMA 2014). Estas estimaciones adicionales pueden ser útiles para interpretar los datos, siempre que se describan las suposiciones y los métodos para los datos imputados y se presenten el efecto supuesto y las medidas de variabilidad. A partir de la sugerencia de Molnar 2009, lo anterior podría apoyar de manera adicional la interpretabilidad y la toma de decisiones, si las diferencias mínimas clínicamente importantes de las medidas de resultado se determinan como una parte complementaria en los ensayos controlados aleatorios que investigan los AGNS omega 3 para la demencia. Se puede suponer razonablemente que en muchos pacientes afectados por la disminución cognitiva, la compensación entre la efectividad, los efectos adversos y los costos de

los suplementos nutricionales es diferente de la de los fármacos prescritos para la demencia.

Información de contacto

Marion Burckhardt

Martin Luther University Halle-Wittenberg, Institute of Health and Nursing Sciences, German Center for Evidence-based Nursing , Magdeburger Str. 27 , Halle (Saale) , Germany , 06112

E-mail: m.burckhardt@dgtw.de

Respuesta Quiz

Aspecto endoscópico sugerente de atrofia en mucosa duodenal, con fisuras sobre válvulas conniventes e imagen en empedrado. La visión magnificada muestra ausencia del patrón habitual de vellosidades, con mayor realce del patrón de criptas.

La biopsia informó atrofia subtotal de vellosidades, elongación de criptas y aumento de linfocitos intraepiteliales (>40), compatible con ENFERMEDAD CELIACA (Marsh-Oberhuber III-b).

Paralelamente recibe resultado de anticuerpos anti-transglutaminasa > 160 EU /ml

La enfermedad celíaca afecta aproximadamente a 1% de la población. El diagnóstico suele retrasarse, por su similitud clínica inicial a Síndrome de Intestino Irritable o Intolerancia a Lactosa.

Inició tratamiento con dieta libre de gluten, con desaparición de síntomas. A raíz de este diagnóstico, su hermana de 29 años se realizó el mismo estudio por molestias digestivas leves, confirmando el mismo diagnóstico. La asociación familiar está descrita en 10-20% de los pacientes.

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 - Vídeos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Medicina Traslacional	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Noticias	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Perlas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Publicaciones CAS-UDD Estructurado	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Quiz	-----	200		
Tips para publicar	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Temas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Trabajos originales	200 + 50 plain language summary	2750	50	Máximo 3

III. Revision y Aceptación

Envío de revisiones

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

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

Aceptación

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

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

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

IV. Monografías

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

V. Conflictos de Interés

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

