

Contacto Científico

Revista electrónica científica
y académica de Clínica Alemana



Editor en Jefe

Dr. Masami Yamamoto

Past-Editor

Dr. Roque Sáenz

Editores Asociados

Dr. David Figueroa

Dr. Pablo Lavados

Dr. Claudio Silva

Comité Editorial

Dr. Fernando Cádiz

Dr. Stefan Danilla

Dr. Mario Fernández

QF. Alicia González

Dr. Jerónimo Graf

Dra. Eleonora Horvath

Dra. Yalda Lucero

Dr. Alex Navarro

Dra. Verónica Olavarría

Cecilia Pacheco

Dr. Pablo Soffia

Dr. Omar Valenzuela

Mariela Wijnant

Periodista y Gestión Editorial

Claudia Carranza

Diseño y Diagramación

Jaime Castillo Talloni

Contacto Científico

Revista electrónica científica y académica de Clínica Alemana.
Publicación bimensual

Misión

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

Conflictos de interés y responsabilidades

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

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

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

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

Contenidos de esta edición

Secciones

- 146** **Editorial**
Dr. Masami Yamamoto
-
- 148** **Enfermedades raras (ERs)**
Dra. Silvia Castillo
-
- 153** **La trompa y el origen del cáncer de ovario...
¿salpingectomía para todos?**
Dr. Marco Puga / Dr. Ignacio Chavez / Dr. Marcelo González
-
- 156** **Cáncer de próstata, Resonancia Magnética Multiparamétrica como guía para biopsia cognitiva en paciente con Antígeno Prostático Específico elevado y biopsia transrectal previa negativa**
Dr. Pablo Soffia S. / Dr. Andrés Labra W. / Dr. Fernando González C.
Dra. Andrea Balcells E.
-
- 159** **Riesgo Relativo y Odds Ratio**
Dr. Masami Yamamoto
-
- 164** **Revisión Cochrane**
-
- 176** **Quiz**
-
- 177** **Perfil profesional**
Dr. Guillermo Correia D.
-
- 182** **Normas Editoriales**

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



Editorial

La revisión de artículos de revistas médicas

Dr. Masami Yamamoto C.
Editor Jefe
Contacto Científico

Contacto: myamamoto@alemana.cl

No es de extrañar que seamos invitados a revisar artículos médicos, escritos por colegas, en revistas científicas nacionales e internacionales. En la medida en que seamos más expertos y reconocidos en el medio, aumentarán las posibilidades de tener que realizar esta labor. Varios de los distinguidos especialistas de Clínica Alemana participan activamente en la labor editorial de revistas internacionales, posicionándolos como reconocidos expertos. Este artículo no está dirigido a ellos, sino a los neófitos, que ven la invitación a revisar como una amenaza, pero también como la oportunidad para dar el paso hacia un nivel mayor de "expertise".

La invitación a revisar un artículo médico es un reconocimiento, pero lo más importante es como se contribuye al editor con la respuesta. En particular, el revisor debe responder las siguientes preguntas:

1. ¿El estudio es contributivo para el conocimiento médico actual?
2. ¿La metodología es adecuada?
3. ¿Las conclusiones pueden deducirse de los resultados?
4. ¿La discusión abarca las limitaciones y explora resultados de otros estudios?

5. ¿Las referencias son actualizadas y toda la bibliografía relevante está citada?

Las preguntas presentadas aquí son solo un resumen. Sin embargo, la profundidad y extensión con que se puede analizar un artículo no tiene límites. En algunos casos, se puede hacer un análisis muy extenso, tan largo como el artículo. Es de esperar que la misma revisión no requiera otra posterior! A continuación se mencionan los errores que debe evitar un revisor:

Críticas excesivas

No es fácil realizar observaciones sin ofender a los autores. Algunos revisores redactan sus observaciones de forma personalizada, e incluso denostando a los autores por su trabajo. Frases como "este artículo no debe ser publicado por la mala calidad de sus resultados"... es evidentemente ofensivo. Este tipo de comentarios deben evitarse, pues la revista quiere seguir teniendo contribuciones científicas, y un comité editorial que ofenda a los autores de sus revistas terminará por no tener nuevos artículos. Las observaciones deben ser redactadas de forma que los autores vean la oportunidad de mejorar el artículo, para que se publique

correctamente, o sea aceptada en otra revista con mayor facilidad.

Uso de información privilegiada

El revisor no debe aprovechar la oportunidad de realizar artículos similares al que tuvo que revisar. Esto lo convierte en un aprovechador de ideas ajenas, y es una falta de compromiso con la originalidad. Esta práctica se ha visto en algunos autores, que utilizan esta instancia para acceder a la información más actualizada del tema. En los casos más severos, se ha demostrado plagio de parte de los revisores.

Revisión superficial

Cuando los revisores solo se preocupan de la redacción del artículo y no de sus problemas científicos, es decir, su contenido, se cae en la revisión superficial. Los problemas de redacción pueden ser mencionados por el revisor, si estos alteran la comprensión o la interpretación del estudio. En general, luego de la aceptación, los artículos son sometidos a revisiones gramaticales, de las cuales

nadie se libra. Pero pensar que un revisor experto, médico, deba corregir la ortografía y gramática del artículo de otro colega, es inaceptable.

Revisión bibliográfica incompleta

Toda revisión de un artículo médico requiere la lectura de otros similares y recientes. Una búsqueda actualizada en "Pubmed" es deseable, incluso para el más experto en la materia. Sería lamentable que el revisor no cite el artículo recientemente publicado, sobre el mismo tema, mejor realizado y concluyente. En estas condiciones, es posible que el editor no lo invite más a participar.

Una mala revisión puede llevar al deterioro de la revista y resultados desfavorables en el largo plazo. Si es invitado a revisar un artículo, es mejor pensar que la responsabilidad es mucho mayor que el reconocimiento que recibe por ello. Si lo hace bajo esa perspectiva, seguramente será un excelente revisor.

Artículo de revisión

Enfermedades raras (ERs)

Dra. Silvia Castillo

Profesor Asociado Facultad de Medicina Universidad de Chile
Sección Genética Hospital Clínico Universidad de Chile
Sección Citogenética
Departamento Laboratorio Clínico, Banco de Sangre e Histopatología
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: scastillotaucher@gmail.com

Resumen

Las enfermedades raras (ERs) son un grupo heterogéneo de enfermedades con baja frecuencia, que afecta a 1 de cada 2.000 personas. Hay cerca de 7.000 patologías, el 80% sería de origen genético. La mayoría son poco conocidas por el personal de salud lo que origina errores y dificultades en el diagnóstico. Algunas tienen un tratamiento farmacológico específico, los medicamentos "huérfanos", que son terapias exclusivas de alto costo. En Chile existe poca información sobre frecuencia y distribución de ERs, alguna ha sido recolectada por agrupaciones de pacientes.

Abstract

Rare diseases (ERs) are a heterogeneous group of diseases with low frequency, which affects 1 in 2,000 people. There are about 7,000 pathologies, 80% may be of genetic origin. Most are little known by the health staff which causes errors and difficulties in

the diagnosis. Some have a specific pharmacological treatment, "orphan" drugs, which are costly targeted therapies. In Chile there is little information on frequency and distribution of ERs, some has been collected by patients associations.

Introducción

Una enfermedad rara es aquella que afecta a 1 en 2.000 o más personas según la Organización Mundial de la Salud. Las ERs son muchas y afectan al 7% de la población. Aproximadamente 7.000 ERs afectan a millones de personas en el mundo y son responsables de inmensos gastos en términos de salud física y salud mental. En Chile, se estima un número de afectados en torno al millón de pacientes. El 80% de las ERs tendría un origen genético, lo que equivale a un 3% o 4% de los nacimientos. Otras causas de origen son infecciosas, inmunológicas, degenerativas u oncológicas.

Tabla 1. Enfermedades Raras listadas en búsqueda por la letra B (http://rarediseases.org/?s=B&post_type=rare-diseases)

- | | |
|--|--|
| • Babesiosis | • Björnstad Syndrome |
| • Balantidiasis | • Bladder Exstrophy-Epispadias-Cloacal Exstrophy Complex |
| • Baller Gerold Syndrome | • Blastomycosis |
| • Balo Disease | • Blepharophimosis, Ptosis, Epicanthus Inversus Syndrome |
| • Banti's Syndrome | • Bloom Syndrome |
| • Barakat Syndrome | • Blue Diaper Syndrome |
| • Bardet Biedl Syndrome | • Blue Rubber Bleb Nevus syndrome |
| • Barrett Esophagus | • Börjeson-Forsman-Lehman Syndrome |
| • Barth Syndrome | • Botulism |
| • Bartonellosis | • Bowen Disease |
| • Bartter's Syndrome | • Bowen Hutterite Syndrome |
| • Batten Disease | • Bowenoid Papulosis |
| • Beckwith Wiedemann Syndrome | • Brachial Plexus Palsy |
| • Behçet's syndrome | • Branchio Oculo Facial Syndrome |
| • Bejel | • Branchio Oto Renal Syndrome |
| • Bell's Palsy | • Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia |
| • Benign Essential Blepharospasm | • Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) |
| • Benign Paroxysmal Positional Vertigo | • Brown Séquard Syndrome |
| • Bernard-Soulier Syndrome | • Brown Syndrome |
| • Berylliosis | • Brucellosis |
| • Best Vitelliform Macular Dystrophy | • Brugada Syndrome |
| • Beta Thalassemia | • Budd Chiari Syndrome |
| • Bile Acid Synthesis Disorders | • Buerger's Disease |
| • Binder Type Maxillonasal Dysplasia | • Bullous Pemphigoid |
| • Binswanger's Disease | • Burning Mouth Syndrome |
| • Biotinidase deficiency | |
| • Birt-Hogg-Dubé Syndrome | |

Se reconoce una enorme carga para ellos mismos, sus familias, las comunidades, el sistema de salud y el sistema de financiación de la sanidad. Existe una brecha entre las necesidades de los pacientes y nuestra incapacidad individual y colectiva para satisfacerlas. Muchos pacientes con ERs tienen dificultades para encontrar proveedores con la experiencia y los recursos necesarios para diagnosticar y tratar sus condiciones. Cada ER tiene sus necesidades particulares.

Existe la equivocada idea que las ERs son costosas, sin embargo, se desconoce que sólo un 1,8% de ellas requiere drogas huérfanas (según la Unión Europea drogas huérfanas son aquellas que se destinen a esta-

blecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que afecte a menos de cinco personas por cada diez mil; al tratamiento de una enfermedad grave o que produzca incapacidades y cuya comercialización resulte poco probable sin medidas de estímulo), que el 3,5% utiliza medicamentos convencionales y el 95% no requiere tratamiento. De ese 1,8% que necesita medicamentos huérfanos, un 51% corresponde a drogas oncológicas, un 13% a inmunológicas, y un 12% cada uno a las enfermedades neurológicas, metabólicas y cardiorrespiratorias (Fonte: Dossiê de doenças raras e drogas orfãs: entendendo a situação brasileira no contexto global (IMS Health – Junho de 2012).

Una meta primaria del Proyecto del Genoma Humano (HPG) era una mejor comprensión de las enfermedades del humano al conocer más sobre los alrededor de 19.000 genes codificantes de proteínas. Se ha logrado identificar las consecuencias de las mutaciones germinales en 2.900 genes; estas mutaciones asociadas a enfermedad ligan a variantes infrecuentes del ADN a función o dosis alterada de proteína y a fenotipos humanos, transformando nuestros conceptos básicos de biología del desarrollo y homeostasis fisiológica en salud y enfermedad. Estos descubrimientos han contribuido a la identificación de nuevas estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas para un número creciente de enfermedades raras y comunes ⁽¹⁾.

Una coordinación nacional, e idealmente mundial, para planificar y comenzar de forma sistemática a implementar nuevas estrategias para hacer frente a las necesidades de los pacientes con ERs es una consideración oportuna. El liderazgo de esta planificación y el esfuerzo de implementación, así como los mecanismos para su mantención, presentan inmensos desafíos con el compromiso con los pacientes y sus familias, grupos de apoyo, responsables políticos, empresas, investigadores, y otros. Es importante catalizar el pensamiento y la acción que beneficiará a miles de personas con ERs y de ese modo contribuir a la salud general del país. La Tabla 2 muestra una propuesta de avance en relación a las ERs.

Tabla 2.

Elementos de una estrategia nacional integrada para acelerar la investigación y desarrollo de productos para las enfermedades raras

- Participación activa y colaboración de una amplia gama de intereses públicos y privados, incluidos organismos gubernamentales, empresas comerciales, instituciones académicas e investigadores y grupos relacionados
- Aplicación de los avances de la ciencia y tecnología que permitan que la investigación y productos para las ERs tengan un desarrollo más rápido y menos costoso
- Estrategias creativas para compartir los recursos de investigación e infraestructura para hacer uso adecuado y eficiente de los fondos escasos, conocimientos, datos, muestras biológicas, y la participación en la investigación de las personas con enfermedades raras
- Organizaciones y recursos adecuados, incluido el personal con experiencia en ERs, a los organismos públicos que financian y regulan el acceso al diagnóstico, medicamentos y dispositivos médicos
- Mecanismos para generar prioridades para el diagnóstico de ERs y el desarrollo de productos, el establecimiento de colaboración, así como los objetivos específicos de la organización, y evaluar el progreso hacia estas metas en una estrategia integrada. Es desafiante lograr coherencia debido a que muchos participantes con diferentes perspectivas y prioridades están involucrados. La colaboración y la evaluación continua son particularmente difíciles dado el número y la diversidad de las ERs.

Perfil de las enfermedades raras

Tener una ER muchas veces significa tener una condición sin diagnóstico por años, en que médicos interesados que nunca antes la han visto plantean hipótesis diagnósticas que se van modificando ante la aparición de nuevos síntomas o signos. Una vez diagnosticado, no existen muchos profesionales con experiencia en su manejo o tratamiento. En particular, cuando una condición es extremadamente rara, los pacientes y sus familias deben trasladarse para consultar a los pocos expertos. Aunque las características de cada ER pue-

den diferir grandemente, los efectos son a menudo similares y son emocionalmente y financieramente devastadoras para los individuos afectados y sus familias. Generalmente se sienten aislados y solos, y frente al desafío de la búsqueda de información útil, y trazar su propio cronograma. Muchas son de origen genético o tienen un componente genético. Otras surgen de la exposición a infecciones o toxinas, a partir de respuestas inmunes defectuosas, o de vez en cuando de las respuestas adversas a las intervenciones terapéuticas para otras condiciones. Para muchas ERs, las causas

son frustrantemente difíciles de alcanzar. Las ERs pueden afectar a cualquiera, a cualquier edad. Pueden ser agudas o crónicas. Muchas son debilitantes y presentan un riesgo de muerte permanente. Algunas son inevitablemente fatales con las opciones médicas actuales. Existen terapias aprobadas que están disponibles para el tratamiento de varios cientos de estas condiciones, pero la mayoría no tienen actualmente una terapia que cure o modifique la propia enfermedad. Para las condiciones más raras, la literatura puede consistir en un solo informe publicado que describe unos pocos individuos con un síndrome genético previamente no identificado.

Para otras condiciones, como algunos tipos de cáncer, la investigación ha generado una base de conocimiento que puede abarcar la epidemiología (incluidos los estudios de historia natural), la genética, mecanismos de la enfermedad, pruebas diagnósticas, biomarcadores, tratamientos eficaces, y directrices basadas en la evidencia para los servicios clínicos. Existen alianzas como la Organización Nacional de Enfermedades Raras (NORD) y la Genetic Alliance en Estados Unidos, EURORDIS (Organización Europea de ER) y Orphanet en Europa, en Latinoamérica la Fundación Geiser y en Chile CEMINER (Centro de Manejo Integral de Pacientes con Enfermedades Raras) de apoyo e información acerca de una condición y de los recursos disponibles, creada en 2005 y accesible a través de ceminer@hcuch.cl.

Ley Ricarte Soto

El 1 de junio de 2015 se promulgó en Chile la Ley del Sistema de Protección Financiera para el Diagnóstico y Tratamientos de Alto Costo. Esta ley pasa a formar parte del régimen general de garantías en salud y procura un sistema de salud que brinde una atención adecuada y oportuna, y busca alcanzar una cobertura universal en salud, entendiendo la Salud como un Derecho. Incorpora plazos de atención y de acceso a diagnóstico y tratamientos que los usuarios podrán exigir a la autoridad. Es una ley ciudadana, un logro conjunto de organizaciones de la sociedad civil y asociaciones de pacientes. Considera los tratamientos basados en medicamentos, dispositivos médicos y alimentos de alto costo con efectividad probada. La efectividad de los tratamientos se evaluará desde el punto de vista científico, económico y social. Se incorporarán al fondo sólo aquellos que sean efectivos y seguros para los pacientes.

Actualmente se financia el tratamiento de aproximadamente 2 mil personas que sufren ERs de alto costo. Con este nuevo fondo en régimen, se espera llegar a cubrir el tratamiento a cerca de 20.000 personas (esta cifra no dista del estimado 1,8% de pacientes con ERs que requeriría drogas huérfanas en Chile). Las personas cuyo tratamiento se encuentre cubierto por esta ley, serán notificadas del beneficio por su médico tratante. Los tratamientos serán entregados a través de una red de prestadores de salud aprobados por el Ministerio de Salud de acuerdo a su calidad técnica. Los medicamentos, dispositivos y alimentos de alto costo serán evaluados técnica y científicamente, considerando aspectos médicos, económicos, sociales y su seguridad. Se evaluarán aquellos que no se encuentren cubiertos por los sistemas de seguridad social en salud actualmente, y que cumplan con los requisitos ya mencionados. La recomendación para la incorporación de un nuevo tratamiento al sistema, se realizará a través de una Comisión, en la que participarán los representantes de las organizaciones de pacientes. La ley contempla varias instancias de participación social y de transparencia. El sistema será vigilado y supervisado por una Comisión Ciudadana. El Ministerio de Salud analizará todos los casos que se le informen requiriendo un tratamiento de alto costo y entregará una respuesta pública al respecto. El fondo se financiará con aporte fiscal directo. El beneficio es universal (<http://web.minsal.cl/leyricarte>).

Epidemiología de ERs

La definición y contabilización de las ERs no es sencilla, contribuyen las dificultades para obtener diagnósticos definitivos, al igual que las limitaciones en los sistemas de notificación y seguimiento. Por lo tanto, la determinación de la prevalencia (el número de personas afectadas en un momento dado), la incidencia (número de casos nuevos en un año determinado), y los patrones de la enfermedad (por ejemplo, distribución de edad) en la población es inexacta. Si un tratamiento es eficaz, pero no curativo, puede convertir una ER en una común, la prevención eficaz puede, por el contrario, a su vez volver una condición común en una ER. Este es el caso de muchas infecciones comunes de la infancia gracias a los programas de vacunación infantil, como las paperas y el sarampión. La prevención de las consecuencias negativas para la salud del sentimiento anti-vacunación implica utilizar conocimientos de salud

pública, investigación en ciencias sociales, habilidades de comunicación, y respuestas de política pública.

Los objetivos de la investigación epidemiológica de las ERs incluyen la determinación de la medida, la distribución, y la carga de estas enfermedades en la población y ayudar a identificar los factores que pueden causar o contribuir a su desarrollo. Para los trastornos congénitos, la estadística reportada es la proporción de nacimientos (por ejemplo, en Chile, fenilketonuria 1 en 18.916 recién nacidos, hipotiroidismo congénito 1 en 3.163 recién nacidos) afectados por la condición ⁽²⁾. Las estimaciones pueden incluir desgloses por edad, sexo, raza o etnia, lugar de residencia, y otros factores que pueden ofrecer pistas sobre la causalidad. Los responsables políticos también pueden considerar la información epidemiológica en la combinación de cargas en la prevalencia y la enfermedad con factores científicos, políticos, económicos, éticos y otros, en la toma de decisiones sobre la asignación de recursos para el tratamiento. Las decisiones sobre el gasto a veces favorecen condiciones raras relativamente más comunes, como el cáncer de ovario o la neurofibromatosis.

Los estudios de la historia natural son otro de los pilares de la investigación epidemiológica sobre enfermedades raras. Estos estudios siguen el curso de una enfermedad, identifican variables demográficas, genéticas, ambientales, y otras que se correlacionan con su desarrollo y los resultados en ausencia de tratamiento. Estos análisis también han generado información importante acerca de la variación clínica (y fenotípica) y han ayudado a identificar los subtipos de trastornos raros que se pueden producir por diferentes genes o factores epigenéticos que influyen en los efectos de un gen.

Muchos datos epidemiológicos de las enfermedades raras provienen de estudios de enfermedades individuales; registros de pacientes; estudios de vigilancia especiales; y programas de cribado en el recién nacido. Chile participa en el ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) que ha aportado información valiosa en su campo ⁽³⁾. En los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), los programas sobre enfermedades infecciosas y defectos de nacimiento reportan datos de varias condiciones raras. Conocer la evolución en otros

también es crucial para los afectados y sus familias, permite enfrentar en forma realista la condición y utilizar las estrategias conocidas de manejo y prevención de complicaciones.

Priorizar la utilización de los recursos para atención de salud en forma explícita, justa y razonable está en sus inicios también en Europa. Los resultados de una reunión consenso multidisciplinaria en noviembre 2012 reveló puntos interesantes respecto a los criterios de uso de servicios de exámenes genéticos. Claves fueron considerados la evidencia de beneficio clínico para el individuo a ser estudiado, beneficio para planificar su propia vida, beneficio para otros familiares, probabilidad de tener la condición y oportunidad temporal para obtener el beneficio, requerimientos de salud según severidad y progresión de la enfermedad y costos del examen. Estos criterios deben ser vistos como puntos de partida para futuras discusiones hacia un consenso armónico y considerado respecto a los servicios genéticos ⁽⁴⁾.

En la investigación biomédica, se hace cada vez más evidente la necesidad de correlacionar la información genómica con una detallada caracterización fenotípica para darle sentido. Punto aparte merecen la ERs causadas por formas no tradicionales de herencia (oligogénico, de novo, mosaicismo somático, disomía uniparental, etc.) para explicar su contribución a las enfermedades humanas.

Referencias

1. Chong JX, Buckingham KJ, Jhangiani SN, et al. The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Opportunities. *Am J Hum Genet* 2015; 97:199–215.
2. Cornejo V, Raimann E, Cabello JF, et al. Past, present and future of newborn screening in Chile. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S301–S306.
3. Nazer J, Cifuentes L. Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995–2008. *Rev Méd Chile* 2011;139:72–78.
4. Severin F, Borry P, Cornel MC, et al. Points to consider for prioritizing clinical genetic testing services: a European consensus process oriented at accountability for reasonableness. *European Journal of Human Genetics* 2015;23: 729–735.

Artículo de revisión

La trompa y el origen del cáncer de ovario... ¿salpingectomía para todos?

Dr. Marco Puga
Dr. Ignacio Chavez
Dr. Marcelo González

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

Contacto: mpugaa@alemana.cl

La mayoría de los cánceres ováricos de alto grado se originan en la trompa. La salpingectomía profiláctica podría prevenir la ocurrencia de ellos y reducir significativamente la mortalidad.

Sin ser el más frecuente, el cáncer epitelial del ovario (CEO) es la neoplasia ginecológica más letal. Aproximadamente un 52% de las muertes por cánceres ginecológicos se producen por CEO. Una causa fundamental de su mal pronóstico es el hecho de que el 70% se diagnostica en estadios avanzados, con carcinomatosis peritoneal y/o metástasis a distancia (estadios III y IV) ⁽¹⁾. Dentro de los tipos histológicos el Carcinoma Seroso de Alto Grado (CSAG) es el más frecuente, siendo el responsable del 90% de los casos de carcinomatosis y de la mayoría de las muertes por esta enfermedad⁽²⁾. Debido a su etiología desconocida y a la falta de un *screening* adecuado, no se ha logrado ningún avance en el diagnóstico precoz del CEO en las últimas décadas.

Un cambio revolucionario en este sombrío panorama, fue la descripción de una alta frecuencia de lesiones histológicas precursoras de CEO en trompas de pacientes sanas sometidas a anexectomía profiláctica por mutaciones BRCA⁽³⁾. Posteriormente, estas lesiones precursoras fueron demostradas en el epitelio tubario de pacientes con CSAG ⁽⁴⁾. Además de la descripción del

Carcinoma Seroso Intraepitelial o STIC (acrónimo de la denominación en inglés *Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma*) se han reportado una serie de alteraciones histológicas que progresivamente van de un epitelio tubario normal a un carcinoma invasor ⁽⁵⁾.

La magnitud de la alteración sigue un gradiente espacial en la trompa, encontrándose las más severas a nivel de la unión fimbria-ovario⁽⁶⁾. Esta progresión en la magnitud de la lesión histológica tiene un perfecto correlato a nivel genético y molecular ⁽⁷⁾. El daño del DNA y la pérdida de la función de P53 van seguidos de diversos eventos que explican la expansión clonal de las células y luego el desarrollo de atipias. El proceso de carcinogénesis de un epitelio tubario normal hasta el desarrollo de un carcinoma invasor idéntico al CEO se ha replicado experimentalmente ^(8,9).

Si bien es cierto la descripción de estas lesiones fue hecha inicialmente en grupos de alto riesgo, posteriormente estos hallazgos se extendieron a población general ⁽¹⁰⁾ y a grupos de carcinomas serosos pelvianos que incluían carcinoma peritoneal primario. Evidencia epidemiológica, histológica, genética, de biología molecular y experimental ha sido publicada en los últimos años apoyando el origen tubario de una gran parte de estos cánceres y la información sigue aumentando ⁽¹¹⁾.

Es importante destacar que la mayoría de estos reportes tienen un número limitado de casos y no existen trabajos prospectivos que demuestren que la salpingectomía previene el CEO. La teoría del origen tubario del CEO es altamente plausible, sin embargo algunos puntos están aún en discusión. Es por lo anterior que a la hora de poner en práctica esta información hay que ser prudente e informar adecuadamente a las pacientes.

Una potencial fuente de morbilidad del procedimiento pudiera ser la reducción de la vascularización ovárica. El rol del mesosalpinx en la vascularización del ovario es de menor relevancia que la irrigación aportada por el ligamento infundibulopélvico (preservado durante la histerectomía). La irrigación por el ligamento tuboovárico se conserva además durante la esterilización quirúrgica. Evidencia de trabajos retrospectivos y prospectivos en seguimiento con FSH, estradiol y hormona antiMülleriana avala la seguridad del procedimiento ^(12, 13).

Existen dos indicaciones de salpingectomía que son claras: al momento de histerectomía por patología benigna y como técnica de esterilización quirúrgica en mayores de 35 años. Además de la función reproductiva no existe otro rol conocido de la trompa. Preservar las trompas al momento de la histerectomía no tiene un beneficio conocido. Por el contrario se asocia a hidrosalpinx hasta en un 35% de los casos y un 8 a 10 % de las pacientes debe ser sometida a un segundo intervención para realizar la salpingectomía ⁽¹⁴⁾. Estadística proveniente de un gran estudio de cohorte Danes ⁽¹⁵⁾, muestra que la posibilidad de una reintervención en pacientes sometidas a histerectomía o esterilización quirúrgica en que se preservan las trompas es dos veces mayor que la población general, por lo que los autores recomiendan salpingectomía. Técnicamente la salpingectomía no es una intervención compleja o que prolongue significativamente la histerectomía por lo que no es sorprendente que en países como Estados Unidos haya aumentado de 3% en 2009 a 77% en el primer semestre de 2012⁽¹⁶⁾. Una limitación potencial es su aplicación en histerectomía realizada por vía vaginal.

La segunda indicación consiste en ofrecer salpingectomía como método de esterilización a pacientes con paridad cumplida mayores de 35 años. Entre las técni-

cas de esterilización tubaria, la salpingectomía es considerada la más eficaz⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, a diferencia de otras, es claramente irreversible por lo que la paciente debe ser correctamente informada. La posibilidad de arrepentimiento luego de una esterilización existe y está claramente asociada a la edad. Bajo 30 años puede llegar a un 20 %, sobre los 35 años fluctúa entre 1 y 2% ⁽¹⁸⁾. Estadísticamente la demanda de fertilidad luego de esterilización llega 6 años posterior a la cirugía. Por lo tanto, en caso de deseo de fertilidad en pacientes esterilizadas mayores de 35 años, este requerimiento aparecería en la década de los 40, donde probablemente la FIV sería la primera elección ⁽¹⁸⁾.

En septiembre de 2011 la Sociedad Canadiense de Obstetricia y Ginecología recomendó discutir con las pacientes el beneficio de la salpingectomía bilateral al momento de la histerctomía y en las pacientes que solicitan anticoncepción irreversible ⁽¹⁹⁾. Es más a partir de esa fecha una especial campaña de educación promoviendo la salpingectomía fue lanzada en British Columbia ⁽²⁰⁾.

En noviembre de 2013 la Sociedad Ginecológica Oncológica Americana (SGO) recomendó la salpingectomía bilateral de manera sistemática en histerectomía benigna y en lugar de ligadura tubaria. Además introdujo el concepto de salpingectomía "oportunist" es decir considerarla al momento de otra cirugía pelviana en pacientes mayores de 35 años con paridad cumplida⁽²¹⁾. No existe hasta el momento evidencia suficiente para recomendar que una paciente ingrese al quirófano para salpingectomía electiva, sin otra indicación.

En suma, sólida información científica apoya el origen tubario de la mayoría de los CSAG. Considerando los riesgos y beneficios, la indicación de salpingectomía sistemática al momento de histerectomía o como técnica de esterilización en mayores de 35 años parece incuestionable. La salpingectomía oportunista es una alternativa que debe ser discutida con las pacientes. Un detallado consentimiento informado debe ser realizado en estas pacientes explicando que independientemente de lo promisorio de la información aún no existe certeza de una disminución real de la incidencia de CEO y que la vigilancia periódica debe ser mantenida.

Referencias

1. NCCN Ovarian cancer version 2.2014. www.nccn.org
2. Köbel M, Kurman R, Seidman J. New views of ovarian carcinoma types: How will this change practice? Chapt 3. *Controversies in the Management of Gynecological Cancers*. Edit Lederman J. Springer London 2014.
3. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001;195:451–456.
4. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol*. 2008;26:4160–4165.
5. Crum CP, McKeon FD, Xian W. The oviduct and ovarian cancer: causality, clinical implications, and “targeted prevention”. *Clin Obstet Gynecol*. 2012 Mar;55(1):24–35.
6. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:230–236.
7. Karst AM, Drapkin R. Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *J Oncol*. 2010;2010:932371.
8. Kim J, Coffey D, Creighton Ch, et al. High grade ovarian cancers arises from fallopian tube in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Mar 6;109(10):3921–6.
9. Karst AM, Levanon K, Drapkin R. Modeling high-grade serous ovarian carcinogenesis from the fallopian tube. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:7547–7552.
10. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161–169.
11. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, et al. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvis serous cancer. *Clin Med Res* 2007;5:35–44.
12. Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs KA, et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2013 Dec;100(6):1704–8.
13. Dietl J, Wischhusen J, Häusler SF. The post-reproductive Fallopian tube: better removed? *Hum Reprod*. 2011 Nov;26(11):2918–24.
14. Morse AN, Schroeder CB, Magrina JF, et al. The risk of hydrosalpinx formation and adnexectomy following tubal ligation and subsequent hysterectomy: a historical cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1273–1276.
15. Guldberg R, Wehberg S, Skovlund CW, et al. Salpingectomy as standard at hysterectomy? A Danish cohort study, 1977–2010. *BMJ Open*. 2013 Jun 20;3(6).
16. ACOG New Releases 2013. Growing Acceptance of Removing Fallopian Tubes But Keeping Ovaries to Lower Ovarian Cancer Risk. <http://www.acog.org>. Acceso 1-10-2015.
17. Bartz D, Greenberg JA. Sterilization in the United States. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:23–32.
18. Dietl J, Wischhusen J, Häusler SF. The post-reproductive Fallopian tube: better removed? *Hum Reprod*. 2011 Nov;26(11):2918–24.
19. GOC Statement regarding salpingectomy and ovarian cancer prevention. https://www.goc.org/uploads/11sept15_gocevidentiarystatement_final_en.pdf
20. Blank SV. Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: Recommendations based on risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2011;117:404.
21. SGO Clinical Practice Statement: Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention. <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/sgo-clinical-practice-statement-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention/> access septiembre 2015.

Caso Radiológico

Cáncer de próstata: Resonancia Magnética Multiparamétrica como guía para biopsia cognitiva en paciente con Antígeno Prostático Específico elevado y biopsia transrectal previa negativa

Dr. Andrés Labra W.
Profesor de Radiología
Departamento de Imágenes

Dra. Andrea Balcells E.
Residente de Radiología

Dr. Fernando González C.
Radiólogo, Fellow de Cuerpo
Departamento de Imágenes

Dr. Pablo Soffia S.
Profesor de Radiología
Departamento de Imágenes

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

Contacto: psoffia@alemana.cl

Presentación del caso

Hombre de 66 años con antecedente de cardiopatía coronaria. Consulta por cuadro de aumento de la frecuencia miccional, sensación de mal vaciamiento vesical y elevación de antígeno prostático específico (APE) a 6,8 ng/dl. El tacto rectal resulta normal. Se realiza biopsia prostática transrectal por ultrasonido (TRUS), la cual no evidencia focos de neoplasia en el estudio histológico. Por persistencia del APE elevado, se realiza Resonancia Magnética Multiparamétrica Prostática (RMmp 3T), la que muestra una próstata de tamaño normal (35cc), con signos de hiperplasia de la glándula central, destacando además una lesión de la zona de transición anterior, de 25mm, en tercio medio y ápex de ambos lóbulos, con extensión al estroma fibromuscular anterior. La lesión es de baja señal homogénea en T2, presenta restricción a la difusión, con baja señal en mapa ADC (0,404 mm²/s) e impregnación precoz en el estudio con perfusión. La lesión además impresiona

comprometer la grasa periprostática anterior. Se concluye el estudio como PI-RADS 5 (Alta probabilidad de una neoplasia clínicamente significativa).

Se realiza nueva biopsia (TRUS) cognitiva, esta vez transperineal y dirigida a la zona afectada por la lesión demostrada por RMmp (biopsia cognitiva), la cual en la histología concluye la presencia de un Adenocarcinoma Gleason 7 (4+3).

Discusión

El cáncer de próstata constituye la tercera causa de muerte por cáncer en hombres en Chile y es reconocido como una prioridad de salud pública para el país y a nivel mundial ⁽¹⁾.

El screening mediante PSA, tacto rectal, y biopsia prostática transrectal por ultrasonido (TRUS), tiene sensibilidad limitada y debido a diferentes factores puede

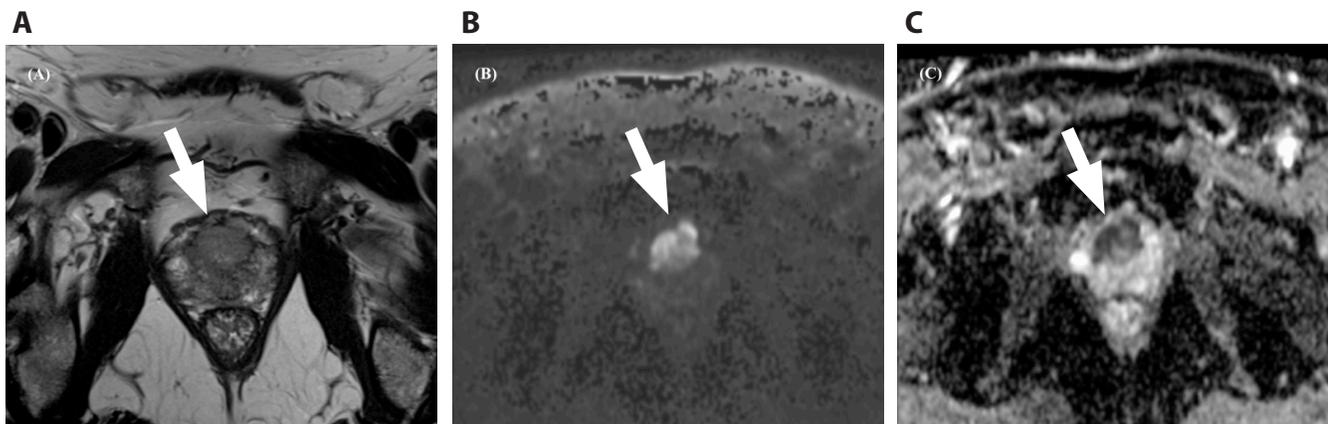
fallar en la detección y localización de las lesiones, con alrededor de 30% de tumores no detectados ⁽²⁾. La técnica de realización de la biopsia es uno de estos factores, debido a que tiende a muestrear principalmente la zona periférica (ZP) y sólo un bajo volumen glandular. Estudios muestran que entre el 75-85% de los cánceres se ubican en la zona periférica, sin embargo en pacientes con APE elevado y biopsias negativas el diagnóstico se ve retrasado, haciendo que este escenario continúe siendo un desafío clínico. Alternativas a la técnica clásica de biopsia han demostrado compromiso glandular anterior en 44-83% de estos pacientes ⁽³⁾.

En este contexto la RM se plantea como una opción al ultrasonido para mejorar la detección del cáncer. La RM tiene la ventaja de una resolución tisular y de contraste superior, mejor definición de las estructuras anatómicas y del compromiso extraprostático, posibilidad de evaluación funcional, capacidad potencial de estimar el grado del tumor, y permite realizar biopsias dirigidas con mayor precisión ⁽⁴⁾.

El estudio multiparamétrico mediante resonancia magnética (RMmp) asocia a las habituales secuencias turbo spin echo ponderadas en T2 (TSE T2W) para morfología, un estudio funcional basado en secuencias ponderadas en difusión (DWI) y un estudio dinámico de perfusión post-contraste paramagnético (DCE) ⁽⁵⁾.

El desarrollo del *Prostate Imaging and Reporting and Data System* (PI-RADS) ha permitido afinar el diagnóstico de enfermedad clínicamente significativa, demostrando sensibilidad y especificidad de 78% y 79% respectivamente ⁽⁵⁾. En el estudio retrospectivo de Schouten *et al*, se estudiaron pacientes con cáncer de próstata demostrado por biopsias guiadas por RM que hubieran tenido APE elevado y al menos una biopsia TRUS negativa, encontrando que 76% de los pacientes tenían compromiso de zona de transición y del estroma fibromuscular anterior, de los cuales 93% eran de riesgo intermedio o alto ⁽³⁾. Lee *et al*. realizaron un estudio prospectivo sobre 87 pacientes con APE en ascenso y biopsia prostática negativa previa, identificando en un 94,2% de los casos lesiones sospechosas en RMmp, de las cuales un 56% correspondían a cáncer según la biopsia dirigida, con frecuencia lesiones localizadas en zonas prostáticas no accesibles a biopsia TRUS convencional ⁽⁶⁾. El empleo de biopsias dirigidas a aquellas zonas que resultaron sospechosas de malignidad en RMmp mejora significativamente la tasa de detección de cáncer ⁽⁷⁾.

De esta forma, la RMmp de la próstata podría asumir un rol esencial como nueva estrategia de manejo diagnóstico del cáncer de próstata.



Lesión de la zona de transición anterior, en tercio medio y ápex de ambos lóbulos, con extensión al estroma fibromuscular anterior. Es de baja señal homogénea en T2 (A), presenta restricción a la difusión (B), con baja señal en mapa ADC [0,404 mm²/s] (C).

Referencias

1. MINSAL, Subsecretaria de Salud Pública, *Guía Clínica 2010 Cáncer de Próstata en personas de 15 años y más.*
2. Barrett T, Turkbey B, Choyke PL. *PI-RADS version 2: what you need to know.* *Clin Radiol.* 2015 Nov;70(11):1165-76.
3. Schouten M, Hoeks CM, Bomers JG, et al. *Location of Prostate Cancers Determines by Multiparametric and MRI-Guide Biopsy in Patients With Elevated Prostate-Specific Antigen Level and at Least One Negative Transrectal Ultrasound-Guide Biopsy, Genitourinary Imaging.* *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Jul;205(1):57-63.
4. Ridout AJ, Kasivisvanathan V, Emberton M, et al. *Role of magnetic resonance imaging in defining a biopsy strategy for detection of prostate cancer.* *Int J Urol.* 2014;21:5-11.
5. Barentsz J, Weinreb JC, Verma S, et al. *Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use.* *Eur Urol.* 2016 Jan;69(1):41-9.
6. Lee SH, Chung MS, Kim JH, et al. *Magnetic resonance imaging targeted biopsy in men with previously negative prostate biopsy results.* *J Endourol.* 2012;26: 787-91.
7. Abd-Alazeez M, Ahmed HU, Arya M, et al. *The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy and elevated PSA level - can it rule out clinically significant prostate cancer?* *Urol Oncol.* 2014;32:17-22.



Estadísticas para el clínico

Riesgo Relativo y Odds Ratio

Dr. Masami Yamamoto

Departamento de Ginecología y Obstetricia

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

Contacto: myamamoto@alemana.cl

Existe una confusión en el uso de estos importantes indicadores de uso habitual en estadística y salud pública. Ambos son valores, expresados en proporción o porcentaje, muestran la asociación entre factores de riesgo y enfermedad. Para el clínico inexperto pueden ser considerados similares o intercambiables: esto puede ocurrir en algunos casos, sin embargo sus diferencias son en realidad tan importantes que su confusión es un error, a veces grave. El presente artículo explicará ambos y buscará aclarar las formas más frecuentes de error cuando se confunden.

Factor de riesgo y la enfermedad

Las enfermedades son estudiadas, desde el punto de vista de la salud pública, en su incidencia, prevalencia, asociación temporal o geográfica propias de brotes epidémicos, y por la asociación con factores de riesgo. Cuando una enfermedad no es conocida en su fisiopatología, es decir, la forma como se produce biológicamente, el estudio de los factores de riesgo puede ser la primera forma para entender cómo se produce. Un factor de riesgo es cualquier condición médica, social o psicológica, que pueda estar asociada en frecuencia con la enfermedad. El siguiente ejemplo muestra cómo un factor de riesgo se asocia a una enfermedad.

Tabla 1.

Factor de riesgo	Presenta enfermedad	No presenta enfermedad	Incidencia
Expuesto	A	B	$\frac{A}{A+B}$
No expuesto	C	D	$\frac{C}{C+D}$

Riesgo Relativo (RR)

Es la relación de la incidencia de la enfermedad entre la población expuesta a un factor de riesgo, y la de la población sin el factor de riesgo. La siguiente fórmula expresa esta relación:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$$

Tabla 2.

Factor de riesgo	Presenta gastroenteritis en último año	No presenta gastroenteritis en último año	Incidencia
Expuesto: Come mariscos crudos	12	126	0,086 (8,6%)
No expuesto: No come mariscos crudos	2	60	0,032 (3,2%)

En esta tabla se muestra que la probabilidad de tener una gastroenteritis es 8,6% al año, cuando se come mariscos crudos habitualmente. En cambio, en las personas que no tienen este hábito, la probabilidad es menor, solo 3,2%. La diferencia entre estas incidencias es posiblemente explicable por la diferencia en los hábitos alimenticios de los encuestados, pero eso está por verse desde el punto de vista biológico.

Un pequeño paréntesis se justifica en este punto. Los mariscos crudos son muy populares en nuestro país, y eliminarlos puede ser una pérdida cultural y económica muy importante. No debiera interpretarse que este artículo busca atacar o criticar este hábito tan típico de nuestro pueblo. A su vez, los datos son inventados para el cálculo. Por último, si los datos fueran reales producto de una observación en habitantes de Estación Central, podría no ser aplicable en habitantes de San Antonio o Talcahuano. Esto, porque la calidad de la distribución de los alimentos crudos puede ser la verdadera causa de que hayan infecciones intestinales. En los estudios de tipo poblacional, como estos, los datos deben ser entendidos como asociaciones, pero no como causales. Ya desarrollaremos el concepto de causalidad en medicina y biología, desde los orígenes basados en los estudios de Claude Bernard. Pero continuando con el tema en discusión, debemos concluir

Esto se traduce, en lenguaje común, en que el RR expresa la cantidad de veces que aumenta la incidencia de la enfermedad, cuando el factor de riesgo está presente. Para visualizar mejor se presenta el siguiente ejemplo. Se realizó un estudio en que se entrevistó a 200 hombres adultos, reclutados en forma consecutiva, mayores de 18 años, a la salida del estadio, en un partido de fútbol entre la Universidad Católica y Colo Colo:

que los estudios de asociaciones y factores de riesgo son sensibles al efecto de los sesgos de selección. En este sentido, la extrapolación al resto de la población puede ser incorrecta. Por esto, no debe suprimirse la venta de mariscos crudos a partir de los datos presentados en esta encuesta. Lamentablemente, tomamos conductas con estudios metodológicamente incorrectos.

En esta tabla, se puede calcular el Riesgo Relativo que significa exponerse al factor de riesgo "comer mariscos crudos". Es la relación de las incidencias encontradas, cuando está presente el factor de riesgo, y cuando no está. El cálculo simplificado es:

$$RR = \frac{8,6\%}{3,2\%} = 2,69$$

Los valores de RR sobre 1 son indicadores de que el factor de riesgo contribuye a la enfermedad, en este caso, cerca de tres veces sobre el riesgo basal de tener la enfermedad. Si el valor de RR es menor a uno (<1), se considera que el factor de riesgo es protector. Para demostrar si es estadísticamente significativo, se deberá calcular el intervalo de confianza para el 95% (IC95%), el cual no deberá pasar por el valor 1 para que tenga validez. Más abajo veremos cómo se calcula.

Odds Ratio

En español se llama razón de momios, y en inglés Odds Ratio. También recibe el nombre de la razón de los productos cruzados, por la forma de cálculo, pero OR (odds ratio) es su nombre más conocido, incluso en español.

A diferencia del RR (riesgo relativo), el OR se entiende

como “las veces que ocurra una enfermedad en comparación con que no ocurra, y se calcula como la razón o relación, entre tener la enfermedad y no tenerla. En español no hay una traducción exacta, pero se entiende, del lenguaje común, como “la probabilidad”, o “la posibilidad” expresada en “veces”. Es la relación entre tener y no tener la enfermedad.

Tabla 3.

Factor de riesgo	Presenta gastroenteritis en último año	No presenta gastroenteritis en último año
Expuesto: Come mariscos crudos	A	B
No expuesto: No come mariscos crudos	C	D

$$OR = \frac{\text{"odds" de tener la enfermedad en expuestos}}{\text{"odds" de tener la enfermedad en no expuestos}} = \frac{\frac{A}{B}}{\frac{C}{D}} \quad \text{O también como:} \quad OR = \frac{A/B}{C/D} = \frac{A \times D}{B \times C}$$

El siguiente ejemplo muestra el cálculo de este indicador.

Tabla 4.

Factor de riesgo	Presenta gastroenteritis en último año	No presenta enfermedad	"odds"
Expuesto: Come mariscos crudos	12	126	12/126 = 0,095
No expuesto: No come mariscos crudos	2	60	2/60 = 0,033

En este caso, el OR = 2,85, ¡Un poco diferente que el RR calculado para esta misma tabla! Cuando la incidencia de la enfermedad es baja, el RR y el OR se aproximan en sus valores. Al contrario, cuando la incidencia es relativamente alta, se puede observar que OR y RR no resultan en lo mismo.

Tabla 5.

Factor de riesgo	Presenta enfermedad	No presenta enfermedad	Incidencia
Expuesto	50	50	$\frac{50}{50+50}$
No expuesto	25	75	$\frac{25}{25+75}$

$$RR = \frac{50/(50+50)}{25/(25+25)} = \frac{1/2}{1/4} = 2$$

$$OR = \frac{50/50}{25/75} = \frac{1/1}{1/3} = 3$$

Diferencias y confusiones en su uso

Algunos autores han descrito que el OR se usa para estudios retrospectivos, y el RR para estudios prospectivos. No es correcto, y la aclaración es la siguiente. OR puede

aplicarse en estudios caso controles, en que la presencia y ausencia del factor de riesgo pueden estudiarse en poblaciones diferentes, tanto retrospectivos como prospectivos. Por ejemplo, usted seleccionó mujeres de >60 años con fractura de cadera, y las comparó con un grupo de mujeres sin fractura, obtenidas aleatoriamente de la base de datos de Clínica Alemana. Son dos poblaciones seleccionadas en forma separada. Quiere conocer si las mujeres usaron terapia hormonal de reemplazo (conocido protector de osteoporosis y fractura) en cada grupo, y queda representado en la siguiente tabla de 2x2:

Tabla 6.

Factor de riesgo	Casos de fractura de cadera N=138	Controles sin fractura de cadera N=138
Expuesto: Recibió THR	18	85
No expuesto: No recibió THR	120	53

Aquí se muestra el cálculo de OR entrega el siguiente valor:

$$OR = \frac{18/85}{120/53} = 0,093$$

Este valor de OR bajo 1 expresa que el factor de riesgo se comporta como un factor protector, pues está más frecuentemente en mujeres sin fractura. O sea, en mujeres enfermas se encuentra menos. En este ejemplo, en que las pacientes del grupo caso y controles no provienen de la misma cohorte, no puede aplicarse el cálculo del Riesgo Relativo. No puede conocerse el RR en un estudio de estas características, solamente el OR.

Cálculo del intervalo de confianza del OR

El intervalo de confianza de 95% es el rango en que el OR puede variar, en el 95% de las veces, cuando este se produce por azar. Si este rango no cruza el valor de 1, se puede asumir que el factor de riesgo es real, es decir, tiene una asociación fuerte con la enfermedad. La mayoría de los calculadores estadísticos en la web, como Sisa Statistics o Vassarstats, entregan el intervalo de confianza. Si usted quiere calcularlo manualmente, se presenta aquí.

El error estándar (o desviación estándar) del logaritmo natural del OR permite estimar el intervalo de confianza. En general, $\pm 1,96$ veces la DE permite estimar este 95% IC. La DE es la raíz cuadrada de la suma de los recíprocos de cada celda en una tabla de 2 x 2. Para el ejemplo previo:

$$DE = \ln(OR) = \sqrt{\frac{1}{18} + \frac{1}{85} + \frac{1}{120} + \frac{1}{53}} = 0,307$$

Para el ejemplo, el logaritmo natural del OR es $\ln(0,093) = -2,375$.

El intervalo de confianza es $-2,375 \pm 1,96 \times 0,307$, lo que resulta en $-1,77$ a $-2,97$. Esto es el logaritmo natural del intervalo de confianza, al tratarlo en forma exponencial con base e, para invertirlo, se obtiene 0,05-0,16.

El OR de esta tabla de 2 x 2 puede presentarse como 0,093 (95%IC 0,05-0,16). Un detalle: el OR no está al centro del intervalo de confianza. Esto ocurre debido a que el valor no es una medición lineal, sino una relación, y su incremento no es proporcional o lineal.

Conclusiones

Hay diferencias en la forma de cálculo de OR y RR, que es importante distinguir. OR puede aplicarse en estudios caso control, y RR se limita al análisis epidemiológico de cohortes únicas, en que la incidencia de la enfermedad se representa en ella. El apropiado uso permitirá a los clínicos no cometer errores e interpretarlo mejor.

Referencias

1. Bland M, Altman D. *The Odds Ratio*. *BMJ* 2000; 320:1468.



Revisión Cochrane

Terapia hormonal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas



Boardman H, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B. Terapia hormonal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 Issue 3. Art. No.: CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229

Versión reducida de la revisión.

Clínica Alemana de Santiago es un Centro Cochrane adjunto.

Resumen

Antecedentes

Las pruebas de revisiones sistemáticas de estudios observacionales indican que la terapia hormonal puede tener efectos beneficiosos al reducir la incidencia de eventos de enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas; sin embargo, los resultados de los ensayos controlados aleatorios (ECA) han tenido resultados mixtos. Esta es una versión actualizada de una revisión Cochrane publicada por primera vez en 2013.

Objetivos

Evaluar los efectos de la terapia hormonal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas, y si existen efectos diferenciales entre la administración para la prevención primaria o secundaria.

Los objetivos secundarios fueron realizar análisis exploratorios para (i) evaluar la repercusión del tiempo desde la menopausia hasta el comienzo del tratamiento (\geq diez años versus $<$ diez años) y si estos datos no

estuvieron disponibles, la edad de las participantes del ensayo al comenzar la administración como una variable sustituta (\geq 60 años de edad versus $<$ 60 años de edad); y (ii) evaluar los efectos de la duración del tratamiento.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos el 25 febrero 2014: Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL) en *The Cochrane Library*, MEDLINE, EMBASE y LILACS. También se buscó en los registros de ensayos e investigación, y se llevó a cabo la verificación de referencias de estudios relevantes y revisiones sistemáticas relacionadas para identificar estudios adicionales.

Criterios de selección

ECA realizados en mujeres que compararon la terapia hormonal administrada por vía oral con placebo o un control de no tratamiento, con un mínimo de seis meses de seguimiento.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de forma independiente evaluaron la calidad de los estudios y extrajeron los datos. Se calcularon los cocientes de riesgos (CR) con intervalos de confianza (IC) del 95% para cada resultado. Los resultados se combinaron mediante metanálisis de efectos aleatorios y se realizaron análisis adicionales para evaluar los efectos del tratamiento como prevención primaria o secundaria y si el tratamiento comenzó antes o después de diez años desde la menopausia.

Resultados principales

Para esta actualización, se identificaron seis ensayos nuevos. Por lo tanto, la revisión incluye 19 ensayos con 40.410 mujeres posmenopáusicas. En general, la calidad de los estudios fue buena y con bajo riesgo de sesgo; los resultados están dominados por los tres ensayos más grandes. Se encontraron pruebas de alta calidad de que la terapia hormonal en la prevención primaria y secundaria no confirió efectos protectores sobre la mortalidad por todas las causas, la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio no mortal, la angina o la revascularización. Sin embargo, hubo un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular en el brazo de terapia hormonal en la prevención primaria y secundaria combinadas (CR 1,24; IC del 95%: 1,10 a 1,41). Con la terapia hormonal aumentaron los eventos tromboembólicos venosos (CR 1,92; IC del 95%: 1,36 a 2,69) como la embolia pulmonar (CR 1,81; IC del 95%: 1,32 a 2,48), en relación con placebo.

El aumento del riesgo absoluto para el accidente cerebrovascular fue seis de cada 1000 mujeres (número necesario a tratar para un resultado perjudicial adicional [NNTH] = 165; duración media del seguimiento: 4,21 años [rango: 2,0 a 7,1]); para la tromboembolia venosa ocho de cada 1000 mujeres (NNTH = 118; duración media del seguimiento: 5,95 años [rango: 1,0 a 7,1]); y para la embolia pulmonar cuatro de cada 1000 (NNTH= 242; duración media del seguimiento: 3,13 años [rango: 1,0 a 7,1]).

Se realizaron análisis de subgrupos según el momento del comienzo del tratamiento con respecto a la menopausia. Las que comenzaron la terapia hormonal antes de los diez años después de la menopausia tuvieron menor mortalidad (CR 0,70; IC del 95%: 0,52 a 0,95;

pruebas de calidad moderada) y cardiopatía coronaria (compuesto de muerte por causas cardiovasculares e infarto de miocardio no mortal) (CR 0,52; IC del 95%: 0,29 a 0,96; pruebas de calidad moderada), aunque aún tuvieron un aumento en el riesgo de tromboembolia venosa (CR 1,74; IC del 95%: 1,11 a 2,73; pruebas de alta calidad) en comparación con placebo o ningún tratamiento. No hubo pruebas sólidas del efecto sobre el riesgo de accidente cerebrovascular en este grupo. En las que comenzaron el tratamiento más de diez años después de la menopausia hubo pruebas de alta calidad de que hubo poco efecto sobre la muerte o la cardiopatía coronaria entre los grupos, pero hubo un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular (CR 1,21; IC del 95%: 1,06 a 1,38; pruebas de alta calidad) y tromboembolia venosa (CR 1,96; IC del 95%: 1,37 a 2,80; pruebas de alta calidad).

Conclusiones de los autores

Los resultados de la revisión aportan pruebas sólidas de que el tratamiento con terapia hormonal en las mujeres posmenopáusicas en general, para la prevención primaria o secundaria de los eventos de enfermedades cardiovasculares tiene pocos efectos beneficiosos, de tener alguno, y causa un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular y eventos tromboembólicos venosos.

Resumen en términos sencillos

Terapia hormonal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas sanas y en mujeres con enfermedad cardiovascular preexistente

La terapia hormonal se utiliza para controlar los síntomas menopáusicos. También se ha utilizado para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas. En esta revisión se evaluaron los efectos de la terapia hormonal durante seis meses o más. Diecinueve ensayos controlados aleatorios (con 40.410 mujeres) compararon terapia hormonal oral (estrógenos, con o sin progestágeno) con placebo. La mayoría de las participantes era de los Estados Unidos, y la media de edad en la mayoría de los estudios era de 60 años. El tiempo que las mujeres recibieron tratamiento varió entre los ensayos de siete meses a

10,1 años. Por lo general los estudios fueron bien realizados, con un riesgo de sesgo bajo.

En general, los resultados no mostraron pruebas de que la terapia hormonal proporcione cualquier efecto protector contra la muerte por cualquier causa, la muerte específicamente por enfermedades cardiovasculares, el ataque cardíaco no mortal o la angina, en mujeres sanas o con cardiopatía preexistente. En su lugar, en las mujeres posmenopáusicas la terapia hormonal aumentó el riesgo de accidente cerebrovascular y obstrucción de una vena por un coágulo sanguíneo (tromboembolia venosa).

Hay confianza en que los resultados de esta revisión están cerca de los efectos verdaderos para la mayoría de los resultados analizados. Los estudios fueron grandes, bien diseñados y los resultados fueron generalmente consistentes entre los estudios.

Antecedentes

A pesar de la disminución en la incidencia de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular, que constituyen la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, hay un aumento en la prevalencia debido a una menor mortalidad. Estas afecciones todavía son la principal causa de muerte en los países de ingresos altos y medios (WHO 2008), y son cada vez más causa de muerte en los países de bajos ingresos. En el 2013 las enfermedades cardiovasculares causaron el 30% de todas las muertes en el mundo, y murieron 17.300.000 personas en todo el mundo (WHO 2011). En 2010 en el Reino Unido (RU) las enfermedades cardiovasculares causaron el 32% de las muertes, y murieron poco más de 179.000 personas. El análisis de estos datos según el género no muestra diferencias generales significativas en los números entre los hombres y las mujeres; el 31% de las mujeres murieron por enfermedades cardiovasculares en 2010 en el Reino Unido (British Heart Foundation Statistics Database 2012).

La carga de la cardiopatía coronaria es costosa tanto en cuanto a la reducción en la calidad de vida relacionada con la salud del paciente como en cuanto a los costos de asistencia sanitaria en el tratamiento de estas afecciones. Las estadísticas de morbilidad indican que las enfermedades cardiovasculares son la causa única

principal de discapacidad en Europa, con una prevalencia del 6,0% al 6,5% en los hombres y del 4,0% al 4,5% en las mujeres en el Reino Unido. Por lo tanto, las enfermedades cardiovasculares aumentan los costos de asistencia sanitaria directos e indirectos, lo que representa el 9,8% de los años totales ajustados a la discapacidad (Townsend 2012). En 2009, se calculó que las enfermedades cardiovasculares costaron al sistema de asistencia sanitaria del Reino Unido aproximadamente 8.600.000.000 GBP, lo que se equipara con aproximadamente 141 GBP per cápita. En general, el costo de las enfermedades cardiovasculares en el Reino Unido se calcula en 19.000.000.000 GBP, que representa el saldo atribuido a la productividad perdida y a la atención de los pacientes con enfermedades cardiovasculares (British Heart Foundation Statistics Database 2012).

Descripción de la condición

Aunque el riesgo general de enfermedades cardiovasculares coincide en los hombres y las mujeres, este riesgo varía según la edad. El riesgo es mayor en los hombres en comparación con las mujeres en los grupos etarios más jóvenes, donde se ha encontrado que las tasas de incidencia de enfermedades cardiovasculares de las mujeres se retrasan en aproximadamente diez años con respecto a las de los hombres. La mayoría de las mujeres presenta la menopausia (última menstruación) poco después de los cincuenta años, luego de una fase de cambios en la función ovárica (perimenopausia) que puede durar varios años y que se caracteriza por ciclos menstruales irregulares (Greendale 1999). Después de la menopausia y la pérdida del estradiol endógeno (principal estrógeno ovárico), estas diferencias por género se reducen (Barrett-Connor 1997; Maxwell 1998). En su mayoría las mujeres que comienzan la menopausia son asintomáticas con respecto a las enfermedades cardiovasculares, y el 95% de las mujeres que desarrollan enfermedades cardiovasculares lo hace después de la menopausia. Las pruebas indican que una edad más temprana al momento de la menopausia natural se asocia con enfermedades cardiovasculares (Hu 1999) y mortalidad por enfermedades cardiovasculares (Jacobsen 1997; van der Schouw 1996). Las mujeres posmenopáusicas tienen una tasa de eventos cardiovasculares 2,6 veces mayor en comparación con sus coetáneas premenopáusicas (Kannel 1976). Hay muchas explicaciones posibles

para este aumento del riesgo asociado. La menopausia tiene un efecto adverso sobre el perfil de los lípidos; los niveles de las lipoproteínas de baja densidad y de los triglicéridos se elevan después de la menopausia, y las lipoproteínas de alta densidad disminuyen (Kilim 2013). El aumento de peso y el cambio en la distribución de los tejidos grasos, los aumentos en la presión arterial y un sinnúmero de otros factores metabólicos se encuentran entre los otros cambios observados. El tratamiento y el pronóstico de las mujeres con enfermedades cardiovasculares no se benefician debido a que están subrepresentadas en los ensayos (Melloni 2010) y tienen mayores probabilidades de presentarse de forma atípica con tasas inferiores de revascularización cardiovascular Rathore 2003).

Descripción de la intervención

El término "terapia de reemplazo hormonal" ha sido reemplazado por "terapia hormonal", ya que el término más antiguo infiere que la terapia hormonal reemplaza la función de un órgano defectuoso. La terapia hormonal incluye estrógeno solo (terapia hormonal con estrógeno solamente) o estrógeno en combinación con un progestágeno (terapia hormonal combinada). Se utiliza en varias formulaciones y dosis que pueden administrarse por vía oral, vaginal, transnasal o en forma de implante, parche cutáneo, crema o gel. Los efectos clínicos varían según el tipo de terapia hormonal y el tiempo de uso. Las formulaciones del estrógeno oral pueden incluir estradiol (un estrógeno derivado del ñame mexicano salvaje), valerato de estradiol (un profármaco de estradiol), o estrógeno equino conjugado, una mezcla de estrógenos equinos extraídos de la orina de caballos. Históricamente se prescribían dosis mayores pero las dosis han disminuido en las dos últimas décadas ya que los que las indican intentan disminuir los efectos secundarios asociados con dosis más grandes. Los progestágenos utilizados para la terapia hormonal incluyen derivados sintéticos de la progesterona, derivados sintéticos de la testosterona y progesteras naturales derivadas de plantas. Difieren en la acción metabólica y la posibilidad de efectos adversos, y actualmente el perfil riesgo-beneficio de cada tipo de progestágeno que se utiliza en la terapia hormonal es incierto. En la terapia hormonal combinada, el progestágeno se puede tomar todos los días (terapia combinada continua), cíclicamente con estrógenos admi-

nistrados diariamente y progestágenos administrados durante parte del mes (terapia hormonal combinada secuencialmente), o con una frecuencia menor.

El agregado de un progestágeno al estrógeno reduce el riesgo de hiperplasia endometrial asociada con el uso del estrógeno solo en mujeres con útero Descripción de la intervención Sin embargo, el agregado de progestágenos puede ser problemático ya que tienen efectos adversos sobre los perfiles de los lípidos sanguíneos y pueden causar síntomas como cefaleas, tumefacción y sensibilidad mamaria (McKinney 1998).

De qué manera podría funcionar la intervención

El hallazgo de que las tasas de enfermedades cardiovasculares en las mujeres aumentan bruscamente después de la menopausia ha indicado que el estradiol endógeno puede atenuar la remodelación vascular relacionada con la edad en las mujeres premenopáusicas. La remodelación vascular asociada con la edad incluye la disfunción endotelial, un aumento del crecimiento de las células de la íntima del músculo liso y un aumento en la prevalencia de las placas vasculares. Los mismos procesos celulares participan en la aterosclerosis (Lakatta 2003). La disminución en los niveles de estradiol durante la menopausia da lugar a un mayor cociente andrógeno/estradiol. Los andrógenos inducen la vasoconstricción y el crecimiento de las células del músculo liso y exacerban la aterosclerosis inducida por la dieta, la formación de placas y la remodelación arterial proateroesclerótica. Lo anterior indica que el aumento en el cociente andrógeno/estradiol en las mujeres posmenopáusicas puede ser otro mecanismo que contribuya a la aceleración observada de la aterosclerosis. El mecanismo exacto por el cual se puede reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares mediante el estrógeno no se comprende completamente, pero las hipótesis principales incluyen la inhibición de la remodelación vascular, la disminución del colesterol y la mejoría del tono vascular (Dubey 2001; Mendelsohn 1999; PEPI 1995; Walsh 1991). Otros factores que pueden tener una influencia son los cambios en los factores de la coagulación, la presión arterial, la insulina y la distribución de tejidos grasos (Koh 2004; Lieberman 1994; PEPI 1995).

La terapia hormonal para tratar la deficiencia menopáusica de estrógeno se ha utilizado de manera generalizada por más de 60 años (Wallach 1959). El tratamiento a largo plazo se adoptó para prevenir la aterosclerosis y el aumento en el riesgo de las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad observados después de la transición menopáusica (Robinson 1959; Wallach 1959; Wilson 1963), ya sea como prevención primaria (prevención de la enfermedad antes de que se presente) o para la prevención secundaria (prevenir la progresión o la recurrencia de la enfermedad). Desde principios de los años ochenta, varios estudios observacionales han mostrado de forma sistemática que las usuarias de la terapia hormonal, muchas de las cuales comenzaron el tratamiento poco después de la menopausia, tuvieron una reducción en la mortalidad total y el riesgo de eventos de enfermedades cardiovasculares de aproximadamente el 30% al 50% en relación con las mujeres que no utilizaron la terapia hormonal (Grady 1992; Grodstein 1999; Grodstein 2000; Mann 1994; Psaty 1994; Rosenberg 1993; Stampfer 1991). Sin embargo, la mayoría de los grupos de datos observacionales indica que la reducción en el riesgo de mortalidad y eventos de cardiopatía coronaria está unido a una repercusión mayor en el riesgo de eventos tromboembólicos venosos y a un aumento evidente en la incidencia de accidente cerebrovascular, pero a una menor mortalidad por accidente cerebrovascular (Paganini-Hill 2001). En general, las pruebas epidemiológicas disponibles acumuladas apoyaron la administración de la terapia hormonal para aumentar la longevidad en las mujeres posmenopáusicas (Mishell 1989). Después de estos estudios observacionales se realizaron dos ECA grandes, el Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, que evalúa la prevención secundaria (HERS I 1998) y el Women's Health Initiative, que evalúa la prevención primaria (WHI I 2002) y ambos parecieron contradecir las pruebas de los estudios observacionales.

Debido a que estos ensayos no confirmaron un efecto cardioprotector del estrógeno, la atención se centró en la edad de las mujeres reclutadas en ambos HERS I 1998 y WHI I 2002 (media de edad: 67 y 63 años, respectivamente), ya que tendencias no significativas de los datos indicaron que la terapia hormonal no dio lugar a un exceso del riesgo co-

ronario cuando se administró poco después de la menopausia y el interés se enfocó en el momento de inicio de la terapia hormonal con respecto al momento de la menopausia. Esta "hipótesis del momento", propuesta por primera vez en 2002, señala que puede haber un momento oportuno en el que la terapia hormonal es beneficiosa para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en las mujeres cuando se comienza en la menopausia temprana, y que se pierde en las mujeres de más edad. Esta hipótesis está apoyada por el modelo Clarkson en primates, donde el estrógeno equino conjugado previene la aterosclerosis solamente en los animales tratados de forma temprana después de la menopausia quirúrgicamente inducida (dentro del equivalente calculado de seis años posmenopáusicos en humanos) antes de la aparición de la aterosclerosis inducida por la dieta (Mikkola 2002). El razonamiento detrás de la "hipótesis del momento" es que los efectos del estrógeno difieren con la presencia y la gravedad de la aterosclerosis y esta última se vincula con el momento de la menopausia y la edad. Lo anterior se puede deber a menos receptores de estrógeno en la pared de la arteria (Losordo 1994) y la reducción de los efectos vasodilatadores del estrógeno con el progreso de la aterosclerosis (Campisi 2002). Cuando hay aterosclerosis mínima o ninguna, el estrógeno da lugar a que se reduzca la activación plaquetaria e inflamatoria. También permite la vasodilatación mediada por el óxido nítrico, un componente importante de la función endotelial saludable (Mendelsohn 1999). Cuando hay aterosclerosis establecida, muchos de estos cambios fisiológicos beneficiosos se atenúan o incluso se revierten, con una reducción en la vasodilatación y un aumento en la activación inflamatoria (Ouyang 2006). También ha surgido la hipótesis de que aunque la terapia hormonal reduce el riesgo de formación de placas, aumenta la inestabilidad de las placas y el riesgo de erosión o rotura de las placas, debido a la producción de metaloproteinasas de matriz (Phillips 2005). Por lo tanto, como se sabe que el riesgo cardiovascular (incluida la aterosclerosis) aumenta significativamente después de la menopausia (Kannel 1976) la "hipótesis del momento" indica que si la terapia hormonal se recomienda muchos años después de la menopausia, es mucho más probable que se haya

establecido la aterosclerosis y, por lo tanto, el efecto beneficioso de la reducción en la formación de placas se eliminará por el aumento en el riesgo de erosión o rotura de las placas. Para apoyar la “hipótesis del momento”, el reanálisis del Nurses’ Health Study (Grodstein 2006) demostró un efecto beneficioso de comenzar el tratamiento antes de cuatro años después de la menopausia en comparación con más de diez años después de la menopausia. El metanálisis estratificado de Salpeter 2004 también indicó efectos diferenciales del tratamiento con terapia hormonal con respecto a placebo según la edad de las participantes al inicio, a favor del uso en las mujeres con menos de 60 años de edad.

Por qué es importante realizar esta revisión

La revisión Cochrane anterior sobre la terapia hormonal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en las mujeres posmenopáusicas (Main 2013) identificó 13 ECA que incluyeron a 38 171 mujeres posmenopáusicas (19.302 asignadas de forma aleatoria a terapia hormonal y 18.869 a placebo). La revisión informó que no se observaron efectos protectores cardiovasculares de la terapia hormonal en las mujeres saludables o las mujeres con uno o más factores de riesgo preexistentes de enfermedades cardiovasculares, pero se observó un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, eventos tromboembólicos venosos y embolia pulmonar.

Después de la búsqueda bibliográfica de la revisión Cochrane anterior (Main 2013), el BMJ (octubre de 2012) presentó los resultados de los resultados cardiovasculares del Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS 2012). Este ensayo se diseñó para evaluar la repercusión a largo plazo de la terapia hormonal sobre la densidad mineral ósea y variables de evaluación cardiovasculares predefinidas adversas en mujeres saludables en comparación con un grupo control de no tratamiento. El ensayo tuvo más de diez años de seguimiento aleatorio y 5,7 años adicionales de seguimiento después de la intervención, el más extenso de cualquier ensayo comparable. El ensayo tuvo algunas diferencias notorias con respecto a la mayoría de los estudios anteriores que utilizaron la terapia hormonal para prevenir las enfermedades cardiovasculares, dife-

rentes del seguimiento extenso; las mujeres incluidas fueron más jóvenes y la preparación hormonal fue diferente a la administrada en la mayoría de los ensayos anteriores. Los resultados indicaron que las mujeres que recibieron terapia hormonal de forma temprana después de la menopausia tuvieron una disminución en el riesgo de la variable de evaluación compuesta mortalidad, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio, sin un aumento evidente en el riesgo de cáncer, tromboembolia venosa o accidente cerebrovascular. Estos hallazgos provocaron un gran interés en los medios y un resurgimiento del debate sobre si la terapia hormonal es segura, cuándo se debe prescribir y a quién.

Sin embargo, el ensayo DOPS levantó muchas críticas en su contra; la baja tasa de eventos, el diseño abierto y la media de edad mayor en el grupo control. Con el objetivo de aclarar el tema, se consideró importante actualizar la revisión para evaluar si este nuevo ensayo alteró el equilibrio de las pruebas sobre la terapia hormonal y su efecto sobre las enfermedades cardiovasculares.

También hay datos adicionales no disponibles en la revisión anterior, que informó los eventos por año de tratamiento y también por la edad de las participantes de los ensayos. Además, se ha vuelto cada vez más evidente que el riesgo de la terapia hormonal no es constante durante el tiempo por el cual se toma. Si las mujeres la toman para tratar los síntomas o reducir el riesgo de otras enfermedades, es importante que se les informe con respecto a los riesgos individuales con la mayor exactitud posible y que estos varían según la duración del tratamiento, la edad y cuando comenzó la menopausia.

Objetivos

Evaluar los efectos de la terapia hormonal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas, y si existen efectos diferenciales entre la administración para la prevención primaria o secundaria.

Los objetivos secundarios fueron realizar análisis exploratorios para (i) evaluar la repercusión del tiempo desde la menopausia hasta el comienzo del tratamien-

to (\geq diez años versus $<$ diez años) y cuando estos datos no estuvieron disponibles, la edad de las participantes del ensayo al comenzar la administración como una variable sustituta (\geq 60 años de edad versus $<$ 60 años de edad); y (ii) evaluar los efectos de la duración del tratamiento.

Métodos

Crterios para la inclusión de los estudios para esta revisión

Tipos de estudios

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon la terapia hormonal oral con placebo o un control de no tratamiento con una duración del seguimiento de seis meses o más. Se incluyeron los ECA que compararon dos o más tipos diferentes de terapia hormonal oral, siempre que además se compararan con un placebo o un brazo control de no tratamiento.

Tipos de participantes

Mujeres posmenopáusicas (con interrupción espontánea o inducida de la hemorragia menstrual durante un período continuo de seis meses o más), con o sin pruebas de enfermedades cardiovasculares existentes.

Tipos de intervenciones

Terapia hormonal oral, que consistía en estrógeno solo o en combinación con un progestágeno, en comparación con placebo o un control de no tratamiento. Terapia hormonal combinada (estrógeno más progestágeno) que podría aplicarse diariamente de forma continua (terapia hormonal combinada continua) o secuencial (estrógeno tomado diariamente con progestágenos tomados una parte del mes).

De acuerdo con los criterios de inclusión de la revisión anterior (Main 2013), se excluyeron los ECA en los que la terapia hormonal se aplicó en el cuerpo mediante parches, comprimidos, cremas, tabletas, un dispositivo intrauterino, anillo vaginal, geles o inyecciones en comparación con placebo o ningún tratamiento. También se excluyeron los ECA que evaluaron los efectos de los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (p.ej. raloxifeno) comparados con placebo o un control de no tratamiento.

Tipos de medida de resultado

Medidas de resultado principales

- Muerte por cualquier causa
- Mortalidad cardiovascular
- Infarto de miocardio no fatal
- Accidente cerebrovascular
- Angina

Medidas de resultado secundarias

- Tromboembolia venosa (embolia pulmonar más trombosis venosa profunda)
- Émbolo pulmonar
- Revascularización (injerto de derivación de la arteria coronaria y angioplastia [con o sin un stent])

Se revisaron los ensayos con un tamaño por encima de un tamaño determinado (según el número de participantes y la duración del seguimiento) para determinar si se informaron resultados relevantes como los eventos adversos. Se revisaron los ensayos que incluyeron 1000 o más participantes (donde las participantes se siguieron durante seis meses o más) y todos los otros ensayos con tamaños comparables o más grandes. Por ejemplo, se revisaron ensayos que incluyeron a 500 participantes (donde las participantes tuvieron un seguimiento de un año o más). También se incluyeron ensayos con 250 participantes o más (donde las participantes tuvieron un seguimiento de dos años o más). En la Tabla 1 se enumeran todos los ensayos que se revisaron debido al tamaño, para evaluar si informaron resultados relevantes como los eventos adversos. Los resultados con cero eventos en uno o más brazos de un ensayo no se incluyeron. Esto se hizo para minimizar el sesgo.

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

El estímulo para la actualización esta revisión fue la publicación de DOPS 2012, sin embargo, este ensayo solamente contribuyó con una ponderación del 3,5% y del 19,5% a la mortalidad por todas las causas y a la mortalidad cardiovascular, respectivamente, en el

tratamiento de prevención primaria de una población. En la población total del ensayo, no existen pruebas de que la terapia hormonal tenga una función en la prevención o el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. No hubo pruebas sólidas de que el tratamiento con terapia hormonal tuviera un efecto sobre las tasas de mortalidad general, la mortalidad relacionada con las enfermedades cardiovasculares, el infarto de miocardio no mortal, la angina o el número de pacientes a las que se les realizaron procedimientos de revascularización. Por el contrario, se asocia con un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular, tromboembolia venosa y embolia pulmonar.

En el análisis de prevención primaria (que incluye las mujeres asignadas al azar a estrógeno solo o estrógeno en combinación con progestágeno en comparación con placebo) se observó un exceso de riesgo de accidente cerebrovascular. Estos hallazgos se basan en los dos ensayos más grandes, WHI I 2002 y WHI II 2004, con un seguimiento de 5,6 y 7,1 años, respectivamente. Aunque no se observaron pruebas sólidas de un aumento en el riesgo en cualquiera de los ensayos de prevención secundaria, incluido el ensayo más grande HERS I 1998, es probable que los resultados de los ensayos de prevención primaria sean aplicables a las poblaciones de prevención secundaria, y que los análisis de subgrupos de estos ensayos tuvieran un bajo poder estadístico (debido a los tamaños pequeños de los ensayos, bajas tasas de eventos y una duración más corta del seguimiento) para detectar diferencias estadísticamente significativas en las tasas de accidente cerebrovascular entre los brazos de terapia hormonal y tratamiento placebo. En WHI I 2002 y WHI II 2004, el exceso de riesgo de accidente cerebrovascular observado con la administración de la terapia hormonal estuvo condicionado por un exceso de accidentes cerebrovasculares isquémicos en lugar de hemorrágicos; el 79,8% y el 80,3% de los accidentes cerebrovasculares observados en los ensayos, respectivamente, fueron isquémicos (Hendrix 2006; Wassertheil-Smoller 2003). En los mismos dos ensayos fue evidente un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular después de dos años de tratamiento en las mujeres que tomaban terapia hormonal combinada, y después de cuatro años en las mujeres asignadas al azar a estrógeno solo (Hendrix 2006). En ambos ensayos los cocientes de riesgos ins-

tantáneos del accidente cerebrovascular isquémico no difirieron significativamente en los subgrupos según la edad, los años desde la menopausia, las enfermedades cardiovasculares previas, el estado de la hipertensión o la diabetes mellitus, el índice de masa corporal o la administración de estatinas o aspirinas al inicio (Hendrix 2006; Wassertheil-Smoller 2003).

El resultado del aumento en el riesgo de tromboembolia venosa y de embolia pulmonar dentro de las poblaciones generales de los ensayos en los análisis parece estar condicionado en gran parte por el exceso de riesgo observado en los ensayos de terapia hormonal combinada (estrógeno combinado con progestágeno). El riesgo mayor en las poblaciones de prevención primaria se mostró en WISDOM 2007 y WHI I 2002, que probaron la terapia hormonal combinada. En las poblaciones de prevención secundaria, el riesgo mayor se demostró en HERS I 1998, que también evaluó la terapia hormonal combinada. El análisis de subgrupos de WHI I 2002 del resultado de tromboembolia venosa demostró un riesgo mayor con la terapia hormonal combinada en el primer año de tratamiento (CRI 4,01), con un riesgo menor en años posteriores (Cushman 2004). WHI II 2004 también demostró una tendencia a un riesgo mayor desde el principio, con solamente un aumento moderado en el riesgo después de dos años de tratamiento con estrógeno solo (Curb 2006). Cuando se compararon los dos estudios (terapia hormonal combinada en comparación con estrógeno solo), la diferencia en el riesgo fue muy evidente después del año dos, cuando el mayor riesgo con la terapia hormonal combinada fue más notorio (Curb 2006).

Los estudios WHI I 2002 y WHI II 2004 realizaron análisis de subgrupos preespecificados adicionales para evaluar la asociación entre las características iniciales de las participantes y el riesgo de tromboembolia venosa y embolia pulmonar. Como era de esperar, debido a que no se observó un exceso de riesgo en el ensayo, WHI II 2004 los investigadores no encontraron pruebas sólidas de interacciones entre la administración de estrógeno solo y la edad, el índice de masa corporal, o la mayoría de los demás factores de riesgo de tromboembolia venosa. Sin embargo, los autores observaron que los cocientes de riesgos instantáneos del tratamiento de combinación en WHI II 2004 fueron significativamente

mayores que los del estrógeno solo, incluso después de ajustar por los factores de riesgo de tromboembolia venosa (Curb 2006). En WHI I 2002, el aumento de la edad, presentar sobrepeso y obesidad y tener una mutación del factor V de Leiden (un trastorno de la coagulación sanguínea) se asociaron con un mayor riesgo de tromboembolia venosa en comparación con placebo (Cushman 2004). Los estudios WHI I 2002 y WHI II 2004 realizaron análisis de subgrupos preespecificados para evaluar si cualquier característica clínica de las poblaciones de los ensayos puede potencialmente moderar los efectos de la terapia hormonal. Las variables predictivas potenciales examinadas incluyeron: edad, tiempo desde la menopausia, presencia o ausencia de síntomas vasomotores, administración previa de hormonas, estado del factor de riesgo de cardiopatía coronaria y presencia o ausencia de enfermedades cardiovasculares preexistentes (Hsia 2006; Manson 2003). Ninguna de estas variables afectó significativamente los resultados, aunque se observó una tendencia no significativa hacia una reducción del riesgo de cardiopatía coronaria en las mujeres que iniciaron la administración de la terapia hormonal en el transcurso de diez años desde la menopausia.

El análisis de subgrupos del momento de comienzo del tratamiento con relación a la menopausia encontró un efecto beneficioso en la supervivencia general y la cardiopatía coronaria (resultado compuesto de muerte por causas cardiovasculares e infarto de miocardio no mortal) en el grupo de terapia hormonal en las mujeres que comenzaron el tratamiento antes de los diez años después de la menopausia (o antes de los 60 años de edad). Lo anterior es similar a la tendencia en los eventos de cardiopatía coronaria en WHI II 2004 mostrada en Hsia 2006. No hubo pruebas sólidas del efecto sobre el accidente cerebrovascular. Sin embargo, hubo pruebas sólidas de un aumento en el riesgo de tromboembolia venosa si el tratamiento comenzó antes o después de los 60 años de edad.

No hubo pruebas sólidas de un efecto sobre la muerte o la cardiopatía coronaria en el grupo que comenzó el tratamiento a los diez años o más después de la menopausia; sin embargo, hubo un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolia venosa. No se analizaron otros resultados, ya que estos análisis

dependieron significativamente del informe de los subgrupos en WHI I 2002 y WHI II 2004, que solamente informaron estos resultados según el tiempo desde la menopausia o la edad a la que se comenzó el tratamiento. No hubo datos suficientes de otros ensayos para hacer análisis confiables de otros resultados.

Vale la pena señalar que el efecto beneficioso observado en la supervivencia y la cardiopatía coronaria en el grupo que comenzó el tratamiento antes de los diez años después de la menopausia se obtuvo de combinar cinco ensayos realizados en poblaciones de prevención primaria y con un seguimiento muy extenso, que varió desde 3,4 años a 10,1 años. Al analizar las tasas de eventos en estos ensayos individuales se puede observar que el efecto beneficioso mayor ocurre en los ensayos con un seguimiento más largo. Es posible que se deba a una interacción con el tiempo de tratamiento, por lo cual los eventos de cardiopatía coronaria ocurren en los individuos predispuestos de forma temprana en contraposición con más tarde con el tratamiento con terapia hormonal y, por lo tanto, cualquier reducción del riesgo se observa en los estadios posteriores del tratamiento. Lo anterior es consistente con el cociente de riesgos instantáneos de la cardiopatía coronaria durante intervalos de un año de seguimiento observado en WHI I 2002 (Manson 2003). Por lo tanto, no es posible señalar que la terapia hormonal de duración corta tiene efectos beneficiosos en esta población, sino solamente que la terapia hormonal administrada entre 3,4 a diez años tiene efectos beneficiosos en esta población.

En el análisis de la mortalidad según el año de tratamiento no hubo pruebas sólidas de diferencias entre los grupos de tratamiento por año individual de tratamiento. Tampoco hubo pruebas sólidas de diferencias en la supervivencia al comparar los años de tratamiento acumulados, hasta los diez años de tratamiento, donde hubo un efecto beneficioso pequeño en la supervivencia en el grupo de terapia hormonal. Sin embargo, estos resultados se basaron en dos ensayos de prevención primaria relativamente pequeños en los que se comenzó el tratamiento poco después de la menopausia (DOPS 2012; ERT II 1979). Uno de los ensayos presentaba una metodología deficiente (ERT II 1979). Es posible que haya otras explicaciones para el

efecto beneficioso observado en este análisis, diferentes de la duración del tratamiento, como el momento de comienzo del tratamiento.

Exhaustividad y aplicabilidad de la evidencia

La base de pruebas revisada tiene varias limitaciones. En primer lugar se debe destacar que los resultados se basan en los datos obtenidos en 19 ECA, y la mayoría de los resultados estadísticamente significativos se derivan de los resultados de los tres ensayos más grandes, HERS I 1998, WHI I 2002 y WHI II 2004, que dominan los resultados. Estos tres ensayos evaluaron estrógeno equino conjugado oral 0,625 mg, con o sin medroxiprogesterona (AMP) continua 2,5 mg. Otros ensayos que evaluaron diferentes tipos de terapia hormonal tendieron a ser mucho más pequeños con una duración más corta del seguimiento e informaron pocos eventos clínicos importantes, de haber alguno. Hay cierto debate con respecto a la validez externa de los resultados de WHI I 2002 y WHI II 2004, y hasta qué punto se aplican a cualquier tipo de terapia hormonal diferente del estrógeno equino conjugado oral combinado continuo 0,625 mg con o sin AMP 2,5 mg. Los efectos de la terapia hormonal pueden variar con diferentes estrógenos y progestágenos, así como con diferentes dosis y vías de administración. Sin embargo, para agrupar los resultados de estudios estadísticamente diferentes hubo que hacer suposiciones con respecto a un "efecto de la clase" de terapia hormonal, lo que puede no estar justificado.

Los resultados clínicos de interés de la revisión fueron resultados secundarios en cinco de los ensayos (DOPS 2012; EPAT 2001; ERA 2000; ESPRIT 2002; WAVE 2002) y se informaron como eventos adversos en otros cinco (ERT II 1979; Greenspan 2005; STOP IT 2001; WELL-HART 2003; WHISP 2006). Por lo tanto, se puede postular que estos ensayos pueden no haber tenido un poder estadístico suficiente para detectar diferencias de los efectos clínicos del tratamiento entre los brazos de terapia hormonal y placebo, ya que este no fue el objetivo primario de estos ensayos. Además, como se señaló anteriormente, siete de los ensayos se detuvieron temprano (DOPS 2012; EAGAR 2006; EPHT 2006; EVTET 2000; WISDOM 2007; WHI I 2002; WHI II 2004), ya sea porque se publicaron los resultados de otros ensayos que no mostraron efectos beneficiosos sobre los resultados de

enfermedades cardiovasculares para la terapia hormonal en relación con placebo, o porque se observó un efecto perjudicial sobre los resultados de enfermedades cardiovasculares u ocurrieron eventos adversos. Por lo tanto, la duración media del seguimiento de los ensayos varió considerablemente desde siete meses a 10,1 años, con una duración media del seguimiento de 3,6 años (mediana de tres) entre los ensayos. La detención temprana de los ensayos tiene implicaciones en el poder para detectar diferencias de los efectos del tratamiento entre los brazos de terapia hormonal y placebo (ya que el tamaño de la muestra se habrá basado en la duración original propuesta del seguimiento y en las suposiciones con respecto al número de eventos observados), y también limita la disponibilidad de pruebas sobre los efectos del tratamiento a más largo plazo de la terapia hormonal en comparación con placebo. Una limitación adicional de la base de pruebas examinada se relaciona con la repercusión del cumplimiento con la medicación de las pacientes, que varió considerablemente entre los ensayos. Una alta proporción de mujeres en los ensayos no recibió el tratamiento al que fue asignada al azar. En general, el número de mujeres que interrumpieron la medicación o tomaron menos del 80% fue desproporcionadamente alto en los brazos del ensayo de terapia hormonal, probablemente debido a los efectos secundarios de la medicación. Los autores de WHI I 2002 observaron que en los casos en los que se interrumpió el tratamiento y se inició un tratamiento diferente al del estudio, independientemente de los factores de riesgo de los resultados clínicos, el correspondiente análisis de intención de tratar subestima los efectos perjudiciales y beneficiosos de la terapia hormonal en las mujeres que siguieron el tratamiento.

Calidad de la evidencia

Un resumen de los resultados y la solidez de las pruebas se puede encontrar en "Resumen de los hallazgos para la comparación principal"; Resumen de los hallazgos 2; Resumen de los hallazgos 3 y Resumen de los hallazgos 4. En la población de prevención primaria, la calidad de las pruebas para la mortalidad y las enfermedades cardiovasculares fue alta. Se disminuyó la calificación de calidad de las pruebas en un nivel para la tromboembolia venosa y la embolia pulmonar debido a la falta de congruencia del efecto entre los resultados de los estudios. Cuando la terapia hormonal se consideró una

estrategia de prevención secundaria, la calidad de las pruebas también fue alta para la mortalidad y la tromboembolia venosa. Los intervalos de confianza para la estimación del efecto sobre el accidente cerebrovascular y la embolia pulmonar no pudieron excluir disminuciones pequeñas o aumentos grandes en el riesgo. En el subgrupo de estudios que abordaron los efectos de la terapia hormonal comenzada antes de los diez años desde la menopausia, la calidad de las pruebas se disminuyó un nivel para los resultados de mortalidad y cardiopatía coronaria, ya que los resultados del análisis fueron dominados por los resultados de unos pocos ensayos grandes. La calidad general de los estudios fue alta (Figura 4). La gran mayoría de los ensayos tuvo una generación adecuada de las secuencias aleatorias (15 de 19), 17 de 19 fueron doble ciego y 13 de 19 se analizaron por intención de tratar. Las participantes pérdidas durante el seguimiento fueron generalmente escasas, excepto en dos ensayos: el 14,9% en STOP IT 2001 y el 19% en WHISP 2006, aunque recibieron una ponderación relativamente baja en el análisis. Solamente dos de 19 ensayos tuvieron riesgo de informe selectivo de los resultados.

Sesgos potenciales en el proceso de revisión

Existen varios posibles sesgos en el proceso de revisión, aunque se intentó limitarlos. El sesgo que preocupa más es el sesgo de selección de pacientes, que limita la validez externa. Casi todos los ensayos incluidos tenían una media de edad de las participantes de más de 60 años al inicio y solamente un ensayo (DOPS 2012) se centró en mujeres perimenopáusicas o alrededor del momento de la menopausia. Aunque estos criterios de inclusión reflejaron los objetivos de los ensayos, no reflejan la práctica clínica habitual, en la cual la terapia hormonal se prescribe para el alivio de los síntomas vasomotores al momento de la menopausia.

A pesar de las extensas búsquedas, es posible que no se pudieran identificar todos los estudios relevantes. Sin embargo, debido al predominio de WHI I 2002 y WHI II 2004 en los resultados de la revisión, es poco probable que se perdiera algún ensayo lo suficientemente grande para que repercutiera de manera significativa en los resultados. Además, como ya se indicó, fue necesario hacer suposiciones en los análisis con respecto a los efectos de diferentes preparaciones de terapia

hormonal para realizar los metanálisis. Estos supuestos pueden no estar justificados, ya que aún no está claro cómo diferentes preparaciones y dosis pueden diferir. La evaluación de la hipótesis del momento se podría considerar un cambio post hoc en el protocolo original de esta revisión. Los datos de los eventos desde la menopausia (estratificados en décadas) estuvieron disponibles solamente en dos estudios (WHI I 2002; WHI II 2004) y en los estudios restantes estuvieron disponibles las características iniciales de 11 estudios (DOPS 2012; EPHT 2006; ERA 2000; ERT II 1979; ESPRIT 2002; ESPRIT 2002; HERS I 1998; WELL-HART 2003; WEST 2001; WHISP 2006; WISDOM 2007) para asignar a la población estudiada en su totalidad en las que comenzaron el tratamiento antes de los diez años desde la menopausia o diez años o más desde la menopausia. Para seis estudios (EAGAR 2006; EPAT 2001; EVTET 2000; Greenspan 2005; STOP IT 2001; WAVE 2002) estos datos no estaban disponibles. Sin embargo, se informó la edad y, por lo tanto, las poblaciones de estudio completas se asignaron según las que tenían menos de 60 años de edad o 60 años de edad o más cuando comenzaron el tratamiento. Es muy probable que las poblaciones de los ensayos se distribuyeran a través de un rango de edades y tiempo desde la menopausia y, por lo tanto, es probable que una proporción de las poblaciones de estudio se asignaran de forma incorrecta. Lo anterior será un problema más importante en las muestras de estudios con desviaciones estándar grandes para el tiempo desde la menopausia o la edad, y también en los estudios que tengan una media o mediana de edad o un tiempo desde la menopausia cercano al valor de corte (diez años desde la menopausia y 60 años de edad). Aunque hay confianza en que los subgrupos están ampliamente representados en las poblaciones de estudio de interés, los datos a nivel de subgrupo de cada estudio o los datos individuales de las participantes representarían enfoques más consistentes para probar la hipótesis del momento.

Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones

Magliano 2006 agrupó resultados de siete de los ensayos incluidos en la presente revisión (ERA 2000; ESPRIT 2002; HERS I 1998; WAVE 2002; WEST 2001; WHI I 2002; WHI II 2004), y concluyó que la terapia hormonal comparada con placebo no repercutió sobre la mortalidad

total o el infarto de miocardio no mortal, pero se encontraron pruebas sólidas de un aumento en el riesgo de accidentes cerebrovasculares (CR 1,29; IC del 95%: 1,13 a 1,48) observados con la administración de la terapia hormonal. Igualmente, un metanálisis Bath 2005, que agrupó 28 ECA, informó que la terapia hormonal se asoció con un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular, particularmente isquémico. Además, las participantes que presentaron un accidente cerebrovascular en los grupos de terapia hormonal parecieron tener un resultado más desfavorable. Sin embargo, no está claro hasta qué punto los resultados de esta revisión se aplican a las mujeres posmenopáusicas, ya que la revisión tuvo criterios de inclusión muy amplios, agrupó una amplia variedad de ensayos que administraron tipos diferentes de terapia hormonal para un rango de indicaciones, y algunos incluyeron participantes masculinos.

Salpeter 2006, realizó un metanálisis dirigido a examinar el efecto de la terapia hormonal sobre los eventos de cardiopatía coronaria en mujeres posmenopáusicas más jóvenes y mayores (definidas como participantes con un tiempo medio desde la menopausia menor o mayor de diez años, o una media de edad menor o mayor de 60 años). Los análisis de 23 ensayos (diez ensayos con mujeres más jóvenes y 11 ensayos con mujeres mayores), incluyeron los datos relevantes del subgrupo específico para la edad de Women's Health Initiative en uno u otro grupo como si se hubieran originado en ECA separados. Los resultados mostraron que la terapia hormonal redujo los eventos de cardiopatía coronaria en las mujeres más jóvenes, pero no en las mujeres mayores. Esto es comparable con los resultados en esta revisión.

Miller 2002 realizó un metanálisis de los resultados tromboembólicos venosos en mujeres posmenopáusicas que utilizaron reemplazo con estrógeno. La revisión incluyó estrógeno solo y tratamiento combinado, así como ECA, estudios de casos y controles y un estudio de cohortes. Encontraron un aumento en el riesgo con la terapia hormonal (CR 2,14; IC del 95%: 1,64 a 2,81). El análisis se publicó en 2002 y no incluyó el estudio Women's Health Initiative, que contribuyó con la parte

más grande de la población incluida en la presente revisión, pero el riesgo es comparable con los resultados encontrados aquí. También encontraron que el riesgo fue más alto en el primer año, pero en la mayoría de los estudios permaneció elevado durante el seguimiento.

Conclusiones de los autores

Implicaciones para la práctica

Los resultados de esta revisión proporcionan pruebas sólidas de que el tratamiento con terapia hormonal en las mujeres posmenopáusicas para la prevención primaria o secundaria de los eventos de enfermedades cardiovasculares tiene poco o ningún efecto beneficioso en general, y provoca un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular o eventos tromboembólicos venosos.

Implicaciones para la investigación

Actualmente hay una falta de pruebas con respecto a los factores que pueden modular los riesgos relacionados con el tratamiento con terapia hormonal, como diferentes preparaciones de estrógeno y progestágeno, diferentes duraciones, dosis y vías de administración (por ejemplo, parches en la piel y cremas). Hay un estudio recientemente publicado (NCT00154180) y un estudio en curso (NCT00114517) que evalúan la hipótesis del momento mediante variables de evaluación alternativas. Deben sentar las bases para los estudios de investigación futuros en esta área, debido especialmente a que las pruebas que apoyan la hipótesis del momento en esta revisión provienen de análisis de subgrupos posprotocolo. Las actualizaciones futuras de esta revisión analizarán incorporar sus resultados completamente, pero puede ser que se necesite el análisis de los datos a nivel de las participantes individuales de los ensayos existentes para evaluar la credibilidad de la hipótesis del momento sobre la mortalidad y la cardiopatía coronaria. Debido a las bajas tasas de eventos, los estudios definitivos que evalúen la hipótesis del momento mediante variables de evaluación sólidas probablemente necesiten una población de estudio muy grande, calculada en 30 000 participantes con diez a 15 años de seguimiento y, por lo tanto, muy costosos (Rossouw 2013).

Quiz

Una joven mujer de 17 años, con un embarazo en curso de 33 semanas, consulta por genitorragia en la localidad de Santa Bárbara, VIII Región. El médico que la recibe no encuentra ningún hallazgo al examen físico. La paciente no tiene contracciones, está hemodinamicamente estable y el cuello no tiene dilatación.

La paciente fuma, no tiene alergias y no tiene otros antecedentes.

El médico general que atiende el hospital le realiza una ecografía y guarda fotos en el equipo, las que envía a Santiago para una segunda opinión.

Entre las fotos destaca la siguiente. ¿Qué se detecta como anormal en la siguiente imagen?



Imagen de archivo personal

Respuesta Quiz

Página 181

Haga click aquí



Perfil Profesional

Dr. Guillermo Correia D.

La cara de la Urgencia Escolar

Calidad y estabilidad del grupo médico, enfermería y auxiliares técnicos, juegan un rol clave en la posición de liderazgo que ocupa este convenio de atención, el primero en su tipo a nivel nacional.

Claudia Carranza C.
Desarrollo Médico
Departamento Científico Docente
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Contacto: ccarranza@alemana.cl

El 11 de octubre de 1974 un bus con alumnos del Colegio Alemán de Santiago se dio vuelta en Vallenar, mientras venía de regreso del viaje de estudios. Este grave accidente dejó en evidencia la falta de lugares de atención especializados para traumas de niños en el país e impulsó la creación del convenio escolar de Clínica Alemana, que partió ese mismo año, convirtiéndose en la primera urgencia escolar de Chile.

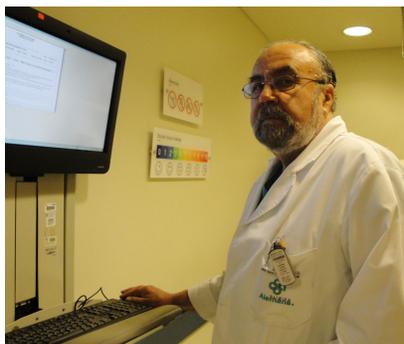
En esa época el Dr. Guillermo Correia, médico jefe del Departamento de Urgencia Escolar de Clínica Alemana hace más de 25 años, realizaba su beca en cirugía infantil en el Hospital Roberto del Río, bajo la jefatura del Dr. Alfredo Gantz Mann. "El Dr. Gantz era también el subdirector médico de Clínica Alemana de Santiago (CAS) y al poco tiempo de estar trabajando juntos, me invitó a ayudarlo con los pacientes que operaba por beneficencia. Junto a él fui conociendo la clínica y me entusiasmé con lo que hacían y la mirada que tenían sobre la salud en Chile. Tengo la suerte de conocer la clínica de Vitacura casi desde sus orígenes", explica el Dr. Correia.

Se incorporó formalmente a la clínica cuatro años después, luego de una estadía de cirugía neonatal en el Hospital Saint Vicent de Paul de Francia. Cuando llegó a CAS se integró al que en ese entonces era el servicio de Urgencia Escolar, dependiente de la Urgencia General y liderado por el Dr. Luis Fuentes de la Sotta. "El año 1991 asumí la jefatura del servicio y ocho años más tarde nos convertimos en un departamento, lo que nos brindó mayor autonomía y recursos para ir desarrollando nuestros proyectos".

Pioneros

Al compartir su experiencia en Urgencia Escolar, un área a la que le ha dedicado prácticamente toda su vida laboral, queda de manifiesto que es algo que le encanta y que si bien está satisfecho con lo alcanzado, todavía siente que hay muchos desafíos por afrontar.

En estos 25 años, el departamento se ha desarrollado de manera muy importante, ampliando sus ámbitos de acción en distintos frentes, pero siempre con un objetivo claro: la prevención de los accidentes escolares, en la cual los recintos educacionales juegan un rol clave. "Hemos



Dr. Guillermo Correia

realizado pasos en los colegios, capacitando a las enfermeras y auxiliares de enfermería a lo largo de todo este tiempo, los que han sido hitos importantes en la prevención. En el caso de proyectos/instalaciones nuevas, les ofrecemos visitarlos y ver los puntos de riesgo para lesiones de los niños. En muchos colegios hemos hecho esta asesoría. Hicimos también una campaña con gran exposición mediática sobre el consumo de alcohol “Si tomas no manejes”, que también tuvo un impacto importante en los colegios. Fue tal la resonancia que tuvo no sólo en los adolescentes sino en toda la comunidad, que estuvimos más de 5 años con la campaña en curso”.

Otra labor de gran valor para el Dr. Correia es la reanimación cardiopulmonar básica, que “para mi gusto debiera ser hoy parte de la enseñanza de los colegios. La importancia de tener el conocimiento de reanimar puede marcar la diferencia entre la vida y la muerte”.

Clínica Alemana no solo cuenta con la primera urgencia escolar a nivel nacional. También han sido pioneros en muchos otros aspectos: “Las primeras series de traumatismos esplénicos manejados conservadoramente sin cirugía en niños en Chile las hicimos en la Urgencia Escolar. Tenemos más de 70 lesiones tratadas conservadoramente sin esplenectomía que era de regla desde muchos años, pero hoy sabemos la importancia del baso en el manejo de las infecciones en particular en los niños lo que nos llevó a este manejo conservador. Después aparecieron los radiólogos intervencionistas que lograron disminuir muchas más de estas cirugías, porque logran embolizar los vasos. Nos hemos ido especializando cada vez más en el manejo del trauma y sofisticando nuestra forma de hacer las cosas, lo que nos permite entregar la mejor atención a nuestros pacientes, lo que, obviamente, nos produce mucha satisfacción”, explica.

Agrega que también fueron los primeros que con registro clínico electrónico en CAS. “Partimos con una ficha que desarrollamos internamente nosotros y que ha funcionado espectacularmente desde el año 2002. Hoy tenemos más de un millón de registros clínicos parametrizados. Constituimos desde ese punto de vista **el primer registro nacional de trauma pediátrico**. Sabemos exactamente cuántas fracturas de antebrazo hemos tratado, cuántas fracturas supracondileas, cuántos traumatismos abdominales. Esos datos están, los podemos sacar cuando queramos y hablar con cifras que nadie más tiene. Podemos saber qué pasa con el ski, qué pasa con el rugby, con el fútbol, con el básquet. Todas esas cosas nos permiten tener una base muy sólida para hablar de trauma en niños en este sector de Santiago”.

Sin duda, en los años que lleva como jefe de departamento, el escenario ha ido cambiando. Otras clínicas han ido incorporado convenios escolares, algunas con fuertes campañas publicitarias y de beneficios para sus usuarios, “por lo que mantener el liderazgo como el convenio con mayor número de afiliados requiere un trabajo permanente. No podemos descuidarnos ni un sólo minuto. Estamos siempre tratando de buscar nuevas oportunidades que nos permitan mantener nuestra posición de liderazgo como servicio”.

Factores diferenciadores

A pesar de una competencia cada vez más agresiva, el Departamento de Urgencia Escolar de CAS sigue con una mínima rotación de personal. “Frente a todas las urgencias que salieron hemos tenido una gran estabilidad de nuestros médicos, enfermeras y personal auxiliar. Hoy los viejos estamos atendiendo ya no sólo a los hijos de algunos de nuestros pacientes, sino que tam-

bién a algunos de sus nietos. Y eso es por la estabilidad que hemos logrado en el tiempo. Creo que ésa es una de las cosas que hace fuerte al servicio. Incluso al abrir la Urgencia Escolar en Clínica Alemana La Dehesa, es el mismo equipo que rota, entonces las personas que vienen ven siempre las mismas caras. Esto sin duda es un elemento de confianza y respaldo”.

Por otra parte, destaca, “hemos tenido la libertad, desde el punto de vista de la dirección general de la clínica, de que “no nos han apurado en las edades para los retiros. Tenemos médicos que están muy vigentes, que son la cara de este servicio y que partieron prácticamente desde sus orígenes. Alfredo Cifuentes, Hernán Bruna, son médicos que estaban el 74 y que ahora están terminando sus carreras. Esa es otra de las cosas que genera mucha cohesión entre el grupo médico y en el cariño que se siente por este trabajo, que es vital para poder entregar la mejor atención a nuestros pacientes”, precisa.

Otro factor diferenciador que destaca el Dr. Correia es la calidad de la atención. “Nuestros médicos son especialistas y subespecialistas. Desde el punto de vista de la organización interna hemos ido formando equipos: rodilla, tobillo, mano, que han constituido polos de desarrollo y que le dan más peso al departamento. La clínica nos ha apoyado en la formación de médicos, traumatólogos y este año iniciaremos la formación de cirujanos infantiles los que harán el recambio generacional que es algo sumamente importante para el futuro del departamento, al formarse con la impronta de nuestro trabajo”.

Junto a la estabilidad y calidad del grupo médico, las instalaciones también juegan un rol importante. “Disponer de estacionamiento e infraestructura propia es una de las cosas que la gente aprecia mucho. No llegas a una urgencia global con adultos tosiendo, con enfermos pasando en camillas, sino que es un lugar donde solo hay niños. Y esa es una cosa por la que luchamos mucho. Cuando nos separamos de la urgencia de adultos y nos crearon como departamento, generamos un servicio propio. Eso también es un valor diferenciador. Nos permite entregar mayor contención a nuestros pacientes. Por dentro está todo conectado, por supuesto, pero cuando un niño llega a atenderse, no ve esa sala de espera común, enorme, sino que tiene un espacio cálido, bien cuidado, en el que inmediatamente se siente más tranquilo”.

Por último pero no por eso menos importante, un elemento que caracteriza al equipo es que se trata de médicos, enfermeras, auxiliares y secretarías a los que les gustan los niños. “Uno puede tener personas maravillosas, profesionales expertos, pero eso no sirve de mucho si es que no tienen *feeling* con los niños. Nuestro personal lleva mucho tiempo, se les capacita permanentemente y se les instruye mucho en la importancia de trabajar con niños. Y cuando seleccionamos personas buscamos siempre eso, que les guste y que sepan manejar niños, lo que requiere una aproximación totalmente distinta a la del adulto. Y eso también es un factor diferenciador”, precisa.

Lo que viene

Entre los proyectos que tienen considerados en el corto plazo, el Dr. Correia explica que están desarrollando una app para teléfonos inteligentes que integre como contenidos la RCP y las patologías más frecuentes bajo el logo de la Urgencia Escolar de CAS. “La idea es que si uno tiene una picadura de insectos, una fractura, una herida que está sangrando, lo que sea, puedas consultar ahí antes de llegar a la urgencia. Esto es algo que espero podamos llevar a la práctica durante 2016. Es un tema que va a constituir un factor diferenciador. Es como un curso de primeros auxilios pero que va a estar disponible en el teléfono, con el acceso y la posibilidad de llamar y pedir apoyo”.

También en 2016 incorporaremos el curso *Think First* (Piensa Primero) el que, explica, ha impactado mucho a nivel mundial en los colegios porque es muy didáctico. “La idea es instalar en los niños el hábito de que antes de hacer algo, cualquier cosa, piensen en qué es lo que les podría pasar. Por ejemplo, si vas a tirarte un piquero desde una altura importante y sin tener noción de la profundidad de una piscina, pienses que hay una posibilidad de que quedes parapléjico. No es fatalismo, para nada. Lo que busca es que los niños y los adolescentes sepan diferenciar los riesgos, que piensen en todos los escenarios posibles antes de tomar una decisión. Si haces parapente qué te puede pasar, si vas a hacer escalada de muro qué te puede pasar”.

Al referirse a lo más gratificante de su experiencia en CAS, destaca el “poder trabajar en una institución como ésta que tiene un fuerte foco en el desarrollo

permanente. Si logras fundamentar bien un requerimiento o una determinada idea, puedes estar seguro que en CAS te darán todo el apoyo, tanto en recursos humanos como técnicos, para poder llevarlo a cabo. Y eso hace muy gratificante el estar en este departamento en Clínica Alemana. Siempre he dicho que pese a la explosión de convenios escolares en otras partes, la mayoría de nosotros nos hemos quedado acá por la institución, por lo que representa Clínica Alemana. Es este soporte el que te permite sacar adelante a chiquillos con traumatismos severos: un porcentaje no bajo

de los niños que llegan son lesiones graves. Un ejemplo que gráfica esto claramente: este año recibimos una chiquitita que se cayó en la nieve con estallido hepático y renal. La bajó nuestro helicóptero y fue reanimada en forma espectacular por la pediatra de rescate. Llegó a la urgencia con todos los recursos disponibles y al cabo de un mes estaba caminando de vuelta a su casa. Esas con las cosas que al final del día hacen que valgan la pena todos los esfuerzos y los sacrificios de este trabajo”, puntualiza.

En cifras

Más de 70 personas integran el equipo de Urgencia Escolar de Clínica Alemana: 34 médicos en rotación a lo largo del día, 4 enfermeras más una enfermera jefe, auxiliares y secretarias.

La cantidad de atenciones diarias en las épocas peak son alrededor de 300 en Vitacura y de 90 en La Dehesa. “Partimos nuestra organización con 1.5 consultas por convenio suscrito y en estos momentos estamos en 1.1. Pese a tener más convenios, hemos bajado el número de consultas en el año de quien toma el convenio. Esencialmente creo que esto ha sido por la labor educativa en los colegios, la labor educativa que hacemos en cada una de las atenciones, una gestión que incluye el triage, pautas de tratamiento claras para cada patología y la introducción de la identificación”, explica el Dr. Correia.

En esto también ha jugado un rol importante la modernización de los tratamientos. “El yeso plástico, que es mucho más duro, las órtesis de tobillo, de muñeca, de mano, han permitido un tratamiento mucho más expedito y con muchas menos consultas sobre consultas por quebraduras de yeso, hemos ido bajando eso lo cual es bueno porque nos alivia un poco. En algún momento llegamos a tener 100 mil consultas anuales y en estos momentos estamos en alrededor de 90 mil consultas anuales en Vitacura y La Dehesa”, puntualiza.

Respuesta Quiz

Se observa una imagen refríente, con múltiples nódulos que conforman una imagen en “racimo”, de mayor ecogenicidad que el abdomen fetal. Se trata de un feto con gastrosquisis. La masa observada es probablemente intestino delgado.

En la gastrosquisis, el feto tiene un defecto de la pared abdominal anterior, por donde se exteriorizan las vísceras. El daño de los órganos es variable, siendo en algunos casos de extrema complejidad por el riesgo de conducir a un intestino corto. No requiere de tratamientos prenatales, pero su correcto diagnóstico permitirá la derivación a un centro donde el niño pueda ser tratado quirúrgicamente. Hoy, con la tecnología disponible, no se debiera omitir el diagnóstico de gastrosquisis.



Normas Editoriales

CONTACTO CIENTIFICO

I. PREPARACION DE UN ARTICULO

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

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

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

Página del título

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

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

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

agencia financiante, a quiénes).

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

Resumen o Abstract

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

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

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

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

Texto

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Agradecimientos

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

Referencias

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

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

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

--Ejemplos.

Revistas (Impresas)

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

Revistas (Online)

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

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

Accessed June 1, 2004.

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

Capítulos

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

Libros

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

Web

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

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

Tablas

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

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

--No enviar tablas como imágenes.

Figuras

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

figura, permisos y cita apropiada.

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

--Para microfotografías, especificar tinción y magnificación original.

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

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

Permisos

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

II. Secciones y Contenidos

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

III. Revision y Aceptación

Envío de revisiones

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

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

Aceptación

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

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

IV. Monografías

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

V. Conflictos de Interés

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



