

Contacto Científico

Revista @electrónica científica
y académica de Clínica Alemana



Vol 2 / N° 1 / abril 2012



Editor en Jefe

Dr. Roque Sáenz

Editores Asociados

Dr. Pablo Lavados

Dr. Claudio Silva

Dr. Andrés Maturana

Comité Editorial

Dr. Iván Caviedes

Dr. Stefan Danilla

Marta Naranjo

Dr. Alex Navarro

Dra. Verónica Olavarría

Cecilia Pacheco

Dra. Gabriela Repetto

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 opiniones.

Contacto

Claudia Carranza / Periodista: ccarranza@alemana.cl

Contenidos de esta edición

Secciones

- 04 Editorial: Un año en perspectiva**
Dr. Roque Sáenz
- 06 Cáncer Pulmonar: Detección precoz en población de alto Riesgo**
Dra. Vivianne Agar / Dr. Hernán Cabello
- 10 Envejecimiento y Dependencia: ¿Quién cuidará de nosotros?**
Dr. Eric Blake
- 20 Cáncer de páncreas y diabetes, una mirada actual**
Dr. Claudio Mizón
- 25 Protocolo para la Profilaxis de Enfermedad Tromboembólica en Pacientes Adultos Hospitalizados**
Dr. Carlos Stierling / Dr. Carlos Montalván
Dr. Víctor Bianchi / Dr. Claudio Carranza
- 32 ¿Cómo leer un estudio de asociación en el genoma completo (GWAS)?**
Dra. M. Gabriela Repetto Lisboa
- 36 The French Connection... Las redes sociales en la práctica iMédica 2.0**
Dr. Franco Orellana
- 38 Constipación: ¿Qué aportar a su paciente?**
Dra. María Laura Rodríguez
- 39 Dra. Alejandra Marcotti Suárez: Una ejemplar labor en el campo de la Infectología**
- 40 Quiz**
Dr. Ricardo Stevenson / Dr. Diego Ossandón
- 41 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

Un año en perspectiva

Dr. Roque Sáenz
Editor Jefe

Contacto Científico ha sido, a nuestro autocomplaciente parecer, una iniciativa exitosa. Ha cumplido con los objetivos planteados al nacer. Al año, los niños balbucean, sonríen, y dan pasos... creo que vamos más adelantados que eso.

Hace unos días, el Comité Editorial, el diseñador gráfico y la gestora editorial, hemos hecho un balance del trabajo realizado preguntándonos, al igual que los postulados educacionales de Peddleton, **qué hemos hecho bien**, para seguir por ese camino y potenciarlo. Posteriormente la segunda pregunta, **qué podemos mejorar**, nos pone en frente de las tareas futuras.

Hemos logrado poner en pie esta revista, que tiene enorme proyección, como medio de comunicación entre los diferentes actores de nuestra institución. Es un medio de comunicación académico, llamado a crecer en aportes y calidad.

No nos da ningún prurito el decir que hemos tomado como modelo la revista "Mayo Clinic Proceedings", de un éxito tal que ha debido abrirse a una revista de difusión global en Elsevier, al conocer que el 60-70% de los artículos eran externos a la institución. Los profesionales

deseaban publicar en esta revista por su prestigio, índice de citación e índice de impacto creciente.

Hemos entregado oportunamente (lo que no es fácil), los **4 números** programados para marzo- abril, mayo-junio, julio-agosto, septiembre-octubre, además de la **edición especial "Cirugía Bariátrica Hoy"**, con la impronta de los Editores Asociados para el efecto, los doctores Carolina Gonzalez y Jorge León, la cual ha recibido una crítica favorable, en la forma y contenidos.

Hemos programado para el año 2012, igualmente 4 números en los mismos períodos, más una nueva Edición Especial, este año dedicada a **"Imágenes en Medicina"**, a cargo de los Editores Asociados doctores Enrique Bosch y Claudio Silva, que estamos seguros, será de gran calidad y tendrá gran demanda de nuestros lectores.

Nos hemos cuidado especialmente de los criterios de evaluación y de uniformar criterios de revisión de artículos de acuerdo a las Normas Editoriales. No cabe duda que sería ideal, el contar con un pool de artículos "Stand By", lo cual está por el momento lejos de la realidad.

Nuestra misión está entonces en incentivar a publicar a todos los estamentos.

Estamos evaluando a nuestros lectores, al conocer las entradas" computacionales a la revista, tanto en número, como en su origen, de esta forma conocemos mejor a nuestros "blancos".

Como es de conocimiento público, hemos decidido realizar esta revista en formato electrónico, con la idea de ahorrar recursos y evitar gasto de papel (árboles al final del día). Siguiendo en esa línea, hemos suprimido la edición del anuncio de los contenidos de la revista en un inserto impreso, para estimular al lector a buscar la edición completa "on line". Hemos ideado el envío vía mail a toda nuestra base de datos, en un formato amigable "hojeable". Quienes no la reciben o no están en la base de datos y desean recibirla, debieran contactarnos. Enviaremos la revista a otros destinatarios de interés como Bibliotecas, Facultades de Medicina e instituciones hermanas.

Por otro lado, nos hemos abierto en Google y somos citables y disponibles para todo lector.

Por el momento, nuestra ilusión de crecer a 9 números anuales, más la edición especial monográfica que coincide con el término del año académico, requiere de una masa crítica de artículos, con la que aún no contamos.

Incorporaremos en nuevas ediciones, perfiles de nuestros profesionales, casos clínicos, cartas al editor, aportes de invitados a cursos, de profesionales de la red de Clínicas Alemanas, protocolos, revisiones sistemáticas de la Cochrane, entre otros.

Se planifica el servir de Portal de entrada a interacciones y agregar Links a videos cortos, educativos o de difusión. Se ha considerado de interés además el planificar la figura del Sub- Editor, quien haría el reemplazo al término del período de dos años, considerado para el Editor en Jefe.

Gracias a todos por su colaboración y compromiso...esperamos tener una participación más activa durante el próximo año...para agradecer a más personas aún.

Campaññas y Revisión

Cáncer Pulmonar: Detección precoz en población de alto Riesgo

Dra. Vivianne Agar
Dr. Hernán Cabello
Servicio de Enfermedades Respiratorias
Departamento de Medicina Interna
Clínica Alemana de Santiago
Facultad de Medicina Clínica Alemana- Universidad del Desarrollo

Resumen

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte en los países industrializados, ocupando el segundo lugar por detrás de las enfermedades cardiovasculares. En Chile, la tasa de mortalidad de cáncer pulmonar es de 13.8 por 100.000 habitantes, cifras que varían según sexo y segmento etáreo que se analice. Actualmente, es la tercera causa de muerte por cáncer en hombres y entre la cuarta y quinta en mujeres. El tabaco es el principal factor de riesgo, responsable del 85 a 90 % de los casos.

La prevalencia del tabaquismo en Chile supera al 40 % de la población general. El 20 % de los grandes fumadores, desarrollará cáncer pulmonar en algún momento de su vida. En los últimos 30 años, se han realizado varios estudios de detección precoz de cáncer pulmonar, no logrando el objetivo deseado: disminución de la mortalidad. Sin embargo, después de este largo recorrido, en junio de 2011 aparece el primer reporte del programa de "screening" de cáncer de pulmón que demostró una reducción de un 20% de la mortalidad en el grupo seguido con Tomografía Computada (TC) de tórax comparado al grupo control, seguido con radiografía de tórax. En esta misma línea, avalados por la literatura médica, queremos como institución reemplazar el tradicional **Mes del Pulmón**, por un programa permanente de detección precoz de cáncer pulmonar, dirigido a pacientes entre 50 a 80 años, fumadores activos de más de 20 paquetes año, o ex fumadores de la misma cantidad con menos de 15 años de suspensión del tabaco, asintomáticos en lo respiratorio, o ausencia de cambios en síntomas respiratorios en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) ya conocida. De esta forma, queremos dar a conocer y difundir este nuevo programa, que se pondrá en marcha en los próximos meses en nuestra institución.

Introducción

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte en los países industrializados, ocupando el segundo lugar por detrás de las enfermedades cardiovasculares. En Estados Unidos, en el año 2007 se diagnosticaron 203.536 cánceres de pulmón y fallecieron 158.683 personas por esta causa ⁽¹⁾. En nuestro país, las cifras del Ministerio de Salud (MINSAL) reportaron el 2004, 2.222 muertes por cáncer pulmonar, lo que constituye una tasa de mortalidad de 13.8 por 100.000 habitantes, correspondiendo al 2.6 % de las causas generales de muerte. Estas cifras varían según el sexo y segmento etáreo que se analice, siendo la tasa de mortalidad más alta, entre los 65 y 79 años. En Chile, la mortalidad por cáncer pulmonar va en aumento, siendo actualmente la tercera causa de los cánceres en hombres, y entre la cuarta y quinta en mujeres ⁽²⁾.

El tabaco es el principal factor de riesgo, causante del 85 a 90% de todos los casos, existiendo además una clara relación entre la exposición al tabaco (cantidad y tiempo de consumo) y el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. El 10 a 15% restante son causas ocupacionales (contacto con asbesto, arsénico, níquel, entre otros.), radón y un mínimo porcentaje atribuible a la polución atmosférica ⁽⁴⁾.

En Chile, la prevalencia del tabaquismo es superior al 40% en la población general, lo que constituye un problema de salud relevante para nuestro país ⁽³⁾. El 20% de los grandes fumadores, desarrollará cáncer pulmonar en algún momento de su vida ⁽¹⁾.

El beneficio de desarrollar programas de detección precoz del cáncer pulmonar en la población fumadora, asintomática, con factores de riesgo, se ve apoyado en la alta prevalencia de la enfermedad, la pobre esperanza de vida de los pacientes que presentan un estadio avanzado al momento del diagnóstico y la ausencia de signos clínicos en estadios iniciales.

¿Qué debemos saber hoy de “screening” (pesquisa precoz) en cáncer pulmonar?

Los estudios de “screening” de cáncer pulmonar, ya han completado más de 30 años. En la década del 70, el National Cancer Institute (NCI), promovió tres importantes estudios clínicos dirigidos a la detección precoz del cáncer de pulmón empleando radiografía de tórax y citología de esputo. Estos proyectos se desarrollaron en el Hospital John Hopkins, la Clínica Mayo y el Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering. No obstante, en ninguno de los tres estudios se observó una disminución de la mortalidad por cáncer de pulmón.

Más tarde se introdujo la tomografía computarizada (TC) de tórax, como herramienta de screening. El estudio ELCAP (Early Lung Cancer Action Project) concluyó que en individuos con alto riesgo de padecer un cáncer de pulmón, una TC de baja dosis obtuvo un mayor número de casos con diagnóstico precoz de cáncer pulmonar (50% a 85% en estadio I), sin embargo no se evaluó mortalidad (5).

Se han realizado muchos estudios, para lograr el objetivo esperado: disminución de mortalidad. Sin embargo, éstos presentan limitaciones metodológicas. En su mayoría no tienen un período de seguimiento adecuado, que permita conocer la verdadera efectividad del “screening” de cáncer de pulmón. También se utilizaron criterios variables para seleccionar a la población de riesgo (rango de edad, hábito tabáquico, etc.). Tampoco hubo protocolos establecidos acerca de cómo manejar los nódulos sospechosos y no se valoraron las repercusiones sobre la seguridad de los pacientes, de los sucesivos “screening” con TC helicoidal (sometiéndolos quizás a un exceso de radiación innecesaria).

Después de un largo recorrido, en junio de 2011 aparece el reporte del primer programa de “screening” en cáncer pulmonar que demostró una reducción de la mortalidad. El NLTS (The National Lung Screening Trial Research Team), estudió 53.454 personas con alto riesgo de cáncer pulmonar, dividiéndolos en forma aleatoria en 2 grupos, que fueron sometidos a seguimiento anual por 3 años. Una rama de 26.722 pacientes, seguidos con TC de tórax de baja dosis (LDCT), y la otra rama, de 26.732 pacientes, seguidos con radiografía de tórax. En el primer análisis interino se finalizó el estudio prematuramente, dado que se demostró que el grupo seguido con TC de tórax tuvo una disminución de mortalidad del 20% en relación al grupo control (IC 95%, 6,8 a 26,7; $p = 0,004$). (6)

Un segundo estudio en marcha es el estudio NELSON, que fue iniciado en 2003 en Holanda y Bélgica. En este trabajo, el objetivo es comparar la tasa de mortalidad en población de riesgo al ser sometida a un programa de screening en el que hay un brazo al que se le realiza LDCT y un brazo control, que no recibe ningún tipo de “screening”.

Los participantes fueron reclutados hasta 2005 por medio de un cuestionario médico. Se incluyeron un total de 19.000 pacientes (15.000 voluntarios de alto riesgo: fumadores habituales o ex-fumadores, entre 50 y 75 años y 4.000 participantes reclutados de un estudio danés), aunque se siguen reclutando pacientes y se espera poder alcanzar entre 17.300 y 27.900 pacientes, para poder observar reducción de la mortalidad (10 años después del reclutamiento). Este estudio es el único que incluye un grupo control, sin ningún tipo de “screening”. (7)

¿Cuál es nuestra propuesta en Clínica Alemana de Santiago (CAS)?

A la luz de la evidencia actual, no podemos estar ajenos a esta realidad, inmersos en una población de elevado consumo de tabaco y por tanto expuesta al riesgo que conlleva el fumar. Con ese objetivo en mente, se ha decidido como institución, crear un Programa de Detección Precoz de Cáncer Pulmonar y con ello liderar en este tema, educando, guiando y acompañando a nuestra población fumadora de mayor riesgo, en un estudio pionero en nuestro país y Latinoamérica. Del mismo modo, queremos crear conexiones con programas relacionados existentes, como el Programa Anti-tabaco, para poder intervenir en forma global en nuestros pacientes.

Los primeros intentos de pesquisa precoz de cáncer pulmonar en CAS, fueron realizados en los últimos 5 años dentro del Programa “**Mes del Pulmón**”, esfuerzo conjunto de los servicios de Enfermedades Respiratorias y Medicina Preventiva. Mediante dicho programa, se realizaron TC de tórax en 400 personas fumadoras asintomáticas. Se diagnosticaron 5 casos de cáncer de pulmón, que de no haber sido detectados por este programa, hubiesen sido pesquisados en etapas más avanzadas, meses o años más tarde.

En esta misma línea, avalados por la literatura y nuestra experiencia, entre 2007 y 2011, los Servicios de Enfermedades Respiratorias, Medicina Preventiva y el Departamento de Radiología de Clínica Alemana de

Santiago, han decidido reemplazar el Mes de Pulmón, por un programa permanente de Detección Precoz de Cáncer Pulmonar, dirigido a fumadores de alto riesgo, que cumplan con los siguientes criterios: pacientes entre 50 a 80 años de edad, fumadores activos de más de 20 paquetes/año, o ex fumadores de la misma cantidad, con menos de 15 años de haber suspendido el tabaco, asintomáticos en lo respiratorio, o ausencia de cambios en síntomas respiratorios en pacientes con EPOC ya conocido. Se excluirán los pacientes con antecedentes de cáncer pulmonar conocido y pacientes con hemoptisis.

Los pacientes serán estudiados con TC helicoidal sin uso de contraste. Se realizará un seguimiento anual, donde se ejecutará un estudio de baja dosis (LDCT), para evaluación de nódulos con técnica de volumetría. Se confeccionaron algoritmos de trabajo para el manejo de los nódulos pulmonares, según sus características, y se discute en un

Tabla N°1

Fumadores de alto riesgo de Cáncer de Pulmón

Criterios de inclusión al programa

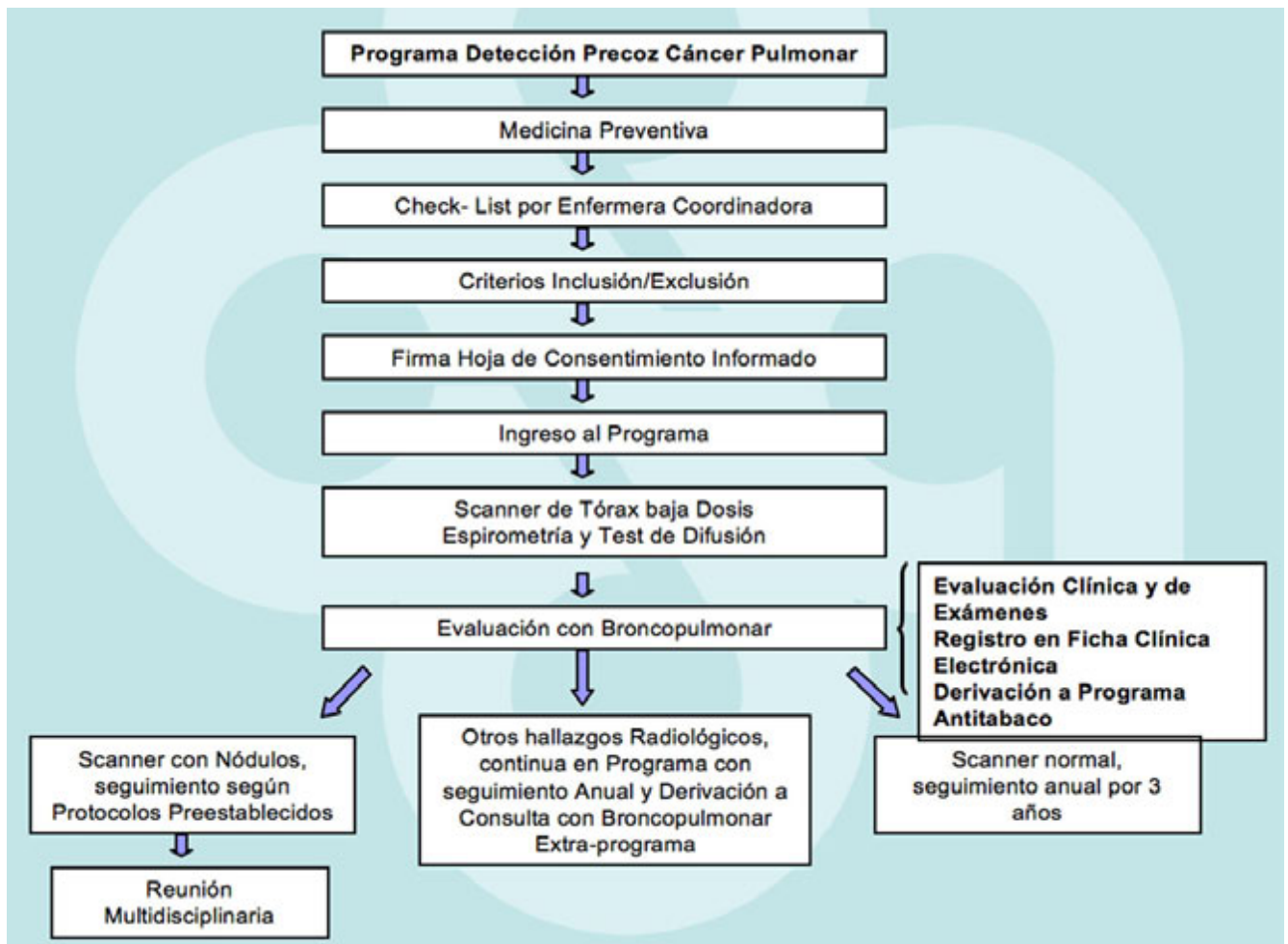
- 50 a 80 años
- Fumadores activos de más de 20 paquetes/ año
- Ex-fumadores: de más de 20 paquetes/ año: menos de 15 años de suspensión del tabaco
- Asintomáticos respiratorios
- Sin cambios respiratorios en pacientes con EPOC

Formula de paquetes año: cig/ día por años de tabaco / 20.

equipo especializado multidisciplinario, la conducta o seguimiento posterior en cada caso.

El beneficio del programa, en una población bien seleccionada, supera los riesgos atribuibles a un programa de screening de esta categoría.

Fig. 1. Flujograma con el que se dará inicio a programa CAS



Referencias

1. Ravenel J. G., Costello P., Silvestri GA. Screening for lung Cancer, AJR 2008; 190: 755 -761.
 2. Informe INE 2012, publicado 12/02/2012, La Tercera.
 3. Ministerio de Salud de Chile, Estadísticas vitales: www.minsal.cl.
 4. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2003. Atlanta: American Cancer Society, 2003
 5. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999; 354: 99-105.
 6. The National lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. N Engl J Med 365; 5: 395-409 (2011)
 7. Van Iersel C, de Koning H, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: Selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomized lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON), Int. J. Cancer: 120, 868-874 (2006).
-

Estado del Arte

Envejecimiento y Dependencia: ¿Quién cuidará de nosotros?

Dr. Eric Blake
Unidad de Geriatría
Departamento Medicina Interna
Clínica Alemana de Santiago
Facultad de Medicina Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo

Resumen

Es una realidad bien conocida, que en todo el mundo está aumentando la expectativa de vida al nacer. En nuestro país, también la de los adultos mayores, siendo el grupo de mayores de 80 años el que más crecerá en los próximos 40 años.

Por otra parte, la población joven disminuye proporcionalmente, esperándose que en los próximos 30 años, el segmento entre 40 y 44 años -representantes de potenciales cuidadores- se reduzca de cuatro por cada mayor de 80 años actual, a uno por cada octogenario. La pérdida de funcionalidad para la realización de las actividades de la vida cotidiana, tales como bañarse, vestirse, acudir al baño, alimentarse, manejar su dinero, cocinar o comprar lo necesario, entre otras, conduce a la temida dependencia, en que un tercero debe proporcionar "ayuda significativa" para su ejecución.

Si bien son muchas las patologías que pueden provocar pérdida progresiva de la funcionalidad, el propio envejecimiento, independiente de la morbilidad, es también responsable del cambio en la composición corporal, pérdida de masa muscular y progresiva reducción en la fuerza, potencia y resistencia muscular. Esa pérdida se acentúa con el sedentarismo.

Puede pasar un período más o menos largo de tiempo en que esa merma muscular no sea visible, pero llegará un momento en que se cruce el umbral del efecto sobre la funcionalidad, evidenciándose entonces la pérdida sufrida cuando comienza a provocar progresiva incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria y empieza a requerirse ayuda de terceros.

Es indispensable que nuestra sociedad tome conciencia de la imperiosa necesidad de tomar ahora medidas como el combate del sedentarismo, para postergar la dependencia tanto cuanto sea posible, ya que de lo contrario, en pocos

años más serán muchos los dependientes y muy pocos los cuidadores.

Antecedentes Demográficos

Ya es ampliamente sabido, que la esperanza de vida al nacer en todo el mundo ha aumentado significativamente en los últimos 50 años. Y también es universal, que ella es mayor en mujeres que en varones¹. En nuestro país, las causas más significativas para este progreso han sido la drástica caída en la mortalidad infantil y el control de las enfermedades infecciosas durante el siglo XX.

Menos conocido es, que también se ha incrementado la expectativa de vida de los adultos mayores. Esto es, que aquellos que superaron la mortalidad infantil y llegaron a los 60 años, si tenían en 1920 una esperanza de vida de 12 años, en 2002 tienen una esperanza de vida entre 20 y 30 años; y a los 80 años, de 10 años más, siendo siempre mayor en las mujeres que en los hombres².

Esto, que es un éxito de la sociedad moderna, puede convertirse en una pesadilla para los propios beneficiados si se encuentran viviendo esos últimos años en menesterosas condiciones físicas, mentales, funcionales ó sociales.

Los países desarrollados, especialmente los europeos -que han tenido la ventaja de desarrollarse antes de envejecer, a diferencia de Latinoamérica, que ha envejecido antes de desarrollarse- llevan la delantera en el diseño de modelos de protección social en favor de los adultos mayores. En vivienda, supuso la disponibilidad de hogares de ancianos, pero más modernamente, en España por ejemplo, el énfasis está puesto en que los adultos mayores continúen en sus propias residencias, recibiendo el apoyo sociosanitario necesario, directamente ó por medio de allegar recursos a la familia cuidadora, por medio de capacitación, subvenciones económicas y materiales y oferta de centros de día que

signifiquen un “respiro”, para el familiar, evitando así la grave sobrecarga del cuidador (“Burn Out”).²⁰

Demográficamente, sin embargo, el descenso de la natalidad, va provocando un cambio en la proporción entre jóvenes y viejos, despoblando las generaciones más jóvenes, envejeciendo a la sociedad en su conjunto y disminuyendo el recurso “cuidador”³.

Epidemiología de la Vejez

Si bien vejez y enfermedad no son lo mismo, sabemos que la incidencia de ciertas patologías es creciente con el avance de la edad. Por lo tanto, al aumentar la población anciana, aumentará también la carga de tales enfermedades en la sociedad ^{4,5}.

Lo propio de una sociedad desarrollada y envejecida, es la alta prevalencia de enfermedades crónicas, potencialmente invalidantes y constituyen sus principales causas de muerte ¹.

En nuestro país, la hipertensión arterial está presente en 3 de cada 4 adultos mayores, pero solo en 1 de cada 4 personas de la población general. Y la diabetes mellitus, se encuentra en más del 25% de los mayores y en menos del 10% de la población general ⁴.

Por su parte, los déficits sensoriales -auditivos y visuales- se encuentran en más del 90% de este grupo etario y solo en el 40% de la población general ⁵.

El deterioro cognitivo aumenta en forma muy significativa con la edad, estando presente en un 7% de los individuos entre 60 y 69 años, pero alcanzando al 21% de las personas de 80 años y más⁴ y hasta un 40% en los de 85 años y más ⁶.

Cuidando las arterias

En el medio médico, son bien conocidos los factores de riesgo cardiovascular, que incluyen las ya mencionadas hipertensión y diabetes como también la dislipidemia, la obesidad y hábitos como el tabaquismo y el sedentarismo ⁸.

Desgraciadamente cuando las enfermedades son asintomáticas, hay una proporción de la población que desconoce que las sufre o simplemente soslaya su tratamiento. A modo de ejemplo, entre aquellos que padecen hipertensión arterial, solo dos tercios lo saben; algo más de un tercio se trata y solo uno de cada seis enfermos se encuentra bien controlado ⁴. Por ello existen políticas de estado que nos llaman a “cuidar nuestras arterias”, adquiriendo hábitos de vida saludables y

detectando precozmente patologías crónicas asintomáticas en sus etapas iniciales ⁷.

La consecuencia de un mal control de los factores de riesgo señalados, conducirá a la obstrucción de arterias, lo que será fuente de infartos cardíacos y cerebrales, insuficiencia cardíaca y renal e insuficiencia arterial de las extremidades inferiores entre otros, las que además del costo humano y material que producen por sí mismas, conducirán a una progresiva discapacidad, deterioro de la funcionalidad y finalmente a la tan temida dependencia⁸.

Dependencia: La peor pesadilla

La condición más dramática en el envejecimiento es la dependencia, vía final común de múltiples determinantes, además de las señaladas de origen vascular, y entre las que se encuentran enfermedades neurológicas, osteoarticulares, respiratorias, mentales, entre otras, y que se instalan sobre una sarcopenia que si bien es fisiológica, frecuentemente está agravada por un hábito sedentario⁹.

La dependencia ha sido definida en 1998 por el Consejo de Ministros de la Unión Europea, como “un estado en el que las personas, debido a una pérdida de autonomía física, psíquica o intelectual, necesitan asistencia o ayuda significativa para manejarse en la vida diaria”⁶.

La importancia de esta definición, a diferencia de otras anteriores, es que incorpora la necesidad de asistencia significativa.

Las actividades de la vida diaria a las que se refiere la definición, se agrupan en dos categorías:

- Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD), que son aquellas más elementales de autocuidado: alimentación, aseo, vestuario, movilidad, continencia y uso del baño⁶.
- Actividades Intermedias de la Vida Diaria (AIVD), que son las que permiten a la persona adaptarse a su entorno y mantener una independencia en la comunidad: Uso del teléfono, administrar los propios medicamentos, manejar sus finanzas personales, transporte por la ciudad, comprar, cocinar, lavar su ropa, aseo de la casa ⁶.

En nuestro país, el año 2009 el SENAMA evacuó el Estudio Nacional de la Dependencia ⁶ en las Personas Mayores, el que indica que un 24% de ellas es dependiente, sufriendo de dependencia leve, un 7%; moderada, un 5% y severa, un 12% de la población adulta mayor, encontrándose éstos últimos

en estado de postración ⁶.

La prevalencia de dependencia es evidentemente mayor a mayor edad, alcanzando a un 10% de los adultos mayores entre 60 y 64 años, elevándose hasta un 65% entre los mayores de 85 años ⁶.

Cuidadores y Dependientes

El mismo estudio⁶ informa que el cuidador principal de las personas mayores con dependencia corresponde, en el 87% de los casos, a una mujer y en relación con el parentesco, son las hijas y las esposas quienes alcanzan al 64% de los cuidadores. Las nueras cuidadoras alcanzan al 13%. La calidad del cuidado, por ser familiar, es informal en el 93% de los casos y dos tercios de las cuidadoras no han tomado vacaciones en más de 5 años, cuidan a su familiar más de 12 horas, no comparten el cuidado, se sienten solas y sobrecargadas.

Entre los más dramáticos cambios que se observarán en los próximos años en relación con la composición de la población, se encuentra la proporción entre los mayores de 80 años y el grupo de personas entre 40 y 44 años, considerados "potenciales cuidadores" y que se interpreta como un índice ¹⁰.

El año 2010 existen 4 "potenciales cuidadores" (personas entre 40 y 44 años), por cada mayor de 80 años. En 30 años más, existirá sólo un "cuidador" por cada mayor de 80 años ¹⁰.

Además, siendo la mujer la principal cuidadora y encontrándose ésta en una creciente incorporación al mercado laboral, es de prever que se reducirá aún más su disponibilidad

en el futuro para el cuidado de un familiar dependiente. Ello da cuenta de la necesidad urgente de pensar y preparar hoy a los que tienen 50 años, para que a los 80 logren conservar su independencia hasta las postrimerías de su vida, considerando adicionalmente, que a esa edad tendrán todavía una esperanza de vida de 10 años más.

Envejecimiento Muscular y Pérdida de la Funcionalidad

Señalábamos que así como hay patologías que favorecen la pérdida funcional, también hay condiciones en el envejecimiento normal que la provocan ^{9,14}.

La composición corporal cambia en los adultos mayores: se reduce su masa ósea y muscular, se expande el volumen extracelular y se reduce la masa celular corporal en comparación con adultos más jóvenes. La atrofia del músculo esquelético, o "sarcopenia", es altamente prevalente en la población de edad avanzada, aumenta con la edad, es más frecuente en mujeres que en hombres, está fuertemente asociada con discapacidad, independientemente de la morbilidad y es una causa importante y potencialmente reversible de morbimortalidad. Los adultos mayores que están en mayor riesgo, son aquellos que sufren a la vez sarcopenia y obesidad ^{11,13}.

Asimismo, la resistencia al ejercicio medida como el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}), cae a lo largo de la vida tanto en hombres como en mujeres a un promedio de 1% por año, pero no linealmente y es probable que ello ocurra en forma más pronunciada en los adultos jóvenes sedentarios, haciéndose más lenta hacia el final de la vida ¹⁴ (Figura 1).

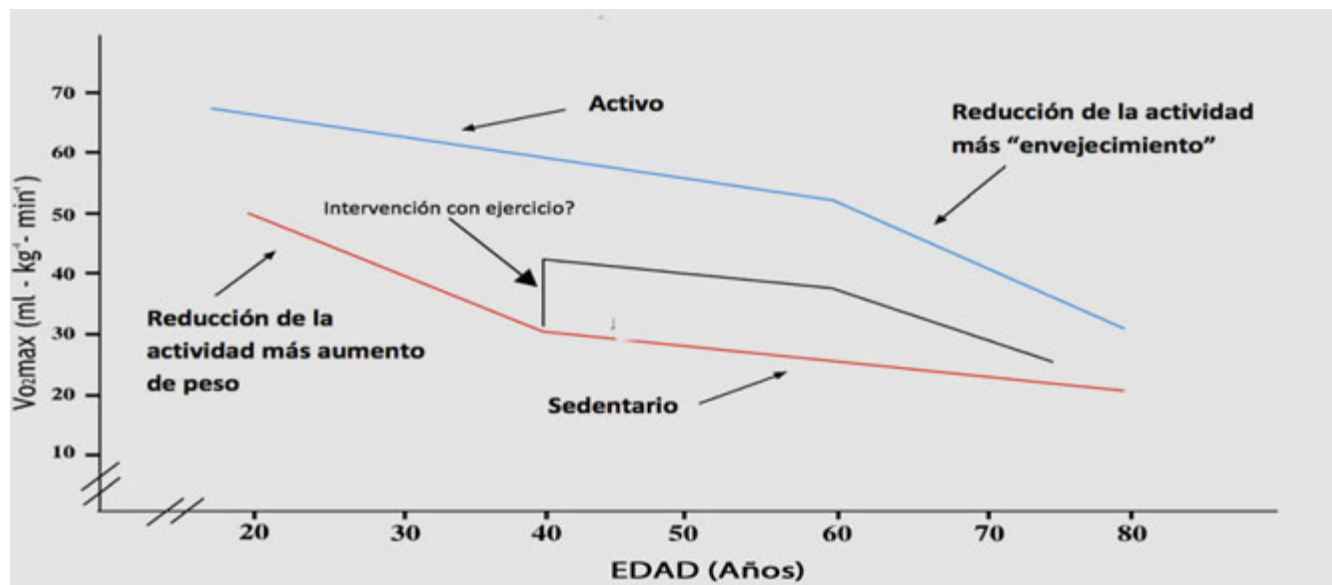


Figura 1. Buskirk ER, Hodgson JL, Fed Proc 1987; 46:1824

La Figura 1 esquematiza la caída del VO_2 máx en dos situaciones distintas y en diferentes períodos a lo largo de la vida: Un individuo activo (curva superior) y un individuo sedentario (curva inferior). El activo parte desde un nivel superior de VO_2 máx y su pendiente de caída es menor en tanto se mantiene activo, acentuándose al abandonar el ejercicio. Pese a ello, el haber realizado ejercicio a lo largo de la vida le ofrece una protección respecto de quien fue sedentario siempre, manteniéndolo sobre el umbral que le permite mantenerse funcionalmente activo ¹⁴.

El sedentario, desde el comienzo se sitúa en un nivel inferior de VO_2 máx y su pendiente de pérdida es más acentuada, suavizándose en la última mitad de su vida. Se plantea el beneficio de incorporar el ejercicio aún tardíamente ya que mejoraría el VO_2 máx respecto de quien permanece sedentario ¹⁴.

La fuerza muscular es la mejor medida de los cambios relacionados con la edad, que se producen en el músculo y se asocia con discapacidad física en actividades instrumentales

de la vida diaria y con deterioro funcional ¹². La masa muscular se reduce proporcionalmente con la fuerza ¹⁴.

Estudios transversales demuestran que después de alcanzarse el "peak" de máxima fuerza en torno a los 40 años, se produce una reducción en la fuerza del 30% al 40% a la edad de 80 años. Los estudios longitudinales sugieren que esa pérdida es aún mayor. Y en edades avanzadas, es también más rápida ¹⁴.

La potencia muscular que relaciona la fuerza producida en una unidad de tiempo, se reduce en mayor proporción que la sola fuerza y es un mejor predictor de la condición de funcionalidad ¹⁴.

Como se ha señalado, el impacto de mayor importancia en la reducción de fuerza y potencia muscular, radica en que predice el deterioro en la funcionalidad y aunque su relación no es lineal, existe un umbral a partir del cual cada unidad de pérdida de fuerza generará una pérdida funcional progresivamente mayor ¹⁴ (Figura 2).

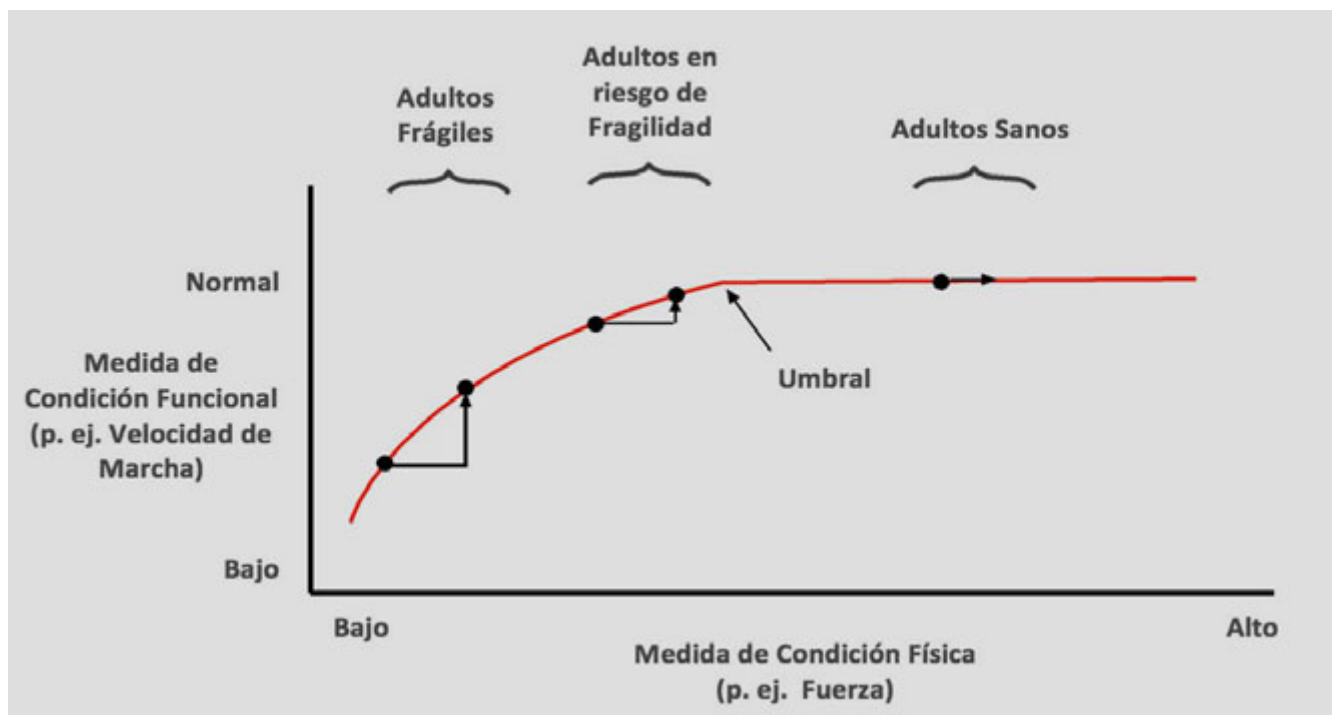


Figura 2. Buchner DM et al. Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. Age Ageing. 1996; 25:386

En la figura 2 se aprecia esquemáticamente la relación de alguna medición de condición física (p. ej. fuerza) en el eje de las abscisas y alguna medición de condición funcional (por ejemplo velocidad de marcha) en el eje de la

ordenadas, reflejando la tolerancia producida en la caída de la condición física, sin impacto en la funcionalidad, hasta un umbral en que el impacto resulta cada vez mayor¹⁴.

A Cuidar nuestros Músculos

El objetivo que se plantea entonces, es conservarse suficientemente acondicionado físicamente, como para mantenerse lejos del umbral.

Son innumerables las publicaciones que establecen el beneficio de diferentes tipos de ejercicios, sobre la funcionalidad en distintas condiciones y etapas de la vida ^{15,16,17,18,19}.

En un país como el nuestro, en que el sedentarismo de tiempo libre alcanza al 89% de la población⁴ resulta indispensable tomar conciencia como nación, de la necesidad de desarrollar actividad física, modulada para las diferentes edades, en la convicción de que así como debemos cuidar nuestras arterias, también debemos cuidar nuestros músculos, lo que nos permitirá comprimir la dependencia para cuando sea inminente el final de nuestras vidas y no durante muchos años antes. Porque a la vista de la transición demográfica descrita, ¿quién cuidará de nosotros si nos hacemos dependientes?

Referencias:

1. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. <http://apps.who.int/ghodata/?vid=710>
2. INE. Estadísticas de Género: Una Visión Demográfica. 2004.
3. INE. Fecundidad en Chile. Situación Reciente. 2006.
4. Ministerio de Salud; Pontificia Universidad Católica de Chile. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010.
5. Ministerio de Salud; Pontificia Universidad Católica de Chile. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2003.
6. Senama. Estudio Nacional de la Dependencia en las Personas Mayores. 2009
7. Ministerio de Salud. Protección de la Salud. Programa de Salud Cardiovascular. http://www.minsal.gob.cl/portal/url/page/minsalcl/g_protccion/g_cardiovascular/presentacion_programacardiovascular.html
8. O'Donnell C; Elosua R. Factores de Riesgo Cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. Rev Esp Cardiol. 2008; 61 (3):299-310
9. Schwartz R; Kohrt W. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. Ch 52: Frailty. 6th Ed. McGraw – Hills Company; 2009
10. INE. Proyecciones de Población – Chile hacia el 2050. Agosto 2005
11. Janssen I; Heymsfield S; Ross R et al. Low Relative Skeletal Muscle Mass (Sarcopenia) in Older Persons Is Associated with Functional Impairment and Physical Disability. J Am Geriatr Soc. 2002; 50:889–896
12. Noran N Hairi, Robert G. Cumming, Vasi Naganathan et al. Loss of Muscle Strength, Mass (Sarcopenia), and Quality (Specific Force) and Its Relationship with Functional Limitation and Physical Disability: The Concord Health and Ageing in Men Project . J Am Geriatr Soc. 2010; 58:2055–2062
13. Baumgartner RN. Body Composition in Healthy Aging; Annals of the New York Academy of Science. 2000; Volume 904, In Vivo Body Composition Studies pages 437–448
14. Schwartz R; Kohrt W. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. Ch 114: Exercise: Physiological and Functional Effects. 6th Ed. McGraw – Hills Company; 2009
15. De Vreede PL, Samson MM, Van Meeteren NL et al. Functional-Task Exercise Versus Resistance Strength Exercise to Improve Daily Function in Older Women: A Randomized, Controlled Trial. J Am Geriatr Soc. 2005; 53: 2–10
16. Hun Kyung Kim, Takao Suzuki, Kioko Saito et al. Effects of Exercise and Amino Acid Supplementation on Body Composition and Physical Function in Community-Dwelling Elderly Japanese Sarcopenic Women: A Randomized Controlled Trial J Am Geriatr Soc. 60, 2012: 16–23,
17. Wen-Chun Liao RN, Chi-Rong Li, Yi-Chin Lin RD et al. Healthy Behaviors and Onset of Functional Disability in Older Adults: Results of a National Longitudinal Study. J Am Geriatr Soc. 59:200–206
18. Visser M, Simonsick E, Colbert L, et al. Type and Intensity of Activity and Risk of Mobility Limitation: The Mediating Role of Muscle Parameters. J Am Geriatr Soc. 53: 2005: 762–770
19. Håkan Littbrand, L, Lillemor Lundin-Olsson PT, Yngve Gustafson MD, et al. The Effect of a High-Intensity Functional Exercise Program on Activities of Daily Living: A Randomized Controlled Trial in Residential Care Facilities. J Am Geriatr Soc. 57: 1741–1749
20. Antonio V. Sampere N., Faustino Cavas M. Ley de Dependencia. Estudio de la Ley 39/2006 de 14 de Diciembre, sobre Promoción de Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia. Ed. Aranzadi S.A. 2007

Estado del Arte

Cáncer de páncreas y diabetes, una mirada actual

Dr. Claudio Mizón
 Unidad Nutrición y Diabetes
 Departamento Medicina Interna
 Clínica Alemana de Santiago
 Facultad de Medicina, Clínica Alemana- Universidad Del Desarrollo
 cmizon@alemana.cl

Resumen

Existe asociación estadística entre la incidencia de cáncer de páncreas y diabetes, si bien aun no existen estudios que determinen causalidad. Se espera que 1 a 2% de los pacientes diabéticos mayores de 50 años presente cáncer de páncreas dentro de los 3 primeros años del diagnóstico.

En pacientes con más de 5 años de diabetes, el riesgo de cáncer de páncreas se reduce, sin embargo aun es 1,5 a 2 veces mayor que el riesgo de la población general. Los mecanismos etiopatogénicos que se proponen sugieren un aumento de la insulinoresistencia inducido por el tumor más que la destrucción del tejido pancreático.

El mayor riesgo de cáncer de páncreas en diabéticos recientemente diagnosticados, determinaría una mayor necesidad de descartar el cáncer de páncreas en este grupo de pacientes. Aún no hay recomendaciones por opinión de expertos al respecto, pero se discute el tamizaje clínico, bioquímico y radiológico en pacientes con < 3 años desde el diagnóstico de diabetes.

Las diferentes terapias para la diabetes plantean desafíos respecto del riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. Existen terapias para la diabetes que parecen aumentar el riesgo de cáncer de páncreas y el uso de metformina en cambio parece reducirlo. Se requieren más estudios para conocer el real efecto de las terapias para la diabetes sobre el riesgo de cáncer de páncreas. En los pacientes que ya padecen cáncer de páncreas en concomitancia con diabetes se ha sugerido un probable efecto positivo del uso de metformina sobre el pronóstico oncológico lo que no se ha confirmado aún.

Introducción

Existe una asociación entre la incidencia de cáncer de páncreas en pacientes con diabetes, que parece agrupar diferentes mecanismos etiológicos. Se espera que 1 a 2% de los pacientes mayores de 50 años diabéticos tipo 2 (DM2) recién diagnosticados, presentarán cáncer de páncreas dentro de los primeros 3 años del diagnóstico. En pacientes DM2 de más de 3 años de evolución, el riesgo de padecer cáncer de páncreas se reduce a una razón de riesgo cercana a 2. (RR). En pacientes diabéticos tipo 1, el riesgo de cáncer de páncreas aumenta con una latencia de 5 años ⁽¹⁾.

En la evolución de un paciente con cáncer de páncreas, un número significativo desarrolla diabetes. En un estudio clásico de casos y controles en 14 centros italianos, Gullo et al ⁽²⁾ muestran que el 22% de los pacientes con cáncer de páncreas presenta diabetes, de los cuales el 56% fueron diabetes de reciente comienzo, de menos de 2 años al momento del diagnóstico. En dicho estudio el criterio diagnóstico de glucosa de ayuno para diabetes, era el criterio antiguo de glicemia de ayuno ≥ 140 mg/DL.

Mecanismos etiopatogénicos que relacionan diabetes y cáncer de páncreas

Es materia de discusión, si el cáncer de páncreas precede o es consecuencia de la diabetes, en los pacientes en que estas patologías coexisten ⁽¹⁾. El mayor riesgo de presentar cáncer de páncreas que ocurre en los primeros dos años del comienzo de la diabetes, con estabilización en un riesgo menor pero más alto que la población general, a partir de los 5 años de diabetes, sugiere que en un número

importante de pacientes el cáncer de páncreas parece preceder a la diabetes. En otro grupo de pacientes, la diabetes puede ser un factor de riesgo de desarrollar cáncer de páncreas.

Se han propuesto mecanismos moleculares que relacionan el cáncer de páncreas y la diabetes. Especialmente el mayor efecto anti-apoptótico relacionado a la activación de receptores de IGF1 y mayor expresión de la proteína de membrana mitocondrial Bcl-xL⁽³⁾, estimulación de la proliferación por inducción de la expresión de EGF por glucosa⁽⁴⁾ y posible estimulación de la replicación pancreática ductal, a través de la activación del receptor de GLP1^(5,6). Otros autores destacan como mecanismo molecular la interacción de vías pro-inflamatorias y angiogénicas (PAI-1, VEGF) con vías que regulan sobrevida (MAPK) y proliferación celular (mTOR)⁽⁷⁾.

La relación entre diabetes recientemente diagnosticada y cáncer de páncreas puede estar asociada a destrucción del páncreas o resistencia a la insulina asociada al tumor⁽²⁾. En un estudio reciente, se pudo confirmar que dicha asociación no tiene relación con el tamaño del tumor, la etapificación, ni la localización del tumor en el cuerpo o cola, que son los sitios más ricos en células beta, lo que sugiere que la destrucción del parénquima pancreático no es el principal mecanismo etiopatogénico que explica la diabetes en estos pacientes.

En el mismo estudio, se ha descrito que cerca del 57% de los pacientes diabéticos con cáncer de páncreas de menos de dos años de evolución al diagnóstico de cáncer de páncreas, presentan resolución de su diabetes post pancreatomectomía. A pesar de perder función beta⁽⁸⁾. Esto no parece ser explicado por la baja de peso postoperatoria y el mecanismo más probable parece ser la resolución de la insulinoresistencia asociada al tumor, la que se ha atribuido a un péptido inhibidor de la célula beta presente en el sobrenadante de líneas celulares de cáncer de páncreas y también a otros factores inductores de insulinoresistencia^(7,9,10).

El riesgo de cáncer de páncreas en diabéticos parece estar relacionado con el valor de la hemoglobina glicosilada. Tener una hemoglobina glicosilada previo al diagnóstico de cáncer de páncreas de $\geq 6,5\%$ aumenta cerca de 2,62 veces el riesgo de presentar cáncer de páncreas, en comparación con una hemoglobina glicosilada pre diagnóstica $\leq 5,4\%$ ⁽¹¹⁾.

Enfoque diagnóstico

En un reciente estudio de casos y controles en que se realizó diagnóstico de diabetes mediante el antecedente de diagnóstico previo de diabetes, uso de drogas hipoglicemiantes o glicemia de ayuno y puntos de corte de glicemia de ayuno actualmente recomendados por la American Diabetes Association (ADA) de ≥ 126 mg/DL, se vio que cerca del 47% de los pacientes con cáncer de páncreas presentan diabetes al momento del diagnóstico y de ellos el 77% tiene menos de dos años de evolución⁽⁸⁾.

En el caso de sospecha clínica de cáncer de páncreas, en pacientes con ictericia obstructiva, dolor abdominal en faja, baja de peso no explicada, diarrea crónica, los mejores métodos diagnósticos para cáncer de páncreas son la Tomografía Axial Computada, con una sensibilidad del 91% y la endosonografía con una sensibilidad aún mayor que la tomografía^(12,13).

Por otro lado dada la mayor prevalencia descrita para cáncer de páncreas en diabéticos de > 50 años, de reciente comienzo con < 2 años de diabetes,⁽⁸⁾ surge la necesidad de buscar marcadores clínicos, bioquímicos o radiológicos que permitan hacer un tamizaje de los pacientes diabéticos recién diagnosticados, que no tengan sintomatología ni historia concordante con la sospecha de cáncer de páncreas, pero que se sabe presentan un riesgo estadístico aumentado de hasta 8 veces más que la población general, de presentar cáncer de páncreas.^(14,15)

Aparece como de interés, el poder escoger un subgrupo de pacientes diabéticos tipo 2 recientemente diagnosticados asintomáticos, en quienes utilizar métodos más sensibles para la detección de cáncer de páncreas.

a) Marcadores clínicos para tamizaje (8,14)

Tabla N° 1 Marcadores clínicos propuestos

- 1) Edad mayor de 50 años al diagnóstico de la diabetes
- 2) Diabetes descompensada al diagnóstico
- 3) Pacientes con baja de peso $> 4,5$ kg
- 4) Pacientes diabéticos fumadores
- 5) Pacientes delgados al diagnóstico
- 6) Pacientes con historia familiar de cáncer de páncreas
- 7) Pacientes con IMC > 30 en etapa pre-mórbida
- 8) Presencia de historia familiar de diabetes
- 9) Pacientes que presentan diabetes de larga data y brusco deterioro de su control metabólico.

Los marcadores clínicos de diabetes tipo 2 y los que determinan mayor riesgo de presentar diabetes asociada a cáncer de páncreas son muy similares, por lo que es difícil encontrar un criterio clínico que distinga claramente los pacientes con diabetes asociada al cáncer de páncreas, de los pacientes con diabetes tipo 2. Especialmente el antecedente familiar de diabetes tipo 2 parece no tener utilidad, pues es frecuente en pacientes con cáncer de páncreas asociado a diabetes.

b) Marcadores bioquímicos para tamizaje

El marcador más conocido, el CA 19-9, tiene una buena sensibilidad cercana al 90%, pero un muy bajo valor predictivo positivo cercano a 0,9%, por lo que no se usa para tamizaje en población asintomática ^(16,17). Sin embargo no existen estudios de tamizaje con CA 19-9 en población diabética recién diagnosticada.

c) Marcadores Radiológicos para tamizaje

Un reciente estudio de metanálisis, que comparó la sensibilidad al diagnóstico de diferentes métodos radiológicos, encontró que el mejor método diagnóstico es el TAC de abdomen con una sensibilidad del 91%, le sigue la resonancia de abdomen y luego la ecografía abdominal con una sensibilidad del 76% para diagnóstico de cáncer de páncreas ⁽¹²⁾. La mayoría de los autores están de acuerdo en que el enfrentamiento inicial de un paciente con sospecha de cáncer de páncreas es el TAC de abdomen.

Otro método diagnóstico, la endosonografía, con una sensibilidad cercana al 100%, habitualmente está reservada para confirmación diagnóstica y etapificación ^(12,13). Sin embargo la relativa alta sensibilidad de la ecografía abdominal en comparación con otros marcadores bioquímicos y clínicos lo hace un posible instrumento a utilizar para tamizaje, en pacientes con diabetes de < 3 años de evolución, que no tengan elementos de sospecha de cáncer de páncreas, pero que tienen un riesgo estadístico elevado de presentar cáncer de páncreas ^(12,18). Las limitaciones de este método están relacionadas al meteorismo abdominal, obesidad, calidad del equipamiento, considerando además que es un método operador dependiente.

Nos parece razonable hacer un tamizaje radiológico con ecografía abdominal a los pacientes mayores de 50 años, recientemente diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2

y con alguno de los otros marcadores clínicos. Es materia de discusión el valor de medir CA 19-9, dado su bajo valor predictivo positivo en población asintomática. Su valor predictivo positivo en población diabética de reciente diagnóstico no se ha estudiado. En caso de que el tamizaje aporte mayor sospecha de cáncer de páncreas se sugiere utilizar un método diagnóstico de mayor sensibilidad como TAC de Abdomen o endosonografía.

Enfoque terapéutico

El uso de insulina exógena parece estar asociado a aumento del riesgo de cáncer de páncreas, al igual que el uso de sulfonilureas, que son secretagogos ^(19,20). Algunos autores han señalado que existe mayor riesgo de cáncer de páncreas asociado al uso de agonistas de GLP1 o inhibidores de DPP4 ⁽⁵⁾. Una pregunta todavía no contestada es si el uso de insulinas que presentan mayor afinidad al receptor de insulina o receptor de IGF1, se asocia a mayor riesgo de cáncer de páncreas ⁽²¹⁾.

La metformina, es el único tratamiento para la diabetes que se ha asociado a mejor pronóstico del cáncer de páncreas. Aparentemente, la dosis que se asocia a este menor riesgo es de 500 mg/dl día de metformina o mayor ⁽²²⁾. Es posible que la asociación de metformina con las demás terapias farmacológicas hipoglicemiantes, permita conservar su efecto de reducción de riesgo de cáncer de páncreas ⁽¹⁹⁾.

El efecto de la metformina parece ser en parte antineoplásico, actuando como promotor de la apoptosis de la célula neoplásica ⁽²³⁾ e inhibiendo el crecimiento del tumor pancreático ⁽²⁴⁾. No existe información suficiente para saber si el uso de metformina mejora del pronóstico en pacientes diabéticos con cáncer de páncreas ⁽²⁵⁾. Deberá sopesarse la eventual utilidad del uso de metformina en pacientes con cáncer de páncreas con el riesgo de presentar escenarios clínicos de mayor riesgo de acidosis metabólica, como en el caso de falla renal con creatinina >1,5 mg/dl o complicaciones de quimioterapias y hospitalizaciones con estudios radiológicos que requieran contraste ^(26,27).

Conclusión

La asociación entre diabetes y cáncer de páncreas, nos plantea diferentes desafíos, tanto en el estudio de la etiopatogenia de la relación, como en el enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes diabéticos con

mayor riesgo de presentar cáncer de páncreas. Se discute la necesidad de realizar un tamizaje para cáncer de páncreas a los pacientes diabéticos recientemente diagnosticados.

También se plantean desafíos en el enfrentamiento terapéutico de pacientes diabéticos con cáncer de páncreas que todavía requieren de mayor estudio, como el eventual probable efecto deletéreo de algunas terapias para la diabetes sobre el riesgo de cáncer de páncreas y por otro lado el posible efecto protector del uso de metformina sobre el riesgo de padecer cáncer de páncreas que todavía se discuten. Faltan datos para poder conocer si las diferentes terapias para la diabetes, afectan el pronóstico oncológico de pacientes con cáncer de páncreas.

Referencias

- 1) Magruder JT, Elahi D, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? *Pancreas*. 2011 Apr; 40 (3):339-51.
- 2) Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM; Italian Pancreatic Cancer Study Group. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 1994 Jul 14; 331 (2):81-4.
- 3) Coppola D. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer. *Cancer Control*. 2000 Sep-Oct; 7 (5):421-7.
- 4) Han L, Ma Q, Li J, Liu H, Li W, Ma G, Xu Q, Zhou S, Wu E. High glucose promotes pancreatic cancer cell proliferation via the induction of EGF expression and transactivation of EGFR. *PLoS One*. 2011; 6 (11):e27074. E-pub 2011 Nov 8.
- 5) Butler PC, Dry S, Elashoff R. GLP-1-based therapy for diabetes: what you do not know can hurt you. *Diabetes Care*. 2010 Feb; 33 (2):453-5.
- 6) Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011 Jul; 141 (1):150-6.
- 7) Li D. Diabetes and pancreatic cancer. *Mol Carcinog*. 2012 Jan; 51 (1):64-74
- 8) Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2008 Apr; 134 (4):981-7.
- 9) Agustsson T, D'souza MA, Nowak G, et al. Mechanisms for skeletal muscle insulin resistance in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nutrition*. 2011 Jul-Aug; 27 (7-8):796-801.
- 10) Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology*. 2011; 11 (3):279-94.
- 11) Grote VA, Rohrmann S, Nieters A, et al. Diabetes mellitus, glycated haemoglobin and C-peptide levels in relation to pancreatic cancer risk: a study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Diabetologia*. 2011 Dec; 54 (12):3037-46. E-pub 2011 Sep 28.
- 12) Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr*. 2005 Jul-Aug; 29 (4):438-45.
- 13) Greer JB, Brand RE. Screening for pancreatic cancer: current evidence and future directions. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007 Dec; 3 (12):929-38
- 14) Chakraborty S, Baine MJ, Sasson AR, et al. Current status of molecular markers for early detection of sporadic pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Jan; 1815 (1):44-64.
- 15) Pannala R, Basu A, Petersen GM, et al. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol*. 2009 Jan; 10 (1):88-95.
- 16) Kim JE, Lee KT, Lee JK, et al. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Feb; 19 (2):182-6.
- 17) Chang CY, Huang SP, Chiu HM, et al. Low efficacy of serum levels of CA 19-9 in prediction of malignant diseases in asymptomatic population in Taiwan. *Hepatogastroenterology*. 2006 Jan-Feb; 53 (67):1-4.
- 18) Tanaka S, Kitamura T, Yamamoto K, et al. Evaluation of

routine sonography for early detection of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1996 Dec; 26 (6):422-7.

19) Bodmer M, Becker C, Meier C, et al. Use of Antidiabetic Agents and the Risk of Pancreatic Cancer: A Case-Control Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jan 31. doi: 10.1038/ajg.2011.483. [Epub ahead of print]

20) Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009 Sep; 52 (9):1766-77.

21) Rensing KL, Houttuijn Bloemendaal FM; et al. Could recombinant insulin compounds contribute to adenocarcinoma progression by stimulating local angiogenesis? *Diabetologia.* 2010 May; 53 (5):966-70.

22) Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, et al. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer.* 2011 Jan 18; 11:20.

23) Wang LW, Li ZS, Zou DW, et al. Metformin induces apoptosis of pancreatic cancer cells. *World J Gastroenterol.*

2008 Dec 21;14 (47):7192-8

24) Kisfalvi K, Eibl G, Sinnett-Smith J, et al. Metformin disrupts crosstalk between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling systems and inhibits pancreatic cancer growth. *Cancer Res.* 2009 Aug 15; 69 (16):6539-45.

25) Hsu C, Saif MW. Diabetes and pancreatic cancer. Highlights from the "2011 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA; June 3-7, 2011. *JOP.* 2011 Jul 8; 12 (4):330-3.

26) Cayley WE Jr. Does metformin increase the risk of fatal or nonfatal lactic acidosis? *Am Fam Physician.* 2010 Nov 1; 82 (9):1068-70.

27) Gómez-Navarro L, de Arriba G, Sánchez-Heras M, et al. The nephrologist's role in metformin-induced lactic acidosis. *Nefrologia.* 2011; 31 (5):587-90.

Agradecimientos:

A la Dra. María Teresa Barros por sus amables e interesantes comentarios y la lectura crítica del manuscrito.

Guías y Protocolos

Protocolo para la Profilaxis de Enfermedad Tromboembólica en Pacientes Adultos Hospitalizados

Dr. Carlos Stierling
Dr. Carlos Montalván
Dr. Víctor Bianchi
Dr. Claudio Carranza
Unidad de Calidad
Clínica Alemana de Santiago

Objetivo

Reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a los procesos quirúrgicos y/o a la hospitalización en pacientes mayores de 18 años.

Proveer al personal de salud de estrategias de prevención de enfermedad tromboembólica para cumplir con el objetivo anterior.

1. Responsables de la ejecución

Médicos, enfermeras y personal de salud a cargo de la atención de los pacientes.

2. Desarrollo

En la patogénesis de la enfermedad tromboembólica son factores fundamentales los cuadros de hipercoagulabilidad, el daño endotelial y la estasis venosa, (triada de Virchow) siendo los más importantes los dos primeros.

La enfermedad tromboembólica es una causa frecuente de morbimortalidad en los pacientes quirúrgicos, al igual que en aquellos pacientes no quirúrgicos que presentan algunos de los factores patogénicos mencionados. Hasta el 10% de las muertes intrahospitalarias podrían ser atribuidas a tromboembolismo pulmonar. La gran mayoría de los pacientes que cursan con embolia pulmonar tienen trombosis venosa profunda (TVP) asintomática.

La prevención ha demostrado una alta efectividad en la disminución de la morbimortalidad de la enfermedad tromboembólica, ya que aproximadamente un 25% de los pacientes con embolia pulmonar fallecen por muerte

súbita, y de los que sobreviven, alrededor de un 50% tiene disfunción ventricular derecha y un 5% desarrolla hipertensión pulmonar crónica.

Pese a estar demostrado que la prevención es la principal estrategia para mejorar la seguridad en los hospitales, y a significativos avances en la gama de opciones de prevención, la literatura internacional continúa citando a la enfermedad tromboembólica como la causa prevenible más común de muerte intrahospitalaria, dado que está igualmente demostrada una baja adherencia a programas de prevención implementados.

El riesgo tromboembólico de cada paciente está asociado a factores propios de su condición de base, a la patología específica que lo afecta, a sus comorbilidades, al grado de invasión e instrumentación al cual está sometido y a la posibilidad o no de deambular activamente (tabla N°1).

Es así como se han publicado tablas de riesgo de tromboembolismo, las cuales en esencia distribuyen a los pacientes en grados de riesgo, y según el mismo corresponde distintas indicaciones progresivas de profilaxis de la patología. Estas tablas están especialmente desarrolladas y bien fundamentadas en los pacientes quirúrgicos.

Las tablas de riesgo en pacientes quirúrgicos corresponden a:

- Riesgo bajo
- Riesgo moderado
- Riesgo alto

TABLA N°1

Factores de riesgo en paciente médico	
Riesgo alto, cualquiera de los siguientes factores: (Considere profilaxis farmacológica)	
■	Mayor de 60 años
■	Cáncer activo o en tratamiento
■	Ingreso a UCI
■	Accidente cerebrovascular
■	Antecedentes de trombosis venosa o enfermedad tromboembólica (personal o familiar)
■	Obesidad (IMC > 30 kg/m ²)
■	Una o más comorbilidades médicas significativas (ej.: insuficiencia cardíaca, enfermedades metabólicas, endocrinas o respiratorias, enfermedades infecciosas agudas, condiciones inflamatorias, síndrome nefrótico)
■	Terapia de reemplazo hormonal
■	Anticonceptivos que contienen estrógenos
■	Vía venosa central
■	Deshidratación
■	Parálisis
■	Embarazo y puerperio: ver tabla N°4
Riesgo bajo, ninguno de los factores anteriores: (considere soporte elástico)	

TABLA N°2

Factores de riesgo en paciente quirúrgico	
Riesgo alto: (Considere profilaxis farmacológica y soporte elástico)	
■	Reemplazo de cadera
■	Fractura de cadera
■	Reemplazo articular de extremidades inferiores
■	Politraumatizado
■	Cirugía mayor en mayor de 60 años
■	Cirugía mayor entre 40-60 años con algún factor de riesgo médico
Riesgo moderado: (Considere profilaxis farmacológica)	
■	Politraumatizado
■	Cirugía mayor en mayor de 60 años
■	Cirugía mayor entre 40-60 años con algún factor de riesgo médico
■	Cirugía laparoscópica
■	Cirugía mayor entre 40-60 años sin factor médico de riesgo
Riesgo bajo: (Considere soporte elástico)	
■	Cirugía menor en menor de 60 años sin factor de riesgo
■	Cirugía mayor en menor de 40 años sin factor de riesgo

Tabla N°3

Factores de riesgo de sangrado: contraindica profilaxis farmacológica	
■	Sangramiento activo
■	Alteraciones hemorrágicas adquiridas ej. Falla hepática, antecedentes de trombocitopenia inducida x Heparina
■	Uso de anticoagulantes que aumentan riesgo de sangrado (ej: warfarina con IRN>2)
■	Punción lumbar/anestesia epidural/raquídea esperada en siguientes 12 hrs.
■	Punción lumbar/anestesia epidural/raquídea en 4 horas previas
■	Accidente vascular cerebral agudo
■	Trombocitopenia (menos de 75.000 plaquetas)
■	Hipertensión arterial no controlada (230/120mmHg o superior)
■	Enfermedad hereditaria de coagulación no tratada (ej: hemofilia, Enf. De von Willebrand)

Tabla N°4

Profilaxis de TVP en embarazo y 6 semanas post parto	
■	Ingreso para Cirugía (incluyendo cesárea): considere soporte elástico + profilaxis farmacológica. Previamente evalúe paciente en conjunto con especialistas (obstetra, anestesista, pediatra). Planee momento de profilaxis farmacológica de forma de minimizar riesgo de sangrado
■	Ingreso médico: considere profilaxis farmacológica si uno o más de los factores de riesgo detallados a continuación están presentes. Previamente evalúe paciente en conjunto con especialistas (obstetra, anestesista, pediatra). Planee momento de profilaxis farmacológica de forma de minimizar riesgo de sangrado
■	Factores de riesgo
■	Movilidad reducida x 3 días o más
■	Cáncer activo o en tratamiento
■	Mayor de 35 años
■	Ingreso a UCI
■	Deshidratación
■	Pérdida excesiva o transfusión de sangre
■	Trombofilia conocida
■	Obesidad al inicio de control prenatal (IMC > 30 kg/m ²)
■	Una o más comorbilidades médicas significativas (ej: insuficiencia cardíaca, enfermedades metabólicas, endocrinas o respiratorias, enfermedades infecciosas agudas, condiciones inflamatorias, síndrome nefrótico)
■	Antecedentes de trombosis venosa o enfermedad tromboembólica (personal o familiar)
■	Embarazo de riesgo incluyendo hiperestimulación ovárica, hiperémesis gravídica, embarazo múltiple, pre-eclampsia)
■	Várices con flebitis

En los pacientes médicos se distinguen pacientes de alto y bajo riesgo. En este grupo, el % de presencia de enfermedad tromboembólica sintomática asociada a la hospitalización alcanza a:

- Riesgo bajo= 0.3%
- Riesgo alto con profilaxis adecuada= 2,2%
- Riesgo alto sin profilaxis= 11,0%

Asociado a la estimación de riesgo existen sugerencias específicas respecto de profilaxis, aplicables tanto en pacientes cuya hospitalización sea de origen médico o quirúrgico.

En la prevención de la TVP se pueden usar:

- Medidas generales
- Medidas de soporte mecánico
- Opciones farmacológicas

Al ingreso a Clínica Alemana, todos los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía o bien se pueda estimar una estadía con 3 días o más de disminución de la movilidad, deberán ser evaluados de acuerdo a factores de riesgo (Tabla N°1. Factores de riesgo en pacientes médicos, Tabla N°2. Factores de riesgo en pacientes quirúrgicos) y luego conciliar con los factores de riesgo de sangrado (Tabla N°1. Factores de riesgo en pacientes médicos, Tabla N° 2. Factores de riesgo en pacientes quirúrgicos).

De acuerdo a este análisis se debe determinar si corresponde o no profilaxis, qué tipo de profilaxis se va a usar y por cuánto tiempo, e indicarla en ficha clínica. Si no se indica profilaxis, señalar la causa.

Medidas generales (en todos los pacientes hospitalizados):

- Deambulación precoz
- Mantenimiento de estado de hidratación adecuado

Tabla N°5 Medicamentos recomendados: (seleccionar una alternativa cuando corresponda)

Medicamento	Dosis diaria riesgo moderado	Dosis diaria riesgo alto
■ Dalteparina "Fragmin"	2500 U	5000 U
■ Enoxaparina "Clexane"	20 mg	40 mg
■ Nadroparina "Fraxiparine"	0,3 ml	0,6 ml
■ Fondaparinux "Arixtra"*	2,5 mg	2,5 mg
■ Heparina no Fraccionada	5.000 UI c/12 hrs	5000 UI c/8 hrs
■ Inhibidores Factor X activado		
■ Ribaroxaban	10 mgs / día	10 mgs / día
■ Dabigatran	110mg c/12hrs	110mg c/12hrs

* No usar con CI creatinina 30 ml o peso 50 kg

Tabla N°6

Duración de la profilaxis:	
■ Riesgo moderado o alto	Hasta el alta hospitalaria y recuperación de deambulación
■ Cirugía oncológica	Hasta el alta o 4 semanas postoperatorias
■ Cirugía bariátrica	Hasta el alta o 10 días postoperatorios
■ Antecedente tromboembólico	Mínimo 10 días y hasta 4 semanas postoperatorias
■ Artroplastía de rodilla o cadera	Mínimo 10 días y hasta 35 días postoperatorios
■ Cirugía por fractura de cadera	Mínimo 10 días y hasta 35 días postoperatorios
■ Traumatismo raquimedular	Profilaxis mecánica en fase aguda y luego fármacoterapia pudiendo prolongarse según evolución

Observaciones:

1. En caso de requerir continuar con la profilaxis ambulatoria, se puede reemplazar los fármacos subcutáneos por fármacos orales como ribaroxaban (Xarelto) o dabigatran (Pradaxa).
2. Pacientes con peso mayor a 100 kg, obesos con IMC más de 40, bajo peso (IMC menos de 19) o insuficiencia renal, pueden requerir ajustar dosis.
3. En casos de alto riesgo de sangrado usar métodos mecánicos.
4. En caso de embarazo, puerperio o lactancia, consultar con el especialista (obstetra o pediatra).
5. En caso de antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina, trombocitopenia o algún tipo de coagulopatía, usar métodos mecánicos y consultar a un especialista.
6. Analizar con anestesista el mejor momento de inicio de profilaxis en caso de uso de catéter peridural u otro tipo de bloqueo neuroaxial o catéter de nervio periférico.
7. En el paciente quirúrgico, el momento de inicio de tratamiento farmacológico profiláctico debe ser definido por equipo quirúrgico, no debiendo en general exceder a 8hrs. desde el momento del término de la cirugía.
8. En el paciente médico, el tratamiento farmacológico profiláctico debe empezar lo antes posible.
9. Es importante informar al paciente (o familiares cuando corresponda) sobre los beneficios, riesgos y costos de la terapia que se está recomendando.
10. No existe un método profiláctico que de un 100% de seguridad.

Al momento del alta, educar al paciente sobre

- Riesgos y posibles consecuencias de trombosis venosa profunda (TVP)
- Importancia de profilaxis. Posibles efectos colaterales
- Uso correcto de medidas de soporte mecánico
- Cómo el paciente puede reducir riesgos: hidratación adecuada, ejercicios y movilidad (cuando corresponda)
- Síntomas y signos de TVP y embolia pulmonar
- Síntomas y signos de efectos adversos relacionados con la profilaxis

3. Indicador de calidad

Nº de pacientes > 18 años con administración de profilaxis anticoagulante en UCI	X 100
Nº total de ingresos a UCI > 18 años	

Umbral de cumplimiento 100%

Nº pacientes con artroplastia de caderas con administración de profilaxis anticoagulante	X 100
Nº total de pacientes con artroplastia de caderas	

Umbral de cumplimiento 100%

Referencias

1. Geerts W. et al, Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 338s 400s
2. Motsch J et al, Update in the prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Current Opinion in Anesthesiology 2006; 19: 52-58
3. Espinoza A, González H, Tromboprofilaxis en cirugía ortopédica. Rev Chilena Ortop y Traum 2009, 50: 24-38
4. Institute for Clinical Systems Improvement, Health Care Guideline: Venous Thromboembolism Prophylaxis, Seventh Edition August 2010
5. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétrical, 2005
6. Venous Thromboembolism: reducing the risk. Nice Clinical Guideline 92. January 2010
7. UpToDate (internet) Pineo G. Prevention of venous thromboembolic disease in surgical patients. May 2011
8. UpToDate (internet) Pineo G. Prevention of venous thromboembolic disease in medical patients. May 2011
9. UpToDate (internet) Schwartz D, Malhotra A, Weinberger S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Prevention May 2010

* La próxima fecha de revisión de este protocolo es el 28/11/2012.

Investigación

¿Cómo leer un estudio de asociación en el genoma completo (GWAS)?

Dra. M. Gabriela Repetto Lisboa
Directora Centro de Genética Humana
Facultad de Medicina
Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo

Resumen

¿Le ha pasado en los últimos años que usted mira la tabla de contenidos de su revista científica/médica favorita y rápidamente descarta leer artículos de genética o genómica porque el solo título lo desanima? O si se anima a leerlos, ¿queda “mareado/a” con tanta sigla incomprensible (GWAS, SNP, CNV, etc.)? ¿O aún no se ha topado con estos términos? En este último caso, le recomiendo partir leyendo uno de los primeros y más destacados estudios de asociación en el genoma completo: el del Wellcome-Trust Case Control Consortium (WTCCC 2007) en el que se evaluaron 500.000 variantes genéticas, 14.000 individuos británicos con una de 7 enfermedades comunes, es decir, 2000 casos de cada enfermedad (Diabetes mellitus tipo 1 y 2, hipertensión, artritis reumatoide, enfermedades coronaria, bipolar y de Crohn) y 3000 controles sanos. Se generaron 8.500 millones de datos para análisis, obteniéndose más de 60 señales positivas de asociación para estas enfermedades, es decir, variantes en nuevos genes posiblemente implicados en su patogenia.

Si usted está decidido a subirse a la autopista de la revolución de la genómica en medicina porque se da cuenta de su importancia y por eso le interesa adquirir herramientas para comprender las nuevas estrategias genómicas, descubrimientos y aportes, sus usos y limitaciones, lo invito a seguir leyendo. En los párrafos siguientes, describiré los principios en los que se fundamentan los GWAS, y aspectos generales de su diseño, resultados, interpretación y limitaciones.

“Plain Language Summary”

Los avances en la genética y la genómica, han aportado nuevos conocimientos y herramientas para entender los mecanismos de las enfermedades. Este artículo trata sobre los fundamentos e interpretación de los estudios de asociación en el genoma completo (GWAS), una estrategia

ampliamente utilizada en el último lustro para identificar causas genéticas de enfermedades comunes.

Introducción

La genética es la ciencia que estudia la variabilidad de los caracteres biológicos en las poblaciones, y cómo estos caracteres se heredan a la descendencia. El Proyecto del Genoma Humano (PGH), un hito científico que ha sido comparado en relevancia con la llegada del hombre a la Luna, se completó el año 2003 con el anuncio de que se habían obtenido las secuencias completas de un pool de genomas de donantes anónimos, poniendo énfasis en lo que tenemos en común entre nosotros y también con otras especies que tuvieron sus propios “Proyectos Genomas”. Fuera de poder contar con secuencias de referencia, durante el PGH se generaron las bases de nuevas y potentes herramientas de secuenciación y de análisis bioinformático que han seguido aportando conocimientos de relevancia para la Medicina. Muchos de estos descubrimientos se han enfocado ahora a lo que nos hace individualmente diferentes (...la fidelidad al concepto original de la genética...), y como éste se relaciona con nuestra susceptibilidad a enfermedades.

Por décadas, los grandes avances en la genética médica han estado concentrados en las condiciones cromosómicas (alteraciones en el número o estructura de los cromosomas, como los síndromes de Down o Turner) o las enfermedades monogénicas (por mutaciones en un solo gen, como la fibrosis quística o el síndrome de Marfán), que son de poca frecuencia pero con contribución genética potente. Sin embargo, había (y aún persiste) una gran deuda de identificación de genes causantes de enfermedades comunes o complejas, como las cardiovasculares, psiquiátricas, diabetes, cáncer, susceptibilidad a enfermedades infecciosas, etc., que se producen como resultado de interacción genes-ambiente y en las que cada

uno de estos elementos contribuye con un efecto parcial y habitualmente modesto. Nuevas y potentes herramientas para mirar el genoma completo, de manera “desprejuiciada”, como son los estudios de asociación en el genoma completo, genome-wide association study o GWAS, surgidos en su diseño actual a partir del año 2005, han permitido descubrir genes y vías cuyo rol en ciertas enfermedades era impensado: el rol del complemento en la degeneración macular, las vías de autofagia en las enfermedades inflamatorias intestinales, por ejemplo.

Fundamentos de los estudios de asociación en el genoma completo

Para entender de qué se trata un GWAS, partamos por el principio: nuestra arquitectura genómica actual refleja la evolución de la especie humana. Las primeras variaciones genéticas que, en su forma más simple, incluyen las

sustituciones de un nucleótido por otro (ver polimorfismos de nucleótido único o SNPs en los párrafos siguientes) surgieron con nuestros primeros antepasados hace más de 100.000 años, dejando una huella en las poblaciones que migraron fuera de África (**Figura 1**). Las variantes que no interfieren con la capacidad reproductiva (o más aún, las que la favorecen) tienden a permanecer en la población y a heredarse a las generaciones siguientes, si no hay selección en contra de ellas. Estos polimorfismos “ancestrales” son comunes y compartidos entre las poblaciones humanas. Se estima que dan cuenta del 90% de la variación en el genoma humano. Además de ellas, hay variantes “nuevas” que surgen de manera constante, a una tasa estimada de alrededor de 100-200 por persona por generación. La explosión demográfica de los últimos siglos ha tenido como consecuencia la aparición de múltiples alelos o variantes nuevas, aumentando la

Migración Humana

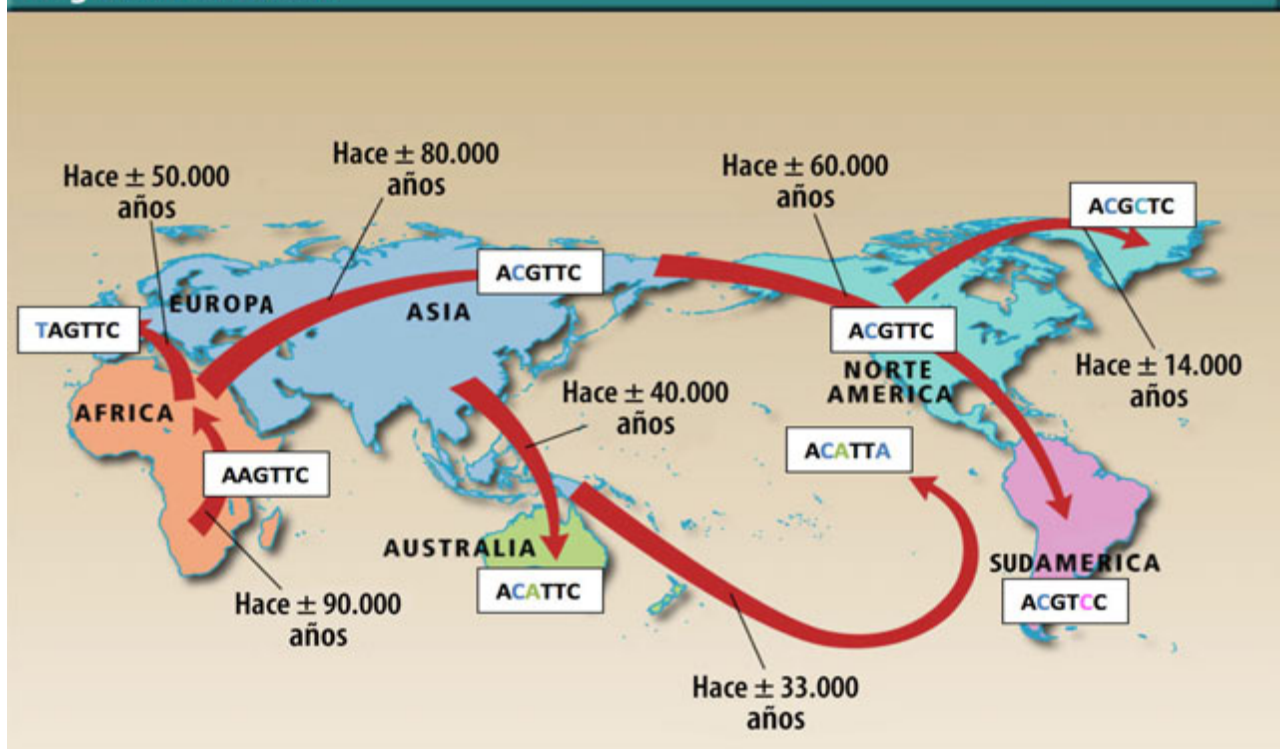


Figura 1. Migraciones humanas y polimorfismos genéticos ancestrales. Este mapa representa las datas estimadas de migración fuera de África. Las letras ATCG representan nucleótidos variables, o polimorfismos de nucleótido único (SNP), es decir, aquellos que han ido cambiando a lo largo de las generaciones. Cada una de estas letras está separada por unos 300-1000 nucleótidos conservados, es decir, que permanecen idénticos entre los individuos y que no están representados en la Figura. Los ancestros originales tienen, por ejemplo, los nucleótidos AAGTTC, pero estos van mutando o cambiando por otros a medida que pasan las generaciones. Los individuos que migraron a Europa, por azar, cambiaron la primera A por una T y así sucesivamente en los distintos grupos, generando una “firma” o marca de las poblaciones generales reconocible en la descendencia.

variación genética entre los individuos de la especie humana. Estas variantes nuevas, eso sí, son muchas, pero individualmente menos comunes, porque hay menos individuos (han pasado menos generaciones desde que surgieron) que las han heredado. Dado el tamaño de la población humana actual, estimado en 7 mil millones de personas, cada uno de nuestros 3 mil millones de pares de nucleótidos puede tener un cambio (si no es letal) que podría estar presente en alguna persona en alguna parte del mundo. En resumen, el genoma humano contiene tanto variantes comunes, ancestrales, compartidas por muchos individuos, como variantes menos comunes, de origen más reciente.

Variación “normal” en el genoma humano

Hoy sabemos que existen al menos dos fuentes principales de variación entre los genomas de las personas. Los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) y las variantes en número de copias (CNVs). Los SNPs (pronunciado snips) (**Figura 2**), ocurren mayoritariamente en sitios “predefinidos”, es decir, ocurren en una misma posición si se comparan genomas de muchas personas. Tienden a ser bialélicos, es decir, si bien hay 4 nucleótidos posibles en esa posición específica (A, T, C, o G), en una población o un individuo generalmente hay solo dos, y generalmente uno es más frecuente que el otro. Por ejemplo, en un SNP determinado, usted tiene un nucleótido C, y yo, una A. Hay un SNP cada 300-1000 nucleótidos en nuestro genoma. De ahí la cifra comúnmente citada de que los genomas de dos personas se parecen en 99.9%, es decir, tendrían una diferencia de 1 cada 1000 nucleótidos. Cabe destacar, eso sí, que esta cifra ya está obsoleta porque ahora sabemos que los CNVs dan cuenta de muchas más diferencias interindividuales. El proyecto HapMap Internacional (www.hapmap.org) catalogó los alrededor de 3 millones de SNPs con frecuencias poblacionales mayores a 5% en

270 individuos de Africa, Asia y Europa. Si usted está interesado en tests de ancestro genético, estas son las poblaciones de referencia que utilizan los laboratorios para los análisis (Figura 1). Varios SNPs vecinos tienden a heredarse juntos en lo que se denomina desequilibrio de ligamiento, por lo que, en la práctica, si se explora a un millón de ellos, se obtiene información sobre el resto. Los avances tecnológicos han permitido que hoy se pueda analizar este millón de SNPs simultáneamente en una misma plataforma, llamada un chip o array que es una colección de múltiples SNPs. Luego, se puede comparar la frecuencia de cada SNP entre individuos enfermos y sanos. De los Copy Number Variants o CNVs hablaremos en un artículo futuro.

El desarrollo de estas técnicas masivas ha permitido evaluar de manera sistemática, sobre todo en los últimos 5 años, las dos hipótesis predominantes que se levantaron hace unos 15 años para intentar explicar las causas genéticas de las enfermedades comunes. Una es la llamada hipótesis de “enfermedad común-variante común” (Common disease-Common variant o CDCV por su sigla en inglés), que, de manera resumida, propone que las enfermedades de alta frecuencia en la población, son causadas por (o más estrictamente, están asociadas a) variantes genéticas que también son frecuentes en la población (es decir, los alelos ancestrales). Entre los ejemplos más clásicos están APOE4 y enfermedad de Alzheimer; HLA B27 y espondilitis anquilosante. Otros investigadores han propuesto que la mayoría de las enfermedades comunes en realidad son causadas por variaciones genéticas individualmente poco frecuentes, es decir, las de aparición más reciente (Common disease-rare variant). Para algunos estas dos hipótesis son antagónicas; para la mayoría, complementarias y/o coexistentes.

Individuo 1	AACACGCCCCA.....TTCG G GGTC.....AGTC G ACCG....
Individuo 2	AACAC C GCCCCA.....TTCG A GGTC.....AGTC A ACCG....
Individuo 3	AACA T GCCCCA.....T A CG G GGTC.....AGTC A ACCG....
Individuo 4	AACACGCCCCA.....TTCG A GGTC.....AGTC A ACCG....

Figura 2. Polimorfismos de nucleótido único (SNPs). Se representa aquí la secuencia del mismo fragmento de ADN en 4 individuos distintos. La mayoría de la secuencia (letras en negro más los puntos suspensivos) es idéntica o conservada entre ellos. Sin embargo, en ciertas posiciones específicas (letras en colores), ellos tienen nucleótidos diferentes o polimórficos. Los GWAS, por ahora, miran solo estas variantes comunes. La secuenciación puede leer todos los nucleótidos entre ellos, pudiendo detectar también cambios poco frecuentes, en otras posiciones (ejemplo, el nucleótido subrayado en el individuo 3). Basado en The International HapMap Consortium 2003.

Diseño de un GWAS

Considerando lo descrito anteriormente ¿en qué consiste en la práctica un GWAS?

Como todo en Medicina, todo comienza con una buena anamnesis y examen físico, que resultan en la inclusión de miles de casos con la enfermedad que interese estudiar, y miles de controles que no la tienen. También se han realizado estudios clínicos farmacológicos, por ejemplo, de presencia o ausencia de efecto terapéutico o de efectos adversos.

¿Por qué un tamaño muestral tan grande?

Uno, porque los GWAS intentan detectar variantes de efecto modesto, por lo cual es importante tener suficiente poder estadístico y dos, porque estamos mirando millones de variantes en un mismo individuo, por lo que queremos evitar resultados falsos positivos. De cada uno de estos individuos se obtiene ADN genómico de un par de mililitros de sangre, y en esta muestra se analizan, mediante arrays, las variantes genéticas comunes. Las plataformas de hoy en día habitualmente tienen capacidad para analizar el genotipo de 1 millón de SNPs y 1 millón de CNVs por individuo, en un mismo ensayo, a un precio “razonable”,

(aprox US\$ 500/paciente). Y luego, como en todo estudio de asociación, se comparan las frecuencias de cada una de estas variantes en casos y controles, mediante versiones computacionalmente sofisticadas de test de Fisher o Chi cuadrado.

Ya que las mediciones son tantas, se ha acordado que los niveles de significancia estadística se alcanzan con p menor a 10^{-7} o 10^{-8} . En general, como se trata de estudios retrospectivos (determinó el genotipo después de saber que un individuo es un caso o un control), se reportan también los Odds Ratios (OR), que en general, tienden a mostrar efectos bajos, la mediana de los estudios publicados es de alrededor de 1.3, pero hay varios con $OR > 12$. Hay escasos GWAS prospectivos publicados (individuos clasificados por genotipo primero, después vemos quienes adquieren la enfermedad o no), pero supongo que con la gran cantidad de datos disponibles, vamos a empezar a ver muchos estudios prospectivos en un futuro no lejano. Los valores de p habitualmente se grafican en lo que se conoce como “Manhattan plot”, ya que simulan la silueta de los rascacielos (**Figura 3a**); cada

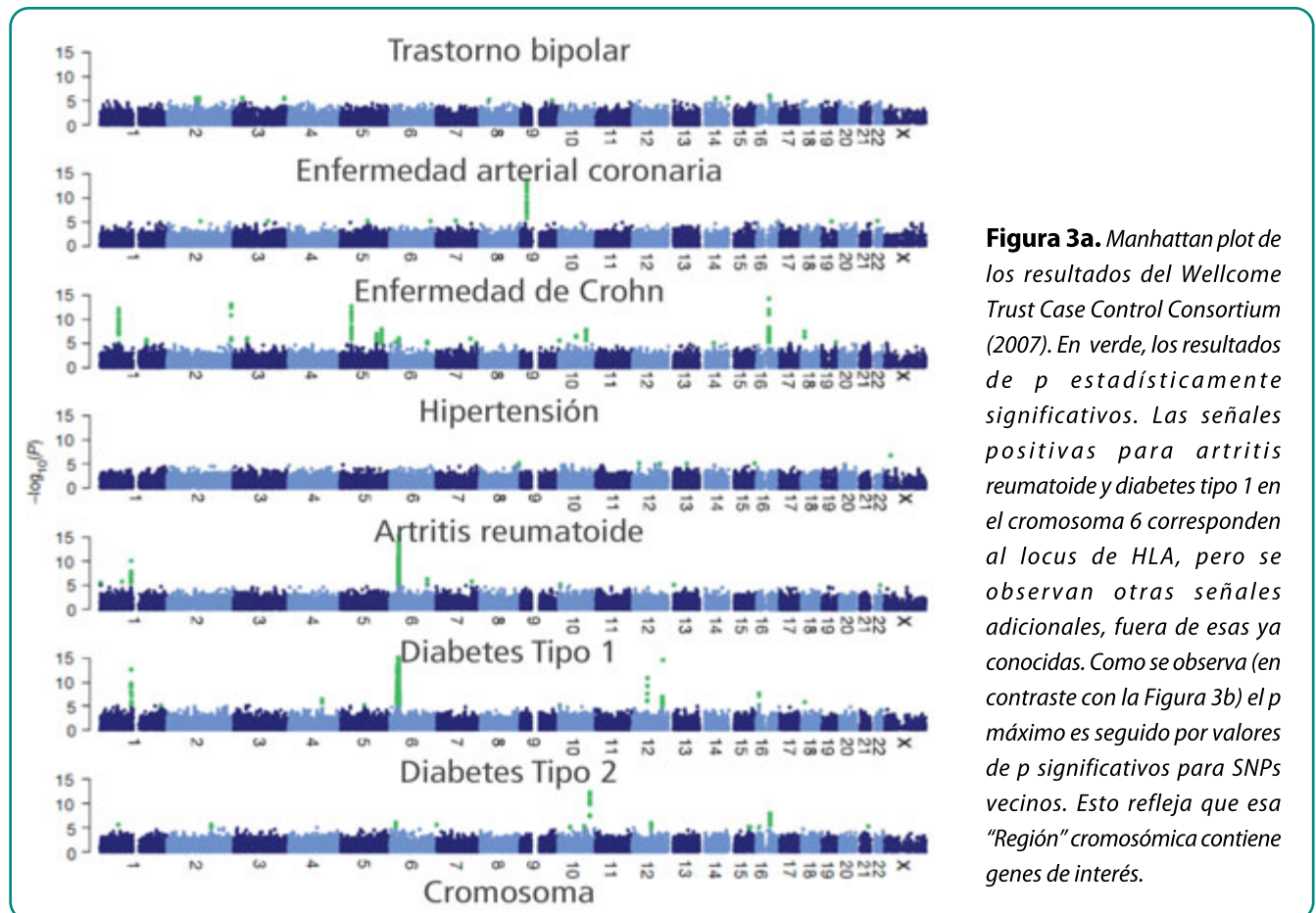


Figura 3a. Manhattan plot de los resultados del Wellcome Trust Case Control Consortium (2007). En verde, los resultados de p estadísticamente significativos. Las señales positivas para artritis reumatoide y diabetes tipo 1 en el cromosoma 6 corresponden al locus de HLA, pero se observan otras señales adicionales, fuera de esas ya conocidas. Como se observa (en contraste con la Figura 3b) el p máximo es seguido por valores de p significativos para SNPs vecinos. Esto refleja que esa “Región” cromosómica contiene genes de interés.

cromosoma está en el eje X y cada punto representa el valor de $-\log p$ (en el eje Y) para cada SNP. Ya que los datos más significativos son los con valor de p menor, sus logaritmos negativos van a generar un valor mayor, es decir, mayor altura del rascacielos. Los resultados indican entonces, si hay o no variantes en el genoma que son significativamente más frecuentes en los casos que en los controles.

El punto esencial es comprender que este resultado no implica necesariamente que esta(s) sea(n) variante(s) causales. En general, se considera que apuntan hacia una región genética que alberga genes y variantes de interés, para seguir explorándola. Se ha descrito que los GWAS no son estudios guiados por hipótesis, sino que son **generadores de hipótesis**. De hecho, su principal virtud es que exploran “desprejuiciadamente” la mayoría de las variantes comunes en el genoma, sin estar sesgados por una hipótesis previa: el (o los) “culpable(s)” puede(n) estar escondidos en cualquier parte.

¿En qué fijarse al leer?

Caracterización adecuada de casos y controles; tamaño muestral suficientes (y para efectos pequeños, estamos hablando de centenares a miles de individuos por grupo); ausencia de factores confundentes, de los cuales el más

común en genética es que los casos y controles provengan de grupos étnicos distintos, en cuyo caso, algunos alelos pueden ser más frecuentes por razones distintas a la presencia o ausencia de enfermedad; control de calidad de los genotipos e idealmente, que los resultados hayan sido replicados en un segundo grupo de individuos. El primer grupo se denomina la cohorte de descubrimiento, y el segundo, la cohorte de replicación. El Manhattan plot “ideal” resulta tener uno o varios SNPs cuya evidencia de asociación “cruza” el umbral del $p < 10^{-7}$, pero también muestra asociaciones más débiles con SNPs vecinos (es decir, hay uno o varios “edificios” altos y no solo señales aisladas, demostrando que hay una **región genómica** de interés (**Figura 3a**). Desconfíe de los resultados que dan valores significativos aislados en distintas partes del genoma (**Figura 3b**), pues si hay un SNP con p significativo, los SNPs vecinos también debieran dar señales positivas, aunque de menor magnitud.

¿Sirven los resultados para utilizar estas variantes para estimar riesgo de desarrollar enfermedades?

Esta ha sido una de las expectativas más publicitadas de los GWAS. Como señala Francis Collins, la genómica se comporta según la Primera Ley de la Tecnología: tendemos a sobreestimar sus usos a corto plazo y a subestimar las implicancias a largo plazo. Como se describió sobre estos

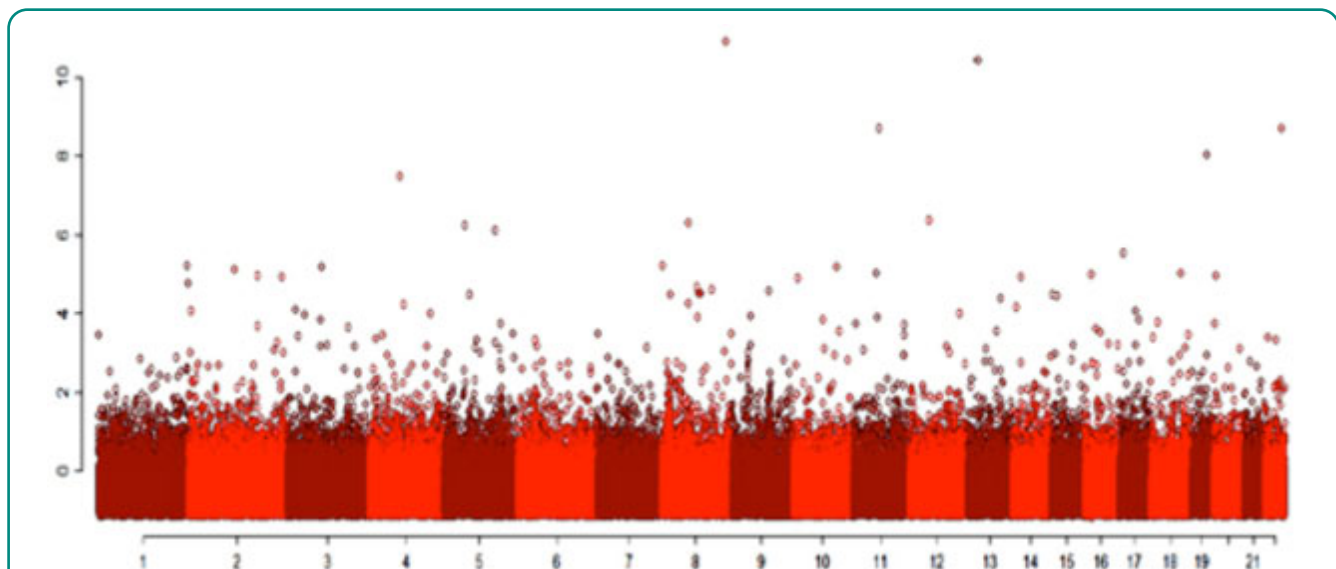


Figura 3b. De Sebastiani P et al 2010, en que se observan múltiples señales de asociación con longevidad (sobrevida >100 años) en distintas partes del genoma, la mayoría de estas señales están aisladas, lo cual no es esperable en presencia de asociación real. Este artículo fue retractado por los autores (Sebastiani et al 2011) debido a que otros investigadores encontraron errores en los genotipos, que luego fueron corregidos. Los nuevos resultados acaban de ser publicados (PLoS One. 2012; 7(1):e29848. Epub 2012 Jan 18).

estudios en general, ellos tienen diseño retrospectivo, están hechos mayoritariamente en individuos del hemisferio norte y los resultados muestran variantes que son comunes y más frecuentes en casos que en controles. Varias compañías ofrecen tests genómicos “directo al consumidor” (direct-to-consumer personalized genomic testing) prometiendo resultados predictivos, pero están basados en GWAS que, por su diseño, no permiten por ahora precisar riesgos. Es relevante insistir en que son un potente punto de partida, una gran pista, para estudios de secuenciación, análisis funcionales y estudios prospectivos. Solo de esa manera podremos aplicar estos hallazgos en la clínica.

¿Qué viene en el futuro?

Como se describe en este artículo, varios GWAS, después de mucho esfuerzo y gasto, han dado como resultado ORs bastante modestos, lo cual no implica que sean irrelevantes. Como se explicó en la sección de diseño, estos estudios, a la fecha, miran variantes comunes, es decir, están orientados a explorar la hipótesis de “common disease/common variant” y no son capaces de capturar las variantes raras o menos frecuentes, porque sencillamente no están incluidas en los “arrays”. Una de las estrategias es generar “arrays” más densos con variantes raras (es lo que está haciendo el Proyecto 1000 Genomes, www.1000genomes.org, o alternativamente, una vez identificada una región de interés por GWAS, secuenciarla en casos y controles, es decir, no solo “leer” las variantes comunes (1 cada 300-1000 nucleótidos), sino que todos los nucleótidos en esa región, en busca de cambios genéticos menos comunes. Esto todavía es caro de realizar y complejo de interpretar, pero no cabe duda de que estos son obstáculos solucionables en los años futuros. La tecnología avanza a pasos rápidos, pero sin duda que dentro de los desafíos más importantes para la medicina genómica en el futuro están la integración del riesgo de los SNPs de un individuo, y la comprensión de su interacción con los factores ambientales.

Glosario y abreviaciones

Genoma: conjunto o total de material genético de un individuo

CNV: copy number variant, variante de número de copias

GWAS: Estudio de asociación en el genoma completo, en el cual la densidad de marcadores genéticos y su ubicación es capaz de capturar una proporción grande de la variación

común en el genoma humano de la población en estudio y que el número de muestras genotipificadas tiene suficiente poder para detectar variantes de efecto “modesto” (definición del NIH)

Kb: Kilo base=1000 bases

Mb: Megabase=1 millón de bases

Polimorfismo: variante común en la población, es decir, aquella en que el alelo “raro” tiene una frecuencia poblacional de al menos 1%.

SNP= single nucleotide polymorphism, polimorfismo de nucleótido único

Bibliografía

1. Barton NH, Briggs DEG, Eisen JA et al. Human Evolutionary History. En “Evolution”, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007, pp727-81.
2. Collins FS. Has the revolution arrived? Nature 2010; 464: 674-675
3. Ku CS, Loi EY, Pawitan Y et al. The pursuit of genome-wide association studies: where are we now? J Hum Genet 2010;55:195-206
4. Lander ES. The new genomics. Global views of biology. Science 1996; 274:536-39
5. Manolio TA. Genome Wide Association Studies. N Engl J Med 2010; 363:166-76.
6. Maher B. The case of the missing heritability. Nature 2008; 456:18-21
7. McLellan J, King M-C. Genetic Heterogeneity in Human Disease. Cell 2010; 141:210-17
8. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. Science 1996;273:1516-7.
9. Sebastiani P, Solovieff N, Puca A et al. Genetic signatures of exceptional longevity in humans. Science 2010; doi: 10.1126/science.1190532. Epub 2010 Jul 1. Retracted en Science. 2011 Jul 22; 333(6041):404.

10. The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature* 2003; 426:1299-320.

11. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI et al. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet* 2012; 90:7-24

12. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447:661-78.



Noticias

The French Connection... Las redes sociales en la práctica iMédica 2.0

Dr. Franco Orellana
Médico Cirujano Hospital Militar
Becado "The Latin American Gastrointestinal Endoscopy Training Center"
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo

El uso de las redes sociales y medios electrónicos (Facebook, Twitter, YouTube y otras) ha cambiado la manera en la cual hoy en día interactuamos con la gente que nos rodea. Desde su aparición, tanto Facebook como Twitter, las dos redes sociales más usadas, han sido una poderosa herramienta para intercambiar información, opiniones y material audiovisual entre sus usuarios.

La práctica médica no está ajena a estos cambios. Es así que las principales revistas y sociedades médicas, poseen sus propios perfiles creados en las distintas redes, por medio de las cuales difunden material de enseñanza para los médicos, como a su vez información a los pacientes, convirtiéndose en una herramienta más para el desarrollo de la Telemedicina. Sin embargo, su uso puede ser un arma de doble filo, la cual debemos saber manejar y así evitar el mal uso de la información posiblemente publicada.

Facebook es hoy por hoy, una de las páginas más vistas en la web y es la red social más famosa y con mayor número de usuarios, los cuales se acercan a 1.000 millones. Los usuarios de Facebook se unen al sitio, creando sus propios perfiles, en los cuales comparten información personal y/o profesional con quienes deseen hacerlo, al agregarlos como "amigos" o bien con perfiles de libre acceso. Adicionalmente, los usuarios pueden unirse a grupos de interés común, dentro de los cuales se encuentran diversas asociaciones de pacientes, como la Asociación de Diabetes Juvenil y Asociación de Padres de Niños con Epilepsia, entre otras.

Los usuarios pueden también acceder a los perfiles de las distintas revistas médicas y/o sociedades científicas de su área de interés y así poder revisar las últimas novedades, artículos, o archivos de multimedia (videos, audios o podcast) de enseñanza. Es así que revistas como el New England Journal of Medicine, British Journal of Medicine y The Lancet tienen sus perfiles con más de 250.000 usuarios unidos (Figura 1a, 1b y 1c).



Figura 1.- Páginas del perfil de revistas médicas 1a. NEJM; 1b. The Lancet; 1c. BMJ.

También las principales sociedades científicas poseen sus propios perfiles, en los cuales difunden su material como guías clínicas, fechas de cursos y congresos, entre otros. (Figura 2)



Figura 2. Página de inicio de algunas de las Sociedades Científicas. 2a. World Gastroenterology Organization; 2b. American Gastroenterology Organization; 2c. American College of Surgeons.

Durante el 2011 el comité de e-Media de la World Endoscopy Organization (WEO), liderado por el Dr. Roque Sáenz, ha estado trabajando en la adopción de estas plataformas para el desarrollo y difusión de material de apoyo a la docencia como la serie de “How I do it”, la publicación de casos y videos demostrativos, así como la

notificación de cursos, seminarios y congresos, los cuales puedes ser directamente posteados en el muro de Facebook, “twittearlos” a través de Twitter y/o subirlos a YouTube, cada uno de los cuales a su vez puede ser “linkeado” a la otra plataforma. (Figura 3).



Figura 3. Plataformas utilizadas por la WEO. 3a. Facebook; 3b. Twitter; 3c: YouTube.

La utilización de estas plataformas no es excluyente de la antigua escuela de medicina, si no más bien viene a complementar y a expandir dichas herramientas, haciendo más fácil y asequible el conocimiento a nuestros pares.

para la comunidad médica y su proyección en la interacción con sus pares, con sus alumnos, con los pacientes y otras actividades de tipo académico. Varias de ellas están disponibles sin costo.

Sin embargo su uso debe ser cauteloso, ya que algunos estudios han demostrado que cerca de un 60% de los posteos de los estudiantes de medicina contienen material inapropiado, como información de los pacientes por ejemplo¹, y que tan sólo un tercio de los perfiles de estos poseen su propia información personal como información privada². Es así que la información brindada a través de estos métodos debe ser muy cautelosa, especialmente en lo referente a la privacidad de los pacientes.

A continuación hacemos una breve reseña de algunas de ellas, reconociendo que es un tema de permanente avance y renovación, en el cual quedamos seguramente obsoletos a poco andar.

iCloud (Mac)

Es un sistema de almacenamiento nube de Apple Inc., en el cual los usuarios pueden almacenar datos como música, fotos, aplicaciones, documentos, notas, iBooks y contactos, en servidores remotos, para descargar en múltiples dispositivos como iPhones, iPods, iPads u otros computadores personales.

Así se pueden compartir fotos o videos de casos difíciles o interesantes.

Google Docs

Es un programa gratuito basado en Web, para crear documentos en línea con la posibilidad de realizarlos en grupo, accediendo a la misma cuenta en forma remota. Incluye un procesador de textos, una hoja de cálculo y un programa de presentación básico. Ideal para trabajar colaborativamente en algún estudio/artículo multicéntrico.

Tiene una pequeña limitación, los documentos de texto pueden tener hasta 500 KB, más 2 MB para imágenes. Con un almacenamiento online máximo de 1 GB, el cual puede expandirse por un costo extra.

SkyDrive (Microsoft)

Es la nube de Microsoft, que permite realizar las mismas funciones que el iCloud de Apple. Se pueden almacenar hasta 25 GB, con un tamaño máximo por archivo de 100 MB. Se puede complementar su uso con Office Web Apps, el grupo de software online de Microsoft, el cual contiene el procesador de textos Microsoft Word, hojas de cálculo Excel, el programa de presentaciones PowerPoint y OneNote, para manejar notas.

Dropbox

Es un servicio de alojamiento de archivos multiplataforma tipo nube, operado por la compañía Dropbox. El servicio permite a los usuarios almacenar y sincronizar archivos en línea entre computadoras, y compartir archivos y/o carpetas con otros. Existen versiones gratuitas y de pago, cada una de las cuales con variadas opciones. Si bien se pueden almacenar archivos, su objetivo es más bien sincronizar los archivos entre dos o más dispositivos del mismo usuario.

Dentro de las herramientas tenemos algunas que nos pueden ayudar a almacenar material audiovisual como fotos, lo que nos pueden servir para desarrollar un banco de imágenes y/o atlas de imágenes, entre estos destacamos:

Flickr

Es un sitio web que permite almacenar, ordenar, buscar, vender y compartir fotografías y videos en línea. La popularidad de este sitio web, se debe a la capacidad para administrar imágenes mediante herramientas que permiten etiquetar las fotografías, explorar y también comentar las imágenes de otros usuarios.

Existe una versión gratuita y otra pagada, llamada Pro. En la cuenta gratuita se pueden subir videos en calidad normal y 100 MB en fotos al mes, con un máximo de 200 imágenes con una resolución máxima de 1024 x 768 píxeles. Por otro lado, los suscriptores de cuentas Pro disponen de espacio de almacenamiento y ancho de banda ilimitado, así como la opción de subir videos en HD y la posibilidad de cargar y visualizar imágenes en su resolución original.

Picasa

Es un programa organizador de fotos similar a iPhoto de Mac, pero desarrollado para sistema operativo Microsoft Windows, perteneciente a Google. Permite el inventariado de todos los archivos gráficos del ordenador, su clasificación y orden, e incluye además herramientas de edición y retoque fotográfico. El programa interactúa con Picasa Web, permitiendo colocar las fotos directamente en los álbumes. Por medio de Picasa Web, los usuarios con una cuenta de Google pueden almacenar y compartir 1024 MB de fotos gratuitamente. Esta capacidad se puede incrementar desde 7 GB hasta a 251 GB, por un costo anual.

Picnik

Es un sitio web de edición de imágenes online. Importándose fotos desde Facebook, MySpace, Picasa Web Albums, Flickr o Yahoo. Picnik fue adquirido por Google y se integrará a las herramientas de edición de Google+.

Photoshop Express

Es la versión online de libre acceso, del famoso editor de fotografías Photoshop de Adobe. Luego de crear un perfil, el usuario puede editar sus fotografías con herramientas básicas con una capacidad de 2GB de almacenamiento gratuito. Se pueden crear y compartir galerías personales, crear plantillas de presentaciones, almacenar videos y realizar streaming de videos, esto es subir videos y transmitirlos vía web, siendo visto por el usuario al mismo tiempo mientras se va bajando.

“WhatsApp Messenger”

Es un programa de mensajería para smartphones, que permite no solo enviar mensajes de texto, sino también audio, fotos y videos entre los usuarios. El programa corre en las distintas plataformas (Android, iOS de Apple, Blackberry OS, etc.). El sistema opera a través de la red de Internet y no de la red telefónica, al contrario de los clásicos SMS que lo realizan por esta última vía.

Es así que la adopción de estas plataformas, ha logrado crear una base para la promulgación y la homogenización del conocimiento en el área de la medicina.

Facebook, Twitter y YouTube entre otras... han llegado para quedarse....

Referencias

- 1.- Chretien KC, Greysen SR, Chretien JP, et al. Online posting of unprofessional content by medical students. *JAMA* 2009; 302:1309–15.
 - 2.- Thompson LA, Dawson K, Ferdig R, et al. The intersection of online social networking with medical professionalism. *J Gen Intern Med.* 2008; 23:954–7.
 - 3.- JainSH. Practicing medicine in the age of Facebook. *N Engl J Med.* 2009 Aug 13; 361(7):649-51.
 - 4.- Ben-Yakov M, Snider C. How Facebook saved our day! *Acad Emerg Med.* 2011 Nov; 18(11):1217-
-

Para su Paciente

Constipación: ¿Qué aportar a su paciente?

Dra. María Laura Rodríguez
The Latin American GIE Training Center
Clínica Alemana- Universidad del Desarrollo

¿CONSTIPADO?

Su problema es frecuente y habitualmente debido a problemas de hábitos alimentarios, sedentarismo o uso de fármacos constipantes.

La terminología vinculada al estreñimiento es problemática. Hay dos causas diferentes, pero que se superponen:

- a. los trastornos del tránsito
- b. los trastornos de la evacuación

Los primeros pueden surgir secundariamente a los segundos y los segundos en ocasiones pueden presentarse después de los primeros. Existe clara interrelación.

Es de preocuparse cuando se presentan fecalomas, (masas fecales retenidas en colon y recto, a veces por días), cuando hay sangre en la deposición, baja de peso o fiebre, o cambio en la evacuación habitual o del calibre de las heces. Es normal la evacuación desde 3 veces al día, hasta 1 vez cada 3 días. Cada persona tiene su ritmo propio.

Recordar que a veces se relaciona con cambios en la alimentación, cambio de escenario social (viajes, visitas, entre otros), uso de anticonceptivos, sedantes e hipnóticos, tranquilizantes, dejar de fumar, antiparkinsonianos, antiespasmódicos, opiáceos, entre otros.

Suele ser de utilidad el tener un hábito y horario para que la defecación sea normal.

Es necesario mantener actividad física y buenos músculos abdominales, para mejorar la dinámica defecatoria.

La defecación debe dejar sensación de evacuación satisfactoria y cuando ocurre lo contrario hay una variedad

de trastorno funcional digestivo, (colon irritable) que cursa con constipación y heces caprinas o escíbalos. Meteorismo (hinchazón) y dolor abdominal, relacionados con episodios de "distress" emocional.

Son síntomas de estreñimiento: distensión abdominal, dolor, malestar, como se dijo anteriormente alteración en la forma de las deposiciones, movimientos intestinales, esfuerzo defecatorio prolongado y defecación insatisfactoria.

Es recomendable beber abundante líquido, especialmente jugos naturales, sopas de verduras y ciruelas al jugo, evitando las bebidas con gas. El consumo de fibras es deseable, ya que mejora el aporte de antioxidantes, disminuye la absorción de calorías y grasas y aumenta el bolo fecal.

Se recomienda también consumir, fibra dietaria unas 5 veces al día. Pan de granos, no muy elaborado, pan de fibra y negro o galletas integrales. Frutas y verduras abundantes, aquellos que se consumen con piel (cáscara) son deseables, ciruelas, berries, manzanas, peras, piña, kiwi, sandía, espárragos, palmitos, hojas verdes. Frutos secos como almendras, nueces y avellanas.

Considere que el consumo de algunos vegetales puede producir distensión abdominal, como repollo, coliflor, brócolis, brussels, alcachofas y lechugas en exceso, como también las legumbres. Estos elementos son muy beneficiosos para aporte de vitaminas, ácido fólico y fibras, debiendo favorecer su consumo en cantidades que no provoquen disconfort al consumidor.

El caminar después de las comidas suele ser beneficioso

y no así el reposo (siesta).

El aporte de prebióticos suele aumentar la peristalsis, contribuyendo con su uso a favorecer una evacuación más normalizada y persistente.

La leche puede cooperar en la evacuación, sin embargo la condición de intolerante a la lactosa puede provocar en algunas personas distensión abdominal y diarreas.

El exceso de cárneos, (especialmente carnes rojas e interiores), alimentos grasos y el alcohol pueden dificultar la evacuación satisfactoria.

Es preciso agregar que si a pesar de una dieta saludable y

ejercicio físico, los síntomas no mejoran, deberá consultar con un profesional gastroenterólogo o nutricionista.

Se le indicará y recomendará de manera precisa un tratamiento oportuno para su malestar, entre lo que se considera como amplio recurso el uso de laxantes y eventualmente estudios de mayor complejidad si el caso lo requiere.

Link a Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología

Estreñimiento: una perspectiva mundial

<http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/serfiles/estreñimiento.pdf>

Perfil Profesional

Dra. Alejandra Marcotti Suárez

Una ejemplar labor en el campo de la Infectología

Una carrera dedicada a la infectología ha desarrollado la **Dra. Alejandra Marcotti**, Jefa de Unidad de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud de Clínica Alemana. Médico de la Universidad de Chile (1990), realizó su especialidad en Medicina Interna en la Pontificia Universidad Católica de Chile y luego en Enfermedades Infecciosas en el Hospital San Borja Arriarán, Universidad de Chile (1995-1997). Hoy, lleva más de 15 años trabajando en Control de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud.

A Clínica Alemana ingresó en 1999, tras unos años de paso por la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital DIPRECA. Hasta el año 2002 estuvo a cargo de la coordinación de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y durante 8 años fue Jefe de la Unidad de Calidad de nuestra clínica (2003-2011).

Recientemente la Dra. Marcotti recibió un importante reconocimiento internacional, al ser nombrada nueva embajadora de la Sociedad de Epidemiología Hospitalaria (SHEA) de Estados Unidos. Fueron 10 los profesionales de la salud a nivel mundial que fueron distinguidos con este nombramiento y sólo 2 los representantes de América Latina, entre los que se encuentra la Dra. Marcotti.

En enero de este año, la SHEA envió una carta al ministro de Salud de Chile informándole de este reconocimiento. En ella, el presidente de esta organización, Dr. Jan Patterson, sostiene que la Dra. Marcotti "fue seleccionada entre una larga lista de candidatos alrededor del mundo, altamente calificados, por su ejemplar participación en el campo de



la epidemiología y por su importante trabajo en el desarrollo de ambientes seguros para la salud de pacientes y médicos".

Para la Dra. Marcotti, ser miembro del Programa Internacional de Embajadores 2012 de la SHEA es una gran oportunidad de trabajar al más alto

nivel en la epidemiología hospitalaria y poder aprender e intercambiar conocimientos con representantes de distintas partes del mundo y con realidades muy diferentes. "Tendré la oportunidad de plantear los desafíos que yo espero para el futuro y de discutir los temas que son complejos en nuestra realidad, buscando la mejor solución", explica.

Entre las responsabilidades que implican este nuevo cargo, se encuentran participar en el desarrollo de las actividades académicas de la Sociedad de Epidemiología Hospitalaria de Estados Unidos, como la conferencia "Avanzando en la Epidemiología Hospitalaria y Gestión Antimicrobiana (Jacksonville, Florida)", que se realizará en abril próximo.

La misión del SHEA es prevenir y controlar las infecciones intra-hospitalarias y avanzar en el campo de la epidemiología. Para esto, desde su fundación en 1980, esta organización ha ayudado a definir las mejores prácticas en la asistencia epidemiológica en todo el mundo.

Claudia Carranza
Periodista y Gestión Editorial
Contacto Científico

Quiz

Dr. Ricardo Stevenson
Dr. Diego Ossandón
Servicio Oftalmología
Clínica Alemana de Santiago

Paciente de 8 años, una semana de dolor, proptosis, eritema palpebral y, como se ve, compromiso motilidad ocular.



Respuesta Quiz

Rabdomiosarcoma orbitario, tumor de rápido crecimiento. Típicamente se presenta en niños de 5 a 10 años.

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	N° 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
Campanas	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	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.



ANEXO

Guías y Protocolos

PDF (11 Páginas)

Protocolo para la Profilaxis de
Enfermedad Tromboembólica en
Pacientes Adultos Hospitalizados

(Versión Imprimible)

Protocolo para la Profilaxis de Enfermedad Tromboembólica en Pacientes Adultos Hospitalizados

Información del Documento	
Objetivo	Reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a los procesos quirúrgicos y/o a la hospitalización en pacientes mayores de 18 años. Proveer al personal de salud de estrategias de prevención de enfermedad tromboembólica para cumplir con el objetivo anterior.
Alcance	Todos los pacientes adultos hospitalizados en Clínica Alemana.

Información de la Versión	
Fecha Elaboración	28/11/2011
Fecha Última Modificación	28/11/2011
Fecha Próxima Revisión	28/11/2012
Responsable del documento	Jefe Unidad de Calidad - Dr. Claudio Carranza.
Equipo Desarrollador	Dr. Carlos Stierling, Dr. Carlos Montalván, Dr. Víctor Bianchi, Dr. Claudio Carranza.

*** Atención: Este documento impreso podría estar obsoleto. Consulte el documento vigente publicado en Intranet.**

Revisor		Aprobador	
Nombre:	Claudio Carranza	Nombre:	Bernd Oberpaur
Fecha:		Fecha:	
Cargo:	Jefe Unidad de Calidad	Cargo:	Subdirector Área Proyectos

1. Responsables de la ejecución

Médicos, enfermeras y personal de salud a cargo de la atención de los pacientes

2. Desarrollo

En la patogénesis de la enfermedad tromboembólica son factores fundamentales los cuadros de hipercoagulabilidad, el daño endotelial y la estasis venosa, (triada de Virchow) siendo los más importantes los dos primeros.

La enfermedad tromboembólica es una causa frecuente de morbimortalidad en los pacientes quirúrgicos, al igual que en aquellos pacientes no quirúrgicos que presentan algunos de los factores patogénicos mencionados. Hasta el 10% de las muertes intrahospitalarias podrían ser atribuidas a tromboembolismo pulmonar. La gran mayoría de los pacientes que cursan con embolia pulmonar tienen trombosis venosa profunda (TVP) asintomática.

La prevención ha demostrado una alta efectividad en la disminución de la morbimortalidad de la enfermedad tromboembólica, ya que aproximadamente un 25% de los pacientes con embolia pulmonar fallecen por muerte súbita, y de los que sobreviven, alrededor de un 50% tiene disfunción ventricular derecha y un 5% desarrolla hipertensión pulmonar crónica.

Pese a estar demostrado que la prevención es la principal estrategia para mejorar la seguridad en los hospitales, y a significativos avances en la gama de opciones de prevención, la literatura internacional continúa citando a la enfermedad tromboembólica como la causa prevenible más común de muerte intrahospitalaria, dado que está igualmente demostrada una baja adherencia a programas de prevención implementados.

El riesgo tromboembólico de cada paciente está asociado a factores propios de su condición de base, a la patología específica que lo afecta, a sus comorbilidades, al grado de invasión e instrumentación al cual está sometido y a la posibilidad o no de deambular activamente (tabla N°1)

Es así como se han publicado tablas de riesgo de tromboembolismo, las cuales en esencia distribuyen a los pacientes en grados de riesgo, y según el mismo corresponde distintas indicaciones progresivas de profilaxis de la patología. Estas tablas están especialmente desarrolladas y bien fundamentadas en los pacientes quirúrgicos

Las tablas de riesgo en pacientes quirúrgicos corresponden a: (Tabla N°2)

- Riesgo bajo
- Riesgo moderado
- Riesgo alto

TABLA N°1

Factores de riesgo en paciente médico

Riesgo alto, cualquiera de los siguientes factores:

(Considere profilaxis farmacológica)

- Mayor de 60 años
- Cáncer activo o en tratamiento
- Ingreso a UCI
- Accidente cerebrovascular
- Antecedentes de trombosis venosa o enfermedad tromboembólica (personal o familiar)
- Obesidad (IMC > 30 kg/m²)
- Una o más comorbilidades médicas significativas (ej.: insuficiencia cardíaca, enfermedades metabólicas, endocrinas o respiratorias, enfermedades infecciosas agudas, condiciones inflamatorias, síndrome nefrótico)
- Terapia de reemplazo hormonal
- Anticonceptivos que contienen estrógenos
- Vía venosa central
- Deshidratación
- Parálisis
- Embarazo y puerperio: ver tabla N°4

Riesgo bajo, ninguno de los factores anteriores:

(considere soporte elástico)

TABLA N°2

Factores de riesgo en paciente quirúrgico

Riesgo alto:

(Considere profilaxis farmacológica y soporte elástico)

- Reemplazo de cadera
- Fractura de cadera
- Reemplazo articular de extremidades inferiores
- Politraumatizado
- Cirugía mayor en mayor de 60 años
- Cirugía mayor entre 40-60 años con algún factor de riesgo médico

Riesgo moderado:

(Considere profilaxis farmacológica)

- Politraumatizado
- Cirugía mayor en mayor de 60 años
- Cirugía mayor entre 40-60 años con algún factor de riesgo médico
- Cirugía laparoscópica
- Cirugía mayor entre 40-60 años sin factor médico de riesgo

Riesgo bajo:

(Considere soporte elástico)

- Cirugía menor en menor de 60 años sin factor de riesgo
- Cirugía mayor en menor de 40 años sin factor de riesgo

TABLA N°3

Factores de riesgo de sangrado: contrindica profilaxis farmacológica

- Sangramiento activo
- Alteraciones hemorrágicas adquiridas ej. Falla hepática, antecedentes de trombocitopenia inducida x Heparina
- Uso de anticoagulantes que aumentan riesgo de sangrado (ej: warfarina con IRN>2)
- Punción lumbar/anestesia epidural/raquídea esperada en siguientes 12 hrs
- Punción lumbar/anestesia epidural/raquídea en 4 horas previas
- Accidente vascular cerebral agudo
- Trombocitopenia (menos de 75.000 plaquetas)
- Hipertensión arterial no controlada (230/120mmHg o superior)
- Enfermedad hereditaria de coagulación no tratada (ej: hemofilia, Enf. De vonWillebrand)

TABLA N°4

Profilaxis de TVP en embarazo y 6 semanas post parto

- **Ingreso para Cirugía** (incluyendo cesárea): considere soporte elástico + profilaxis farmacológica. Previamente evalúe paciente en conjunto con especialistas (obstetra, anestesista, pediatra). Planee momento de profilaxis farmacológica de forma de minimizar riesgo de sangrado

- **Ingreso médico:** considere profilaxis farmacológica si uno o más de los factores de riesgo detallados a continuación están presentes. Previamente evalúe paciente en conjunto con especialistas (obstetra, anestesista, pediatra). Planee momento de profilaxis farmacológica de forma de minimizar riesgo de sangrado

- **Factores de riesgo**
 - Movilidad reducida x 3 días o más
 - Cáncer activo o en tratamiento
 - Mayor de 35 años
 - Ingreso a UCI
 - Deshidratación
 - Pérdida excesiva o transfusión de sangre
 - Trombofilia conocida
 - Obesidad al inicio de control prenatal (IMC > 30 kg/m²)
 - Una o más comorbilidades médicas significativas (ej: insuficiencia cardíaca, enfermedades metabólicas, endocrinas o respiratorias, enfermedades infecciosas agudas, condiciones inflamatorias, síndrome nefrótico)
 - Antecedentes de trombosis venosa o enfermedad tromboembólica (personal o familiar)
 - Embarazo de riesgo incluyendo hiperestimulación ovárica, hiperémesis gravídica, embarazo múltiple, pre-eclampsia)
 - Várices con flebitis

En los pacientes médicos se distinguen pacientes de alto y bajo riesgo. En este grupo el % de presencia de enfermedad tromboembólica sintomática asociada a la hospitalización alcanza a:

- Riesgo bajo= 0.3%
- Riesgo alto con profilaxis adecuada= 2,2%
- Riesgo alto sin profilaxis= 11,0%

Asociado a la estimación de riesgo existen sugerencias específicas respecto de profilaxis, aplicables tanto en pacientes cuya hospitalización sea de origen médico o quirúrgico

En la prevención de la TVP se pueden usar

- Medidas generales
- Medidas de soporte mecánico
- Opciones farmacológicas

Al ingreso a Clínica Alemana, todos los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía o bien se pueda estimar una estadía con 3 días o más de disminución de la movilidad, deberán ser evaluados de acuerdo a factores de riesgo (tabla N°1= factores de riesgo en pacientes médicos, tabla N°2 factores de riesgo en pacientes quirúrgicos) y luego conciliar con los factores de riesgo de sangrado (tabla N°3).

De acuerdo a este análisis se debe determinar si corresponde o no profilaxis, qué tipo de profilaxis se va a usar y por cuánto tiempo e indicarla en ficha clínica. Si no se indica profilaxis, señalar la causa.

Medidas generales (en todos los pacientes hospitalizados):

- Deambulación precoz
- Mantención de estado de hidratación adecuado

Medicamentos recomendados: (seleccionar una alternativa cuando corresponda)

Medicamento	Dosis diaria	Dosis diaria
	riesgo moderado	riesgo alto
• Dalteparina “Fragmin”	2500 U	5000 U
• Enoxaparina “Clexane”	20 mg	40 mg
• Nadroparina “Fraxiparine”	0,3 ml	0,6 ml
• Fondaparinux “Arixtra”*	2,5 mg	2,5 mg
• Heparina no Fraccionada	5.000 UI c/12 hrs	5000 UI c/8 hrs
• Inhibidores Factor X activado		
○ Ribaroxaban	10 10 mgs / d	10 mgs / día
○ Dabigatran	110 110mg c/12hrs	110mg c/12hrs

* No usar con CI creatinina \downarrow 30ml o peso \downarrow 50kg

d) Duración de la profilaxis:

- Riesgo moderado o alto: Hasta el alta hospitalaria y recuperación de deambulación
- Cirugía oncológica: Hasta el alta o 4 semanas postoperatorias

- Cirugía bariátrica Hasta el alta o 10 días postoperatorios
- Antecedente tromboembólico Mínimo 10 días y hasta 4 semanas postoperatorias
- Artroplastía de rodilla o cadera Mínimo 10 días y hasta 35 días postoperatorios
- Cirugía por fractura de cadera Mínimo 10 días y hasta 35 días postoperatorios
- Traumatismo raquímedular Profilaxis mecánica en fase aguda y luego farmacoterapia pudiendo prolongarse según evolución

Observaciones:

1. En caso de requerir continuar con la profilaxis ambulatoria, se puede reemplazar los fármacos subcutáneos por fármacos orales como ribaroxaban (Xarelto) o dabigatran (Pradaxa).
2. Pacientes con peso mayor a 100 kg, obesos con IMC más de 40, bajo peso (IMC menos de 19) o insuficiencia renal, pueden requerir ajustar dosis.
3. En casos de alto riesgo de sangrado usar métodos mecánicos.
4. En caso de embarazo, puerperio o lactancia, consultar con el especialista (obstetra o pediatra).
5. En caso de antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina, trombocitopenia o algún tipo de coagulopatía, usar métodos mecánicos y consultar a un especialista.
6. Analizar con anestesista el mejor momento de inicio de profilaxis en caso de uso de catéter peridural u otro tipo de bloqueo neuroaxial o catéter de nervio periférico.
7. En el paciente quirúrgico, el momento de inicio de tratamiento farmacológico profiláctico debe ser definido por equipo quirúrgico, no debiendo en general exceder a 8hrs. desde el momento del término de la cirugía.
8. En el paciente médico, el tratamiento farmacológico profiláctico debe empezar lo antes posible.
9. Es importante informar al paciente (o familiares cuando corresponda) sobre los beneficios, riesgos y costos de la terapia que se está recomendando.
10. No existe un método profiláctico que de un 100% de seguridad.

Al momento del alta, educar al paciente sobre

- Riesgos y posibles consecuencias de trombosis venosa profunda (TVP)
- Importancia de profilaxis. Posibles efectos colaterales
- Uso correcto de medidas de soporte mecánico
- Cómo el paciente puede reducir riesgos: hidratación adecuada, ejercicios y movilidad (cuando corresponda)
- Síntomas y signos de TVP y embolía pulmonar
- Síntomas y signos de efectos adversos relacionados con la profilaxis

3. Indicador de calidad

Nº de pacientes > 18 años con administración
de profilaxis anticoagulante en UCI

X 100

Nº total de ingresos a UCI > 18 años

Umbral de cumplimiento 100%

Nº pacientes con artroplastia de caderas con administración
de profilaxis anticoagulante

X 100

Nº total de pacientes con artroplastia de caderas

Umbral de cumplimiento 100%

4. Documentación de referencia

1. Geerts W. et al, Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 338s-400s
2. Motsch J et al, Update in the prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Current Opinion in Anesthesiology 2006; 19: 52-58

3. Espinoza A, González H, Tromboprofilaxis en cirugía ortopédica. Rev Chilena Ortop y Traum 2009, 50: 24-38
4. Institute for Clinical Systems Improvement, HealthCareGuideline: Venous Thromboembolism Prophylaxis, Seventh Edition August 2010
5. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétrical, 2005
6. Venous Thromboembolism: reducing the risk. Nice clinical guideline 92. January 2010
7. UpToDate (internet) Graham F Pineo, MD. Prevention of venous thromboembolic disease in surgical patients. Mayo 2011
8. UpToDate (internet) Graham F Pineo MD. Prevention of venous thromboembolic disease in medical patients. Mayo 2011
9. UpToDate (internet) David R Schwartz, MD Atul Malhotra, MD Steven E Weinberger MD Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: Prevention Mayo 2010

ANEXO

Para su Paciente

PDF (15 Páginas)

**Estreñimiento:
una perspectiva mundial**

Estreñimiento: una perspectiva mundial

Noviembre de 2010



Equipo de revisión

Greger Lindberg (Presidente)
Saeed Hamid (Pakistán)
Peter Malfertheiner (Alemania)
Ole Thomsen (Dinamarca)
Luis Bustos Fernandez (Argentina)
James Garisch (Sudáfrica)
Alan Thomson (Canadá)
Khean-Lee Goh (Malasia)
Rakesh Tandon (India)
Suliman Fedail (Sudán)
Benjamin Wong (China)
Aamir Khan (Pakistán)
Justus Krabshuis (Francia)
Anton Le Mair (Países Bajos)

Contenido

Contenido	2
Lista de tablas	2
Figura	3
1 Introducción	4
1.1 Cascadas—un abordaje sensible a los recursos	4
En las regiones y países donde se disponga de toda la gama de exámenes diagnósticos y opciones de tratamiento médico para el manejo de todos los tipos y subtipos de estreñimiento es factible utilizar un enfoque de patrón oro.	4
2 Definición y patogenia	4
2.1 Patogenia y factores de riesgo	5
2.2 Condiciones y medicamentos asociados	5
3 Diagnóstico	7
3.1 Criterios diagnóstico para el estreñimiento funcional	7
3.2 Evaluación de los pacientes	8
3.3 Síntomas de alarma	9
3.4 Indicaciones para las pruebas de tamizaje	9
3.5 Medición del tránsito	10
3.6 Evaluación clínica	10
3.7 Opciones en cascada para investigar el estreñimiento severo y refractario al tratamiento	11
4 Tratamiento	11
4.1 Esquema para el manejo general del estreñimiento	11
4.2 Abordaje sintomático	12
4.3 Dieta y suplementos	12
4.4 Medicación	13
4.5 Cirugía	13
4.6 Resumen basado en la evidencia	13
4.7 Opciones en cascada para el tratamiento del estreñimiento crónico	14
4.8 Opciones en cascada para el tratamiento de los trastornos de la evacuación	15

Lista de tablas

Tabla 1	Fisiopatología del estreñimiento funcional	5
Tabla 2	Posibles causas y condiciones asociadas al estreñimiento	5
Tabla 3	Medicamentos que se asocian con estreñimiento	7
Tabla 4	Criterios de Roma III para estreñimiento funcional	7
Tabla 5	Síntomas de alarma en el estreñimiento	9
Tabla 6	Pruebas fisiológicas para estreñimiento crónico	9

Tabla 7 Categorías de estreñimiento en base a la evaluación clínica 10

Tabla 8 Manejo general del estreñimiento 11

Tabla 9 Resumen: Base de evidencia para el tratamiento del estreñimiento 13

Figura

Fig. 1 Escala de forma de las deposiciones de Bristol: una medida para ayudar a los pacientes a relatar la consistencia de sus deposiciones

1 Introducción

El estreñimiento (o constipación) es un problema crónico en muchos pacientes del mundo. En algunos grupos de pacientes, tales como los añosos, el estreñimiento constituye un problema sanitario importante; sin embargo, en la mayoría de los casos el estreñimiento crónico es un motivo de consulta que provoca molestia pero que no amenaza la vida ni debilita al individuo. Habitualmente puede ser manejada a nivel de atención primaria con control costo-efectivo de los síntomas.

La terminología vinculada al estreñimiento es problemática. Hay dos fisiopatologías que en principio difieren pero que se superponen: los trastornos del tránsito y los trastornos de la evacuación. Los primeros pueden surgir secundariamente a los segundos, y los segundos en ocasiones pueden presentarse después de los primeros.

Esta guía se refiere a los pacientes adultos y no analiza específicamente ni a niños ni a grupos especiales de pacientes (como aquellos que presentan lesión raquídea).

1.1 Cascadas—un abordaje sensible a los recursos

En las regiones y países donde se disponga de toda la gama de exámenes diagnósticos y opciones de tratamiento médico para el manejo de todos los tipos y subtipos de estreñimiento es factible utilizar un enfoque de patrón oro.

Cascada: conjunto jerárquico de opciones diagnósticas, terapéuticas y de manejo para lidiar con el riesgo y la enfermedad, catalogados según los recursos disponibles.

2 Definición y patogenia

La palabra “estreñimiento” tiene varios significados y la manera como se la utiliza puede diferir no solo entre los pacientes sino también entre las diferentes culturas y religiones. En un estudio poblacional sueco se encontró que el concepto más común de estreñimiento era la necesidad de ingerir laxantes (57% de quienes respondieron). En el mismo estudio, las mujeres (41%) tuvieron el doble de probabilidades que los hombres (21%) de considerar a los movimientos intestinales infrecuentes como representativos de estreñimiento, mientras que igual proporción de hombres y mujeres entendían por estreñimiento a las deposiciones duras (43%), el esfuerzo al defecar (24%), y el dolor al defecar (23%). Dependiendo de diversos factores—la definición diagnóstica, factores demográficos, y el muestreo de los grupos- las encuestas sobre estreñimiento muestran una prevalencia que va de 1% a más de 20% en las poblaciones occidentales. En estudios de poblaciones añosas, hasta 20% de los individuos que habitan en comunidad y 50% de las personas añosas institucionalizadas relataron síntomas.

Habitualmente se define el estreñimiento funcional como un trastorno caracterizado por una dificultad persistente para defecar o una sensación de que la defecación es aparentemente incompleta y/o movimientos intestinales infrecuentes (cada 3–4 días o con menor frecuencia) en ausencia de síntomas de alarma o causas

secundarias. Las diferencias en la definición médica y las variaciones entre los síntomas relatados dificultan la obtención de datos epidemiológicos confiables.

2.1 Patogenia y factores de riesgo

El estreñimiento funcional puede tener diferentes causas, yendo desde cambios en la dieta, actividad física o estilo de vida, hasta disfunciones motoras primarias producidas por miopatía o neuropatía colónica. El estreñimiento también puede ser secundaria a un trastorno de evacuación. El trastorno de evacuación puede además asociarse a una contracción paradójica o espasmo involuntario del esfínter anal, lo que puede responder a trastorno adquirido del comportamiento defecatorio en dos tercios de los pacientes.

Tabla 1 Fisiopatología del estreñimiento funcional

Subtipo fisiopatológico	Característica principal, en ausencia de síntomas de alarma o causas secundarias
1 Estreñimiento por tránsito lento (CTL) <ul style="list-style-type: none"> • Inercia colónica • Hiperreactividad colónica 	Tránsito lento de las heces por el colon por: <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la actividad colónica • Aumento, o descoordinación de la actividad colónica
2 Trastorno de la evacuación	El tránsito colónico puede ser normal o prolongado pero hay una evacuación inadecuada o difícil de las heces del recto
3 Síndrome de intestino irritable (SII) con predominio del estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal, distensión, hábito intestinal alterado • Puede aparecer en combinación con 1 o 2

Si bien el ejercicio físico y la dieta rica en fibras pueden tener un efecto protector, los siguientes factores aumentan el riesgo de estreñimiento (la asociación puede no ser causal):

- Envejecimiento (pero el estreñimiento no es una consecuencia fisiológica del envejecimiento normal)
- Depresión
- Inactividad
- Baja ingesta calórica
- Bajos ingresos y bajo nivel educativo
- Cantidad de medicación que reciba (independientemente de los perfiles de efectos adversos)
- Abuso físico y sexual
- Sexo femenino— las mujeres relatan una mayor incidencia de estreñimiento que los hombres

2.2 Condiciones y medicamentos asociados

Tabla 2 Posibles causas y condiciones asociadas al estreñimiento

Obstrucción mecánica

- Tumor colorectal
 - Diverticulosis
 - Estenosis
 - Compresión externa por tumor/otra causa
 - Gran rectocele
 - Megacolon
 - Anomalías post quirúrgicas
 - Fisura anal
- Trastornos neurológicos/neuropatía
- Neuropatía autonómica
 - Enfermedad cerebrovascular
 - Deterioro cognitivo/demencia
 - Depresión
 - Esclerosis múltiple
 - Enfermedad de Parkinson
 - Patología raquídea
- Condiciones endócrinas/metabólicas
- Insuficiencia renal crónica
 - Deshidratación
 - Diabetes mellitus
 - Intoxicación por metales pesados
 - Hipercalcemia
 - Hipermagnesemia
 - Hiperparatiroidismo
 - Hipopotasemia
 - Hipomagnesemia
 - Hipotiroidismo
 - Neoplasia endócrina múltiple II
 - Porfiria
 - Uremia
- Trastornos gastrointestinales y afecciones locales dolorosas
- Síndrome de intestino irritable
 - Abscesos
 - Fisura anal
 - Fístula
 - Hemorroides
 - Síndrome del elevador del ano
 - Megacolon
 - Proctalgia fugaz
 - Prolapso rectal
 - Rectocele
 - Vólvulo
- Miopatía
- Amiloidosis
 - Dermatomiositis
 - Escleroderma
 - Esclerosis sistémica
- Dietéticos
- Dietas
 - Depleción de líquidos
 - Poca fibra
 - Anorexia, demencia, depresión
- Misceláneos
- Enfermedad cardíaca
 - Enfermedad articular degenerativa
 - Inmovilidad

Tabla 3 Medicamentos que se asocian con estreñimiento

Medicamentos de receta

- Antidepresivos
- Antiepilépticos
- Antihistamínicos
- Medicación antiparkinsoniana
- Antipsicóticos
- Antiespasmódicos
- Bloqueadores de los canales de calcio
- Diuréticos
- Inhibidores de la monoamino oxidasa
- Opiáceos
- Simpatomiméticos
- Antidepresivos tricíclicos

Automedicación, medicamentos de venta libre

- Antiácidos (que contengan aluminio, calcio)
- Agentes antidiarreicos
- Suplementos de calcio y de hierro
- Agentes anti inflamatorios no esteroideos

3 Diagnóstico

El estreñimiento es una afección común, y si bien los individuos que consultan constituyen sólo una minoría, en Estados Unidos sólo esta afección es responsable de varios millones de consultas médicas por año, mientras que en el Reino Unido en 2006 los médicos generales emitieron más de 13 millones de recetas para laxantes. La ayuda de un especialista gastroenterólogo debería concentrarse en aplicar los recursos sanitarios de manera eficiente, identificando a aquellos pacientes que tienen probabilidades de beneficiarse de evaluaciones diagnósticas y tratamientos especializados.

3.1 Criterios diagnósticos para el estreñimiento funcional

Un panel de expertos internacionales elaboró criterios uniformes para el diagnóstico de estreñimiento—los criterios de Roma III.

Tabla 4 Criterios de Roma III para estreñimiento funcional

Criterios generales

- Presencia durante por lo menos 3 meses durante un período de 6 meses
- Por lo menos una de cada cuatro defecaciones cumplen con criterios específicos
- Criterios insuficientes para síndrome de intestino irritable (SII)
- No hay deposiciones, o deposiciones rara vez disminuidas de consistencia

Criterios específicos: dos o más presentes

- Esfuerzo para defecar
- Materias fecales grumosas o duras
- Sensación de evacuación incompleta
- Sensación de bloqueo u obstrucción anorrectal
- El individuo recurre a maniobras manuales o digitales para facilitar la defecación








- Menos de tres defecaciones por semana

3.2 Evaluación de los pacientes

La historia médica y el examen físico en los pacientes con estreñimiento deberían enfocarse hacia la identificación de las posibles condiciones causales y síntomas de alarma.

- Consistencia de las deposiciones. Esto es considerado como un mejor indicador del tránsito colónico que las frecuencias de las deposiciones (Figura. 1).

Figura. 1 La Escala de Forma de las Deposiciones de Bristol es una medida diseñada para ayudar a los pacientes a describir la consistencia de las materias fecales (reproducido con permiso de Lewis SJ y Heaton KW, et al, Scandinavian Journal of Gastroenterology 1997;32:920–4). ©1997 Informa Healthcare

Tipo 1		Grumos separados y duros, como maníes (pasaje difícil)
Tipo 2		Con forma de embutido, pero grumoso
Tipo 3		Con forma de embutido, pero con grietas en la superficie
Tipo 4		Con forma de embutido, o serpiente, lisas y suaves
Tipo 5		Pequeños acúmulos blandos, como gotas, de bordes bien definidos (pasaje fácil)
Tipo 6		Trozos algodonosos con bordes desflecados, materia fecal pastosa
Tipo 7		Heces acuosas, sin elementos sólidos (totalmente líquidas)

- Descripción de los síntomas de estreñimiento del paciente; diario de síntomas:
 - Distensión abdominal, dolor, malestar
 - Naturaleza de las deposiciones
 - Movimientos intestinales
 - Esfuerzo defecatorio prolongado/excesivo
 - Defecación insatisfactoria
- Uso de laxantes, pasado y actual; frecuencia y dosificación
- Condiciones actuales, historia médica, cirugía reciente, enfermedad psiquiátrica
- Estilo de vida del paciente, fibra en la dieta e ingesta de líquidos
- Uso de supositorios o enemas, otras medicaciones (de receta o de venta libre)
- Examen físico:
 - Tumoración gastrointestinal
 - Inspección anorectal:
 - Impactación fecal
 - Estenosis, prolapso rectal, rectocele
 - Actividad paradójica o no relajante del músculo puborrectal
 - Tumoración rectal

- De estar indicado: exámenes de sangre—perfil bioquímico, hemograma completo, calcio, glucosa, y función tiroidea

3.3 Síntomas de alarma

Tabla 5 Síntomas de alarma en el estreñimiento

Síntomas o situaciones de alarma
<ul style="list-style-type: none"> • Cambios en el calibre de las heces • Heces hem positivas • Anemia ferropénica • Síntomas obstructivos • Pacientes mayores de 50 años no sometidos a tamizaje previo para cáncer de colon • Estreñimiento de reciente instalación • Sangrado rectal • Prolapso rectal • Adelgazamiento
Examen recomendado: colonoscopia

3.4 Indicaciones para las pruebas de tamizaje

Sólo está indicado realizar estudios de laboratorio, imagenología o endoscopia y pruebas funcionales en los pacientes que presenten estreñimiento crónico severo o síntomas de alarma.

Tabla 6 Pruebas fisiológicas para estreñimiento crónico (reproducido con permiso de Rao SS, Gastrointest Endosc Clin N Am 2009; 19:117–39)

Prueba	Fortaleza	Debilidad	Comentario
Estudio de tránsito colónico con marcadores radioopacos	Evalúa la presencia de tránsito colónico lento, normal, o rápido; barato y fácilmente disponible	Metodología inconsistente; se ha cuestionado su validez	Útil para clasificar a los pacientes según los subtipos fisiopatológicos
Manometría anorrectal	Identifica trastornos de la evacuación, hiposensibilidad rectal, hipersensibilidad rectal, alteración de la complacencia, enfermedad de Hirschsprung	Falta de normalización	Útil para establecer diagnósticos de enfermedad de Hirschsprung, trastornos de la evacuación, e hiposensibilidad o hipersensibilidad rectal
Prueba de expulsión del balón	Valoración simple y barata a la cabecera del paciente de la capacidad de expulsar heces simuladas; identifica trastornos de la evacuación	Falta de normalización	La prueba de expulsión con un valor normal no excluye dis sinergia; debería interpretarse junto con los resultados de otros exámenes anorrectales

3.5 Medición del tránsito

El estudio de retención de marcador de 5 días es un método simple para medir el tránsito colónico. Se ingieren marcadores en una ocasión y 120 horas después se mide lo que queda de los marcadores en una radiografía simple de abdomen. Si se constata la persistencia de más del 20% de los marcadores en el colon, significa que el tránsito está retardado. La acumulación distal de los marcadores puede indicar un trastorno de la evacuación, y en los casos típicos de estreñimiento por tránsito lento casi todos los marcadores se mantienen y se observan tanto en el colon derecho como en el izquierdo.

Varias compañías producen marcadores, pero estos también se pueden hacer de un tubo radiopaco que no implique riesgos para el paciente, cortándolo en pequeños trozos de 2–3 mm de longitud. Se puede colocar un número adecuado de marcadores (20–24) en cápsulas de gelatina para facilitar su ingestión.

3.6 Evaluación clínica

La clasificación del estreñimiento de los pacientes debería ser posible en base a la historia médica y un correcto examen y valoración de laboratorio.

Tabla 7 Categorías de estreñimiento en base a la evaluación clínica

Tipo de estreñimiento	Hallazgos típicos
Estreñimiento de tránsito normal, SII en el que predomina el estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Historia del paciente, nada patológico en el examen o inspección física • Dolor y distensión • Sensación de evacuación incompleta
Estreñimiento por tránsito lento	<ul style="list-style-type: none"> • Tránsito colónico lento • Función normal del piso pélvico
Trastorno de la evacuación	<ul style="list-style-type: none"> • Esfuerzo defecatorio prolongado/excesivo • Defecación difícil aún con deposiciones blandas • El/la paciente aplica presión perineal/vaginal para defecar • Maniobras manuales para ayudar a la defecación • Alta presión basal del esfínter (manometría anorrectal)
Estreñimiento idiopático/orgánico/secundario	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos colaterales conocidos de medicamentos • Medicación que contribuye • Obstrucción mecánica probada—trastornos metabólicos • Exámenes de sangre anormales

3.7 Opciones en cascada para investigar el estreñimiento severo y refractario al tratamiento

Nivel 1—Recursos limitados

- Anamnesis y examen físico general
- Examen ano rectal. Diario con registro de los movimientos intestinales durante 1 semana
- Estudio del tránsito usando marcadores radiopacos
- Prueba de expulsión del balón

Nivel 2—Recursos intermedios

- Anamnesis y examen físico general
- Examen ano rectal. Diario con registro de los movimientos intestinales durante 1 semana
- Estudio del tránsito usando marcadores radiopacos
- Prueba de expulsión del balón o defecografía

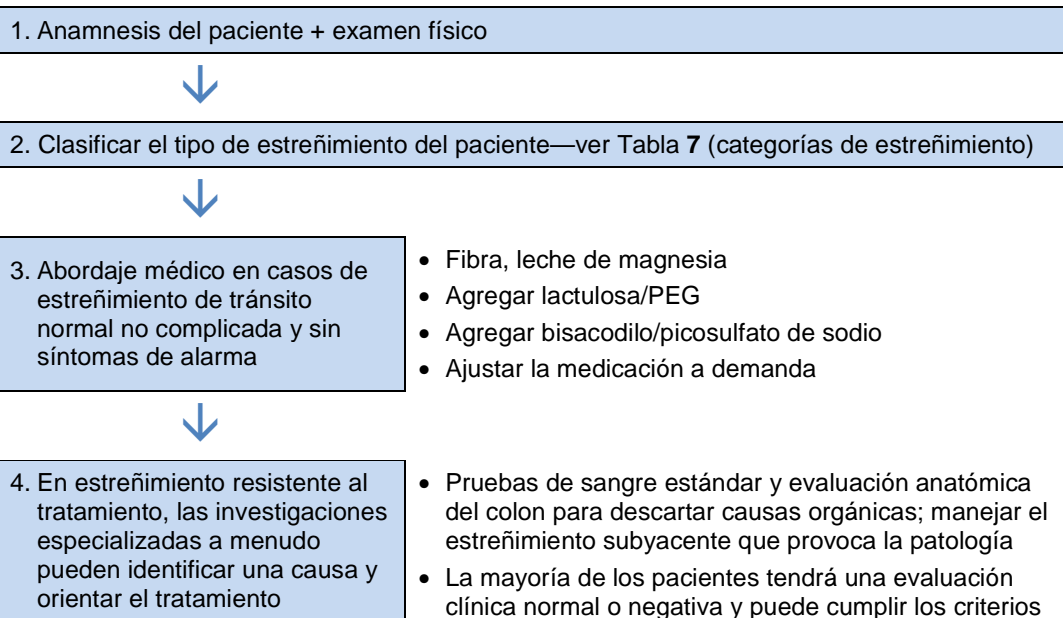
Nivel 3—Recursos amplios

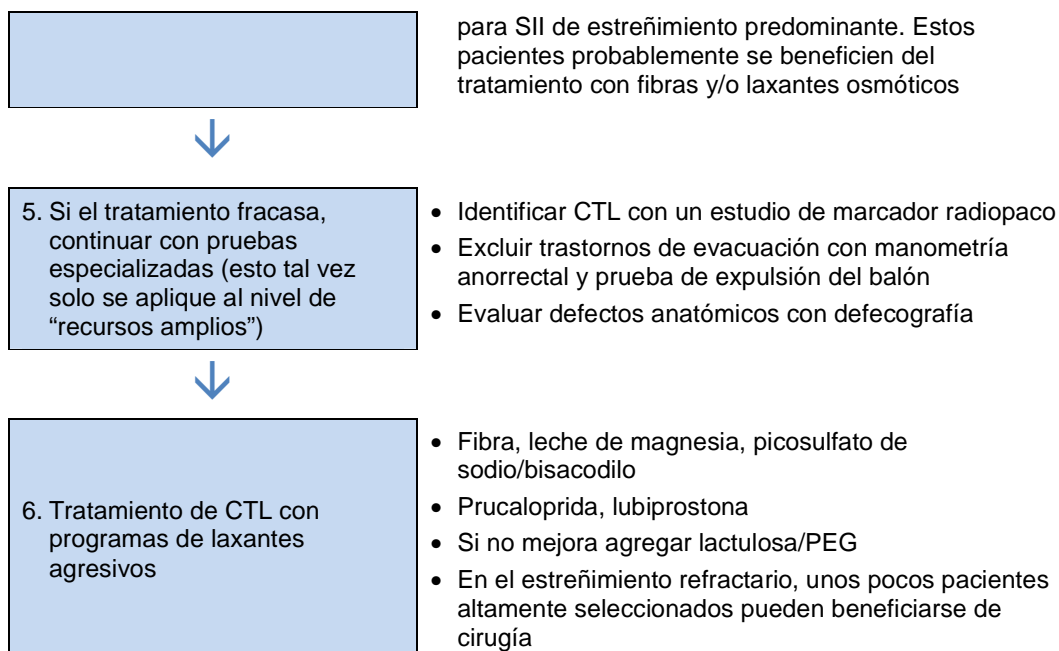
- Anamnesis y examen físico general
- Examen ano rectal. Diario con registro de los movimientos intestinales durante 1 semana
- Estudio del tránsito usando marcadores radiopacos
- Defecografía o proctografía -resonancia magnética (RMN)
- Manometría anorrectal
- Electromiografía (EMG) del esfínter

4 Tratamiento

4.1 Esquema para el manejo general del estreñimiento

Tabla 8 Manejo general del estreñimiento





SII: síndrome de intestino irritable; PEG, polietilenglicol; CTL, estreñimiento por tránsito lento.

4.2 Abordaje sintomático

Una vez que se haya estudiado y descartado un estreñimiento orgánico y secundario, la mayoría de los casos pueden ser manejados adecuadamente con un abordaje sintomático.

- El abordaje graduado del tratamiento se basa en recomendar cambios en el estilo de vida y la dieta, interrumpiendo o reduciendo medicaciones que producen estreñimiento y administrando suplementos con fibra u otros agentes formadores de volumen. Generalmente se recomienda un aumento gradual de la fibra (ya sea como suplementos estandarizados o incorporada en la dieta) y un aumento de la ingesta de líquidos.
- El segundo paso en el abordaje graduado es agregar laxantes osmóticos. La mejor evidencia es utilizar polietilenglicol, pero también existe buena evidencia para la lactulosa. Las nuevas drogas lubiprostona y linaclotida actúan estimulando la secreción ileal y aumentando así el agua fecal. Prucaloprida también está aprobada en muchos países y en Europa.
- El tercer paso incluye laxantes estimulantes, enemas, y fármacos proquinéticos. Se pueden administrar laxantes estimulantes por vía oral o rectal para estimular la actividad motriz colorrectal. Los fármacos proquinéticos también buscan aumentar la actividad de propulsión del colon, pero a diferencia de los laxantes estimulantes, que deben tomarse ocasionalmente, estos están diseñados para administrarse a diario.

4.3 Dieta y suplementos

- La modificación de la dieta puede consistir en agregar fibras para lograr una dieta rica en fibras (25 g de fibras) y suplementos de líquidos (hasta 1.5–2.0 L/día); puede mejorar la frecuencia de las deposiciones y disminuir la necesidad de laxantes.

- No existen evidencias que las medidas vinculadas a la dieta y al estilo de vida tengan ningún efecto sobre el estreñimiento en los individuos de edad, mientras que los suplementos de fibra y los laxantes osmóticos simples habitualmente constituyen un manejo adecuado para el estreñimiento en estos pacientes.
- En los pacientes con dilatación colónica debe evitarse la suplementación con fibras.
- Los suplementos con psilio y lactulosa pueden ser útiles para el tratamiento del estreñimiento crónico.

4.4 Medicación

- Los trastornos de evacuación responden mal a los programas de laxantes orales estándar. Si un trastorno de la evacuación interviene de manera considerable en el estreñimiento, debe considerarse biofeedback y entrenamiento de la musculatura pélvica. Entre los factores críticos para el éxito se encuentran el nivel de motivación del paciente, la frecuencia del programa de entrenamiento y la participación de un psicólogo conductista y un nutricionista.
- Si falla el abordaje de la dieta, se puede utilizar polietilenglicol (17 g de laxante PEG durante 14 días) o lubiprostona (24 mg dos veces por día) para promover la función intestinal en los pacientes con estreñimiento crónico.
- Los agentes proquinéticos (por ejemplo, prucaloprida un antagonista de los receptores 5-HT₄) pueden utilizarse en el SII con predominancia del estreñimiento.
- Los agentes laxantes sencillos, como leche de magnesia, senna, bisacodilo, y los agentes que ablandan las heces son una elección razonable para tratar el estreñimiento.

4.5 Cirugía

- Si el tratamiento fracasa una y otra vez en el estreñimiento por tránsito lento, un grupo seleccionado de pacientes bien evaluados e informados pueden beneficiarse de una colectomía total con anastomosis ileorrectal. La indicación excepcional de colectomía debe establecerse en un centro terciario especializado y con experiencia. Pueden verse resultados decepcionantes, en los que el paciente puede quedar con incontinencia fecal y estreñimiento recurrente después de la cirugía, especialmente con trastornos de la evacuación.
- Son muy pocos los pacientes que se benefician de una colostomía (reversible) para tratar el estreñimiento.

4.6 Resumen basado en la evidencia

Tabla 9 Resumen: Base de evidencia para el tratamiento del estreñimiento (adaptado de Rao SS, Gastrointest Endosc Clin N Am 2009;19:117–39)

Modalidades de tratamiento usados comúnmente para el estreñimiento		Nivel de recomendación y grado de evidencia
Agentes de volumen	Psilio	Nivel II, grado B
	Policarbofilo cálcico	Nivel III, grado C
	Salvado	Nivel III, grado C

Modalidades de tratamiento usados comúnmente para el estreñimiento		Nivel de recomendación y grado de evidencia
Laxantes osmóticos	Metilcelulosa	Nivel III, grado C
	Polietilenglicol	Nivel I, grado A
	Lactulosa	Nivel II, grado B
Agentes humidificantes	Diocetil sulfosuccinato	Nivel III, grado C
Laxantes estimulantes	Bisacodil/picosulfato de sodio	Nivel II, grado B*
	Senna	Nivel III, grado C
Otros	Prucaloprida	Nivel I, grado A*
	Lubiprostona	Nivel I, grado A*
	Terapia de biofeedback para trastornos de la evacuación	Nivel I, grado A
	Linaclotida	Nivel II, grado B*
	Cirugía para inercia colónica severa	Nivel II, grado B

* Adaptado por el actual equipo de revisión de las guías de estreñimiento.

4.7 Opciones en cascada para el tratamiento del estreñimiento crónico

La siguiente cascada está destinada a pacientes con estreñimiento crónico sin síntomas de alarma y con poca o ninguna sospecha de un trastorno de la evacuación. Los principales síntomas serían deposiciones duras y/o movimientos intestinales infrecuentes.

Nivel 1— Recursos limitados

- Asesoramiento nutricional (fibra y líquidos)
- Suplementación con fibras
- Leche de magnesia (hidróxido de magnesio en una solución acuosa)
- Laxantes estimulantes (bisacodilo mejor que senna) de uso transitorio

Nivel 2— Recursos intermedios

- Asesoramiento nutricional (fibra y líquidos)
- Suplementación con fibras, psilio
- Leche de magnesia, lactulosa, macrogol
- Laxantes estimulantes de uso transitorio

Nivel 3— Recursos amplios

- Asesoramiento nutricional (fibra y líquidos)
- Psilio o lactulosa
- Macrogol o lubiprostona
- Proquinéticos (prucaloprida)
- Laxantes estimulantes (bisacodilo o picosulfato de sodio)

4.8 Opciones en cascada para el tratamiento de los trastornos de la evacuación

Esta cascada se aplica a pacientes con estreñimiento crónico sin síntomas de alarma pero con sospecha de un trastorno de la evacuación. Los principales síntomas serían esfuerzo defecatorio prolongado, sensación de evacuación incompleta, deposiciones finas, sensación de bloqueo (estar tapado), o falla del tratamiento por estreñimiento con materias duras.

Nivel 1— *Recursos limitados*

- a) Asesoramiento nutricional y comportamental (fibra, líquidos, entrenamiento intestinal con horarios)
- b) Terapia para el estreñimiento crónico

Nivel 2— *Recursos intermedios*

- a) Asesoramiento nutricional y comportamental (fibra, líquidos, entrenamiento intestinal con horarios)
- b) Terapia para el estreñimiento crónico
- c) Terapia de biofeedback

Nivel 3— *Recursos amplios*

- a) Asesoramiento nutricional y comportamental (fibra, líquidos, entrenamiento intestinal con horarios)
- b) Terapia para el estreñimiento crónico
- c) Terapia de biofeedback
- d) Evaluación quirúrgica

