

Cáncer pulmonar: caracterización, estadificación y supervivencia en una cohorte de una década en un hospital del sistema público de salud de Chile

ROBERTO GONZÁLEZ L.^{1,2,3}, SEBASTIÁN BARRA M.^a,
ALEJANDRA RIQUELME U.³, RODRIGO REYES M.^{1,2},
M. LORETO SPENCER L.⁴, FELIPE ALARCÓN O.^a,
ENRIQUE SEGUEL S.^{1,2}, ALECK STOCKINS L.^{1,2},
ANDRÉS JADUE T.¹, DIEGO SALDIVIA Z.^a,
ANDRÉS SCHAUB C.^a, EMILIO ALARCÓN C.^{1,2,3}

Lung cancer at a Chilean public hospital

Background: Lung cancer is the world's leading cause of cancer death.

Aim: To describe the clinical, staging and survival characteristics of lung cancer in a public Chilean regional hospital. **Material and Methods:** Analysis of a prospective database of a thoracic surgery service, retrieving histologically confirmed lung cancer cases from January 2010 to December 2019 and reviewing their medical records. Cases were re-staged by the TNM-8 system and variables were compared between periods 2010-2014 and 2015-2019. **Results:** We retrieved 551 lung cancer cases, 333 (60 %) men, with a mean age of 65 years. Distant metastases were found in 72% of cases (excluding lymphatic metastases). Of the non-small cell lung cancers (NSCLC), 50 (10%) cases were in stage I, 18 (4%) in stage II, 81 (16%) in stage III and 347 (70%) in stage IV. Global five-year survival was 18%, 20% for NSCLC, 71% for excised NSCLC, 8% for non-excised NSCLC, 88% for stage I and 92% for subgroup IA. Resective surgery was performed in 81 (14%) cases. When comparing 2010-2014 and 2015-2019 periods, the frequency of resective surgery increased from 7% to 20%. **Conclusions:** The diagnosis of lung cancer was frequently made in advanced stages. There was a significant increase in early diagnosis and frequency of surgeries with curative intent in the second observation period.

(Rev Med Chile 2022; 150: 7-16)

Key words: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Lung Neoplasms; Neoplasms; Survival; Thoracic Surgical Procedures.

¹Centro Cardiovascular, Hospital Clínico Regional de Concepción: "Dr. Guillermo Grant Benavente". Concepción, Chile.

²Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

³Servicio de Cirugía, Hospital Clínico Regional de Concepción: "Dr. Guillermo Grant Benavente". Concepción, Chile.

⁴Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Regional de Concepción: "Dr. Guillermo Grant Benavente". Concepción, Chile.

^aEstudiante Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Trabajo no recibió financiamiento.

Recibido el 19 de abril de 2021, aceptado el 27 de septiembre de 2021.

Correspondencia a:
Roberto González Lagos
Departamento de Cirugía,
Facultad de Medicina,
Universidad de Concepción,
Janequeo esquina Chacabuco
S/N, Concepción, Chile.
rgonzalezlagos@udec.cl

El cáncer pulmonar o broncogénico corresponde a la principal causa de muerte por neoplasia maligna a nivel mundial provocando aproximadamente 1,8 millones de defunciones cada año^{1,2}. En Chile, se certifican más de 3.500 fallecidos anualmente por cáncer pulmonar, siendo la tercera causa de muerte por cáncer en hombres (luego del cáncer gástrico y

de próstata) y la segunda en mujeres después del cáncer de mama^{3,4}.

Estudios internacionales evidencian una disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer pulmonar en países desarrollados⁵, sin embargo, en nuestro país la incidencia continúa en aumento debido principalmente al incremento sostenido del consumo de tabaco en mujeres y personas jóvenes^{6,7}.

El cáncer pulmonar es una enfermedad heterogénea con numerosas variables clínicas que determinan el pronóstico y supervivencia⁸. La mayoría presenta manifestaciones clínicas en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que su tratamiento es principalmente paliativo y solo entre 10-25% tiene la oportunidad de una intervención quirúrgica con intención curativa^{9,10}.

Pese a su importancia, en nuestro medio contamos con escasas publicaciones que describan la supervivencia y resultados del tratamiento del cáncer pulmonar en el sistema público de salud. Además, dada su reciente incorporación al sistema de Garantías Explícitas en Salud¹¹ y la promulgación del Plan Nacional de Cáncer¹², es que consideramos relevante describir nuestra realidad en el contexto de la implementación de estos programas nacionales.

Nuestros objetivos son describir las características clínicas, estadificación y supervivencia del cáncer pulmonar en un hospital regional del sistema público de salud de Chile.

Material y Método

Estudio descriptivo de adultos con cáncer pulmonar confirmado histológicamente entre enero-2010 y diciembre-2019 en el Hospital Clínico Regional "Dr. Guillermo Grant Benavente" de Concepción, Chile.

La información se obtuvo a partir de bases de datos prospectivas del equipo de Cirugía Cardiorrespiratoria, registros de anatomía patológica, protocolos quirúrgicos y fichas clínicas. El estudio histológico se reclasificó de acuerdo con la última versión de la Organización Mundial de la Salud¹³ y se reestadificaron todos los casos según la octava versión del sistema TNM para cáncer pulmonar¹⁴⁻¹⁷. Además, se pesquisaron mutaciones del gen *EGFR* (*Epidermal Growth Factor Receptor*) y reordenamiento del gen *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) en histología adenocarcinoma, desde que fue posible realizarlos en nuestros pacientes, a partir del primer semestre del año 2016.

Se ordenaron los datos mediante planilla de *Microsoft Excel*® y se realizó análisis estadístico con el programa *SPSS25*®. Se describieron las características clínicas de la serie y la morbilidad de pacientes con cáncer resecado con criterio oncológico. Además, se compararon variables

entre el primer quinquenio (2010-2014) y segundo quinquenio (2015-2019) utilizando la función chi cuadrado para las variables cualitativas y prueba de *Mann-Whitney* para las variables cuantitativas.

Para el análisis de supervivencia se revisaron certificados de defunción del Registro Civil e Identificación de Chile, siguiendo a la cohorte prospectivamente hasta diciembre de 2020, a fin de obtener un seguimiento mínimo de al menos 12 meses. Se determinó la supervivencia estimada a cinco años (60 meses), según estadios y tratamiento realizado, mediante la función de *Kaplan-Meier* con prueba de *log-rank*. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

Para calcular la supervivencia del Estadio I se fusionaron los estadios IA y IB debido al escaso número de casos del Estadio IB. De igual forma se fusionaron los estadios IIA y IIB por el mismo motivo. Para calcular el impacto de la identificación de mutaciones conductoras del cáncer pulmonar se seleccionó un subgrupo específico de pacientes que recibieron terapia *target* (o molecularmente dirigida) y se comparó la supervivencia estimada con grupos de similares características clínicas pero que recibieron quimioterapia convencional o cuidados paliativos exclusivos.

Nuestro estudio respetó las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki. El estudio y análisis del cáncer pulmonar y otras neoplasias torácicas fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción.

Resultados

Durante el período se registraron 551 casos histológicamente confirmados de cáncer pulmonar. La mayoría correspondieron a hombres (60,4%) y la edad promedio de la serie fue de 64,5 años. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma en 290 (52,6%) casos, existiendo mutaciones en el gen *EGFR* y reordenamiento del gen *ALK* en 20,7% y 5,6% de los casos respectivamente, cuando el estudio fue realizado (Tabla 1).

La mayoría se localizaron en el pulmón derecho y en 393 (71,3%) casos existieron metástasis al momento del diagnóstico (excluidas las metástasis linfáticas), siendo las metástasis pulmonares ipsilaterales las más frecuentes a nivel intratorácico y las metástasis óseas las más habituales de localización extratorácica (Tabla 2).

Tabla 1. Número de casos, sexo, edad, tipo histológico, procedimiento diagnóstico definitivo y mutaciones conductoras en cáncer pulmonar

	Período 2010-2019
Número de casos	551 (100%)
Sexo	
Hombre	333 (60,4%)
Mujer	218 (39,6%)
Edad (promedio en años)	64,5 ± 12,7
Tipo histológico	
Adenocarcinoma	290 (52,6%)
Carcinoma escamoso	127 (23,1%)
Células pequeñas	46 (8,4%)
Carcinoide	26 (4,7%)
Carcinoma no especificado	24 (4,4%)
Carcinoma de células grandes	19 (3,5%)
Carcinoma adenoescamoso	10 (1,8%)
Sarcoma pulmonar	5 (0,9%)
Linfoma pulmonar	4 (0,7%)
Procedimiento diagnóstico definitivo	
Fibrobroncoscopia	288 (52,3%)
Cirugía torácica	223 (40,5%)
Radiología intervencional	27 (4,9%)
Cirugía extratorácica	9 (1,6%)
Otro	4 (0,7%)
Mutaciones conductoras*	
EGFR	24 / 116 (20,7%)
ALK	5 / 90 (5,6%)

*Mutaciones conductoras exclusivas en adenocarcinomas. EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor*. ALK: *Anaplastic Lymphoma Kinase*. (Disponibles para nuestros pacientes desde el primer semestre del año 2016).

El 91,3% (503 casos) presentó síntomas y/o signos al momento del diagnóstico y de estos, 93,8% (472 casos) se estadificaron como un cáncer en estadio avanzado. Además, existieron otras neoplasias malignas primarias en 61 (11,2%) casos, siendo el cáncer de mama y de próstata los más frecuentes (Tabla 3).

Se realizó cirugía torácica resectiva o diagnóstica (asociada o no a cirugía paliativa: pleurodesis, ventana pleuro-pericárdica u otras) en 223 (40,5%) casos, existiendo diferencias estadísticamente significativas al comparar entre el primer y segundo quinquenio. Se observó un aumento de la proporción de cirugías en el segundo período a expensas de las cirugías resectivas, las cuales se

Tabla 2. Distribución anatómica del tumor principal, linfangitis carcinomatosa y metástasis al momento del diagnóstico del cáncer pulmonar

<i>Distribución anatómica del tumor principal</i>	
<i>Pulmón derecho</i>	333 (60,4%)
Lóbulo superior	171 (31,0%)
Lóbulo medio	36 (6,5%)
Lóbulo Inferior	126 (22,9%)
<i>Pulmón izquierdo</i>	164 (29,8%)
Lóbulo superior	110 (20,0%)
Lóbulo inferior	54 (9,8%)
<i>Bilateral</i>	54 (9,8%)
<i>Presencia de linfangitis carcinomatosa*</i>	159 (28,9%)
<i>Metástasis al momento del diagnóstico</i>	393 (71,3%)
<i>Intratorácicas**</i>	
Pulmón ipsilateral	267 (48,5%)
Pleurales	224 (40,7%)
Pulmón contralateral***	164 (29,8%)
Pericárdicas	17 (3,1%)
<i>Extratorácicas</i>	
Óseas	146 (26,5%)
Sistema nervioso central	78 (14,2%)
Hepáticas	64 (11,6%)
Glándulas suprarrenales	42 (7,6%)
Otro	27 (4,9%)

*Linfangitis carcinomatosa en imagenología sugerente y/o confirmación histológica. **No incluye a las metástasis linfáticas. ***Se consideró cáncer primario bilateral cuando las lesiones contralaterales fueron similares imagenológica y/o anatomopatológicamente. Se consideró metástasis en pulmón contralateral cuando una lesión principal categórica se asoció a nódulos bilaterales de menor tamaño.

incrementaron desde 7,2% a 19,7% con $p < 0,001$. Dicho aumento también se observó en el número de cirugías anatómicas realizadas y particularmente de las lobectomías (Tabla 4).

La estadificación de los cánceres de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y la comparación de cada estadio entre los dos períodos se detallan en la Tabla 5. La mayoría de los casos se diagnosticaron en estadios avanzados, destacando que 70,0% de los CPCNP correspondieron al Estadio IV al momento del diagnóstico. Sin embargo, se observó un aumento significativo del diagnóstico de CPCNP en estadios precoces en el segundo quinquenio y particularmente del Estadio IA, el que aumentó desde 4,7% a 10,8% con $p < 0,001$.

Tabla 3. Síntomas y/o signos al momento del diagnóstico y otras neoplasias malignas primarias en pacientes con cáncer pulmonar

<i>Síntomas y/o signos al momento del diagnóstico</i>	503 (91,3%)*
Tos	384 (69,7%)
Disnea	348 (63,2%)
Dolor torácico	328 (59,5%)
Síntomas constitucionales	299 (54,3%)
Hemoptisis y/o expectoración hemoptoica	112 (20,3%)
Síntomas neurológicos	74 (13,4%)
Disfonía	46 (8,3%)
Síndromes paraneoplásicos	45 (8,2%)
Fractura en hueso patológico	31 (5,6%)
Síndrome de vena cava superior	19 (3,5%)
Disfagia	17 (3,1%)
<i>Asintomático</i>	48 (8,7%)
<i>Otras neoplasias malignas primarias**</i>	61 (11,2%)
Mama	16 (2,9%)
Próstata	9 (1,6%)
Colon y recto	8 (1,5%)
Renal	7 (1,3%)
Cuello uterino	6 (1,1%)
Tiroides	3 (0,5%)
Testículo	3 (0,5%)
Orofaringe	2 (0,4%)
Hígado y vía biliar	2 (0,4%)
Hematológico	2 (0,4%)
Cerebro	1 (0,2%)
Vejiga	1 (0,2%)
Endometrio	1 (0,2%)

*El 93,8% de los casos sintomáticos se estadificó como cáncer avanzado al momento del diagnóstico. **El 14,8% de las otras neoplasias malignas primarias se consideraron sincrónicas por concurrir dentro de seis meses del diagnóstico del cáncer pulmonar.

Se realizaron 81 cirugías resectivas cumpliendo los criterios oncológicos en CPCNP. Se obtuvo un promedio de 13,2 linfonodos resecados en la linfadenectomía mediastínica y una morbilidad postoperatoria de 8,6%, sin diferencias entre períodos. No existió mortalidad a 30 días en las cirugías resectivas (Tabla 6). Además, existió un aumento del promedio anual de cirugías resectivas desde 2 cirugías/año en el primer período hasta 17 cirugías/año en los últimos tres años del segundo período.

La supervivencia global estimada a cinco años para el cáncer pulmonar fue de 17,7% y del CPCNP fue de 20,1%. Respecto al cáncer pulmonar de células pequeñas, la totalidad de los casos correspondieron al Estadio IV y su mediana de supervivencia estimada fue de 5,8 meses.

La supervivencia estimada del CPCNP, en cambio, varió según tratamiento y estadificación, destacando el subgrupo del Estadio IA con 92,9% de supervivencia estimada a cinco años (Tabla 7, Figuras 1 y 2).

Finalmente, se encontraron diferencias significativas al analizar la supervivencia estimada del subgrupo del cáncer pulmonar del tipo histológico adenocarcinoma en Estadio IV y de *performance status* 0-2 al momento del diagnóstico ($n = 58$ pacientes), observándose una mediana de supervivencia estimada mayor en quienes presentaron mutaciones conductoras y recibieron terapia *target* (24,6 meses), en comparación con quienes recibieron quimioterapia convencional (10,2 meses) y cuidados paliativos exclusivos (2,9 meses), con $p < 0,001$ (Figura 3).

Tabla 4. Comparación del número y tipo de cirugía en cáncer pulmonar según períodos

	Total 551 (100%)	Período 2010-2014 221 (40,1%)	Período 2015-2019 330 (59,9%)	p
Cirugías	223 (40,5%)	69 (31,2%)	154 (46,7%)	< 0,001*
Diagnóstica**	142 (26,0%)	53 (24,0%)	89 (27,0%)	0,432
Resectiva	81 (14,7%)	16 (7,2%)	65 (19,7%)	< 0,001*
Cirugías resectivas				
Anatómicas	65 (11,8%)	11 (5,0%)	54 (16,4%)	< 0,001*
Lobectomía	58 (10,5%)	10 (4,5%)	48 (14,6%)	< 0,001*
Neumonectomía	5 (0,9%)	1 (0,5%)	4 (1,2%)	0,643
Segmentectomía	2 (0,3%)	0 (0%)	2 (0,6%)	0,907
No anatómicas	16 (2,9%)	5 (2,2%)	11 (3,3%)	0,225

*Estadísticamente significativo. **Asociada o no a cirugía paliativa (pleurodesis, ventana pleuro-pericárdica u otras).

Tabla 5. Estadificación del cáncer pulmonar de células no pequeñas según períodos

Estadificación CPCNP	Total 496 (100%)	Período 2010-2014 191 (38,9%)	Período 2015-2019 305 (61,1%)	p
<i>Estadios precoces</i>	68 (13,7%)	17 (8,9%)	51 (16,7%)	< 0,001*
<i>Estadio I</i>	50 (10,1%)	11 (5,8%)	39 (12,8%)	< 0,001*
I A	42 (8,5%)	9 (4,7%)	33 (10,8%)	< 0,001*
I B	8 (1,6%)	2 (1,1%)	6 (2,0%)	0,654
<i>Estadio II</i>	18 (3,6%)	6 (3,1%)	12 (3,9%)	0,804
II A	10 (2,0%)	3 (1,6%)	7 (2,3%)	0,798
II B	8 (1,6%)	3 (1,6%)	5 (1,7%)	0,777
<i>Estadios tardíos</i>	428 (86,3%)	174 (91,1%)	254 (83,3%)	0,013*
<i>Estadio III</i>	81 (16,3%)	31 (16,2%)	50 (16,4%)	0,897
III A	33 (6,7%)	11 (5,8%)	22 (7,3%)	0,620
III B	27 (5,4%)	13 (6,8%)	14 (4,6%)	0,418
III C	21 (4,2%)	7 (3,6%)	14 (4,6%)	0,759
<i>Estadio IV</i>	347 (70,0%)	143 (74,9%)	204 (66,9%)	0,591
IV A	165 (33,3%)	68 (35,6%)	97 (31,8%)	0,458
IV B	182 (36,7%)	75 (39,3%)	107 (35,1%)	0,424

CPCNP: Cáncer pulmonar de células no pequeñas (Excluidos los tipos histológicos de células pequeñas, sarcoma y linfoma pulmonares). *Estadísticamente significativo.

Tabla 6. Linfadenectomía mediastínica, morbilidad y mortalidad a 30 días en cáncer pulmonar resecado, según períodos

	Total	Período 2010-2014	Período 2015-2019	p
Cirugías con criterio oncológico resectivo	81 (16,3%)	16 (7,2%)	65 (19,7%)	< 0,001*
Linfadenectomía mediastínica				
Linfonodos resecados (promedio)	13,2 ± 6,5	11,0 ± 3,0	13,6 ± 5,9	0,458
Mediana	12	11	12	
Morbilidad postoperatoria	7 (8,6%)	2 (12,5%)	5 (7,7%)	0,907
Mortalidad a 30 días	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-

*Estadísticamente significativo.

Discusión

Nuestro estudio describió las principales características clínicas, estadificación y supervivencia de la serie de pacientes con cáncer pulmonar confirmado histológicamente en uno de los centros docente asistenciales más grandes y mejor equipados para el tratamiento de hospitalizados del sistema público de Chile^{18,19}. Se observó que el cáncer pulmonar fue más frecuente en hombres en la séptima década de la vida y que la presencia de síntomas y/o signos ocurrió en estadios avanzados de la enfermedad en más de 90% de los casos.

Por otro lado, existió un aumento significativo del diagnóstico precoz del CPCNP en el segundo período de estudio, así como un incremento de la proporción de cirugías con criterio oncológico y mayor supervivencia estimada en quienes recibieron tratamiento molecularmente dirigido.

La epidemiología de las enfermedades oncológicas ha presentado importantes cambios en los últimos años tanto en Chile como en el mundo^{20,21}. Actualmente el cáncer es la principal causa de muerte en países desarrollados, a nivel mundial ocurren aproximadamente diez millones de defunciones al año producidas por cáncer y se

Tabla 7. Supervivencia estimada a cinco años y media de seguimiento a cinco años en meses del cáncer pulmonar y del CPCNP mediante la función de Kaplan-Meier, según estadios

	Supervivencia estimada a cinco años	Media de seguimiento a cinco años en meses (IC95)
Cáncer pulmonar global	17,7%	17,7 (15,8 - 19,7)
CPCNP	20,1%	19,1 (17,0 - 21,1)
CPCNP		
Resecado	71,0%	54,0 (50,9 - 57,1)
No resecado	7,6%	12,3 (10,6 - 14,0)
Estadios		
I A	92,9%	57,0 (53,8 - 60,2)
I	87,7%	56,3 (53,2 - 59,3)
II	67,5%	54,9 (49,5 - 60,2)
III A	50,0%	43,2 (35,4 - 51,0)
III B	12,5%	22,0 (13,8 - 30,1)
III C	8,1%	13,7 (7,1 - 20,3)
IV A	4,6%	10,7 (8,4 - 13,0)
IV B	1,8%	6,8 (5,2 - 8,5)

CPCNP: Cáncer pulmonar de células no pequeñas. IC95: Intervalo de confianza del 95%. La supervivencia estimada a cinco años para los estadios precoces (Estadios I y II) en su conjunto fue del 82,3%.

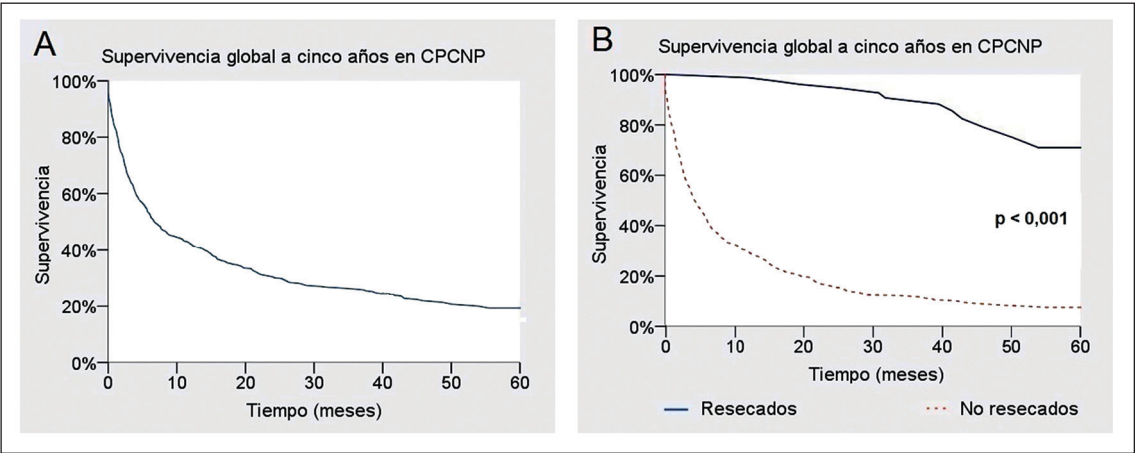


Figura 1. A: Supervivencia global estimada a cinco años en CPCNP mediante la función de *Kaplan-Meier*. **B:** Supervivencia estimada a cinco años en CPCNP resecaados *versus* no resecaados mediante la función de *Kaplan-Meier*. (CPCNP: Cáncer pulmonar de células no pequeñas).

prevé que persistan en constante aumento^{1,2}. En nuestro país, el cáncer corresponde a la segunda causa de muerte luego de las atribuidas a enfermedades del sistema cardiovascular, sin embargo, se proyecta que antes del año 2050 las enfermedades oncológicas se conviertan en la principal causa de mortalidad¹², fundamentalmente debido al envejecimiento poblacional, al aumento del consumo de tabaco y la baja proporción de la población

que cumple con las recomendaciones de hábitos de vida saludable³.

Respecto al cáncer pulmonar, durante los últimos 50 años se ha reportado un cambio en el patrón histológico predominante, superando el adenocarcinoma en frecuencia a las estirpes escamosas, principalmente debido a los cambios fisicoquímicos en la composición de los cigarrillos y al aumento de los adenocarcinomas en población

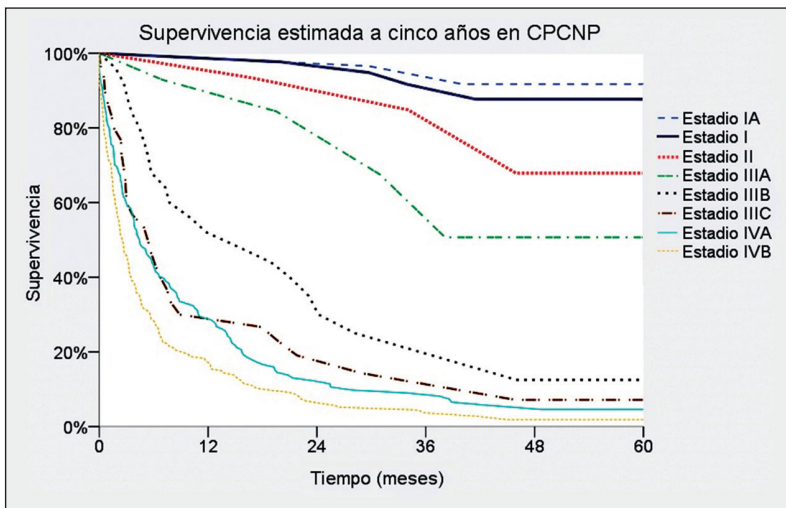


Figura 2. Supervivencia estimada a cinco años en cáncer pulmonar de células no pequeñas, según estadios, mediante la función de Kaplan-Meier. (CPCNP: Cáncer pulmonar de células no pequeñas; se ha fusionado el Estadio IA y IB, así como Estadio IIA y IIB en una misma curva de supervivencia, dado el número de casos).

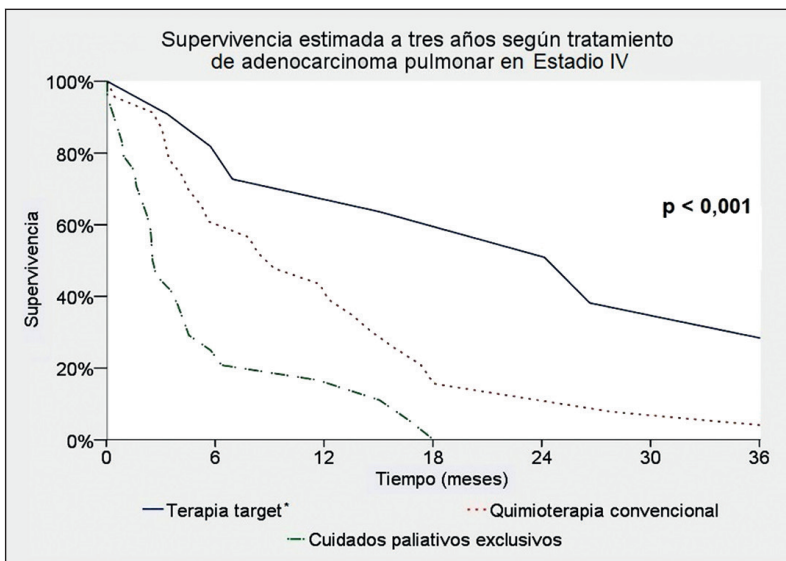


Figura 3. Supervivencia estimada a tres años mediante la función de Kaplan-Meier, en pacientes con adenocarcinomas, Estadio IV, *performance status* 0-2 al momento del diagnóstico y con seguimiento en el Hospital Clínico Regional "Dr. Guillermo Grant Benavente" de Concepción durante el período 2016-2019. (*inhibidores del dominio tirosina *kinasa* del receptor *EGFR*).

nunca fumadora, especialmente en países desarrollados²²⁻²⁵. En nuestra serie el adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente con 52,6% de los casos, seguido del carcinoma escamoso, lo que es similar a otro estudio nacional²⁶.

En nuestra serie se observó un alto porcentaje de síntomas y/o signos y de presencia de metástasis al momento del diagnóstico. Además, aproximadamente uno de cada cinco pacientes debutó como una urgencia oncológica (metástasis en el sistema nervioso central sintomáticas y síndrome

de vena cava superior, entre otros), lo que es una proporción mayor a lo publicado por otros autores²⁷⁻²⁹, pero esperable en nuestro contexto debido a aproximadamente 70% de los casos se estadificó inicialmente como Estadio IV.

Sin embargo, se observó un aumento en el diagnóstico en estadio temprano del CPCNP en el segundo quinquenio, con diferencias significativas en el Estadio I y el subgrupo IA. Esto podría deberse a varios factores, entre ellos: una mayor rigurosidad en el seguimiento de nódulos pulmonares,

del control imagenológico de otras patologías oncológicas que predisponen a un nuevo cáncer y a la consolidación del equipo multidisciplinario que conforma el comité de oncología torácica de nuestro centro.

Todo ello ha tributado en que, en los últimos años, aproximadamente 20% del total de los adultos con cáncer pulmonar tengan la oportunidad de recibir una cirugía con criterio oncológico y que, en nuestro centro, se realice una cirugía resectiva en CPCNP cada tres semanas aproximadamente.

Dos tópicos relevantes que se han desarrollado en los últimos años respecto al cáncer pulmonar son la implementación de métodos de *screening* y la detección de mutaciones conductoras del cáncer pulmonar. Respecto al tamizaje, si bien está extensamente documentada la superioridad de la tomografía computada sobre la radiografía de tórax en la detección de lesiones pulmonares preclínicas, el rol de la tomografía computada de baja dosis como método de *screening* en población de riesgo es controversial³⁰⁻³³.

Pese a que grandes estudios aleatorizados obtuvieron una disminución de la mortalidad por cáncer pulmonar en 20%³⁴ y 25%³⁵ en grupos seleccionados de pacientes de alto riesgo, añosos y grandes fumadores, se ha puesto en duda la costo-efectividad de estos programas toda vez que existe una alta tasa de falsos positivos, riesgos asociados a la radiación y aumento de los costos en atención sanitaria^{36,37}.

En nuestro país, un estudio prospectivo de detección precoz de cáncer pulmonar utilizando tomografía computada de dosis convencional, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tabáquica, encontró que más de 90% de los nódulos pulmonares correspondieron a lesiones no neoplásicas durante el seguimiento a 24 meses³⁸. Además, una proporción no menor de los casos probables de CPCNP detectados precozmente correspondieron a adultos mayores con contraindicación quirúrgica debido a baja reserva funcional pulmonar³⁸. Por estas y otras razones, estudios técnicos del Ministerio de Salud de Chile no recomiendan actualmente la utilización de este método de *screening* para el cáncer de pulmón en el sistema público^{11,39}.

El descubrimiento de mutaciones conductoras en cáncer pulmonar ha permitido el desarrollo de terapia molecularmente dirigida a tales *targets*, obteniendo en general resultados al menos

equiparables en supervivencia, menor perfil de efectos adversos y una mejor calidad de vida *versus* la quimioterapia convencional⁴⁰. Las mutaciones conductoras son más frecuentes en adenocarcinomas y en nuestro centro se encontró una positividad, cuando se realizó el estudio, a *EGFR* de 20,7%, siendo muy similar a 21,7% reportado por otro estudio nacional reciente⁴¹.

En nuestra serie se observó una mayor supervivencia estimada en el grupo que recibió terapia *target* con inhibidores del dominio tirosina *kinasa* del receptor *EGFR* de primera generación (erlotinib o gefitinib), comparado con la quimioterapia convencional y los cuidados paliativos exclusivos en un subgrupo similar de pacientes. Esto, junto al aumento del diagnóstico en estadios precoces y el aumento del tratamiento quirúrgico resectivo son las principales características del segundo quinquenio de estudio en nuestro centro.

Una de las limitaciones de este estudio es que no incluye necesariamente al universo de los pacientes con cáncer pulmonar, debido a que existen algunos casos de alta sospecha clínica e imagenológica de cáncer pulmonar, pero que debido a un mal pronóstico y/o *performance status* se decide su ingreso a cuidados paliativos sin una confirmación anatomopatológica. Además, hemos analizado la supervivencia estimada de un subgrupo específico de pacientes que recibieron terapia *target versus* quimioterapia o cuidados paliativos exclusivamente en el Estadio IV, a fin de obtener una muestra suficiente para el análisis. Destacamos que las medianas de supervivencia estimada fueron similares a lo descrito internacionalmente para este subgrupo de pacientes⁴¹⁻⁴³. Es importante señalar que el uso de estos tratamientos beneficia igualmente a pacientes con cáncer pulmonar avanzado no metastásico⁴².

La principal fortaleza fue la inclusión de todos los casos confirmados histológicamente en nuestro centro y no exclusivamente a la serie quirúrgica, obteniendo resultados representativos que permiten disminuir sesgos en la interpretación tanto de la estadificación como de análisis de supervivencia del CPCNP. Más aún, los casos son revisados sistemáticamente en el comité de oncología torácica de nuestro centro, independiente de su estadio, lo que otorga una mayor probidad a los resultados obtenidos y entrega un tratamiento multidisciplinario integral a estos pacientes.

Creemos que es indispensable y mandatorio

que los equipos quirúrgicos o multidisciplinarios que se dedican al tratamiento de esta patología registren, evalúen y publiquen sus resultados, así como la creación de bases de datos multicéntricas en el sistema público que nos permitan mejorar el enfrentamiento al cáncer pulmonar.

En conclusión, presentamos las características clínicas y resultados del tratamiento del cáncer pulmonar durante una década en un centro del sistema público de salud de Chile. En nuestro medio, el cáncer pulmonar se presentó principalmente en hombres en la séptima década de la vida, el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma y los síntomas y/o signos se presentaron en estadios avanzados de la enfermedad. Se observó un aumento significativo del diagnóstico en Estadio I y de cirugías con criterio oncológico, existiendo diferencias significativas en la supervivencia según estadificación y tratamiento realizado en CPCNP.

Agradecimientos: Agradecemos a todos los integrantes de los equipos multidisciplinarios de la Sección de Enfermedades Respiratorias del Adulto, de Anatomía Patológica, de Imagenología, de Oncología y de Cuidados Paliativos y Alivio del Dolor, quienes participan activamente de la atención y toma de decisiones del Comité Oncológico-Torácico del Hospital Clínico Regional “Dr. Guillermo Grant Benavente” de Concepción, Chile.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 0: 1-41.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70: 7-30.
3. Parra-Soto S, Petermann-Rocha F, Martínez-Sanguinetti MA, Leiva-Ordeñez AM, Troncoso-Pantoja C, Ulloa N, et al. Cáncer en Chile y en el mundo: una mirada actual y su futuro escenario epidemiológico. *Rev Med Chile* 2020; 148: 1489-95.
4. Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Defunciones por causa de muerte 2016-2021. Disponible en: www.deis.minsal.cl
5. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med.* 2020; 383: 640-9.
6. Burotto M, Aren O, Renner A, Samtani S, Jimenez de la Jara J. Lung cancer in Chile. *J Thorac Oncol.* 2019; 14: 1504-9.
7. Torres-Avilés, Moraga T, Núñez L, Icaza G. Lung cancer mortality trends in Chile and six-year projections using Bayesian dynamic linear models. *Cad Saude Publica* 2015; 31: 1-7.
8. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94: 1623-40.
9. Ettinger DS, Bepler G, Bueno R, Chang A, Chang JY, Chirieac LR, et al. Non-small cell lung cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology™. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2006; 4: 548-82.
10. Donington JS, Kim YT, Tong B, Moreira AL, Bessich J, Weiss KD, et al. Progress in the management of early-stage non-small cell lung cancer in 2017. *J Thorac Oncol.* 2018; 13: 767-78.
11. Ministerio de Salud de Chile. Guías de prácticas clínicas GRADE 2018. Cáncer de pulmón en persona de 15 años y más. Disponible en: www.diprece.minsal.cl
12. Ministerio de Salud de Chile. Plan Nacional de Cáncer 2018-2028. Disponible en: <https://www.gob.cl/plannacionaldecancer/>
13. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 1423-60.
14. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eight) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 39-51.
15. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC lung cancer project: proposals for revision of the T descriptors in the forthcoming eight edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 990-1003.
16. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer. Lung cancer staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 1675-84.
17. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the M descriptors in the

- forthcoming eight edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015; 10: 1515-22.
18. Global Health Intelligence. Hospirank: The best-equipped hospitals in Latin America 2019. Disponible en: www.hospirank.com
 19. Ministerio de Salud de Chile. Noticias regionales: Hospital Guillermo Grant destacó en medición latinoamericana sobre recintos mejor equipados. Disponible en: <https://www.minsal.cl/hospital-guillermo-grant-destaco-en-medicion-latinoamericana-sobre-recintos-mejor-equipados/>
 20. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends - An update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016; 25: 16-27.
 21. Kim H, Lim H, Moon A. Sex differences in cancer: epidemiology, genetics and therapy. *Biomol Ther*. 2018; 26: 335-42.
 22. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Health*. 2019; 85: 8.
 23. Corrales L, Rosell R, Cardona AF, Martín C, Zatarain-Barrón ZY, Arrieta O. Lung cancer in never smokers: the role of a different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 148: 102895.
 24. Rivera GA, Wakelee H. Lung cancer in never smokers. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 893: 43-57.
 25. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers - a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 778-90.
 26. Morales A, Calvo C, González S, Días O, Saldías F. Factores pronósticos y sobrevida a mediano plazo de una cohorte de pacientes con cáncer pulmonar atendidos en la red de salud de la Universidad Católica. Período 2007-2011. *Rev Chil Enf Respir*. 2014; 30: 212-8.
 27. Waqar SN, Samson PP, Robinson CG, Bradley J, Devarakonda S, Du L, et al. Non-small-cell lung cancer with brain metastasis at presentation. *Clin Lung Cancer* 2018; 19: e373-9.
 28. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94: 2698-705.
 29. Lepper PM, Ott SR, Hoppe H, Schumann C, Stammberger U, Bugalho A, et al. Superior vena cava syndrome in thoracic malignancies. *Respir Care* 2011; 56: 653-66.
 30. Hoffman RM, Sanchez R. Lung cancer screening. *Med Clin North Am*. 2017; 101: 769-85.
 31. Flores RM, Yankelevitz DF. Lung cancer screening: the true benefit. *Ann Thorac Surg*. 2018; 106: 319-20.
 32. Duffy SW, Field JK. Lung-cancer screening and the NELSON trial. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2164-6.
 33. Gierada DS, Black WC, Chiles C, Pinsky PF, Yankelevitz DF. Low-dose CT screening for lung cancer: evidence from 2 decades of study. *Radiol Imaging Cancer* 2020; 2: e190058.
 34. The National Lung Screening Trial Research Team. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365: 395-409.
 35. Yousaf-Khan U, van der Aslst C, de Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers JW, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2,5-year screening interval. *Thorax* 2017; 72: 48-56.
 36. Oudkerk M, Liu S, Heuvelmans MA, Walter JE, Field JK. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction - evidence, pitfall and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021; 18: 135-51.
 37. Raymakers AJ, Mayo J, Lam S, FitzGerald JM, Whitehurst DG, Lynd LD. Cost-effectiveness analyses of lung cancer screening strategies using low-dose computed tomography: a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016; 14: 409-18.
 38. Saldías F, Díaz JC, Rain C, Illanes P, Díaz R, Díaz O. Detección precoz de cáncer pulmonar con tomografía computarizada de tórax en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tabáquica. *Rev Med Chile* 2016; 144: 202-10.
 39. Ministerio de Salud de Chile. Cáncer de pulmón en persona de 15 años y más: Recomendaciones de diagnóstico. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/cancer-de-pulmon/recomendaciones/>.
 40. Girard N. Optimizing outcomes in EGFR mutation-positive NSCLC: Which tyrosine kinase inhibitor and when? *Future Oncol*. 2018; 14: 1117-32.
 41. Gejman R, González S, Muñoz-Medel M, Nervi B, Sánchez C, Ibáñez C, et al. Prevalence of EGFR mutations and clinico-pathological characteristics of Chilean lung cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018; 20: 1-4.
 42. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Wu YL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet* 2017; 389: 299-311.
 43. Arbour KC, Riely GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer. A review. *JAMA* 2019; 322: 764-74.

Caracterización epidemiológica de pacientes diabéticos e hipertensos en consultorio en Quinta Normal, 2018-2019

RAMÓN MARCANO-CARABALLO¹, JOSÉ CASTAÑEDA-SILVA¹

Epidemiological features of patients ascribed to a primary care cardiovascular health program in Santiago, Chile

Background: Hypertension and diabetes are highly prevalent conditions in Chilean adults. **Aim:** To describe the demographic and clinical profiles, risk factors and complications associated with arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM) in patients ascribed to a cardiovascular health program at a public primary health care center in Santiago. **Material and Methods:** Review of medical records of 583 patients aged 37 to 95 years (56% women). Gender, age, smoking habits, blood pressure, glycated hemoglobin levels, LDL cholesterol and triglycerides levels, nutritional status in the last control carried out, and associated cardiovascular complications were recorded. **Results:** Thirty four percent (201 participants) and 36% (210 participants) had a decompensated DM and AH, respectively. Dyslipidemia was the main associated cardiovascular risk factor. The prevalence of obesity was 43% (249 participants). Twenty percent had chronic kidney disease and 13% had diabetic retinopathy. **Conclusions:** These patients have a high frequency of obesity, dyslipidemia, and chronic kidney disease.

(Rev Med Chile 2022; 150: 17-22)

Key words: Diabetes Mellitus; Hypertension; Primary Health Care.

¹Centro de Salud Familiar Garín, Quinta Normal. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 15 de abril de 2021, aceptado el 16 de septiembre de 2021.

Correspondencia a:
Ramón Marcano
Av. Escuela Agrícola 1710,
Dpto A901, Macul, Santiago,
Chile.
ramonmarcano1991@gmail.com

Las enfermedades crónicas se definen como enfermedades de larga duración y, por lo general, son de progresión lenta, constituyendo en el mundo las principales causas de mortalidad e invalidez, incluido Chile^{1,2} (y Celedón F, Chávez D, Delgado B. Riesgo cardiovascular y determinantes sociales estructurales de salud, en hombres de 45 a 64 años, sin control e inscritos en CESFAM Angachilla, durante el año 2015. Universidad Austral de Chile, Facultad de Medicina. Tesis de Grado en Licenciatura en Enfermería 2016).

Como se describe en la literatura, tanto la hipertensión arterial (HTA) como la diabetes mellitus (DM) son consideradas factores de riesgo cardiovascular, aumentando la morbilidad y mor-

talidad por infarto al miocardio y contribuyendo al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y renales^{3,4}.

La importancia del estudio de las enfermedades cardiovasculares radica en que, según datos entregados por la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017, en Chile, la tasa de prevalencia de HTA es de 27,6% y la de DM es de 12,3%. Cabe, destacar, además que el riesgo cardiovascular elevado representa 25,5%, siendo los adultos mayores la población principalmente afectada⁵.

En la actualidad, las estrategias de salud pública se enfocan en el control de factores de riesgo modificables, especialmente de tipo conductual y en el control de enfermedades que inciden en un

mayor riesgo cardiovascular^{1,6}. Ahora bien, dichas estrategias de prevención, para que sean efectivas, requieren que los países conozcan la prevalencia de sus factores de riesgo, y su relación con la incidencia de eventos cardiovasculares².

La evidencia bibliográfica demuestra que el impacto de los factores de riesgo varía entre las diferentes poblaciones de un mismo país^{7,8}. Por este motivo, es necesario profundizar los conocimientos sobre las características de la población adscrita al programa de salud cardiovascular, y buscar una aproximación a la problemática de salud pública, que sirva de herramienta para realizar un abordaje precoz y asertivo en la atención que se brinda en el nivel primario de salud. De igual modo, generar estadísticas que permitan la posterior comparación a lo largo del tiempo y así establecer la efectividad que han tenido las políticas de salud implementadas.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es describir el perfil demográfico, clínico, factores de riesgo y complicaciones asociadas a HTA y DM en un grupo de pacientes pertenecientes al programa de salud cardiovascular en el Centro de Salud Familiar (CESFAM) Garín ubicado en Quinta Normal.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo, de diseño no experimental, en el que se efectuó la revisión de fichas clínicas electrónicas de los pacientes pertenecientes al programa de salud cardiovascular del CESFAM Garín de Quinta Normal.

La población total perteneciente al programa de salud cardiovascular lo conformaban 1.527 pacientes, durante el periodo estudiado, de diciembre de 2018 a diciembre de 2019. Se incluyó en el estudio a pacientes con diagnóstico confirmado de DM e HTA y con al menos una historia de 3 años de evolución dentro del programa. Se seleccionaron por medio de muestreo aleatorio simple 764 fichas clínicas, que representan 50% de la población total. De esta muestra, se excluyeron 181 pacientes, por no contar con al menos un control cardiovascular en los últimos 12 meses y no poseer diagnóstico de DM o HTA de al menos 3 años de evolución. Siendo utilizado un total de 583 fichas de pacientes, como población de estudio.

Los datos de las variables que se analizaron fueron género, grupo etario, tabaquismo, valor de presión arterial, resultados de exámenes de laboratorio (hemoglobina glicada, colesterol LDL, triglicéridos), estado nutricional según el índice de masa corporal y categorizados según criterios MINSAL⁹ en bajo peso, normal, sobrepeso, obesidad en el último control realizado, así como las complicaciones cardiovasculares asociadas.

El grado de compensación fue establecido a través de las recomendaciones del Ministerio de Salud de Chile, mediante guías clínicas, de acuerdo a nivel de riesgo cardiovascular⁹⁻¹¹.

Con respecto a la compensación de hipertensión arterial y diabetes mellitus se determinó para menores de 65 años una presión arterial (PA) < 130/80 mmHg y hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 7%, respectivamente, mientras que para mayores de 65 años una presión arterial < 140/90 mmHg y hemoglobina glicosilada < 8%.

La dislipidemia se definió como la presencia de colesterol LDL mayor a 70 mg/dl, triglicéridos mayor a 150 mg/dl o el antecedente de tratamiento con estatinas, mientras que el tabaquismo se incluyó según constara en ficha clínica o antecedente en el último año.

Por otro lado, el índice de masa corporal (IMC) se clasificó en menores de 65 años como bajo peso: < 18,5; normal: 18,5-24,9; sobrepeso: 25-29,9; obesidad: mayor o igual a 30, mientras que los mayores de 65 años se clasificaron en: bajo peso < 23; normal: 23-27,9; sobrepeso: 28-31,9 y obesidad: mayor o igual a 32.

Las complicaciones asociadas previas se incluyeron según registro en ficha clínica del antecedente de infarto agudo al miocardio (IAM), accidente vascular encefálico (AVE), enfermedad renal crónica (ERC), retinopatía diabética, pie diabético y amputación.

Los datos recolectados de las fichas clínicas se procesaron en tablas, conformándose una base de datos en el programa estadístico Microsoft Excel, en el cual se procesó la información con cálculos estadísticos descriptivos (frecuencias, porcentajes y promedios), los que se representaron en gráficas y tablas.

Por último, se elaboró un análisis de varianza (ANOVA) al establecer comparaciones de los factores de riesgo presentes entre la población compensada y descompensada de ambas patologías. Todos los análisis se efectuaron con un nivel de

significancia estadística p valores inferiores a 0,05. Todo se realizó a partir del procesador estadístico Statgraphics Plus 5.1.

Consideraciones éticas

Siguiendo las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki, este estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Occidente. Toda la información, datos clínicos y de laboratorio que se recolectaron fueron subsecuentemente anonimizados.

Resultados

La población estudiada se caracteriza en la Figura 1 según grupo etario y género. El rango de

edad de los pacientes fue de 37 a 95 años, con un promedio de 70 años, con diferencias significativas ($p < 0,05$). Se observó mayor proporción de pacientes del sexo femenino, 56% (328), mientras que el sexo masculino 44% (255). En cuanto al grupo etario, como se muestra en la figura se destacan los adultos mayores que representan 73,2% (427) de la muestra, y de estos 37% (216) con edades comprendidas entre los 65-74 años.

Con respecto a los pacientes con DM, se encontró que 64,49% (376) estaba compensado y 34,4% (201) estaba descompensado. Cabe mencionar que 1,03% de los pacientes con DM, a pesar de tener controles cardiovasculares al día, no contaba con valores de HbA1c vigentes. De los pacientes con HTA, 63,97% (373) se encontraba compensado y 36% (210) descompensado.

En la Tabla 1 se aprecia la distribución de pacientes según los criterios de compensación y

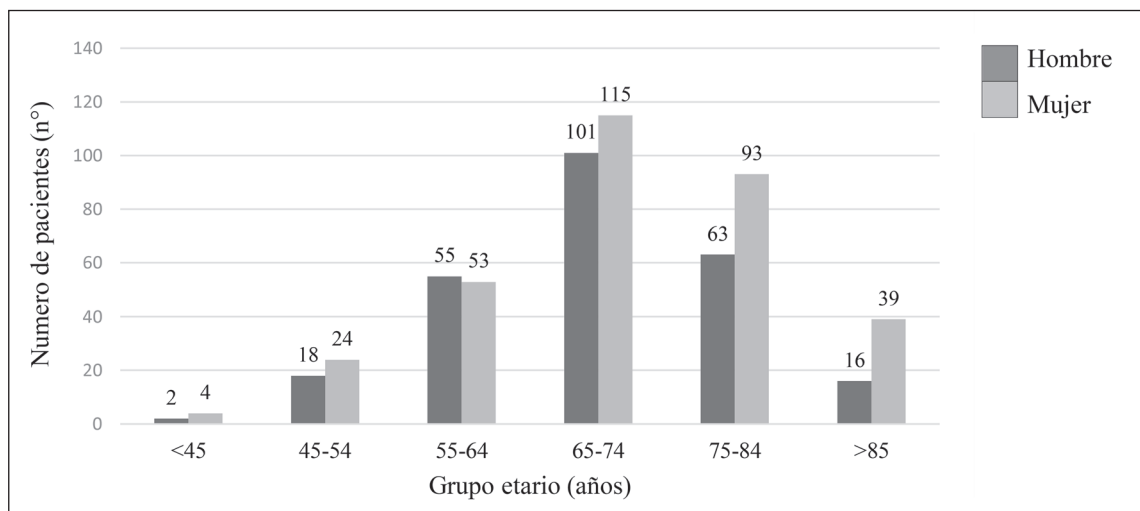


Figura 1. Categorización de la población según grupo etario y género.

Tabla 1. Clasificación de la población según criterios de compensación y su relación con los factores de riesgo

		Obesidad		Tabaquismo		Dislipidemia	
		n	(p)	n	(p)	n	(p)
HTA	Compensada	153	0,512	79	0,361	311	0,02
	Descompensada	97		45		178	
DM	Compensada	146	0,312	74	0,550	310	0,04
	Descompensada	103		50		176	

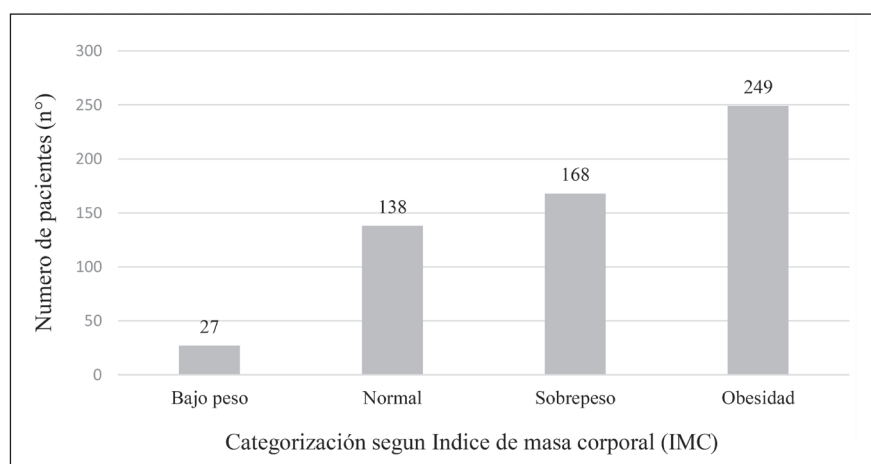


Figura 2. Clasificación nutricional de la población según el índice de masa corporal.

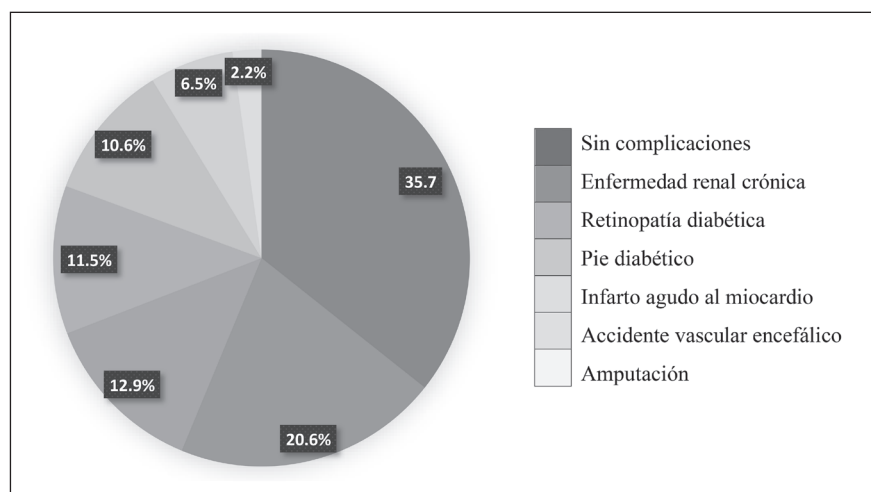


Figura 3. Prevalencia de complicaciones cardiovasculares.

su relación con los factores de riesgo estudiados, destacándose la prevalencia de dislipidemia en la población HTA y DM siendo relevante con valores p de 0,02 y 0,04, respectivamente. Por otro lado, la obesidad y el tabaquismo presentes no tuvieron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre la población compensada y descompensada de ambas patologías.

En la Figura 2, se observa una alta prevalencia de malnutrición por exceso en 417 pacientes, representando 71,53% de la población estudiada, en la cual 42,71% (249) era obeso y 28,81% (168) tenía sobrepeso.

De los 583 pacientes se encontraron complica-

ciones asociadas en un total de 64,3% (375). Como se muestra en la Figura 3, se destaca la enfermedad renal crónica con 20,6% (120), retinopatía diabética 12,9% (75), pie diabético 11,5% (67), infarto agudo al miocardio 10,6% (62), accidente vascular encefálico 6,5% (38), y amputación 2,2% (13).

Discusión

Las características demográficas de nuestra población reportaron el predominio del sexo femenino, y como grupo etario más numeroso, los adultos mayores. De igual manera, a nivel

local, un estudio semejante en la comuna de San Ramón reporta que 57,1% eran mujeres y 29,8% tenía entre 60 y 70 años¹, al igual que otras series a nivel nacional^{4,12,13,14}, cuyas poblaciones comparten características similares a las nuestras. En concreto, podemos mencionar que el sexo femenino es relevante como población de riesgo, y que la prevalencia de HTA y DM aumenta con la edad^{15,16}.

En los estudios de pacientes diabéticos e hipertensos¹⁶⁻¹⁸, se observa que existe una marcada heterogeneidad entre los países y también entre regiones de un mismo país, respecto al nivel de compensación, aludiendo a que esto puede deberse a las diferencias de desarrollo o acceso al sistema de salud de cada área estudiada. Obtuvimos 34,4% y 36% de pacientes diabéticos e hipertensos descompensados, respectivamente, lo cual contrasta con lo hallado por distintos autores en otras comunas de la Región Metropolitana, como en la comuna de Macul, donde obtuvieron 43,5% de pacientes descompensados diabéticos¹⁶. Por otro lado, en la comuna de Puente Alto, reportaron 62,4% y 46,6%, de descompensados hipertensos y diabéticos, respectivamente¹⁹.

Otros autores¹⁸ indican que la prevalencia de HTA es mayor en África (56,6%), Malasia (46,5%) y América del Sur (46,5%). Dentro de este último se demostró que la prevalencia de HTA fue mayor en pacientes con diabetes (63%), y que el porcentaje con adecuado control solo fue de 23,3%.

Los factores de riesgo asociados que más frecuentemente se observaron fueron la dislipidemia y la obesidad, reafirmando la relación que tienen estos en un paciente cardiovascular. Resultó alarmante el número de dislipidémicos y el alto índice de malnutrición por exceso que presentan estos pacientes, llegando a 51,24% y 46,19% de la población diabética e hipertensa descompensada, respectivamente. Datos similares se han identificado en la literatura, a nivel nacional^{3,4,16,20} e internacionales^{17,21}.

Por otra parte, como se sabe, el consumo de tabaco representa un importante factor riesgo cardiovascular⁴. No obstante, en este trabajo se encontró una baja prevalencia en los pacientes analizados.

Finalmente, las complicaciones asociadas que más frecuentemente se observaron fueron la enfermedad renal crónica y la retinopatía diabética, lo cual resalta la importancia que estas tienen en el control de un paciente con alto riesgo cardiovas-

cular. En Chile, la alta frecuencia de enfermedad renal crónica y retinopatía diabética encontrada en los pacientes, se observa también en otros estudios^{15,22}. Sin embargo, a nivel internacional la prevalencia no coincide con lo expuesto por otros autores²¹.

Como se describe en la literatura, la disminución del riesgo cardiovascular está directamente relacionado con la reducción de factores asociados a la hipertensión arterial y diabetes mellitus^{4,23}. Por lo anteriormente expuesto, podemos concluir que los pacientes controlados en el programa de salud cardiovascular del CESFAM Garín se destacan por poseer un alto índice de obesidad, dislipidemia y enfermedad renal crónica, lo que es similar a lo publicado en otras zonas del país. Por lo tanto, identificar las características demográficas y los factores de riesgo cardiovascular predominantes de nuestra población cobra relevancia para el desarrollo de políticas públicas y ayudaría al equipo de salud a cumplir con las metas sanitarias propuestas por las entidades de salud a nivel nacional.

Dentro de las limitaciones metodológicas que implican posibles sesgos, se reconocen que la selección de la ERC como complicación asociada se basó en el registro de ficha clínica, por lo que no se discriminó entre los diferentes estadios de la enfermedad.

No se encontraron estudios similares en la comuna de Quinta Normal que sirvieran de antecedente local para el presente estudio. Nuestros hallazgos sugieren la realización de futuros estudios poblacionales que permitan establecer asociaciones y estimación de riesgo cardiovascular en esta población.

Referencias

1. Noriega A, Jiménez R, Monterroza D. Apoyo social y control metabólico en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cuid.* 2017; 8 (2): 1668-76.
2. Kunstmann S, Lira M, Icazan G, Nuñez L, De Grazia R. Estratificación de riesgo cardiovascular en la población chilena. *Rev Med Clin Condes* 2012; 2 (6): 657-65.
3. Arteaga A, Maiz A, Rigotti A, Cortés V. Asociación entre diabetes mellitus y patología cardiovascular en la población adulta de Chile: estudio de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. *Rev Med Chile* 2014; 142 (2): 175-83.

4. Petermann F, Durán E, Labraña A, Martínez M, Leiva A, Garrido A, et al. Factores de riesgo asociados al desarrollo de hipertensión arterial en Chile. *Rev Med Chile* 2017; 145 (8): 996-1004.
5. Margozzini P, Passi A. Encuesta Nacional de Salud, ENS 2016-2017: un aporte a la planificación sanitaria y políticas públicas en Chile. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas* 2018; 43 (1): 30-4.
6. Atalah S. Epidemiología de la obesidad en Chile. *Rev Med Clin Condes* 2012; 23 (2): 117-23.
7. Redondo F, Fernández D, Pérez J, Zaro M, García A, Lozano L, et al. Prevalencia, detección, tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Extremadura (España). *Estudio HERMEX. Atención primaria* 2011; 43 (8): 426-34.
8. Oca A, Naranjo Y, Medina G, Hernández B, Molina M. Características clínico-epidemiológicas de la hipertensión arterial con relación a variables modificables y no modificables. *Rev Soc Peru Med Interna* 2012; 25 (2): 70-3.
9. Ministerio de Salud (MINSAL). Orientación Técnica Programa de Salud Cardiovascular [Internet]. Santiago: MINSAL, Subsecretaría de Salud Pública 2017. [Citado el 20 de marzo 2020]. Disponible desde: <http://familiar-comunitaria.cl/FyC/wp-content/uploads/2018/05/Programa-de-salud-cardiovascular.-MINSAL-Chile-2017.pdf>
10. Ministerio de Salud (MINSAL). Guía de Práctica Clínica: Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2 [Internet]. Santiago: MINSAL, Subsecretaría de Salud Pública 2016-2017. [Citado el 20 de marzo 2020]. Disponible desde: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/01/DIABETES-MELLITUS-TIPO-2-1.pdf
11. Ministerio de Salud (MINSAL). Guía clínica: Hipertensión arterial primaria o esencial en personas de 15 años y más [Internet]. Santiago: MINSAL, Subsecretaría de Salud Pública 2010. [Citado el 20 de marzo 2020]. Disponible desde: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/7220fdc4341c44a9e04001011f0113b9.pdf>
12. Gigoux J, Moya P, Silva J. Adherencia al tratamiento farmacológico y relación con el control metabólico en pacientes con DM2. *Rev Chil Salud Pública* 2010; 14 (2-3): 238-9.
13. Lange I, Campos S, Urrutia M, Bustamante C, Alcayaga C, Tellez Á, et al. Efecto de un modelo de apoyo telefónico en el auto-manejo y control metabólico de la Diabetes tipo 2, en un Centro de Atención Primaria, Santiago, Chile. *Rev Med Chile* 2010; 138 (6): 729-37.
14. Leiva A, Martínez M, Petermann F, Garrido A, Poblete F, Díaz X, et al. Factores asociados al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en Chile. *Nutr Hosp* 2018; 35 (2): 400-7.
15. Galiano M, Calvo M, Feito M, Aliaga M, Leiva S, Mujica B. Condición de salud de pacientes diabéticos y su satisfacción con el tratamiento para la enfermedad. *Ciencia y enfermería* 2013; 19 (2): 57-66.
16. Contreras J, Riquelme C, Salinas M, Contreras J. Caracterización epidemiológica de pacientes controlados en el programa de salud cardiovascular del Hospital de Loncoche, período Julio 2010-Junio 2011. *Rev Estud Med Sur* 2011; 7 (2): 16-20.
17. Ayala Y, Acosta M, Zapata L. Control metabólico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Soc Peru Med Interna* 2013; 26 (2): 68-70.
18. López-Jaramillo P, Sánchez R, Díaz M, Cobos L, Bryce A, Parra-Carrillo J, et al. Consenso Latinoamericano de Hipertensión en pacientes con Diabetes tipo 2 y Síndrome Metabólico. *An Venez Nutr.* 2013; 26 (1): 40-61.
19. Poblete F, Barticevic N, Bastías G, Quevedo D, Vargas I. Efectividad de un modelo de manejo de pacientes con hipertensión y diabetes tipo II en atención primaria. *Rev Med Chile* 2018; 146 (11): 1269-77.
20. Villarreal P, Parra X, Ardiles L. Prevalencia y clasificación de enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el centro comunitario de salud familiar Pantanosa, Frutillar. *Rev Med Chile* 2012; 140 (3): 287-94.
21. Solís M. Estilos de vida y factores de riesgo asociados a Diabetes Mellitus Tipo 2. *Rev Ciencia UNEMI* 2012; 5 (7): 8-19.
22. Reyes V, Hidalgo L, Condeza F. Análisis descriptivo de pacientes diabéticos del Programa Cardiovascular en CESFAM Pinares, Chiguayante, Chile, año 2015. *Rev Cient Cienc Med.* 2015; 18 (2): 24-7.
23. Celis C, Salas C, Álvarez C, Aguilar N, Ramírez R, Leppe J, et al. Un mayor nivel de actividad física se asocia a una menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en Chile: resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. *Rev Med Chile* 2015; 143 (11): 1435-43.

Efectividad a mediano plazo de un programa multidimensional en personas mayores en centros diurnos en Chile

ANDRÉS GLASINOVIC¹, CLAUDIA RODRÍGUEZ^{1,a},
PAMELA SAN MARTÍN^{1,b}, DIEGO GONZÁLEZ^{1,c},
RODRIGO GUZMÁN^{1,c}, MARÍA DEL PILAR URETA^{1,d}, IGNACIO PÉREZ¹,
YASHA FEFERHOLTZ^{1,b}, MARÍA TERESA VALENZUELA¹

Effectiveness of a multidimensional therapeutic program for aged people attending senior centers

Background: It is imperative to have effective programs to improve or maintain the health of aged people. **Aim:** To evaluate the effectiveness of an intervention based on a multidimensional program in Senior centers in Chile five months after its implementation, in the domains of physical and mental health, functionality and quality of life in aged people. **Material and Methods:** Sixty participants older than 60 years completed a multidimensional program for one month that included interventions of guided physical exercises, in addition to educational and social activities. They were evaluated at baseline and one and five months after the intervention. **Results:** After the first and fifth months, significant improvements were observed in the five times sit to stand test (5TSTS) and gait speed (WST), in addition, significant improvements were observed in literacy measured by the Short Assessment of Health Literacy for Spanish-speaking Adults (SAHLSA). At the fifth month, slight improvements were observed in the Yesavage and short Falls efficacy scales, Barthel index, Unipodal Station and EuroQol five-dimensional quality of life tests. **Conclusions:** A multidimensional program for aged people lasting one month, improved the physical health dimension and literacy by the fifth month of evaluation.

(Rev Med Chile 2022; 150: 23-32)

Key words: Aged; Combined Modality Therapy; Health Literacy; Senior Centers; Walking Speed.

¹Facultad de Medicina, CIEF, Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

^aMatrona.

^bPhD.

^cKinesiólogo.

^dEnfermera Matrona.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 12 de marzo de 2021, aceptado el 16 de septiembre de 2021.

Correspondencia:

M. Teresa Valenzuela

Av. Mons. Álvaro del Portillo

12.455, Las Condes, Santiago, Chile.

maritevalenzuelab@gmail.com

La población chilena envejece aceleradamente. Según censo 2017, la población mayor de 60 años fue 16,2%, se estima que para el año 2040, superará el 20% (INE)). A nivel mundial ocurre lo mismo. El 2019 había más de 703 millones de personas mayores (PM) de 65 años y se espera que el 2050 serán 1,5 billones). Este envejecimiento frecuentemente conlleva dependencia

funcional³, lo cual tiene consecuencias para la sociedad. La responsabilidad de cuidar a una PM suele recaer en la familia o el estado⁴.

Estos cambios sociodemográficos generan desafíos y oportunidades para políticas públicas, con importantes efectos económicos. Una familia que cuida a PM dependiente asigna parte de su tiempo y presupuesto a cuidarla⁵. Dadas las

proyecciones, es necesario desarrollar políticas públicas para un envejecimiento más activo y prevenir la dependencia⁶.

Los programas multidimensionales⁷ por medio de estimulación física, psicológica e integración social de las PM en conjunto con autocuidado podrían ser una política exitosa y de bajo costo para reducir la dependencia, mejorar el bienestar social⁸, psicológico⁹ y capacidad funcional de las PM.

En 2013, Chile inició un programa gubernamental de centros diurnos para PM (CEDIAM) con el objetivo de mantener a PM en su entorno familiar, fortalecer y promover su autonomía e independencia. Estos centros, con proyección de 90 sedes al 2020 a nivel nacional¹⁰, han jugado un papel importante en la promoción del envejecimiento activo en Chile aunque no han tenido los resultados deseados.

En Chile, no existen estudios publicados sobre resultados de programas de diagnóstico integral e intervención multidimensional para prevenir la dependencia funcional de PM. De nuestro conocimiento, conocemos un estudio que ha examinado intervenciones de ejercicio multimodal, pudiendo mostrar efectos importantes en rendimiento cognitivo y físico¹¹.

El Centro Integral para el Envejecimiento Feliz (CIEF) de Universidad de los Andes-Chile, en el año 2018 desarrolló un estudio con PM participantes en el programa CEDIAM de la Municipalidad de Puente Alto mediante una metodología de intervención guiada por tres componentes estratégicos: Intervención Multidimensional, Evaluación Integral y Educación Interprofesional; el objetivo fue aplicar una intervención que permitiera mejorar o mantener la capacidad funcional, cognitiva y calidad de vida de PM funcionalmente independientes o con dependencia leve¹². Este estudio, presenta la evolución de los resultados de salud al mes y cinco meses post intervención.

Materiales y Método

A través de un diseño cuasi-experimental se comparó resultados de medidas pre y post intervención: antes, a un mes y cinco meses post intervención, cada participante fue su propio control. Se utilizó este diseño debido a: i) dificultad de tener un grupo control que excluya a PM en los

centros diurnos de participar en la intervención; ii) heterogeneidad de las PM en sus estilos de vida fuera de los centros diurnos y iii) dificultad de mantenerlos continuamente en el programa.

La intervención multidimensional incluyó múltiples actividades educativas durante cuatro semanas con una frecuencia de tres sesiones por semana y consistió en ejercicios para fortalecer resistencia, potencia, fuerza muscular, estabilidad postural, mejorar la literacidad en salud, la cognición y talleres nutricionales¹³. La modalidad de la intervención fue seis estaciones de ejercicios secuenciales. Un ciclo de ejecución tomó aproximadamente 20 a 25 minutos; cada sesión consistió en dos ciclos completos, con una duración total de 60 minutos. El programa consistió en realizar varias actividades simultáneas complementando las actividades físicas¹² (Tabla 1).

Este programa multidimensional fue piloteado con anterioridad en 20 PM de características similares, para establecer la dosificación y seguridad adecuada antes de la intervención. En el piloto se observaron cambios favorables en las pruebas clínicas de las PM participantes provenientes de programas organizados en la comunidad.

Los criterios de inclusión de los participantes fueron:

- i) Personas de 60 o más años asistentes a CEDIAM en agosto del 2018.
- ii) Residentes de Puente Alto, Santiago-Chile.
- iii) Sin sospecha de deterioro cognitivo, test *Memory Impairment Screening* (MIS) superior a 5 puntos.
- iv) Asistencia mínima a 4 de 12 sesiones kinesiológicas previstas.
- v) Aceptaron y subscribieron el consentimiento informado.
- vi) Independiente o dependencia leve, Índice de Barthel de 60 puntos o más.

De las personas que asistieron a los centros diurnos estudiados, 322 cumplieron con los criterios iniciales de inclusión para mediciones basales. De este total, 137 obtuvieron un puntaje de Yesavage y Barthel menor al mínimo requerido. Otras 34 personas no cumplieron con los criterios declarados; de los 151 restantes sólo 102 se inscribieron exitosamente en el programa. De ellos sólo 72 PM participaron en intervenciones de forma voluntaria, con una asistencia mínima a 4 sesiones kinesiológicas y todos los criterios de inclusión

Tabla 1. Resumen de actividades del programa de intervención multidimensional

Dimensión	Nombre de Actividad	Área de Impacto	n de sesiones	Min/sesión (minutos)	Sesiones/semana
Capacidad física (Kinesiólogía)	Timed up and go	Marcha y velocidad	12	60	3
	Sit to stand	Fuerza muscular piernas	12	60	3
	Stepping	Balance y propiocepción	12	60	3
	Recepción del balón	Equilibrio y velocidad reacción	12	60	3
	Límites de velocidad	Velocidad de marcha	12	60	3
	Boxing	Tonificación de músculos/ acondicionamiento físico	12	60	3
Literacidad (Enfermería)	Taller educacional: construcción de cuaderno "Mi diario de salud"	Favorecer comprensión a través de contenidos gráficos de hábitos de vida saludable y registro de su estado de salud	3	60	2
Deglución (Fonoaudiología)	Ejercicios de deglución	Fortalecimiento de la musculatura del cuello y postura para deglución	4	45	2
Alfabetización en salud (Nutrición)	Taller de alimentación saludable	Conocimientos sobre hábitos de consumo alimentario y composición de alimentos	4	45	2
Participación social (Actriz)	Actividades de auto contacto con emocionalidad	Participación social grupal	4	180	1
Alfabetización en salud (Odontología)	Formación de monitores de salud bucal	Alfabetización en salud bucal en PM a través de talleres educativos	4	45	1

descritos. En el quinto mes post intervención, solo se logró medir a 60 PM. Las 12 PM restantes no asistieron por decisión personal o porque se encontraban enfermas el día de la medición.

Las mediciones fueron: tests de capacidad física, síntomas de depresión, literacidad, Calidad de Vida relacionada a salud (CV), funcionalidad, antecedentes de salud, y características sociodemográficas.

La funcionalidad en actividades básicas de la vida diaria (ABVD) se midió mediante Índice Barthel^{14,15}. Un puntaje de 100 corresponde a una persona totalmente independiente y un puntaje entre 90 y 60 puntos significa dependencia leve.

Para medir la calidad de vida relacionada a salud se utilizó el examen EQ-5D basado en cinco dimensiones: movilidad, cuidado personal, actividad habitual, dolor/malestar y angustia/depresión. Este instrumento genera combinaciones

de respuestas que forman 243 posibles perfiles de estados de salud, asignando a cada perfil un puntaje entre -0,494 y 1, donde 0 es un estado de salud fallecido y 1 es un estado de salud perfecto^{16,17}. Una puntuación de 0,457 o superior indica una percepción positiva de calidad de vida^{16,17}. El miedo a caer se midió con el cuestionario *Short Falls Efficacy Scale* (Short FES-I), instrumento de siete preguntas, cada una con cuatro categorías de respuesta, totalizando 28 puntos. Una puntuación de 14 a 28 indica miedo a caer¹⁸.

Los síntomas de depresión se midieron con índice Yesavage abreviado, una puntuación de dos o más respuestas positivas sugiere síntomas de depresión¹⁹. La alfabetización de salud se midió por índice de SAHLSA-50²⁰; una puntuación menor o igual 37 indica deterioro.

La capacidad física se midió utilizando cuatro pruebas: *Time-Up-and-Go test* (TUG), *Five-Ti-*

mes-Sit-to-Stand test (5TSTS), *Walking-Speed test* (WST) y Estación Unipodal (EUP). Time-Up-and-Go test es un marcador de riesgo de caída, evaluando la marcha y velocidad, 10 segundos o más indica alto riesgo de caídas^{21,22}. *Times-Sit-to-Stand test* evalúa fuerza y potencia muscular de los miembros inferiores, 12 segundos o más indica mal rendimiento, también es considerado como marcador clínico de sarcopenia²³. *Walking-Speed test* evalúa velocidad al caminar; 0,8 metros/segundo o inferior indica alteración de la marcha²⁴.

Las variables sociodemográficas fueron: sexo, edad, estado civil, escolaridad, alfabetización y vivir solo. Los antecedentes de salud fueron: tabaquismo, consumo de medicamentos, circunferencia de pantorrilla, número de enfermedades e índice de masa corporal (IMC kg/mts^2)²⁵.

Los datos se capturaron electrónicamente en tablets utilizando REDCap^{25,26}. Imágenes embebidas fueron incluidas en los formularios para orientar a PM. La metodología para recolectar respuestas pre y post intervención fue idéntica.

Los procedimientos seguidos respetaron los estándares éticos de la Declaración de Helsinki y el protocolo fue aprobado por Comité de Ética Científica de la Universidad de los Andes - folio CEC201866- 2018.

Análisis

Las variables sociodemográficas y antecedentes de salud se analizaron descriptivamente para las 322 PM iniciales y los participantes de la intervención (60 PM) (Tabla 2).

Para cada índice, los participantes se clasificaron por encima o por debajo del punto de corte de normalidad respectivo. Se utilizó un test de chi-cuadrado para probar si la diferencia en proporciones pre y post intervención fue estadísticamente diferente (Tabla 3 y Figura 1).

Se estimó el cambio porcentual entre pre y post intervención de las categorías incluidas en índices de Barthel, EQ-5D, Yesavage y FES-1 (Figura 2).

Resultados

El 82% de los participantes tenía 75 años o más, cifra significativamente diferente al porcentaje de los sujetos medidos basalmente (40%); predominando las mujeres (75%); 35% vivían solo, 12% alcanzó enseñanza básica completa y 95% sabía

leer y escribir. El 55% se encontraba con sobrepeso u obeso y 58% presentaba tres o más enfermedades (Tabla 2). Edad fue la única variable que muestra una diferencia significativa entre seleccionados y participantes.

Barthel mostró una disminución post intervención sin significancia estadística tanto para el primer como para el quinto mes. El empeoramiento entre la medición basal y cinco meses después se debió al deterioro en la incontinencia urinaria y deposiciones (incluso mayor que el cambio que hubo entre la medición basal y el mes post intervención), dimensiones no intervenidas en este programa. No hubo mejoras ni deterioros significativos en ninguna de las otras categorías (Figura 2a).

En índices relacionados con calidad de vida, EQ-5D, 10% de los participantes presentaron valores mayores a 0,457, disminuyendo a 2% al mes post intervención, aumentando después a 12% a los cinco meses post intervención, cambios no significativos. La reducción entre el periodo basal y cinco meses post intervención de EQ-5D se explica por disminuciones en movilidad (15%), ansiedad y depresión (10%) y actividades diarias (5%), en cambio mejoraron la sensación de dolor y malestar (12% de disminución) y cuidado personal (2%), aunque no contrarrestaron las puntuaciones de otras actividades (Figura 2b).

Yesavage en cambio, al igual que la medición después de un mes, mostró una mejora no significativa entre la estimación basal y los cinco meses post intervención. Las preguntas que componen este índice mostraron una leve mejoría, excepto satisfacción (Figura 2c).

Respecto a miedo a caer, aumentó el porcentaje de PM con valores alterados desde un valor basal de 4%, a 6% y 15% al mes y cinco meses de evaluación respectivamente. Entre las preguntas incluidas en miedo a caer (FES-1), la mayoría presentaron algún deterioro por debajo de la puntuación máxima después de cinco meses (Figura 2d). El peor deterioro fue el miedo a subir y bajar superficies inclinadas (23% de cambio negativo).

SAHLSA mostró una mejora significativa en el 42% de los participantes respecto a su medición basal, tanto para el mes como para cinco meses post intervención. Yesavage mostró un aumento no significativo en la proporción de participantes con un puntaje menor a 2, disminuyendo parcialmente en el quinto mes post intervención.

Tabla 2. Variables Sociodemográficas y de Salud

Variable	Seleccionados n = 322		Intervención n = 60		P-value
	Obs.	Porc.	Obs.	Porc.	
Edad (años)					
60 -74	193	60%	11	18%	0,00***
75 o más	129	40%	49	82%	
Sexo					
Femenino	240	75%	45	75%	1,00
Masculino	82	25%	15	25%	
Vive solo					
Sí	102	32%	21	35%	0,72
No	220	68%	39	65%	
Nivel Educacional					
Sin Estudios	3	1%	0	0%	0,18
Preescolar	1	0%	0	0%	
Básica Incompleta	86	27%	16	27%	
Básica Completa	69	21%	7	12%	
Media Incompleta	67	21%	12	20%	
Media Completa	54	17%	15	25%	
Técnica Profesional Completa	15	5%	5	8%	
Educación Superior	7	2%	2	3%	
Sin información	20	6%	2	5%	
Capacidad de lectoescritura					
Sí	302	94%	57	95%	0,95
No	20	6%	3	5%	
Estado Civil					
Casado(a)	150	47%	28	47%	0,41
Enviudado(a)	78	24%	11	18%	
Soltero(a)	55	17%	15	25%	
Separado(a)	24	7%	2	3%	
Divorciado(a)	11	3%	4	7%	
Conviviente	4	1%	0	0%	
IMC					
Enflaquecido	25	8%	5	8%	0,78
Normal	109	34%	22	37%	
Sobrepeso	94	29%	19	32%	
Obeso	90	28%	14	23%	
Multimorbilidad					
3 o más enfermedades	191	59%	35	58%	1
Menos de 3	131	41%	25	42%	

Tabla 3. Diferencia de proporciones y significancia de las variables entre los intervalos de puntaje de las pruebas en la medición entre basal y mes 1, y entre basal y mes 5

Dimensión	Variable	n de Obs.	Basal	1 mes	p-value (basal - 1 mes)	5 Meses	p-value (basal - 5 meses)
Funcionalidad	<i>Barthel (puntaje)</i>						
	100	60	44 (73%)	35 (58%)	0,12	33 (55%)	0,06
	Menor a 100		16 (27%)	35 (42%)		27 (45%)	
Calidad de vida relacionada a salud física	<i>EQ-5D (puntaje)</i>						
	Menor a 0,457	60	6 (10%)	1 (2%)	0,12	7 (12%)	1,00
	Mayor o igual a 0,457		54 (90%)	59 (98%)		53 (88%)	
	<i>FES (puntaje)</i>						
	Mayor o igual a 14	52	2 (4%)	3 (6%)	1,00	8 (15%)	0,096
	Menor a 14		50 (96%)	49 (94%)		44 (85%)	
Mental	<i>Yesavage (puntaje)</i>						
	Menor a 2	60	43 (72%)	50 (83%)	0,19	48 (80%)	0,39
	Mayor o igual a 2		17 (28%)	10 (17%)		12 (20%)	
	<i>SAHLSA (puntaje)</i>						
	Menor a 37	31	31 (100%)	19 (61%)	0,00***	18 (58%)	0,00***
	Mayor o igual a 37		0 (0%)	12 (39%)		13 (42%)	
Física	<i>5TSTS (segundos)</i>						
	Menor o igual a 12	54	14 (26%)	49 (91%)	0,00***	42 (78%)	0,00***
	Mayor a 12		40 (74%)	5 (9%)		12 (22%)	
	<i>TUG (segundos)</i>						
	Menor o igual a 10	56	51 (91%)	55 (98%)	0,21	50 (89%)	1,00
	Mayor a 10		5 (9%)	1 (2%)		6 (11%)	
	<i>WST (mt/ segundos)</i>						
	Mayor o igual a 0,8	56	49 (88%)	56 (100%)	0,02*	56 (100%)	0,02*
	Menor a 0,8		7 (12%)	0 (0%)		0 (0%)	
	<i>EUP (izquierda)</i>						
	Menor a 5	47	11 (23%)	2 (4%)	0,02*	5 (11%)	0,17
	Mayor o igual a 5		36 (77%)	45 (96%)		42 (89%)	
	<i>EUP (derecha)</i>						
	Menor a 5	47	7 (15%)	6 (13%)	1,00	7 (15%)	1,00
	Mayor o igual a 5		40 (85%)	41 (87%)		40 (85%)	

Notas: Signif.: 0,001 '***' 0,01 '**' 0,05 '*'; El p-value corresponde al estadístico chi-cuadrado de test de proporciones. Todos los participantes en la intervención tuvieron al menos 4 sesiones de kinesioterapia.

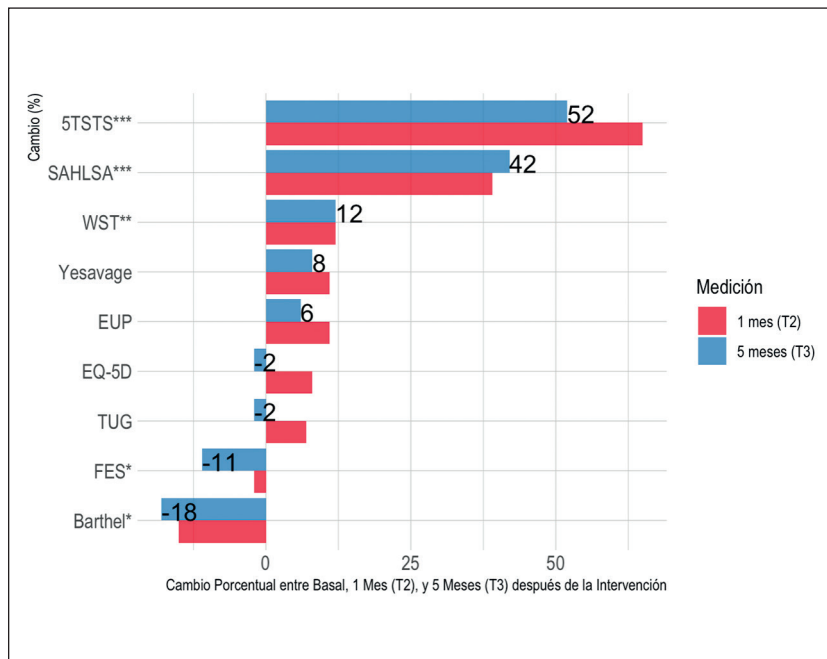


Figura 1. Cambio porcentual entre basal, 1 mes (T2), y 5 meses (T3) después de la intervención, en las pruebas y escalas evaluadas.

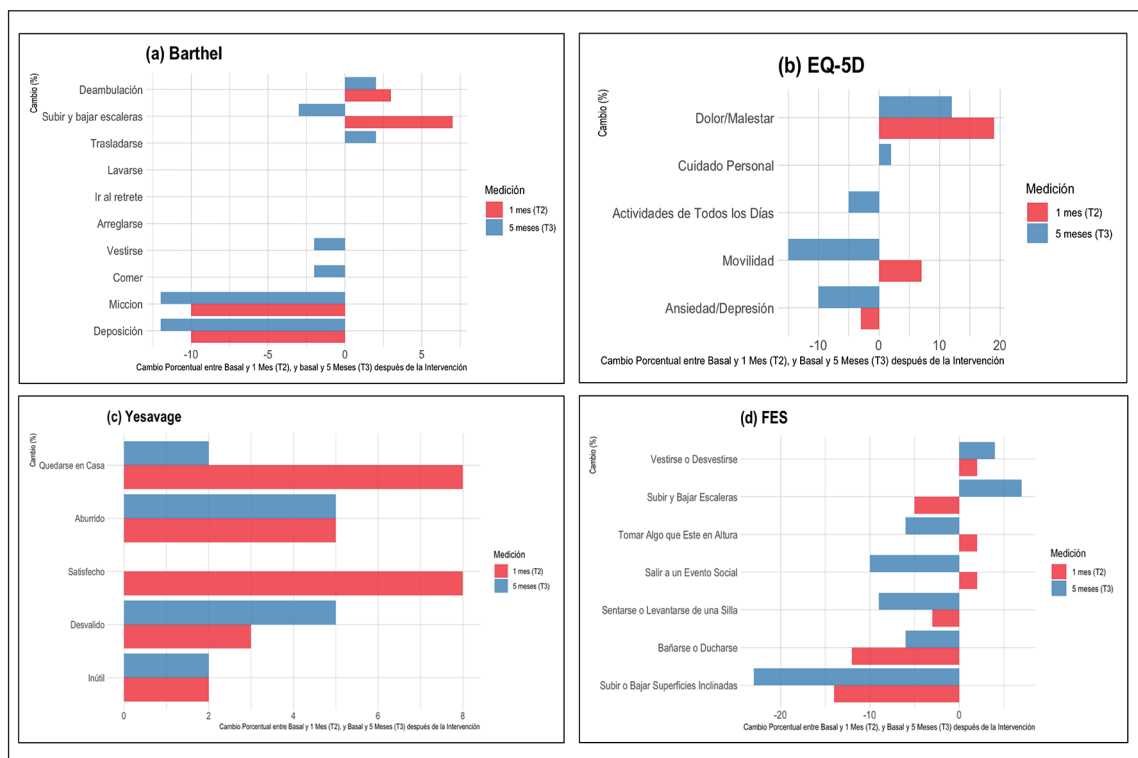


Figura 2. Cambio porcentual entre basal y 1 mes (T2), y basal y 5 meses (T3) después de la intervención, en las categorías de las escalas de (a) Barthel, (b) EQ-5D, (c) Yesavage, (d) FES.

Walking-Speed test mejoró en forma significativa en 12%, en la medición basal 88% tuvo valores normales lo que ascendió a 100% de ellos al mes y cinco meses post intervención. El STSTST presentó una mejoría significativa (52% de mejora en el mes cinco sobre el punto de corte de normalidad en comparación con basal). *Time-Up-and-Go* y Estación Unipodal no mostraron cambios estadísticamente significativos a cinco meses post intervención.

Para examinar si hubo algún cambio en EQ-5D antes y después de la intervención, se realizó una regresión lineal del logaritmo con una variable categórica igual a cero para las medidas basales e igual a uno para las medidas al mes post intervención. Se controló por características demográficas observadas (edad, sexo, educación, estado civil y condiciones de vida) y características de salud (comorbilidades, IMC y puntuación de Barthel basal), no encontrándose cambios significativos.

Discusión

Chile y el mundo envejecen aceleradamente. Estos cambios tendrán consecuencias sociales y económicas para familias, comunidades y gobiernos. Es importante desarrollar intervenciones que mejoren las condiciones de vida de PM mediante políticas públicas efectivas y de costo razonable.

Este estudio es el primer intento en Chile en investigar el efecto de un programa multidimensional aplicado a PM independientes o con dependencia leve, que podría ser efectivo a corto y mediano plazo para mejorar o al menos mantener la capacidad física, mental y calidad de vida en PM. Los programas multidimensionales, como el aplicado en este estudio, podrían prolongar la independencia, aumentar la felicidad y reducir la carga emocional y económica para familias y sociedad en general^{4,26}, siempre que tengan permanencia en el tiempo, sobretudo las dimensiones que incluyen factores psicossomáticos que demoran tiempo en recuperarse.

Se demostró que una intervención multidimensional a través de sesiones multi-componentes planificadas con evaluación integral, es factible y medible, aunque a los cinco meses post intervención no todas las medidas mejoraron significativamente, a diferencia de lo observado a un mes

post intervención. Una explicación posible es la duración de las intervenciones, un mes, que no lograron consolidar las mejoras iniciales observadas, la reducción de los intervenidos que logró el número de sesiones óptimas recomendadas y el incremento significativo de la edad de los participantes en la evaluación del mes quinto, 82% de los participantes tenía 75 años o más.

En el Índice de Barthel por categorías, la mejoría provino de subir escaleras y deambular, pero hubo un deterioro por incontinencia urinaria e intestinal que contrarrestó la mejoría. No hay una comprensión clara de por qué se produjo este rápido deterioro. Sin embargo, hay que considerar que 73% de los participantes registraron el puntaje máximo en Barthel, lo que hizo difícil mejorarlo.

Esta intervención y análisis contribuyen al fortalecimiento del programa CEDIAM en Chile; a ocho años de su creación, éstos han presentado limitaciones que impiden cumplir plenamente su propósito²⁷; Entre ellos, la discrepancia entre el motivo de ingreso al programa y las intervenciones realizadas; en general PM ingresan por nivel de dependencia funcional, sin embargo, sólo un taller tiene como objetivo mantener o mejorar la capacidad funcional¹⁰. Los CEDIAM debiesen abordar las dimensiones física, mental y social orientadas al bienestar de PM, con enfoque interdisciplinario; mediante intervenciones evaluables. Un factor negativo es el corto tiempo de permanencia de PM en el programa, seis meses a un año; y falta de estandarización de las intervenciones, que está sujeta a formación y experiencia de profesionales de cada centro.

Una de las principales limitantes de esta intervención fue el sesgo sustancial en el rango de edad entre el grupo de participantes iniciales, de 322 PM medidas basalmente, 40% tenía 75 años y más, en cambio post intervención 82% se concentró en esa edad. Este sesgo se debió porque no todos los participantes seleccionados pudieron asistir a todas las sesiones por diferentes motivos personales. Investigaciones futuras debiesen intentar controlar este sesgo e incluir una muestra más equilibrada de participantes de diferentes rangos etarios. Será recomendable en el futuro generar estrategias comunicacionales para incentivar una mayor adherencia, y tomar en cuenta conductas de PM que los llevan a no cumplir en participación y adherencia de los programas.

Un modelo de intervención multidimensional debe mantenerse en el tiempo con al menos dos actividades semanales y con participación activa de la comunidad, de modo que cuando ellas abandonan los CEDIAM tengan la oportunidad de continuar con actividades en sus barrios o en clubes del adulto mayor.

Conclusión

Un programa multidimensional de un mes de duración en centros diurnos para PM en Chile mostró mejoras significativas en funcionalidad, tal como en velocidad de marcha, 5TSTS y literacidad a 5 meses post intervención. Sin embargo, no hubo cambios significativos en otras variables estudiadas. Se requieren estudios que favorezcan la adherencia de PM a las intervenciones multidimensionales.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadísticas - INE Chile. Proyecciones de población. Demografías vitales [Internet]. Disponible en: <https://www.ine.cl/estadisticas/sociales/demografia-y-vitales/proyecciones-de-poblacion>
2. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Regional de la, OMS. Evaluación funcional del Adulto Mayor. Parte I: Módulos de valoración clínica [Internet]. [citado 23 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/gericuba/modulo3.pdf>
3. Villalobos Dintrans P. Panorama de la dependencia en Chile: avances y desafíos. *Rev Med Chile* 2019; 147 (1): 83-90.
4. Medellín N. Simulador de costos de sistemas de atención a la dependencia: una aplicación para América Latina y el Caribe [Internet]. Banco Interamericano de Desarrollo 2020. Disponible en: <https://publications.iadb.org/publications/spanish/document/Simulador-de-costos-de-sistemas-de-atencion-a-la-dependencia-Una-aplicacion-para-America-Latina-y-el-Caribe.pdf>
5. Albarrán Lozano I, Alonso González P. La población dependiente en España: estimación del número y coste global asociado a su cuidado. *Estud Econ* [Internet]. diciembre de 2009 [citado 15 de enero de 2021]; 36 (2). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-52862009000200001&lng=en&nrm=iso&tlng=en
6. Organización Mundial de la Salud, Grupo Orgánico de Enfermedades No Transmisibles y Salud Mental, Departamento de Prevención de las Enfermedades No Transmisibles y Promoción de la Salud Envejecimiento y Ciclo Vital. Envejecimiento activo: un marco político. *Rev Esp Geriatria Gerontol* 2002; 37 (S2): 74-105.
7. Botero de Mejía BE, Pico Merchán M. Eugenia. Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en adultos mayores de 60 años: Una aproximación teórica. *Hacia Promoc Salud* 2007; 12: 11-24.
8. Tomioka K, Kurumatani N, Hosoi H. Social Participation and the Prevention of Decline in Effectance among Community-Dwelling Elderly: A Population-Based Cohort Study. Chen K, editor. *PLOS ONE* 2015; 10 (9): e0139065.
9. Feelings of uselessness and 3-year mortality in an Italian community older people: the role of the functional status - PubMed [Internet]. [citado 2 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28130890/>
10. SENAMA | Servicio Nacional del Adulto Mayor [Internet]. [citado 2 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://www.senama.gob.cl/noticias/centros-dia-y-cvts-on-las-alternativas-que-senama-entrega-para-las-500-mil-personas-mayores-que-vive>
11. Vaughan S, Wallis M, Polit D, Steele M, Shum D, Morris N. The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2014; 43 (5): 623-9.
12. Valenzuela MT, Rodríguez C, Pérez I, Sarmiento L, San Martín P. Intervención multidimensional preventiva de dependencia de personas mayores del centro integral para el envejecimiento feliz. *Rev Med Clin Las Condes* 2021; 32 (4): 466-73.
13. Horak FB, Wrisley DM, Frank J. The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to Differentiate Balance Deficits. *Phys Ther*. 2009; 89 (5): 484-98.
14. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel index. *Md State Med J*. 1965; 14: 61-5.
15. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989; 42 (8): 703-9.
16. Espinoza I, Osorio P, Torrejón MJ, Lucas-Carrasco R, Bunout D. Validación del cuestionario de calidad de vida (WHOQOL-BREF) en adultos mayores chilenos. *Rev Med Chile* 2011; 139 (5): 579-86.
17. Rabin R, Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001; 33 (5): 337-43.
18. Delbaere K, Close JCT, Mikolaizak AS, Sachdev PS, Bro-

- daty H, Lord SR. The Falls Efficacy Scale International (FES-I). A comprehensive longitudinal validation study. *Age Ageing*. 2010; 39 (2): 210-6.
19. Escala de Yesavage para Depresión Geriátrica (GDS-15 y GDS-5): estudio de la consistencia interna y estructura factorial [Internet]. [citado 15 de enero de 2021]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1657-92672011000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 20. Monsalves MJ, Mañalich J, Fuentes E. Validación del test Short Assessment of Health Literacy for Spanish-speaking Adults en Chile, para medir alfabetización en salud. *Rev Med Chile* 2016; 144 (5): 604-10.
 21. Módica M, Ostolaza M, Abudarham J, Barbalaco L, Dilascio S, Drault-Boedo ME, et al. Validación del Timed up and go test como predictor de riesgo de caídas en sujetos con artritis reumatoide. Parte I: confiabilidad y aplicabilidad clínica. *Rehabilitación* 2017; 51 (4): 2263-3.
 22. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the Probability for Falls in Community-Dwelling Older Adults Using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther*. 2000; 80 (9): 896-903.
 23. Buatois S, Miljkovic D, Manckoundia P, Gueguen R, Miget P, Vancon G, et al. Five times sit to stand test is a predictor of recurrent falls in healthy community-living subjects aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56 (8): 1575-7.
 24. Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. *Age Ageing*. 1997; 26 (1): 15-9.
 25. López Lirola EM. La circunferencia de la pantorrilla como marcador rápido y fiable de desnutrición en el anciano que ingresa en el hospital. Relación con la edad y sexo del paciente. *Nutr Hosp* [Internet]. 30 de junio de 2016 [citado 18 de diciembre de 2019];-33-(3). Disponible en: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/262>
 26. Banco Interamericano de Desarrollo. Panorama de Envejecimiento | IADB [Internet]. [citado 16 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.iadb.org/es/panorama/panorama-de-envejecimiento>
 27. Rubio M, Miranda C. Centros diurnos para personas mayores, Servicio Nacional del Adulto Mayor: realidad y desafíos a tres años de su implementación. *Propues Para Chile Concurso Políticas Públicas* 2017; V: 135-66.

Efectos en la capacidad funcional de un programa de ejercicio físico terapéutico basado en telesalud en personas con diagnóstico de osteoartritis de rodilla y cadera

FERNANDO MUÑOZ-FONSECA^{1,a,c}, YENY CONCHA-CISTERNAS^{2,3,a,c},
XIMENA DÍAZ-MARTÍNEZ^{4,b,d}, CARLOS CELIS-MORALES^{5,6,b,d},
RAFAEL ZAPATA-LAMANA^{7,b,d}, IGOR CIGARROA^{2,8,a,d}

Effects of a telehealth-based physical exercise program on functional capacity in patients with osteoarthritis

Background: Telehealth is a novel therapeutic alternative. **Aim:** To determine the effects of a remote therapeutic physical exercise program (TPEP), based on telehealth, on functional physical capacity in people with knee or hip osteoarthritis. **Patients and Methods:** An eight-week TPEP was undertaken by 36 participants with a mean age of 68 years. The control group received printed exercise instructions, while the experimental group received the same instructions plus TPEP using tutorial videos and voice messaging via WhatsApp. Both groups were evaluated at baseline and the end of the intervention with the Lower Extremity Functional Scale (LEFS), Barthel index (BI), Short Physical Performance Battery (SPPB), senior fitness test and with the Visual Analog Scale for pain (VAS). **Results:** The experimental group decreased the VAS score and improved tandem balance, three-meter walk, sit and stand 5 times, sit and stand in 30 seconds, push-ups in 30 seconds, two minutes' walk, join the right hand behind the back and SPPB general score. The control group increased the BI score and improved the three meters walking test, sitting, and standing 5 times, sit and stand 30 seconds chair test, 2 minutes walking test and the SPPB general score. No differences between groups were observed for the LEFS scale, BI, VAS and functional capacity. **Conclusions:** A TPEP based on telehealth has similar effectiveness than a TPEP based on traditional paper-based intervention to improve functional physical capacity in patients with OA.

(Rev Med Chile 2022; 150: 33-45)

Key words: Exercise; Health Education; Information Technology; Osteoarthritis; Quality of life; Telerehabilitation.

¹Centro de Salud Familiar Sur Pablo Murúa Barbenza. Los Ángeles, Chile.

²Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás. Chile.

³Facultad de Educación, Universidad Autónoma de Chile. Talca, Chile.

⁴Departamento Ciencias de la Educación, Grupo de Calidad de Vida en diferentes Poblaciones, Universidad del BíoBío. Chile.

⁵Centro de Investigaciones en Fisiología del Ejercicio (CIFE), Universidad Mayor. Santiago, Chile.

⁶Laboratorio de Rendimiento Humano, Grupo de Estudio en Educación, Actividad Física y Salud (GEEAFyS), Universidad Católica del Maule. Talca, Chile.

⁷Escuela de Educación, Universidad de Concepción. Los Ángeles, Chile.

⁸Centro de Investigación de Gerontología Aplicada (CIGAP). Universidad Santo Tomás. Chile.

^aKinesiólogo.

^bProfesor de educación física.

^cMáster.

^dPhD.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 5 de mayo de 2021, aceptado el 22 de septiembre de 2021.

Correspondencia a:

Igor Cigarroa.

Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás. Mendoza 120, Los Ángeles, Chile.

icigarroa@santotomas.cl

La osteoartritis es una patología articular degenerativa y progresiva, que afecta a más de 250 millones de personas mundialmente. En Chile, la prevalencia de patologías osteoarticulares es de 20 cada 100 habitantes¹. Su etiología es multifactorial, incluye alteraciones traumáticas, mecánicas,

bioquímicas y metabólicas². Las articulaciones de la rodilla y cadera son las articulaciones más afectadas, presentando como principales manifestaciones clínicas la restricción de la movilidad y el dolor articular³, lo que provoca limitaciones de las actividades de la vida diaria y disminución de la calidad de

vida⁴. El tratamiento no farmacológico considera el autocuidado, educación, pérdida de peso y un programa de ejercicio físico terapéutico (PEFT)⁵.

La evidencia indica que los ejercicios de fortalecimiento muscular y de educación en salud mejoran los niveles de fuerza muscular, funcionalidad y disminuyen el riesgo de caídas en personas con osteoartritis de cadera leve a moderada⁶. Uno de los tratamientos utilizados en personas con osteoartritis es el ejercicio multicomponente (EMC)⁷. Este tipo de ejercicio es considerado un entrenamiento que combina ejercicios aeróbicos, de fuerza muscular, flexibilidad, equilibrio y marcha en una sesión⁸. El EMC tiene por objetivo mantener un nivel de funcionalidad que supere el más alto grado de autonomía posible en las personas mayores y ha demostrado ser eficaz para mejorar la capacidad física y función cognitiva⁹⁻¹¹. En este contexto, uno de los programas más usado para implementar el EMC se denomina Vivifrail¹⁰.

La telesalud, es un sistema sanitario que usa las tecnologías de la información y comunicación. Con el apoyo de tecnologías móviles (celular, tablet), es posible que la población pueda realizar un PEFT controlado y remoto. Las tecnologías móviles son herramientas emergentes que tienen potencial de facilitar la atención en salud¹², disminuir las barreras de distancia, tiempo y costo que limitan la accesibilidad a intervención presenciales^{13,14}. El uso de aplicaciones móviles como *WhatsApp* en el ámbito sanitario, va tomando fuerza como una herramienta y estrategia capaz de contribuir en el autocuidado y mejorar la comunicación entre el profesional y usuario. No obstante, existe escasa evidencia de su efectividad como estrategia terapéutica^{15,16}. Se desconocen estudios en Chile que hayan utilizado estas aplicaciones móviles como apoyo al tratamiento de usuarios de atención primaria de salud. El objetivo del estudio fue determinar los efectos de un PEFT basado en telesalud vía *WhatsApp* sobre la capacidad funcional, nivel de independencia y percepción del dolor en personas $\geq$ a 55 años con diagnóstico de osteoartritis de rodilla y/o cadera leve o moderada.

Pacientes y Método

Diseño de estudio

Estudio con diseño experimental. Se siguieron los lineamientos CONSORT para ensayos clínicos.

Población y muestra

La muestra comprendió a 54 personas $\geq$ 55 años inscritas en un Centro de Salud Familiar de la comuna de Los Ángeles, ingresadas durante el año 2019 con diagnóstico médico de osteoartritis de rodilla y/o cadera de categoría leve o moderada. Se incluyeron a voluntarios que contaban con un teléfono *Smartphone* con conocimientos nivel usuario y con la aplicación *WhatsApp* activa. Se excluyeron a quienes presentaban: Infarto agudo de miocardio reciente, patología cardiovascular asociada, fracturas recientes, insuficiencia respiratoria aguda grave, hipertensión arterial, diabetes mellitus o hipoglucemias no controladas, limitación para seguir instrucciones verbales, así como a personas activas en otro programa de ejercicio durante el proyecto.

La muestra se dividió aleatoriamente en dos grupos. Un grupo experimental (GE, $n = 27$) y un grupo control (GC, $n = 27$). Durante el seguimiento 9 personas se retiraron del estudio en el GE y 9 en el GC. Treinta y seis personas terminaron la intervención y fueron considerados para el análisis (GE, $n = 18$ y GC, $n = 18$) (Figura 1).

El GE recibió un PEFT a distancia que consistió en mensajería recordatoria de voz y videos tutoriales a través de la aplicación *WhatsApp*. Adicionalmente, el GE y el GC, recibieron una pauta escrita de educación de ejercicios. El PEFT y la pauta de educación de ejercicios fueron dosificados con la clasificación del *Short Physical Performance Battery* (SPPB) del programa Vivifrail. La clasificación utilizada fue: Tipo A: persona con discapacidad (0-3 puntos); tipo B: persona con fragilidad (4 a 6 puntos); tipo C: persona con pre-fragilidad (7 a 9 puntos) y tipo D: persona robusta (10 a 12 puntos)^{10,19}. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Biobío (CEC SSBB n°99) y los participantes firmaron un consentimiento informado antes de ingresar al estudio.

Variables

Funcionalidad de la extremidad inferior: Se evaluó con la escala funcional de la extremidad inferior (LEFS)¹⁷. Este cuestionario incluye 20 ítems, cada uno es puntuado sobre una escala de 5 puntos. Mayor puntaje mayor funcionalidad, con un puntaje máximo de 100. La persona debía referir si presentaba alguna dificultad en el día del test, o tenía dificultad en su extremidad inferior, al realizar una serie de actividades.

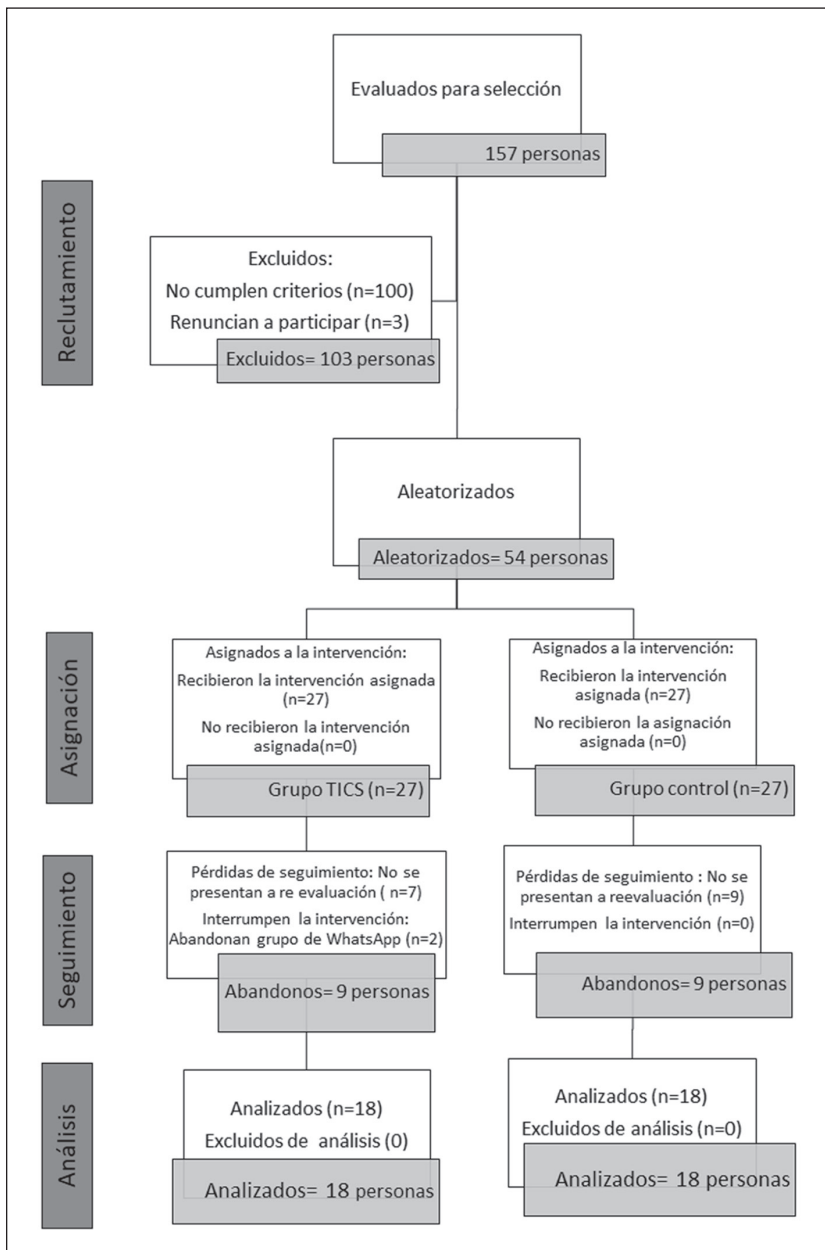


Figura 1. Diagrama de flujo CONSORT.

Nivel de independencia: Se aplicó el índice de Barthel (IB), el cual consta de diez ítems fundamentales de las actividades de la vida diaria (AVD): alimentación, aseo personal, vestirse, arreglarse, deposición, micción, uso del baño, trasladarse, deambular y subir escaleras. Mayor puntaje mayor nivel de independencia, con un puntaje máximo de 100¹⁸.

Capacidad funcional (CF): Se utilizó el SPPB. Batería compuesta por tres pruebas funcionales: equilibrio, marcha y levantarse y sentarse de una silla. Mayor puntaje mejor capacidad funcional con un puntaje máximo de 12 puntos. El puntaje global determina la capacidad funcional y la rueda de ejercicios del programa Vivifrail a recibir. También se aplicó el *Senior Fitness test* (SFT), el

cual consiste en una serie de prueba físicas: prueba de sentarse y levantarse de una silla, prueba de flexiones del codo, prueba de dos minutos de marcha, prueba de flexión del tronco en silla, prueba de juntar las manos tras la espalda derecha e izquierda y prueba de levantarse, caminar y volver a sentarse¹⁹.

Percepción del dolor: Fue evaluada con la Escala Visual Análoga (EVA). Escala con numeración del 0 al 10, las leyendas “sin dolor” y “dolor máximo” en cada extremo respectivamente²⁰.

Variables sociodemográficas, antropométricas, estado de salud y estilos de vida: Para caracterizar a los grupos se evaluaron variables sociodemográficas (sexo, edad y lugar de residencia) y antropométricas (peso, talla, Índice de Masa Corporal (IMC) y circunferencia de cintura). Los valores de referencia del IMC fueron: bajo peso: < 18,5 kg/m²; normo peso: 18,5-24,9 kg/m²; sobrepeso: 25,0-29,9 kg/m² y obesidad: ≥ 30,0 kg/m². Los valores de referencias para obesidad central basada en circunferencia de cintura fueron ≥ 94 y ≥ 80 cm para hombres y mujeres, respectivamente²¹. Para conocer el estado de salud y estilos de vida se aplicó un cuestionario de auto reporte basado

en preguntas de la Encuesta Nacional de Salud (ENS 2016-2017)²².

Todas las variables fueron medidas pre y post intervención por un profesional de la salud competente y diferente al que desarrolló el PEFT.

Programa de ejercicio físico terapéutico (PEFT) basado en telesalud: Tuvo una duración de 8 semanas consecutivas. Se entregaron semanalmente cuatro videoclips vía *WhatsApp*, (1 ejercicio de resistencia cardiovascular, 1 de flexibilidad, 1 de fuerza muscular y 1 de marcha y equilibrio). En los videoclips, el kinesiólogo a cargo de la intervención presentaba la ejecución del ejercicio, dosis, implementos y consideraciones generales. Los ejercicios aumentaban progresivamente en tiempo, frecuencia o intensidad. Además, se entregaron diariamente tres mensajes de voz vía *WhatsApp* recordando la ejecución de los ejercicios propuestos. A modo de ejemplo decían: “Buenos días, no olviden realizar sus ejercicios del día de hoy”. Por otro lado, ambos grupos recibieron una pauta escrita de ejercicios¹⁰ (Figura 2).

Análisis estadístico

Se utilizó el software estadístico IBM-SPSS Statistics v26. Los análisis descriptivos pre y post

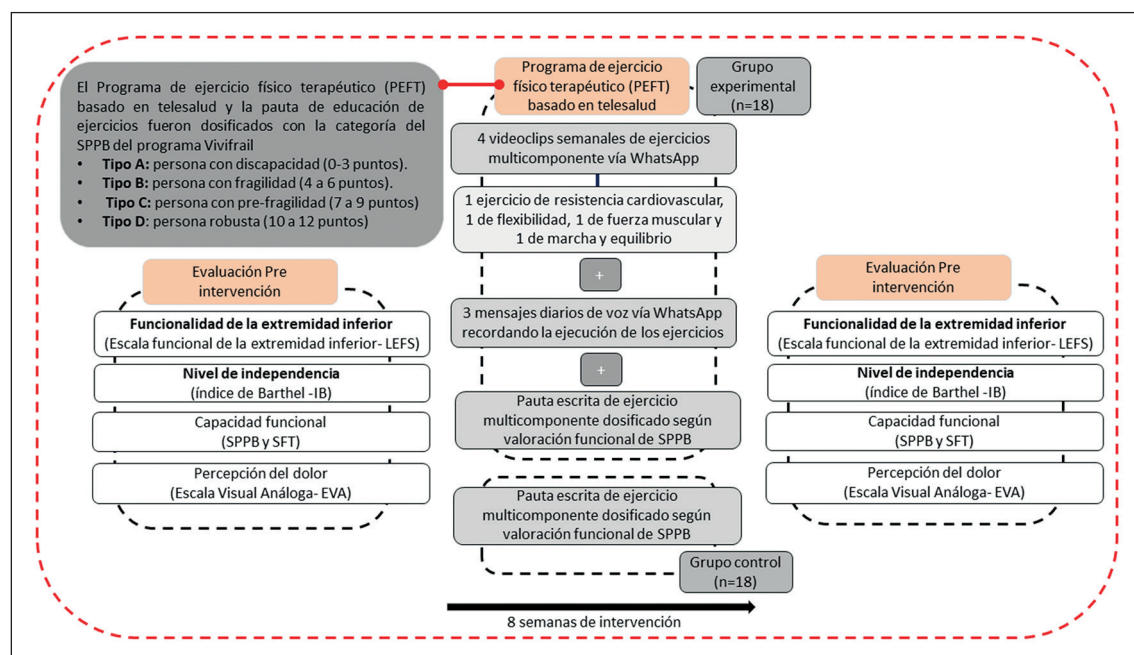


Figura 2. Características del diseño de estudio.

intervención fueron presentados en promedio y desviación estándar. Se realizó la prueba de Shapiro-Wilk a las variables de análisis para medir distribución normal. Para determinar diferencias entre la evaluación pre y post intervención para ambos grupos se calculó la prueba T de muestras pareadas o Wilcoxon, según distribución y se midió el delta de cambio y su respectivo intervalo de confianza de 95% (Δ ; IC 95%). Para determinar diferencias entre los deltas de cambio de ambos grupos se realizó la prueba T de muestras independientes o U de Mann-Whitney, según distribución y su respectivo intervalo de confianza de 95% (Δ ; IC 95%). Para determinar la asociación entre variables ordinales se utilizó la prueba chi-cuadrado. Diferencias significativas fueron aceptadas con un valor $p < 0,05$.

Resultados

Se pesquisó que el grupo experimental tenía una menor edad que el grupo control (64,9 vs 72,1; $p = 0,004$). Además, la muestra en ambos

grupos estaba compuesta principalmente por mujeres (69,4%); con residencia urbana (80,6%); con algún grado de obesidad de acuerdo con IMC (72,2%) y con obesidad central (94,4%). En cuanto al auto reporte de enfermedades, 33,3% indicó que padecía diabetes; 75 % hipertensión, 33,3% indicó haber sufrido al menos una caída en los últimos 6 meses, 5,6% ha estado hospitalizado el último año y consumen en promedio 4,2 fármacos diarios. Al analizar los estilos de vida se pesquisó que el 11,1 % era fumador activo; y un 8,3% tenía un alto nivel de sedentarismo (< 4 h diarias) (Tabla 1).

Se observó que el GE disminuyó la percepción del dolor medido con la escala EVA, pasando de 5,2 a 3,4 puntos post intervención ($\Delta = 1,8$; $p = 0,009$), aumentó el tiempo de equilibrio de la prueba tándem, de 8,7 a 10,0 segundos post intervención ($\Delta = 1,3$; $p = 0,042$), disminuyó el tiempo en realizar el test de marcha de 3 metros de 5,4 a 4,2 segundos post intervención ($\Delta = -1,1$; $p < 0,0001$), disminuyó el tiempo en realizar el test de sentarse y pararse 5 veces, pasando de 18,5 a 14,8 segundos

Tabla 1. Características sociodemográficas, nutricionales, salud y estilos de vida del grupo experimental y grupo control

Variables	GE	GC	Total	Valor p
n, (%)	18 (50%)	18 (50%)		
Edad (años), (m $\pm$ de)	64,9 $\pm$ 5,4	72,1 $\pm$ 8,2	68,5 $\pm$ 7,7	0,004*
Sexo, (%)				
Hombres	33,3%	27,8%	30,6%	0,717
Mujeres	66,7%	72,2%	69,4%	
Lugar de residencia, (%)				
Urbano	72,2%	88,9%	80,6%	0,206
Rural	27,8%	11,1%	19,4%	
Índice de masa corporal (kg/m ²), (m $\pm$ de)	34,8 $\pm$ 5,1	32,7 $\pm$ 5,5	33,8 $\pm$ 5,3	0,223
Estado nutricional, (%)				
Normal (18,5 - 24,9)	11,1%	11,1%	11,1%	0,792
Sobrepeso (25-29,9)	16,7%	16,7%	16,7%	
Obesidad grado I (30-34,9)	27,8%	44,4%	36,1%	
Obesidad grado II (35-39,9)	33,3%	16,7%	25,0%	
Obesidad grado III (≥ 40)	11,1%	11,1%	11,1%	
Circunferencia de cintura, (m $\pm$ de)	108,0 $\pm$ 10,3	103,7 $\pm$ 10,9	105,8 $\pm$ 10,7	0,227
Obesidad central, (%)				
Riesgo ≥ 94 cm hombres y ≥ 80 cm mujeres	94,4%	94,4%	94,4%	1,000
Normal < 94 cm hombres y < 80 cm mujeres	5,6%	5,6%	5,6%	

¿Alguna vez un médico o doctor le ha dicho que tuvo o que sufrió un infarto al corazón?, (%)				
Sí	22,2%	11,1%	16,7%	0,372
¿Alguna vez un doctor, una enfermera u otro profesional de la salud le ha dicho a Ud. que ha tenido o que tiene o que padece de Diabetes (azúcar alta en la sangre)?, (%)				
Sí	33,3%	33,3%	33,3%	1,000
¿Alguna vez un doctor, una enfermera u otro profesional de la salud le ha dicho a Ud. que ha tenido o que tiene o que padece de la presión alta?, (%)				
Sí, 1 sola vez	27,8%	27,8%	27,8%	0,445
Sí, más de 1 vez	38,9%	55,6%	47,2%	
No, nunca me lo han dicho	22,2%	16,7%	19,4%	
No recuerdo, no estoy seguro	11,1%	0,0%	5,6%	
¿Ha presentado caídas los últimos 6 meses?, (%)				
Sí	33,3%	33,3%	33,3%	1,000
¿Ha estado hospitalizado el último año?, (%)				
Sí	0,0%	11,1%	5,6%	0,146
Consumo de fármacos diarios, (n°)	4,06	4,33	4,19	0,691
Consumo de tabaco, (%)				
Sí, 1 o más cigarrillos al día	11,1%	5,6%	8,3%	0,206
Sí, ocasionalmente (menos de 1 cigarrillo al día)	0,0%	5,6%	2,8%	
No, he dejado de fumar	50,0%	22,2%	36,1%	
No, nunca he fumado	38,9%	66,7%	52,8%	
AUDIT (categoría), (%)				
Bajo riesgo (0-7 Puntos)	100,0%	100,0%	100,0%	1,000
Alto nivel de sedentarismo (≥ 4 horas), (%)	11,1%	5,6%	8,3%	0,546
Bajo nivel de sedentarismo (< 4 horas), (%)	88,9%	94,4%	91,7%	
Sueño en la semana (horas),	$6,8 \pm 1,6$	$7,8 \pm 1,6$	$7,3 \pm 1,7$	0,068
Sueño el fin de semana (horas)	$7,0 \pm 1,9$	$8,1 \pm 1,8$	$7,6 \pm 1,9$	0,091

Los datos son presentados en porcentaje y frecuencia absoluta. Para la asociación entre variables categóricas se utilizó la prueba de chi-cuadrado. *Existen diferencias significativas entre los grupos. Se consideró un $p < 0,05$.

post intervención ($\Delta = 3,7$; $p < 0,0001$) y en consecuencia aumentó el puntaje general del SPPB, de 7,1 a 9,2 puntos post intervención ($\Delta = -2,1$; $p < 0,0001$).

Además, el GE aumentó el número de repeticiones en el test de sentarse y pararse en 30 segundos, de 10,9 a 12,9 post intervención ($\Delta = -1,9$; $p = 0,008$); aumentó el número de repeticiones en el test de flexiones de brazos en 30 segundos de 14,3 a 16,7 post intervención ($\Delta = -2,4$; $p = 0,021$); aumentó el número de "steps" en el test de marcha 2 minutos pasando de 71,6 a 85,4 repeticiones post intervención ($\Delta = -13,8$; $p = 0,011$); aumentó el alcance en el test de juntar la mano derecha tras la espalda pasando de -26,28 a -21,97 centímetros post intervención ($\Delta = -4,3$; $p = 0,021$) (Tabla 2).

En cuanto al GC, este aumentó el puntaje del

IB, pasando de 95,8 a 99,2 puntos post intervención ($\Delta = -3,3$; $p = 0,048$). En cuanto al *senior fitness test*, este grupo, disminuyó el tiempo en realizar el test de marcha en 3 metros de 5,7 a 4,6 segundos post intervención ($\Delta = 1,1$; $p = 0,001$), disminuyó el tiempo en realizar el test de sentarse y pararse 5 veces de 15,8 a 13,0 segundos post intervención ($\Delta = 2,8$; $p = 0,006$) y en concordancia aumentó el puntaje general del SPPB 7,2 a 9,0 puntos post intervención ($\Delta = -1,8$; $p < 0,0001$). Adicionalmente, el GC aumentó el número de repeticiones en el test de levantarse y sentarse en una silla en 30 segundos de 11,3 a 12,7 repeticiones post intervención ($\Delta = -1,4$; $p = 0,016$) y aumentó el número de repeticiones en el test de marcha 2 minutos pasando de 64,3 a 80,9 "steps" post intervención ($\Delta = -16,7$; $p = 0,001$) (Tabla 2).

Tabla 2. Evaluación pre y post de grupo experimental y grupo control de la funcionalidad de las extremidades inferiores (LEFS), nivel de independencia (índice de Barthel), percepción del dolor (escala visual análoga; EVA), capacidad funcional (Short Physical Performance Battery test; SPPB y Senior fitness test; SFT)

Variables	Grupo Experimental (GE)					Grupo Control (GC)										
	Pre Media	Post Media	Delta	IC 95% Infe-rior	Super-rior	Pre Media	Post Media	Delta	IC 95% Infe-rior	Super-rior						
Puntaje LEFS (0-100)	44,8	16,0	50,4	16,2	-5,6	-11,4	0,2	0,058	44,9	15,8	44,7	14,3	0,3	-7,1	7,7	0,938
Puntaje Barthel (0-100)	96,4	5,4	97,5	6,0	-1,1	-5,1	2,8	0,562	95,8	9,3	99,2	3,5	-3,3	-6,6	0,0	0,048*
Puntaje Escala visual Análoga (EVA 0-10)	5,2	2,0	3,4	3,2	1,8	0,5	3,1	0,009*	5,8	3,4	5,0	2,8	0,8	-0,6	2,3	0,248
Short Physical Performance Battery (SPPB)																
Equilibrio a Pies Juntos (s)	10,0	0,0	10,0	0,0					10,0	0,0	10,0	0,0				
Equilibrio semitandem (s)	10,0	0,0	10,0	0,0					10,0	0,0	10,0	0,0				
Equilibrio tándem (s)	8,7	2,5	10,0	0,0	-1,3	-2,5	-0,1	0,042*	8,1	2,6	8,7	2,6	-0,6	-1,9	0,8	0,392
Test de marcha 3 metros (s)	5,4	1,0	4,2	0,8	1,1	0,6	1,7	0,000*	5,7	1,2	4,6	0,8	1,1	0,6	1,7	0,001*
Test de sentarse y pararse 5 veces (s)	18,5	3,4	14,8	5,1	3,7	2,1	5,4	0,000*	15,8	5,3	13,0	4,5	2,8	1,0	4,7	0,006*
Puntaje SPPB (0-10)	7,1	1,3	9,2	1,5	-2,1	-2,9	-1,3	0,000*	7,2	1,5	9,0	1,3	-1,8	-2,3	-1,3	0,000*
Senior Fitness Test (SFT)																
Test de sentarse y pararse en 30 segundos (nº)	10,9	3,4	12,9	3,4	-1,9	-3,3	-0,6	0,008*	11,3	3,6	12,7	4,2	-1,4	-2,6	-0,3	0,016*
Test de flexiones de brazo (nº)	14,3	3,9	16,7	4,7	-2,4	-4,4	-0,4	0,021*	14,9	3,3	16,0	2,4	-1,1	-2,2	0,1	0,067
Test de Marcha de 2 minutos (nº)	71,6	21,7	85,4	24,6	-13,8	-24,0	-3,7	0,011*	64,3	23,7	80,9	22,2	-16,7	-25,2	-8,1	0,001*
Test de Flexión de tronco en silla-mano derecha (cm)	-13,0	8,6	-9,1	8,5	-3,9	-8,3	0,6	0,086	-12,7	10,6	-10,8	11,2	-1,9	-9,2	5,5	0,604
Test de Flexión de tronco en silla-mano izquierda (cm)	-12,2	8,4	-11,7	9,6	-0,5	-4,3	3,3	0,785	-14,0	10,9	-11,1	10,7	-2,9	-9,7	3,9	0,375
Test de flexión de hombro derecho (cm)	-26,3	12,1	-22,0	9,7	-4,3	-7,9	-0,7	0,021*	-27,5	13,3	-27,4	15,1	-0,1	-3,9	3,7	0,961
Test de flexión de hombro izquierdo (cm)	-33,6	13,8	-31,3	10,9	-2,2	-5,7	1,2	0,194	-31,1	12,5	-29,0	14,6	-2,0	-6,9	2,8	0,395
Test de levantarse, caminar y volver a sentarse (s)	9,3	1,5	8,8	2,0	0,5	-0,3	1,3	0,222	9,8	1,7	9,2	1,4	0,5	0,0	1,1	0,054

*Existen diferencias significativas entre los grupos. Se consideró un $p < 0,05$.

Tabla 3. Diferencia de Δ de LEFS, Índice de Barthel, EVA y SPPB test y SFT entre grupo experimental vs grupo control

Variables	Diferencia deltas GE v/s GC			Valor p
	Delta	Inferior	Superior	
Puntaje LEFS (0-100)	-5,9	-15,0	3,2	0,196
Puntaje Barthel (0-100)	2,2	-2,7	7,2	0,370
Puntaje Escala visual Análoga (EVA 0-10)	1,0	-0,9	2,9	0,290
<i>Short Physical Performance Battery (SPPB)</i>				
Equilibrio a Pies Juntos (s)				
Equilibrio semitandem (s)				
Equilibrio tándem (s)	-0,7	-2,5	1,0	0,411
Test de marcha 3 metros (s)	0,0	-0,7	0,8	0,929
Test de sentarse y pararse 5 veces (s)	0,9	-1,6	3,3	0,465
Puntaje SPPB (0-10)	-0,3	-1,2	0,6	0,536
<i>Senior Fitness Test (SFT)</i>				
Test de sentarse y pararse en 30 segundos (n°)	-0,5	-2,2	1,2	0,555
Test de flexiones de brazo (n°)	-1,3	-3,6	0,9	0,230
Test de Marcha de 2 minutos (n°)	2,8	-10,0	15,6	0,655
Test de Flexión de tronco en silla-mano derecha (cm)	-2,0	-10,3	6,3	0,626
Test de Flexión de tronco en silla-mano izquierda (cm)	2,4	-5,0	9,9	0,511
Test de flexión de hombro derecho (cm)	-4,2	-9,2	0,8	0,096
Test de flexión de hombro izquierdo (cm)	-0,2	-6,0	5,5	0,941
Test de levantarse, caminar y volver a sentarse (s)	-0,1	-1,0	0,9	0,900

GE = grupo experimental, GC = grupo control. Δ = Delta entre promedio de evaluación pre y post, LEFS = Escala funcional de la extremidad inferior, SPPB = *Short Physical Performance Battery test*. ns= no significativo. *p < 0,05.

Al comparar las diferencias de Δ para las variables de funcionalidad de las extremidades inferiores, nivel de independencia, percepción de dolor y capacidad funcional no se encontraron diferencias significativas entre GE vs GC (Tabla 3 y Figura 3 y 4).

Discusión

Los principales hallazgos de este estudio indican que los participantes del GE mejoraron sus capacidades funcionales de los test: equilibrio tándem, marcha 3 metros, sentarse y pararse y puntaje global de SPPB. Además, mejoraron parámetros del senior fitness test incluyendo el test de sentarse y levantarse de una silla en 30 segundos, prueba de flexiones de brazos en 30 segundos, test de marcha 2 minutos, prueba de juntar la mano derecha tras la espalda y disminución de la percepción del

dolor. Las personas del GC aumentaron el nivel de independencia y mejoraron la capacidad funcional (test de marcha en 3 metros, test de sentarse y pararse 5 veces y puntaje global SPPB y test de levantarse y sentarse en una silla en 30 segundos, test de marcha 2 min del SFT). Al comparar ambos grupos, no se evidenciaron beneficios adicionales en el GE en comparación con el GC.

En relación con la funcionalidad, no se encontraron diferencias significativas medidas con LEFS, en GE y GC. Hallazgos que contrastan con la evidencia actual que muestra mejoras de la funcionalidad de las extremidades inferiores al realizar programas de ejercicios a través de la telerehabilitación y en programas de educación^{23,24}. Esto se puede deber a que las mejoras en esta variable ocurren, normalmente, a mediano plazo (> 6 meses de intervenciones)²⁵. En cuanto a las AVD, la evidencia es concordante, confirmando el EMC como una intervención fundamental para

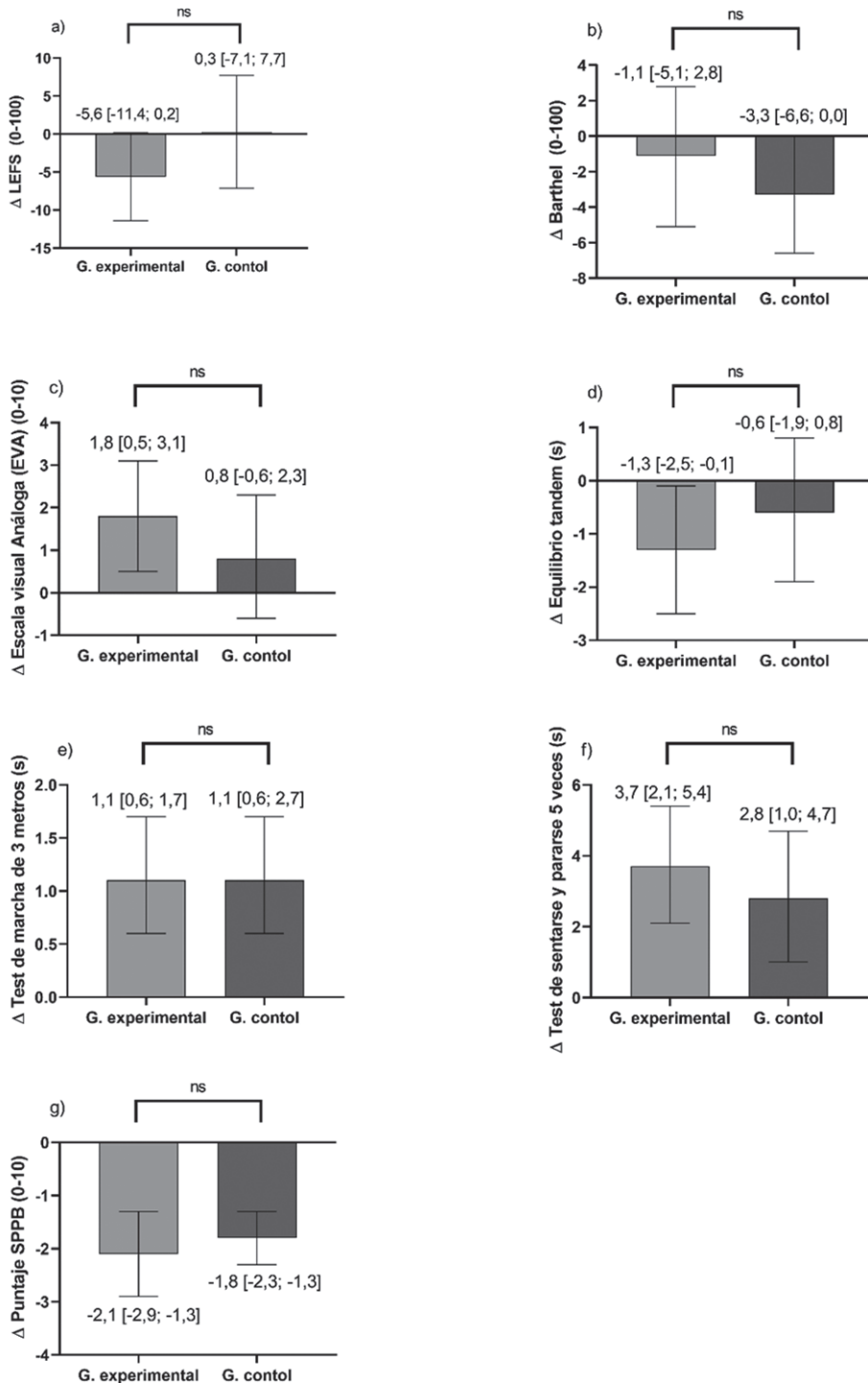


Figura 3. Diferencia de Δ de LEFS, Índice de Barthel, EVA y SPPB test entre grupo experimental y grupo control. G. experimental = grupo experimental, G. control = grupo control. Δ = Delta entre promedio de evaluación pre y post, LEFS = Escala funcional de la extremidad inferior, SPPB = Short Physical Performance Battery test. ns = no significativo. * $p < 0,05$.

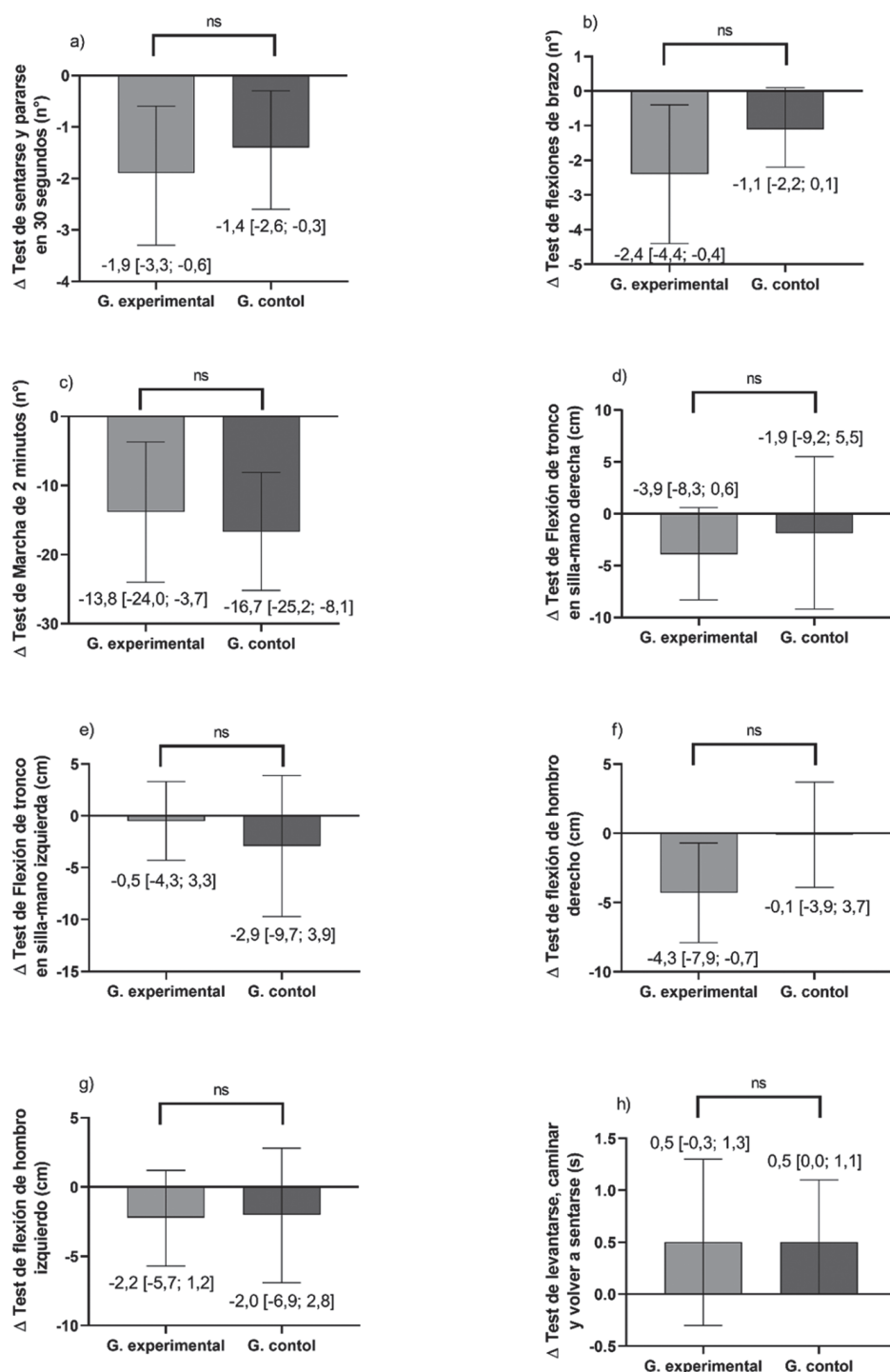


Figura 4. Δ de Senior fitness test (SFT) entre grupo experimental y grupo control. G. experimental = grupo experimental, G. control = grupo control. Δ = Delta entre promedio de evaluación pre y post, ns = no significativo. *p < 0,05.

la mantención de independencia en las AVD¹⁰. Al comparar este estudio con intervenciones educativas y a distancia, la evidencia es escasa en el uso del IB en personas con osteoartritis. Encontrándose reportes del uso del IB en neurorehabilitación a distancia con resultados dispares^{26,27}. Nuestros resultados son coincidentes con la literatura que sugiere que programas de EMC son una estrategia efectiva para mejorar la fuerza muscular, flexibilidad, marcha, equilibrio y disminuir la tasa de caídas por medio de una pauta de educación o uso de telesalud a través de aplicaciones móviles en personas ≥ 70 años sanas o con algún grado de fragilidad^{6,10,28}. En relación con la percepción del dolor, los resultados son coherentes con la literatura³⁰⁻³². Estudios actuales promueven el uso de *smartphone* para el manejo del dolor en personas con osteoartritis^{32,33}. La educación por sí sola no ha mostrado mejoras significativas, sin embargo, al ser complementada con ejercicio y autocuidado son la elección de primera línea en el tratamiento no farmacológico en personas con osteoartritis de rodilla y/o cadera³⁴.

Esta investigación va en línea con la evidencia que sugiere el uso de la telesalud como una intervención sanitaria que ayude a descongestionar los servicios de salud, particularmente en tiempos en que se restringe la movilidad de las personas, como ocurre con la pandemia del COVID-19^{35,36}. Además, aporta una alternativa terapéutica adicional a la pauta escrita de ejercicios para dar cumplimiento a la garantía explícita de salud de tratamiento médico en personas ≥ 55 años con artrosis de cadera y/o rodilla, leve o moderada del Ministerio de Salud de Chile³⁷.

Entre las limitaciones del estudio encontramos que no se realizó educación sobre el uso de aplicación *WhatsApp* y se desconocía la conectividad a internet de los participantes. No se calculó el tamaño de la muestra necesario para detectar efectos en las variables de interés, lo que explicaría que no se observaran diferencias significativas entre el GE vs GC. Adicionalmente, es posible que el tiempo de la intervención (8 semanas) no haya sido suficiente para evidenciar la máxima efectividad del programa de ejercicio físico a distancia, pese a que estudios con similares tiempos de intervención lograron efectos significativos³⁸.

En conclusión, ambas intervenciones fueron efectivas mejorando la capacidad funcional de adultos con osteoartritis de rodilla y/o cadera

leve o moderada. Un programa de ejercicio físico a distancia podría ser una estrategia terapéutica útil en reemplazo de pautas escritas de ejercicio para mejorar la capacidad funcional de adultos con osteoartritis de rodilla y/o cadera leve o moderada, promoviendo su autocuidado, facilitando el acceso de oportunidades y disminuyendo las brechas en salud.

Agradecimientos: Al Servicio de salud Biobío y al apoyo de los profesionales de la sala de rehabilitación integral del Centro de salud familiar sur "Pablo Murúa Barbenza".

Referencias

1. Mora JC, Przkora R, Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *J Pain Res*. 2018; 11: 2189-96.
2. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Guía Clínica Endoprótesis Total de Cadera en personas de 65 años y más con Artrosis de Cadera con Limitación Funcional Severa. 2010. [cited 2020 Dec 12]. Available from: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Endopr%C3%B3tesis-para-Artr%C3%B3sis-de-Cadera-65-a%C3%B1os-y-m%C3%A1s.pdf>
3. Allen KD, Golightly YM. State of the evidence. *Current Opinion in Rheumatology*. Lippincott Williams and Wilkins 2015; 27: 276-83.
4. Conaghan PG, Peloso PM, Everett SV, Rajagopalan S, Black CM, Mavros P, et al. Inadequate pain relief and large functional loss among patients with knee osteoarthritis: evidence from a prospective multinational longitudinal study of osteoarthritis real-world therapies. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015; 54 (2): 270-7.
5. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *The Lancet*. Lancet Publishing Group 2019; 393: 1745-59.
6. Jiménez SCE, Fernández GR, Zurita OF, Linares GD, Fariás MA. Programas de educación en salud y entrenamiento de la fuerza en adultos mayores con artrosis de cadera leve a moderada. *Rev Med Chil*. 2014; 142 (4): 436-42.
7. Coelho-Júnior HJ, Gonçalves IDO, Sanches IC, Gonçalves L, Caperuto EC, Uchida MC, et al. Multicomponent Exercise Improves Physical Functioning but Not Cognition and Hemodynamic Parameters in Elderly Osteoarthritis Patients Regardless of Hypertension. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 1-10.
8. Borges-Machado F, Silva N, Farinatti P, Poton R, Ri-

- beiro Ó, Carvalho J. Effectiveness of Multicomponent Exercise Interventions in Older Adults With Dementia: A Meta-Analysis. *Gerontol cite as Gerontol*. 2020; 1: 1-14.
9. Oliveira Gonçalves I de, Bandeira AN, Coelho-Júnior HJ, Silva Aguiar S da, Minucci Camargo S, Yukio Asano R, et al. Multicomponent Exercise on Physical Function, Cognition and Hemodynamic Parameters of Community-Dwelling Older Adults: A Quasi-Experimental Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16 (12): 2184.
 10. Izquierdo M. Multicomponent physical exercise program: Vivifrail. *Nutr Hosp*. 2019; 36 (Ext2): 50-6.
 11. Law W, Kwok TCY. Impacts of a multicomponent intervention programme on neuropsychiatric symptoms in people with dementia and psychological health of caregivers: A feasibility pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019; 34 (12): 1765-75.
 12. Association AP. Australian Physiotherapy Association Telehealth Guidelines Response to COVID-19. 2020. [cited 2022 March 16]. Available from: <https://australian.physio/sites/default/files/APATelehealthGuidelines-COVID190420FA.pdf>
 13. World confederation for physical therapy, of in, authorities pr. Reporte del grupo de trabajo de la wcpt/intra sobre práctica digital en fisioterapia. 2020. [cited 2022 March 16]. Available from: <https://world.physio/sites/default/files/2020-06/Reporte-Practica-Digital-Espanol.pdf>
 14. Besomi M, Michell A, Castex P. Guía práctica de telerehabilitación para kinesiólogos. 2020. [cited 2022 March 16]. Available from: http://sokip.cl/wp-content/uploads/2021/05/GuiaTeleRehabilitacionColkine_V2_2Dic2020.pdf
 15. Giordano V, Koch H, Godoy-Santos A, Dias Belangero W, Esteves Santos Pires R, Labronici P. WhatsApp Messenger as an Adjunctive Tool for Telemedicine: An Overview. *Interact J Med Res*. 2017; 6 (2): e11.
 16. Giansanti D. WhatsApp in mHealth: an overview on the potentialities and the opportunities in medical imaging. *mHealth*. 2020; 6 (0): 19-19.
 17. Binkley JM, Stratford PW, Lott SA, Riddle DL. The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): Scale development, measurement properties, and clinical application. *Phys Ther*. 1999; 79 (4): 371-83.
 18. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the barthel index a simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md State Med J*. 1965; 14: 56-61.
 19. Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of a functional fitness test for community- residing older adults. *J Aging Phys Act*. 1999; 7 (2): 129-61.
 20. McCormack HM, Horne DJ d. L, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: A critical review. *Psychol Med*. 1988; 18 (4): 1007-19.
 21. World Health Organization (WHO). Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic [Internet]. 2000 [cited 2020 Dec 21]. Available from: https://apps.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/index.html
 22. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Encuesta nacional de salud 2016-2017 Primeros resultados. Santiago, Chile; 2017. [cited 2020 Dec 12]. Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
 23. Safari R, Jackson J, Sheffield D. Digital self-management interventions for people with osteoarthritis: Systematic review with meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2020; 22 (7): e15365.
 24. Coleman S, Briffa K, Carroll G, Inderjeeth C, Cook N, Mcquade J. A randomised controlled trial of a self-management education program for osteoarthritis of the knee delivered by health care professionals. 2012; 1-14.
 25. Brosseau L, Taki J, Desjardins B, Thevenot O, Fransen M, Wells GA, et al. The Ottawa panel clinical practice guidelines for the management of knee osteoarthritis. Part two: Strengthening exercise programs. *Clin Rehabil*. 2017; 31 (5): 596-611.
 26. Adamse C, Dekker-Van Weering MGH, van Etten-Jamaludin FS, Stuiver MM. The effectiveness of exercise-based telemedicine on pain, physical activity and quality of life in the treatment of chronic pain: A systematic review. Vol. 24, *Journal of Telemedicine and Telecare*. SAGE Publications Ltd; 2018: 511-26.
 27. Tchero H, Teguo MT, Lannuzel A, Rusch E. Telerehabilitation for stroke survivors: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Internet Research*. *Journal of Medical Internet Research* 2018; 20: e10867.
 28. Cadore EL, Rodríguez-Mañas L, Sinclair A, Izquierdo M. Effects of Different Exercise Interventions on Risk of Falls, Gait Ability, and Balance in Physically Frail Older Adults: A Systematic Review. *Rejuvenation Res*. 2013; 16 (2): 105-14.
 29. AđamiđB, Toraman NF, Yaman H. The effect of a 12-week supervised multicomponent exercise program on knee OA in Turkish women. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2008; 21 (2): 121-8.
 30. Gay C, Guiguet-Auclair C, Mourgues C, Gerbaud L, Coudeyre E. Physical activity level and association with behavioral factors in knee osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019; 62 (1): 14-20.
 31. Val Jiménez CL, López-Torres Hidalgo J, García Atienza

- EM, Navarro Ruiz MS, Hernández Cerón I, Moreno de la Rosa L. Situación funcional, autopercepción de salud y nivel de actividad física en pacientes con artrosis. *Aten Primaria* 2017; 49 (4): 224-32.
32. Hewitt S, Sephton R, Yeowell G. The Effectiveness of Digital Health Interventions in the Management of Musculoskeletal Conditions: Systematic Literature Review.
 33. Mecklenburg G, Smittenaar P, Erhart-Hledik JC, Perez DA, Hunter S. Effects of a 12-Week Digital Care Program for Chronic Knee Pain on Pain, Mobility, and Surgery Risk: Randomized Controlled Trial.
 34. Ganji R, Pakniat A, Armat MR, Tabatabaeichehr M, Mortazavi H. The effect of self-management educational program on pain intensity in elderly patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018; 6 (6): 1062-6.
 35. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Departamento de evidencia e inteligencia para la acción en salud. 2020. [cited 2020 Dec 12]. Available from: <https://www.paho.org/es/evidencia-e-inteligencia-para-accion-salud>
 36. Baraković S, Baraković Husić J, van Hoof J, Krejcar O, Maresova P, Akhtar Z, et al. Quality of Life Framework for Personalised Ageing: A Systematic Review of ICT Solutions. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (8): 2940.
 37. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Guía clínica Tratamiento médico en personas de 55 años y más con artrosis de cadera y/o rodilla leve o moderada [Internet]. 2009 [cited 2020 Dec 12]; 1-37. Available from: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/a01c4b10a-7c5219ae04001011f017145.pdf>
 38. Schäfer AGM, Zalpour C, von Piekartz H, Hall TM, Paelke V. The Efficacy of Electronic Health-Supported Home Exercise Interventions for Patients With Osteoarthritis of the Knee: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2018; 20 (4): e152.

¹Departamento de Medicina Interna Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Escuela de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

³Departamento de Endocrinología y CETREN-UC, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁴Clínica Quilín, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁵Instituto de Investigación e Innovación en Salud Integral, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

⁶Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica "Nuestra Señora de la Asunción". Asunción, Paraguay.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 18 de febrero de 2021, aceptado el 16 de septiembre de 2021.

Correspondencia a: Juan E. Blümel
Orquídeas 1068, Departamento 302, Providencia 7510258, Santiago, Chile.
juan.blumel@redsalud.gov.cl.

Factores de riesgo de artrosis de rodilla, cadera o ambas en mujeres chilenas de mediana edad: un estudio de cohorte de tres décadas

JUAN E. BLÜMEL¹, SÓCRATES AEDO², EUGENIO ARTEAGA³,
MARÍA S. VALLEJO⁴, PETER CHEDRAUI^{5,6}

Risk factors for the development of osteoarthritis in middle-aged women

Background: Osteoarthritis (OA) is a health problem affecting millions of individuals worldwide. **Aim:** To evaluate risk factors for hip and knee osteoarthritis (OA) in women aged 40 to 59 years. **Material and Methods:** Analysis of a prospective cohort of 1159 women attending preventive health care programs and followed during 28 years. They underwent a clinical and laboratory evaluation from 1990 to 1993. The diagnosis of OA was retrieved from registries of a special program for osteoarthritis in 2020. **Results:** Twenty four percent of participants developed osteoarthritis during the follow-up. At the beginning of the study and compared with women without OA, they were older (median [interquartile range or IQR]: 49.6 [8.5] and 47.2 [8.2] years respectively), had a higher body mass index (26.3 [5.3] and 25.1 [5.3] respectively), and a higher frequency of jobs with low qualification (76 and 62% respectively). The presence of type 2 diabetes mellitus, chronic hypertension, a previous history of alcohol or cigarette consumption, postmenopausal status and lipid and glucose blood levels did not differ between women with or without OA. Cox regression showed a final model that incorporates body mass index (hazard ratio (HR): 1.04; 95% confidence intervals (CI): 1.01-1.07), age (HR: 1.05; 95% CI: 1.03-1.08) and having an unqualified job (HR: 1.88; 95% CI: 1.43-2.47) as risk factors for OA. **Conclusions:** Obesity and the type of job are the most relevant risk factors found for OA: both may be modified with proper care.

(Rev Med Chile 2022; 150: 46-53)

Key words: Cohort Studies; Obesity; Osteoarthritis; Women; Risk Factors.

El Colegio Americano de Reumatología define la artrosis como la forma más común de artritis, afectando a aproximadamente 302 millones de personas en el mundo¹. En Inglaterra, se ha estimado que los casos de artrosis de rodilla entre los años 2010 y 2020 subirán de 4,7 a 6,5 millones². Su importancia radica no solo en el deterioro que produce en la calidad de vida de los adultos mayores, sino también en la sobrecarga que supone para los sistemas de salud. La artrosis

debe considerarse como un marcador de multimorbilidad; se asocia con diabetes mellitus (8,3%) y con depresión (7,8%)³. Ello explica que los pacientes con artrosis representen un alto costo.

En Chile la prevalencia de artrosis de cadera, rodilla o ambas se ha estimado en 19%⁴ y predomina en mujeres mayores de 65 años (19,5%)⁵. En un consultorio de atención primaria se señaló que 20% de las consultas eran por enfermedades reumatológicas, siendo 1 de cada 4 por artrosis⁶.

En Chile, el costo anual por dolor musculoesquelético es 1.387,2 millones de dólares; la artrosis de rodilla explica 27,1% de este costo⁷.

Los factores de riesgo para artrosis se pueden dividir en personales (edad, sexo, obesidad) y en aquellos relacionados con la articulación (lesión, mala alineación y carga anormal), interactuando todos de manera compleja⁸. La edad es el principal factor de riesgo de artrosis. Un metaanálisis encontró que la prevalencia de artrosis de rodilla subía desde 5,6% en los hombres menores de 50 años a 44,5% en los mayores de 80 años⁹. El género femenino es otro factor de riesgo. El metaanálisis mencionado anteriormente mostró que las mujeres mayores de 80 años tenían una prevalencia de artrosis de 71,6%, y los hombres de 44,5%. La obesidad también se ha asociado con mayor riesgo de artrosis de rodilla (OR 2,66; IC 95%: 2,15-3,28)¹⁰; curiosamente, los individuos obesos presentan 90% más de riesgo de artrosis de las manos¹¹, lo que apuntaría al rol de las citoquinas inflamatorias liberadas principalmente por el tejido adiposo abdominal, las cuales dañan a las células articulares¹². Ello explicaría la asociación de la artrosis con el síndrome metabólico y la diabetes mellitus por lo que podría considerarse una enfermedad sistémica¹³⁻¹⁵.

La mayoría de los estudios que evalúan los factores de riesgo de artrosis han sido transversales¹⁶⁻¹⁹ o estudios de cohortes seguidos durante menos de una década²⁰⁻²⁴. Las comparaciones de estudios transversales son complejas debido a diferencias existentes en las poblaciones estudiadas, categorización de factores de riesgo y criterios utilizados para definir artrosis²⁵. Los estudios de cohortes a corto plazo son difíciles de interpretar para una enfermedad como la artrosis, que puede evolucionar durante décadas. Se necesitan más estudios longitudinales para investigar la asociación entre factores de riesgo y artrosis²⁶. Por tanto, nuestro objetivo fue evaluar el impacto de los factores de riesgo presentes en una población de mujeres de mediana edad sobre la prevalencia de artrosis de cadera, rodilla o ambas después de tres décadas de observación.

Métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo realizado en el Servicio de Salud Metropolitano

Sur que reclutó mujeres entre octubre de 1990 y marzo de 1993 que acudieron a los controles de medicina preventiva. La evaluación clínica y la aplicación de cuestionarios fueron realizadas por profesionales con experiencia en exámenes de salud.

Se invitó a 1.219 mujeres de 40 a 59 años, 1.187 (97,4%) aceptaron participar. Para el presente estudio se excluyeron 28 participantes con artrosis al incorporarse a la cohorte, por lo que analizamos 1.159 mujeres que fueron seguidas durante una mediana de 27,6 años. Se registró la siguiente información: RUT, fecha, fecha de nacimiento, ocupación, altura, peso, presión arterial, estado menopáusico, uso de medicamentos para dislipidemias, diabetes mellitus e hipertensión arterial; se consignó la presión arterial sistólica/diastólica y la actividad física total (minutos por semana). Se midió perfil lipídico y glicemia.

Definición de variables basales

Definimos las siguientes variables: obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²); estado posmenopáusico (≥ 12 meses de amenorrea); estilo de vida sedentario (≤ 150 minutos a la semana de actividad física moderada, como caminar o labores doméstica, o actividad física intensa, OMS); trabajos no calificados (auxiliares de servicio, 238 personas, y en la época calificaban en este grupo también auxiliares de enfermería, 523); diabetes mellitus tipo 2 (glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dl en dos mediciones o ≥ 200 mg/dl a las 2 horas después de 75 g de glucosa o uso de fármacos hipoglucemiantes); e hipertensión (presión arterial sistólica/diastólica $\geq 140/90$ mmHg o uso de fármacos antihipertensivos).

Evaluación de resultados

En el año 2020, las personas desvinculadas de los centros de atención se localizaron utilizando RUT, buscamos en la base de datos del Registro Civil (<http://monitoweb.srcei.cl/monito>), para saber si habían fallecido y consignar fecha y causa de muerte. Se encontraron los datos de todas las mujeres. El diagnóstico de artrosis se obtuvo del Sistema de Gestión de Garantías Explícitas de Salud. Los médicos GES diagnostican artrosis de cadera o rodilla de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología^{27,28}. Se utilizó la información de la garantía GES N° 41 de artrosis leve o moderada de cadera y rodilla y la garantía

GES N° 12 de artrosis de cadera. Aunque prácticamente todas las pacientes GES tienen radiografías para confirmar el diagnóstico de artrosis, las guías clínicas del Ministerio de Salud no las hacen obligatorias para el diagnóstico.

Análisis estadístico

Se realizó utilizando el programa Stata (Stata/SE 16.0, Windows, Copyright 1985-2019 Stata Corp LLC). Los resultados se presentan como promedio $\pm$ desviaciones estándar (datos continuos con distribución normal), medianas y rangos intercuartílicos ([IQR] para datos continuos con distribución no normal) o porcentajes con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. La normalidad de la distribución se evaluó con Shapiro-Wilk y la homogeneidad de la varianza con Levene.

Se comparó la presencia de artrosis por edad, IMC, estado menopáusico, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión crónica, antecedentes de consumo de alcohol o tabaco, sedentarismo, haber tenido o tener un trabajo no calificado, niveles de lípidos y glucosa. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson para comparar frecuencias y t de Student para comparar promedios distribuidos normalmente; y en el caso de datos no distribuidos normalmente, se utilizó U de Mann-Whitney. Para todos los cálculos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ y todas las pruebas fueron de dos colas²⁹.

Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para describir momento del diagnóstico de artrosis. En este análisis, se consideró censurado aquellas mujeres que no fueron diagnosticadas con artrosis durante el periodo de observación. A partir de este análisis, se estableció la proporción de supervivencia de Kaplan-Meier.

Se usó una regresión de Cox para evaluar riesgo de artrosis con los siguientes predictores: edad, IMC, postmenopausia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, historia de tabaquismo o consumo de alcohol²⁷. El modelo de Cox final se estableció con predictores cuyos coeficientes mostraron significancia estadística (valor de $p < 0,05$). La probabilidad logarítmica (LL), el criterio de información de Akaike (AIC), el criterio de información bayesiano (BIC) y las razones de riesgo (HR) se determinaron en el modelo final²⁹⁻³⁰.

El adecuado cumplimiento del riesgo proporcional del modelo final se evaluó mediante la

prueba de Therneau y Grambsch³¹. Se verificó la forma funcional correcta de las variables cuantitativas para los residuos de martingala. La especificación adecuada del modelo se estudió mediante el linktest. La calibración se evaluó con métodos gráficos, que incluían valores observados frente a los predichos y el riesgo acumulado de los residuos de Cox-Snell³². Se comparó las supervivencias para la regresión de Cox en el modelo final y en el modelo de supervivencia de Kaplan-Meier.

Ética

El estudio fue aprobado por un Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur y se llevó a cabo en total concordancia con la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento escrito.

Resultados

La cohorte incluyó a 1.159 mujeres, con una mediana de seguimiento de 27,6 años (IQR: 5,3). El diagnóstico de artrosis (tanto de rodilla como de cadera o ambos) al final del seguimiento fue de 24,3% (IC 95%: 22,0-26,1). La mediana (IQR) para edad e IMC fue 47,6 (8,4) años y 25,3 (5,1) kg/m², respectivamente. De las 1.159 mujeres, 172 (14,8%; IC 95%: 12,8-16,9) tenían obesidad; 31 (2,7%; IC 95%: 1,9-3,8) tenían diabetes mellitus, 204 (17,6%; IC 95%: 15,5-17,9) tenían hipertensión arterial, 184 (15,9%; IC 95%: 13,9-18,1) tenían antecedentes de consumo de alcohol, 431 (37,2%; IC 95%: 34,5-40,0) con antecedentes de consumo de tabaco; 510 (44,0%; IC 95%: 41,2-46,9) eran postmenopáusicas, 1,079 (93,1%; IC 95%: 91,5-94,4) tenían un estilo de vida sedentario y 761 (65,7%; IC 95%: 62,9-68,4) eran trabajadoras no calificadas.

El análisis univariado mostró que las mujeres con artrosis eran mayores y tenían IMC más alto, además, presentaban mayores porcentajes de obesidad y tenían trabajos no calificados en comparación con las que no tenían artrosis (Tabla 1). No se observaron diferencias para la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, consumo de alcohol, de tabaco, estado posmenopáusico y niveles de glucosa y lípidos en sangre.

En Kaplan-Meier había mayor prevalencia de artrosis en hipertensas ($p: 0,006$) y en posmenopáusicas ($p: 0,002$). No se encontraron

Tabla 1, Características basales (1990 a 1993) de las mujeres estudiadas según la ausencia o presencia de artrosis diagnosticada durante un seguimiento de tres décadas

Características	Ausencia de artrosis n = 877	Presencia de artrosis n = 282	Valor p de dos colas
Edad* (años)	47,2 [8,2]	49,6 [8,5]	0,0003 ^a
Índice de masa corporal* (kg/m ²)	25,1 [5,3]	26,3 [5,3]	0,0004 ^a
Obesidad (%)	117 (13,3)	55 (19,6)	0,009 ^b
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	26 (3,6)	5 (1,8)	0,281 ^b
Hipertensión crónica (%)	146 (16,7)	58 (20,6)	0,133 ^b
Historia de consumo de alcohol (%)	146 (16,7)	38 (13,5)	0,205 ^b
Historia de consumo de tabaco (%)	322 (36,7)	109 (38,7)	0,558 ^b
Estado posmenopáusico (%)	373 (42,5)	137 (48,6)	0,075 ^b
Estado de vida sedentario (%)	821 (93,6)	258 (91,5)	0,221 ^b
Trabajadoras no calificadas(%)	548 (62,3)	213 (76,1)	0,001 ^b
Colesterol total (mg/dL)	221,3 ± 43,8	221,1 ± 46,2	0,926 ^c
Colesterol HDL (mg/dL)	52,4 ± 12,8	52,5 ± 13,3	0,936 ^c
Colesterol LDL (mg/dL)	143,0 ± 39,8	141,8 ± 41,6	0,665 ^c
Triglicéridos (mg/dL)	131,2 ± 71,4	133,7 ± 66,9	0,605 ^c
Glucosa (mg/dL)	88,0 ± 22,1	88,3 ± 14,1	0,828 ^c

Los datos se presentan como promedio ± desviación estándar; mediana [rango intercuartil] y frecuencias n (%), *El valor p del test Shapiro-Wilk fue <0,15 para estas variables; ^a test Mann-Whitney; ^b test chi-cuadrado de Pearson; ^c test t de Student.

diferencias para la presencia de diabetes mellitus (p: 0,852), consumo de alcohol (p: 0,159), de tabaco (p: 0,559) o sedentarismo (p: 0,308).

La regresión de Cox mostró como factores de riesgo de artrosis al IMC (HR 1,04; IC 95%: 1,01-1,07), la edad (HR 1,05; IC 95%: 1,03-1,08) y tener un trabajo no calificado (HR 1,88; IC 95%: 1,43-2,47). En este modelo, el valor de LL fue de -1.875,7, de AIC de 3.757,4 y de BIC de 3.772,6.

La prueba de Therneau y Grambsch confirmó el cumplimiento de los riesgos proporcionales. El trabajo no calificado, la edad y el IMC fueron considerados adecuados según los residuos de martingala. El uso de linktest mostró una especificación correcta para el modelo final. La evaluación de los residuos de Cox-Snell, así como los residuos de desviación versus el predictor lineal, mostraron una bondad de ajuste adecuada. La Figura 1 muestra la concordancia adecuada entre la supervivencia observada y la predicha (sin artrosis) por cuartiles de edad, IMC y trabajo no calificado.

Discusión

El presente estudio muestra que mujeres de 40 a 59 años seguidas por casi tres décadas presentan una alta prevalencia de artrosis de cadera, rodillas o ambas (24,3%). Este porcentaje no es un buen indicador de la prevalencia de esta enfermedad en nuestra población, ya que no todas las personas tienen igual sintomatología y acceso a la salud, y por ende, al diagnóstico. Pero, el objetivo de este estudio no fue conocer la prevalencia de artrosis, sino sus factores de riesgo.

La regresión de Cox mostró que el envejecimiento es un factor de riesgo independiente para artrosis. Concordando con nuestros resultados, varios estudios han señalado que la edad es un factor de riesgo importante; un metaanálisis de 17 estudios transversales encontró una prevalencia de artrosis de rodilla de 5,6% en hombres menores de 50 años, cifra que se elevaba a 44,5% en los mayores de 80⁵.

La obesidad se ha considerado tradicionalmen-

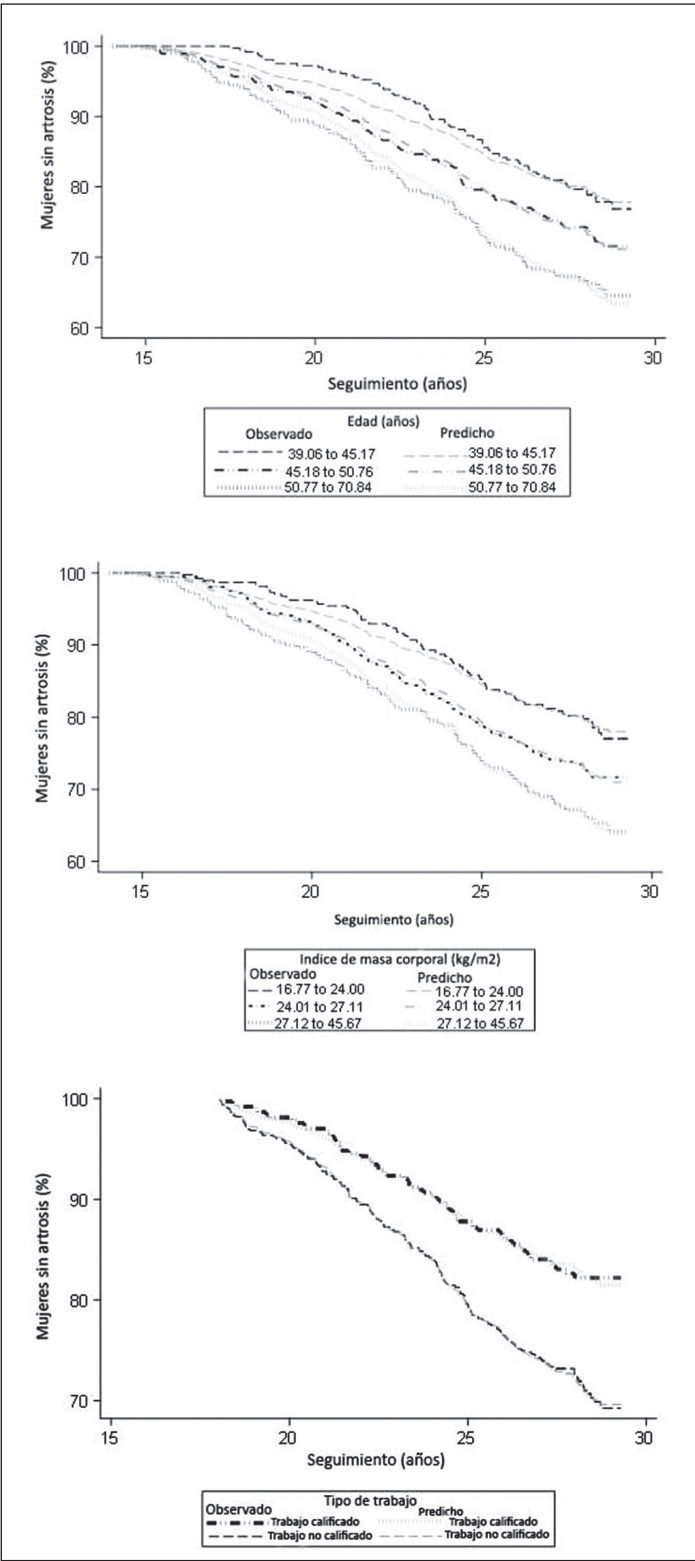


Figura 1. Comparación entre la sobrevivencia predicha (de acuerdo al modelo Cox) versus la observada (modelo de Kaplan-Meier) clasificados de acuerdo a los cuantiles por edad, índice de masa corporal y tipo de trabajo en 1.159 mujeres que acudieron a un estudio preventivo de salud en la ciudad de Santiago de Chile durante el período de febrero de 1990 y enero de 2020.

te un factor de riesgo de artrosis. Un metaanálisis de 85 estudios mostró que el principal factor asociado con la artrosis de rodilla era la obesidad (OR 2,63)²⁶. Nuestro estudio también encontró que la obesidad era un factor de riesgo independiente para artrosis, pero el riesgo fue menor de lo esperado (HR 1,04; IC 95%: 1,01-1,07). Esto podría deberse a que evaluamos a mujeres de mediana edad con un IMC relativamente normal al inicio (25,3 kg/m²). Si nuestra cohorte hubiera tenido más mujeres obesas, es probable que hubiera aparecido un efecto más significativo del peso sobre el riesgo de artrosis.

La diabetes mellitus es otro factor de riesgo ampliamente aceptado para artrosis. En un análisis de 10 estudios, la diabetes mellitus tipo 2 se asoció con la presencia de artrosis (OR 1,21; IC 95%: 1,02-1,41)³⁴. Nuestro estudio no pudo demostrarlo, probablemente debido al escaso número de diabéticos incluidos al inicio (2,7%). Considerando que la prevalencia de diabetes mellitus en adultos es de 9,7% en Chile³⁵, hubiéramos necesitado al menos 126 diabéticos en nuestra cohorte para que los resultados representaran la realidad de la diabetes en nuestro país.

El principal factor de riesgo de artrosis en nuestro estudio fue el tipo de actividad laboral. Los trabajadores no calificados mostraron un 88% más riesgo de artrosis en comparación con los trabajadores con educación superior. Un estudio que analizó los riesgos asociados a artrosis entre trabajadores poco calificados es concordante con nuestros resultados³⁶. Encontraron que las actividades que contribuían al riesgo de artrosis de rodilla eran levantar cargas pesadas (> 10 kg/semana; OR: 1,52, IC 95%: 1,29-1,79), ponerse en cuclillas/arrodillarse (OR: 1,69, IC 95%: 1,15-2,49), estar de pie (> 2 h/día) (OR 1,22; IC 95% 1,02-1,46), caminar (OR 1,40 IC 95% 1,14-1,73) y levantar peso (OR: 1,35, IC 95% 1,16-1,57). Estas eran las principales actividades que realizaban los trabajadores no calificados de nuestra cohorte. El estudio del Canetti indicó que los efectos de las exposiciones ocupacionales parecen magnificarse al tener un IMC > 25 kg/m², una condición altamente prevalente en personas con menor nivel educativo en la población chilena³⁶. La Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 muestra que 46,6% de las personas con menos de 8 años de educación son obesas, en contraste con 29,5% encontrado entre las personas con ≥ 12 años de educación³⁵.

Los trabajadores no calificados están expuestos a tareas físicamente exigentes que aumentan el riesgo de artrosis. Por tanto, parece necesario que los ergonomistas fomenten el uso de herramientas existentes o supervisen el diseño de nuevas intervenciones que puedan reducir la exposición a tales tareas³⁶.

La principal fortaleza de este estudio es el largo período de seguimiento y el uso de protocolos de diagnóstico estandarizados, aplicados no solo por los médicos tratantes, sino también por médicos inscritos en la red de prestadores. Como debilidad, debemos mencionar que no se evaluó la existencia de trastornos congénitos, como la displasia de cadera o la existencia de traumatismos que pudieran haber afectado el desarrollo de artrosis. Igualmente, hay que mencionar que el análisis de las fechas del diagnóstico de artrosis incluye casos diagnosticados a partir del 2006, cuando se implementa el GES de artrosis. Otra debilidad del estudio es que la base de datos del GES no permite separar artrosis de cadera o de rodilla, localizaciones que pueden tener factores de riesgo diferentes.

En conclusión, la obesidad y el tipo de trabajo en las mujeres de mediana edad son factores de riesgo modificables para el desarrollo futuro de artrosis. Por lo tanto, sugerimos que las mujeres de mediana edad debieran tener estilos de vida más saludables y que se requiere la implementación de medidas ergonómicas destinadas a disminuir el riesgo de artrosis en la vejez.

Referencias

1. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res.* 2020; 72 (2): 149-62.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osteoarthritis 2020; <https://www.nice.org.uk/guidance/qs87> (Consultado el 16 diciembre de 2020).
3. Blümel JE, Carrillo-Larco RM, Vallejo MS, Chedraui P. Multimorbidity in a Cohort of Middle-Aged Women: Risk Factors and Disease Clustering. *Maturitas* 2020; 137: 45-9.
4. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. <http://epi.minsal.cl/encuesta-ens/> (Acceso el 20 de julio de 2021).
5. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Resultados de

- la Encuesta Nacional de Salud Chile 2003. Disponible en: <http://www.medicinadefamiliares.cl/Protocolos/encnacsalres.pdf>. Acceso 20 Julio 2021.
6. Bilben N. Dolor Crónico en Chile. *RMCLC* 2019; 30 (6): 397-406.
 7. Pacheco D, Vizcarra G, Castillo V, Fuentealba C, Alvarez M, Ballesteros F. Perfil de la consulta reumatológica. Comparación entre un policlínico de atención primaria vs uno de reumatología. *Revista Chilena de Reumatología* 1997; 13: 101.
 8. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudou S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016; 59 (3): 134-38.
 9. Spahn G, Schiele R, Hofmann GO, Schiltenswolf M, Grifka J, Vaitlet T, et al. The prevalence of radiological osteoarthritis in relation to age, gender, birth-year cohort, and ethnic origins. *Z Orthop Unfall* 2011; 149 (2): 145-52.
 10. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23 (4): 507-15.
 11. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann. Rheum Dis*. 2010; 69 (4): 761-65.
 12. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21 (1): 16-21.
 13. Veronese N, Cooper C, Reginster JY, Hochberg M, Branco J, Bruyère O, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49 (1): 9-19.
 14. He Y, Li Z, Alexander PG, Ocasio-Nieves BD, Yocum L, Lin H, et al. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *Biology (Basel)* 2020; 9 (8): 194. doi: 10.3390/biology9080194.
 15. Cuperus N, Vliet Vlieland TP, Mahler EA, Kersten CC, Hoogeboom TJ, van den Ende CH. The clinical burden of generalized osteoarthritis represented by self-reported health-related quality of life and activity limitations: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2015; 35 (5): 871-7.
 16. Kearns B, Ara R, Young T, Relton C. Association between body mass index and health-related quality of life, and the impact of self-reported long-term conditions - cross-sectional study from the south Yorkshire cohort dataset. *BMC Public Health*. 2013; 13: 1009. doi: 10.1186/1471-2458-13-1009.
 17. Stout AC, Barbe MF, Eaton CB, Amin M, Al-Eid F, Price LL, et al. Inflammation and glucose homeostasis are associated with specific structural features among adults without knee osteoarthritis: a cross-sectional study from the osteoarthritis initiative. *BMC Musculoskelet Disord* 2018; 19 (1): 1. doi: 10.1186/s12891-017-1921-6.
 18. Loyola-Sanchez A, Richardson J, Pelaez-Ballestas I, Alvarez-Nemegyei J, Lavis JN, Wilson M, et al. The impact of arthritis on the physical function of a rural Maya-Yucateco community and factors associated with its prevalence: a cross sectional, community-based study. *Clin Rheumatol*. 2016; 35(Suppl): 125-34.
 19. Holmberg S, Thelin A, Thelin N. Knee osteoarthritis and body mass index: a population-based case-control study. *Scand J Rheumatol*. 2005; 34 (1): 59-64.
 20. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (9): 1659-64.
 21. Kontio T, Heliövaara M, Viikari-Juntura E, Solovieva S. To what extent is severe osteoarthritis preventable? Occupational and non-occupational risk factors for knee and hip osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59 (12): 3869-77.
 22. Iidaka T, Muraki S, Oka H, Horii C, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. Incidence rate and risk factors for radiographic hip osteoarthritis in Japanese men and women: a 10-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 2020; 28 (2): 182-88.
 23. Lachance L, Sowers MF, Jamadar D, Hochberg M. The natural history of emergent osteoarthritis of the knee in women. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10 (11): 849-54.
 24. Batsis JA, Zbehlik AJ, Scherer EA, Barre LK, Bartels SJ. Normal Weight with Central Obesity, Physical Activity, and Functional Decline: Data from the Osteoarthritis Initiative. *J Am. Geriatr Soc*. 2015; 63 (8): 1552-60.
 25. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23 (8): 1233-41.
 26. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18 (1): 24-33.
 27. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991; 34 (5): 505-14.

28. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986; 29 (8): 1039-49.
29. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. Eight edition, Boston: Cengage Learning 2016; 827.
30. Collett D. *Modelling Survival data in medical research*. Third edition, Boca de Ratón, Taylor & Francis Group. 2015.
31. Grambsch P, Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994; 81 (3): 515-26.
32. Royston P. Tools for checking calibration of a Cox model in external validation: Prediction of population-averaged survival curves based on risk groups. *Stata Journal* 2015; 15 (1): 275-91.
33. Newson R. Comparing the predictive powers of survival models using Harrell's C or Somers' D. *Stata Journal* 2010; 10 (3): 339-58.
34. Williams MF, London DA, Husni EM, Navaneethan S, Kashyap SR. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2016; 30 (5): 944-50.
35. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, Encuesta nacional de Salud 2016-2017. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_Primeros_resultados.pdf (Consultado el 19 de diciembre de 2020).
36. Canetti EFD, Schram B, Orr RM, Knapik J, Pope R. Risk factors for development of lower limb osteoarthritis in physically demanding occupations: A systematic review and meta-analysis. *Appl Ergon* 2020; 86: 103097. doi: 10.1016/j.apergo.2020.103097.

ARTE Y FOTOGRAFÍA



Volcán Tolhuaca, IX Región Araucanía. Dr. Jorge Sapunar Zenteno

Inteligencia emocional y perfil sociodemográfico en estudiantes de primer año de una facultad de Medicina

NANCY NAVARRO^{1,a}, MÓNICA ILLESCA^{2,b}, ROSSANA ROJO^{1,c},
LUIS GONZÁLEZ^{2,d}, RESI GITTERMANN^{2,e},
ROMINA GARRIDO^{3,f}, CAROLINA RASCÓN^{4,g}

Emotional intelligence among undergraduate students of health care careers

Background: Emotional Intelligence (EI) in students is related with physical and psychological well-being, personal satisfaction, and better academic performance. **Aim:** To assess EI in students from eight health careers at the beginning and end of a year of university experience. **Material and Methods:** Sociodemographic and EI questionnaires were answered by 364 first-year students (74% women) at the beginning and end of the academic year. The EI questionnaire comprised attention, understanding and regulation of emotions subscales. **Results:** The mean EI score increased at the end of the academic year from 79.5 to 81.2 ($p < 0.01$). A similar trend was observed in the subscales of emotional attention and emotional clarity. No significant differences between sexes were observed. First-year medical students had higher scores on all subscales, both at the beginning and end of the academic year. In all students, the subscale with the highest score was emotional repair. **Conclusions:** Tools to diagnose students' strengths and weaknesses are relevant for higher education institutions. These tools facilitate the implementation of educational and personal improvement strategies.

(Rev Med Chile 2022; 150: 54-61)

Key words: Academic Performance; Emotional Intelligence; Educational Measurement.

¹Departamento Obstetricia y Ginecología. Oficina de Educación en Ciencias de la Salud (OFECS).

Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

²Departamento Medicina Interna. Oficina de Educación en Ciencias de la Salud (OFECS). Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

³Departamento de Enfermería. Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

⁴Facultad de Enfermería, Universidad de Girona. Girona, España.

^aMatrona. Doctora en Desarrollo Profesional e Institucional para la calidad educativa.

^bEnfermera. Doctora en Salud.

^cMatrona. Magíster Innovación de la Docencia Universitaria en Ciencias de la Salud.

^dTecnólogo Médico. Magíster en Epidemiología. Magíster Innovación de la Docencia Universitaria en Ciencias de la Salud.

^eKinesióloga. Magíster en Informática Educativa.

^fLicenciada en Enfermería. Enfermera.

^gEnfermera. Doctora en Educación.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 29 de mayo de 2021, aceptado el 7 de septiembre de 2021.

Correspondencia a:

Nancy Navarro Hernández
Casilla 54 D Temuco, Chile.
nancy.navarro@ufrontera.cl

El período de estudio en la universidad es percibido como un evento positivo que conlleva grandes oportunidades para el desarrollo individual, además, representa un aspecto crítico en la etapa final de la adolescencia y jóvenes adultos con los cambios que ello conlleva. Sin embargo, esta transición es una experiencia de aprendizaje y práctica social, donde requieren adaptarse a nuevas exigencias académicas, personales y sociales, reorganizar estrategias de aprendizaje¹.

Más aun, en los estudiantes de la salud implica relaciones con usuarios y profesionales en un ambiente de aprendizaje complejo y multifuncional, el cual es totalmente diferente al del aula². En este contexto, muchas veces por las situaciones de enfermedad de los pacientes deben asumir activamente su rol, enfrentándose a un contexto sociocultural específico para lo cual deben manejarse emocionalmente³. Conocer las propias emociones y saber restaurarlas ante las dificultades son

aspectos claves para el equilibrio personal y, por ende, un factor para lograr un mejor rendimiento⁴.

En este sentido cobra importancia la inteligencia emocional (IE), definida como la capacidad de regular los propios sentimientos y emociones, así como los de los demás, comprender y discriminar entre ellos y utilizar esta información para guiar las acciones⁵, en resumen, percibir, comprender y gestionar las propias emociones y las de los demás de forma adaptativa o efectiva⁶.

La IE en el ámbito educativo ha tomado gran interés como una vía para mejorar el desarrollo socioemocional del estudiantado, en habilidades sociales y emocionales⁷, ya que esta capacidad es susceptible de entrenamiento⁸, desarrollándose a través del aprendizaje y la experiencia⁹.

Existe evidencia que la IE es uno de los aspectos a considerar en las habilidades y facultades de los individuos, favorece y facilita la consecución de metas y actúa como predictora en la adaptación de una persona al medio como de funcionamiento social^{5,10}, siendo esto fundamental en el establecimiento y mantenimiento de las relaciones interpersonales¹¹. En estudiantes universitarios se relaciona con el bienestar físico, psicológico y satisfacción personal¹²⁻¹⁶, buena correspondencia entre el rendimiento y éxito académico, la que se ve influida por algunas variables psicológicas que, manejadas adecuadamente, favorecen una mejor salud y calidad de vida, una correlación positiva con el bienestar psicológico y con establecer relaciones interpersonales, beneficiando la empleabilidad y el desarrollo profesional¹⁷⁻²¹.

La IE desempeña un papel en la determinación del éxito en la vida académica del estudiante, al permitirle manejar en forma eficaz situaciones estresantes. De ahí lo relevante en aumentar su IE, dada la trascendencia que tiene para contribuir en un rendimiento exitoso y una formación integral.

Los estudiantes universitarios con niveles altos de IE presentan menos ansiedad social y depresión, mejor calidad en sus relaciones sociales y autoestima, mayor empatía, satisfacción interpersonal y utilización de estrategias de afrontamiento activo para solucionar sus problemas²². A su vez, enfrentan situaciones académicas estresantes, lo que les favorece el desarrollo de actitudes positivas hacia los estudios y tareas académicas (mayor compromiso), mejorando el rendimiento académico²³, a mayor claridad emocional menor sería el agotamiento y mayor la realización personal²⁴.

Una baja IE se relaciona con déficit en los niveles de bienestar y ajuste psicológico, con menor cantidad y calidad de relaciones interpersonales dentro y fuera del aula, y un descenso en el rendimiento académico¹¹.

Estudios de IE en función del género señalan que las mujeres presentan mayores niveles de atención emocional, asociada con altos niveles de implicación empática hacia los demás, y los hombres en reparar sus estados emocionales¹¹; ambos sexos con alta atención a sus emociones, pero baja claridad y reparación de sus estados emocionales, muestran mayores niveles de estrés²⁵. Otra investigación en estudiantes de la salud no reportó datos estadísticamente significativos al combinar entre sí las variables de carrera, sexo y nivel de trayectoria escolar, en las tres dimensiones del instrumento²⁶.

El interés de la universidad por ofrecer una enseñanza de calidad supone considerar todas las variables implicadas en el proceso enseñanza-aprendizaje. En esta línea es importante identificar en los estudiantes los elementos que facilitan u obstaculizan el cumplimiento de sus tareas académicas y la relación de estos con el bienestar psicológico²⁷.

Las universidades, conscientes de la importancia de facilitar la transición entre la enseñanza media y la vida universitaria, han incorporado diferentes estrategias para favorecer el rendimiento académico y adaptación. La Universidad de La Frontera ofrece en el primer año acompañamiento académico y psicoeducativo a través del Programa de Apoyo Académico al Estudiante (PAAU)²⁸, realizado en forma general, sin considerar las particularidades según requerimiento de cada educando. Cabe señalar que, en el año 2019, 75% de ellos correspondía a la primera generación de su familia en ingresar a la universidad, en su mayoría fueron de establecimientos educacionales particular subvencionada (57%) y municipal (31%). Según el quintil de estratificación económica, 71% de los estudiantes en el 2018 tuvieron derecho a gratuidad en la institución²⁸.

Como se mencionó anteriormente, durante todo el proceso de formación los educandos están sometidos constantemente a altos niveles de estrés, con alta exigencia académica, sumada a los factores individuales propios y familiares, sin embargo, hay poca evidencia de saber si la IE con la que ingresan a los estudios superiores se modifica en función a la experiencia académica universitaria.

En este contexto, existe poca evidencia de estudios; en un estudio transversal realizado con estudiantes de enfermería se encontró que las puntuaciones de IE fue significativamente más altas en estudiantes de cuarto año en comparación con los del primer año²⁹. En otro se concluyó que la IE predice significativamente la progresión del curso, el rendimiento en la práctica clínica y el rendimiento académico general³⁰.

Derivado a ello, se plantea como objetivo del estudio determinar el grado de inteligencia emocional de todos los estudiantes del primer año del 2018 de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Frontera, al inicio como diagnóstico y al término del año de experiencia académica universitaria, para disponer de información confiable de tal manera que la institución educativa pueda incorporar acciones de mejora considerando las características individuales de los estudiantes.

Material y Método

Estudio cuantitativo, descriptivo, de corte transversal, relacional. La población fueron estudiantes de primer año de la Facultad de Medicina de las carreras de Enfermería, Fonoaudiología, Kinesiología, Medicina, Nutrición, Obstetricia, Tecnología Médica y Terapia Ocupacional. La muestra fue no probabilística, de conveniencia, cuyos criterios de inclusión fueron estar matriculados por primera vez, sin experiencia previa en instituciones de educación superior, quedando constituida por 364 estudiantes de primer año de 2018, quienes se reclutaron dentro de su horario de clases, fueron informados de la investigación y firmaron un consentimiento informado, garantizándoles confidencialidad y anonimato.

La recolección de datos se realizó a través de dos instrumentos: i) Sociodemográfico (edad, sexo, estado civil, lugar de residencia, trabajo, procedencia de establecimientos educacionales, financiamiento de los estudios); ii) Test de inteligencia emocional *Trait Meta-Mood Scale-24* (TMMS-24), adaptada por Fernández-Berrocal, Extremera y Ramos y validada en lengua española en estudiantes españoles, compuesta por 24 ítems/120 puntos, de autorreporte, conformada por tres dimensiones o subescalas, con una confiabilidad de alfa de Cronbach 0,86 para atención, 0,81 claridad y 0,84 en reparación³¹⁻³⁴. Las

que se clasifican en rangos (alto, medio y bajo): i) Atención emocional (capacidad para percibir los propios estados emocionales); con rangos de adecuación entre 27 ± 6 puntos (hombres), 30 ± 6 (mujeres); ii) Claridad emocional (capacidad para comprender estados emocionales), cuyos rangos de adecuación son de $30,5 \pm 5,5$ puntos para hombres y 29 ± 6 en mujeres; iii) Reparación emocional (capacidad para regular estados emocionales negativos), con rangos adecuados para hombres entre $29,5 \pm 6,5$ puntos y 29 ± 6 en mujeres³⁵. Los puntajes bajos indican necesidad de mejora y corresponden a: percepción < 21 en hombre y menor a 24 en mujer; comprensión < 25 (hombres) y menor a 23 (mujer) y regulación, menor a 23 en hombre y mujer³⁶.

Se realizó un análisis descriptivo, univariantes medidas de tendencia central, frecuencias y porcentajes. Para el análisis bivalente, en variables categóricas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y la prueba t de Student para comparar media entre dos grupos independientes con una distribución normal, y prueba ANOVA para más de dos grupos, mediante el programa estadístico SPSS 23. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con un p valor $< 0,05$.

En el aspecto ético, se cautelaron los principios de la Declaración de Helsinki³⁷ y cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Enfermería de la Universidad de Girona (código CEBRU0015-2018), España, enmarcado en una investigación colaborativa entre ambas instituciones.

Resultados

Los 364 estudiantes de primer año correspondieron a Enfermería 13,4%, Medicina 16,8%, Kinesiología 12,6%, Nutrición 10,2%, Obstetricia 11,5%, Fonoaudiología 12,4%, Tecnología Médica 12,4%, Terapia Ocupacional 10,7%, con una tasa de respuesta de 80,8%. El 26,4% correspondió a hombres y 73,6% a mujeres. La edad media fue de 18,56 (DS 1,66).

La procedencia de los establecimientos educacionales fue en 57,2% de colegios subvencionados, 35,7% municipales y 7,1% de particulares. La mayoría del financiamiento era por gratuidad (63,2%), con aporte familiar 16,2% y en forma mixta 12,1%. Una minoría lo hacía por créditos

Tabla 1. Medias de inteligencia emocional y subescalas

	Media (DS)	t de Student	p (valor)
IE inicio	79,5 (15,6)	-2,52	0,01*
IE final	81,2 (15,9)		
Atención emocional inicio	25,0 (7,2)	-4,33	0,00*
Atención emocional final	26,5 (7,5)		
Claridad inicio	25,5 (7,5)	-1,98	0,04*
Claridad final	26,2 (7,2)		
Reparación inicio	29,0 (6,7)	1,34	0,18
Reparación final	28,6 (6,8)		

*p < 0,05.

CAE (7,1%), y con recursos propios (1,1%). El 95,1% no trabajaba, 98,9% era soltero/a y solo 1,1% vivía en pareja.

La media de la puntuación total de IE fue de 79,5 al ingreso y de 81,2 al finalizar el año académico, evidenciando una correlación significativa ($p < 0,01$). En relación a las subescalas, se observó un aumento de la media estadísticamente significativa entre el inicio y el final, específicamente en “Atención emocional” 24,97/26,45 ($p < 0,00$) y “Claridad emocional” 25,48/26,20 ($p < 0,04$) (Tabla 1).

Con respecto a IE y las subescalas, entre el estudiantado de las diferentes carreras se evidencia una relación estadísticamente significativa en la media de la “Claridad emocional” al inicio de curso ($p 0,02$). Asimismo, se observó que los alumnos de Medicina tenían las puntuaciones más altas en todas las subescalas, tanto al inicio como al final. Las puntuaciones más bajas al final de año académico correspondieron a los de Nutrición en “Atención emocional”; Kinesiología y Nutrición en “Claridad emocional”, y Tecnología Médica en “Reparación emocional” (Tabla 2).

En lo que concierne a la IE en función del sexo, a pesar de que no hay diferencias significativas, se observó que los hombres tuvieron puntuaciones ligeramente más altas que las mujeres (excepto en la subescala “Atención emocional”). Solo en la subescala “Reparación emocional” se encontró una relación estadísticamente significativa en función del sexo, al inicio del año académico ($p 0,043$) (Tabla 3).

En función con el financiamiento, la puntua-

ción total IE y las subescalas, no se encontraron relaciones estadísticamente significativas. Se observó que los estudiantes con gratuidad, a pesar de que mejoraron las puntuaciones al final del año académico en dos puntos, fue el grupo con niveles más bajos de IE, en especial en la subescala “Atención emocional”, en comparación con los que se han financiado a través de becas y la familia. Sin embargo, si se compara la puntuación de la IE al inicio y final del año académico, entre el grupo de estudiantes con gratuidad y con financiamiento mixto, se observó diferencia significativa entre ellos con un $p 0,012$ (Tabla 4).

Discusión

Lo encontrado en relación al IE total al ingreso a la educación universitaria^{9,5} y al finalizar el año académico^{1,2}, se evidencia que es una habilidad susceptible de entrenamiento⁸, que se desarrolla a través del aprendizaje y de la experiencia⁹. Además, da cuenta que los estudiantes han aumentado la habilidad para afrontar de mejor manera situaciones académicas, lo que les favorecerá indudablemente una actitud positiva hacia el estudio y tareas mejorando el rendimiento académico^{23,30}.

Considerando que en este estudio, la IE se midió en un solo año, es esperable pensar que si se hace un seguimiento durante la carrera, la puntuación mejore, lo que significa que los educandos presenten al finalizar sus estudios un mejor bienestar físico, psicológico y satisfacción personal^{12-16,20},

Tabla 2. Relación de la IE y subescalas en las carreras

		Enfer- meria	Medicina	Kinesio- logia	Nutri- ción	Obste- tricia	Fonoau- diología	Tecno- logía Médica	Terapia Ocupa- cional	F (p-valor)
		n = 49	n = 61	n = 46	n = 37	n = 42	n = 45	n = 45	n = 39	
		Media (DS)								
Inicio	IE	79,5 (15,5)	83,1 (16,1)	75,8 (14,4)	76,7 (17,6)	80,5 (14,2)	83,0 (14,6)	74,0 (15,05)	81,3 (16,6)	2,24 (0,03)*
	Atención emocional	25,8 (6,3)	26,8 (7,1)	23,3 (7,0)	24,6 (8,4)	24,7 (7,0)	25,1 (7,9)	22,2 (7,01)	26,7 (6,8)	2,31 (0,02)*
	Claridad emocional	25,4 (7,2)	27,1 (8,0)	23,9 (6,9)	24,4 (7,6)	26,9 (7,8)	26,4 (7,6)	23,9 (7,01)	25,6 (7,4)	1,43 (0,19)
	Reparación emocional	28,3 (7,5)	29,2 (6,9)	28,7 (5,8)	27,7 (6,9)	29,0 (6,7)	31,5 (5,5)	27,9 (6,48)	29,2 (6,9)	1,41 (0,19)
Final	IE	80,6 (16,9)	85,0 (15,1)	78,7 (18,4)	78,8 (15,8)	81,3 (14,9)	84,5 (14,2)	78,4 (15,59)	80,6 (15,6)	1,27 (0,26)
	Atención emocional	26,4 (6,7)	28,1 (6,5)	25,6 (8,3)	24,5 (8,7)	25,4 (8,6)	27,6 (7,5)	25,7 (7,18)	27,6 (6,6)	1,32 (0,23)
	Claridad emocional	26,7 (7,4)	27,3 (6,7)	24,9 (7,5)	24,9 (7,5)	27,5 (7,4)	26,3 (6,9)	25,9 (7,26)	25,6 (7,4)	0,83 (0,55)
	Reparación emocional	27,5 (7,5)	29,7 (6,7)	28,2 (7,0)	29,4 (6,6)	28,4 (6,5)	30,6 (5,9)	26,9 (7,02)	27,4 (6,4)	1,66 (0,11)

*p < 0,05.

Tabla 3. Relación entre la IE en función del sexo

	IE-Subescalas	Sexo	Media	DS	t	p-valor
Inicio	IE	H**	81,1	15,4	1,25	0,21
		M***	78,8	15,8		
	Atención emocional (25,0)	H	24,5	7,7	-0,63	0,52
		M	25,1	7,1		
	Claridad emocional (25,5)	H	26,4	7,2	1,43	0,15
		M	25,1	7,6		
Final	Reparación emocional (28,9)	H	30,1	5,9	2,02	0,04*
		M	28,5	6,9		
	IE	H	82,7	16,3	1,09	0,27
		M	80,7	15,7		
	Atención emocional (26,4)	H	25,9	7,8	-0,83	0,40
		M	26,6	7,4		
	Claridad emocional (26,2)	H	27,3	7,2	1,74	0,08
		M	25,8	7,2		
	Reparación emocional (28,5)	H	29,5	6,4	1,66	0,10
		M	28,2	6,9		

*p < 0,05. **H hombre (n = 96). ***M mujer (n = 268).

Tabla 4. Comparación de IE y subescalas en función del financiamiento

		Propio n = 4	Familia n = 59	Mixto n = 44	CAE n = 26	Gratuidad n = 234	F (p-valor)
Media (DS)							
Inicio	IE	80,3 (12,55)	80,16 (18,28)	84,43 (13,91)	77,88 (13,55)	78,42 (15,49)	1,45 (0,21)
	Atención emocional	25,50 (8,26)	25,27 (7,72)	26,06 (6,169)	24,61 (6,82)	24,72 (7,37)	0,36 (0,83)
	Claridad emocional	25,75 (5,50)	25,47 (8,26)	27,56 (6,97)	26,38 (6,95)	24,98 (7,43)	1,20 (0,30)
	Reparación emocional	29,00 (3,91)	29,42 (7,04)	30,79 (6,54)	26,88 (6,19)	28,71 (6,64)	1,62 (0,16)
Final	IE	87,25 (10,17)	81,59 (16,83)	86,81 (16,07)	80,26 (13,05)	80,04 (15,86)	1,86 (0,11)
	Atención emocional	29,75 (3,30)	26,76 (7,40)	27,70 (6,08)	26,23 (5,45)	26,10 (7,91)	0,65 (0,62)
	Claridad emocional	25,25 (5,85)	26,01 (6,87)	28,90 (6,82)	26,84 (7,31)	25,68 (7,34)	1,93 (0,10)
	Reparación emocional	32,50 (7,67)	28,81 (6,86)	30,20 (7,53)	27,19 (5,63)	28,25 (6,70)	1,34 (0,25)

muestren menos ansiedad social y depresión, mejor calidad en sus relaciones sociales²², actitudes positivas hacia los estudios, y mejor rendimiento académico^{17-18,23}. Lo planteado se fundamenta con la evidencia de un estudio longitudinal donde las puntuaciones de IE fueron significativamente más altas en estudiantes de cuarto año en comparación con los del primer año²⁹.

En relación al sexo, a diferencia de otro estudio¹¹, se encontró que los hombres tienen puntuaciones de IE ligeramente más altas que las mujeres, sin embargo, es coincidente en que los varones tienen puntuaciones mayores en la subescala “Reparación emocional”¹¹. En las mujeres es coincidente lo reportado en la literatura que tienen puntuación mayor en IE en la subescala “Atención emocional”²⁵.

Con respecto a las subescalas en las diferentes carreras, significó un aumento en todas ellas al término del año académico, lo que hace suponer que la experiencia universitaria, tanto en los aspectos académicos y espacios de interacción social, podría estar relacionada con ello. Destaca que todas las carreras tienen una mayor puntuación en la subescala “Reparación emocional”, relacionado

con el manejo de las emociones, tanto positivas como negativas, lo que podría deberse a que los estudiantes se ven enfrentados a un cambio en el proceso de formación de la enseñanza media a la universitaria, situándolos en experiencias de aprendizaje y prácticas sociales que les permiten ir adaptándose a nuevas exigencias tanto académicas, personales como sociales¹.

En relación a la IE y el nivel socioeconómico del estudiantado, lo encontrado es un aspecto relevante a considerar por la institución, constituyéndose, además, un factor para focalizar las intervenciones de apoyo al colectivo estudiantil²⁸.

En general, las subescalas, tanto al inicio como al final en el colectivo de todas las carreras, a pesar que se sitúan a nivel medio, los valores obtenidos se encuentran bordeando el puntaje de corte del nivel bajo, lo que implica ciertos desafíos para la institución. Uno de ellos es realizar intervenciones específicas considerando el perfil de los educandos²⁸, y el otro, considerar este instrumento como un método de diagnóstico, avalado por la evidencia que la IE es uno de los aspectos relevantes a considerar en las habilidades y capacidades de las personas, actuando, además, como buena

predictora, tanto de la adaptación al medio como de funcionamiento social^{10,11}.

Dentro de las limitaciones del estudio se puede mencionar el diseño transversal, que dificulta estudiar relaciones entre las variables de interés como ser la socioeconómica y financiamiento para concluir con relaciones predictivas de las variables estudiadas o bien para analizar otras.

Con esta investigación se puede concluir la importancia de contar con un diagnóstico de la inteligencia emocional en el estudiantado que ingresa a la educación superior, para que las instituciones implementen estrategias de mejoras tanto educacionales y personales, para aquellos que lo requieran, contribuyendo a un mejor afrontamiento a las situaciones académicas e interacciones sociales durante la etapa de transición a la vida universitaria.

Referencias

- Ramírez L, Martín J. Significado del Proceso de Inserción a la Vida Universitaria: Desde una Perspectiva de Aprendizaje como Práctica Social. *Revista Latinoamericana de Educación Inclusiva* 2018; 12 (1): 149-62.
- Pretty M, Cabezas M, Nuin C, Jürschik P. Competencias del docente clínico enfermera/o universidades Lleida (España) y La Frontera (Chile): percepción del estudiante. *Cienc. Enferm.* 2010; 16 (2): 99-106. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95532010000200010>
- Hernández-Vargas C, Dickinson-Bannack M. Importancia de la inteligencia emocional en Medicina. *Inv Ed Med.* 2014; 3 (11): 155-60.
- Ferragut M, Fierro A. Inteligencia emocional, bienestar personal y rendimiento académico en preadolescentes. *Rev Latinoam Psicol* 2012; 44 (3): 95-104.
- Salovey P, Mayer Jd. Emotional intelligence. *Imagin Cogn Pers* 1990; 9 (3): 185-211.
- Schutte NS, Loi NM. Las conexiones entre la inteligencia emocional y el lugar de trabajo prosperan. *Personalidad y diferencias individuales* 2014; 66: 134-39. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2014.03.031>
- Extremera N, Fernández-Berrocal P. El papel de la inteligencia emocional en el alumnado: evidencias empíricas. *Revista Electrónica de Investigación Educativa* 2004; 6 (2): 1-17.
- Manrique R. La cuestión de la inteligencia emocional. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* 2015; 35 (128): 801-14. <https://doi.org/10.4321/S0211-57352015000400008>
- Burguillos A. Sentido de coherencia e inteligencia emocional: efecto en la ansiedad social de estudiantes universitarios. *International Journal of Developmental and Educational Psychology* 2014; 1 (4): 295-302.
- Boyatzis R, Goleman D, Rhee K. Clustering competence in emotional intelligence. Insights from the emotional competence inventory (ECI). En R. Bar-On, J.D.A. Parker (Eds.). *Handbook of emotional intelligence*. San Francisco: Jossey-Bass 2000; 343-67.
- Extremera N, Fernández-Berrocal P. Inteligencia emocional, calidad de las relaciones y empatía en estudiantes universitarios. *Clin Salud* 2004; 15 (2): 117-17.
- Extremera N, Salguero JM, Fernández-Berrocal P. Trait meta-mood and subjective happiness: A 7 week prospective study. *J Happiness Stud* 2011; 12: 509-17. <https://doi.org/10.1007/s10902-010-9233-7>.
- Zeidner M, Matthews G, Roberts R. The emotional intelligence, health, and well-being nexus: What have we learned and what have we missed? *Appl Psychol Health Well Being* 2012; 4 (1): 1-30. <https://doi.org/10.1111/j.1758-0854.2011.01062.x>.
- Andrei F, Petrides KV. Trait emotional intelligence and somatic complaints with reference to positive and negative mood. *Psihologija* 2013; 46 (1): 5-15.
- Fernández-Abascal E, Martín-Díaz MD. Dimensions of emotional intelligence related to physical and mental health and to health behaviors. *Front Psychol* 2015; 6: 317. <https://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00317>.
- Cejudo J, López-Delgado ML, Rubio MJ. Inteligencia emocional y resiliencia: su influencia en la satisfacción con la vida en estudios universitarios. *Anuario de Psicología* 2016; 46 (2): 51-7.
- Ariza-Hernández ML. Influencia de la inteligencia emocional y los afectos en la relación maestro-alumno, en el rendimiento académico de estudiantes de educación superior. *Educación y Educadores* 2017; 20 (2): 193-210.
- Rosal SI, Dávila AM, Sánchez HS, Bermejo GM. La inteligencia emocional en estudiantes universitarios: diferencias entre el grado de maestro en educación primaria y los grados en ciencias. *Int J Dev Educ Psychol* 2016; 2 (1): 51-61. <https://dx.doi.org/10.17060/ijodaep.2016.n1.v2.176>
- Aguilar M, Gil O, Pinto V, Quijada C, Zúñiga C. Inteligencia Emocional, Estrés, Autoeficacia, Locus de Control y Rendimiento Académico en Universitarios. *Enseñanza e Investigación en Psicología* 2014; 19 (1): 21-35.
- Sánchez-López D, Lleó-Hernández SR, Barragán-Velásquez C. Correlación de inteligencia emocional con bienestar psicológico y rendimiento académico en alumnos de licenciatura. *Investigación en Educación Médica* 2015; 4 (15): 126-32.

21. López-Fernández C. Inteligencia emocional y relaciones interpersonales en los estudiantes de enfermería. *Educ Med*. 2015; 16 (1): 83-92.
22. Ciarrochi JV, Chan AC, Caputi P. A critical evaluation of the emotional intelligence construct. *Pers Individ Dif* 2000; 28 (3): 539-61.
23. Páez M, Castaño J. Inteligencia emocional y rendimiento académico en estudiantes universitarios. *Psicología* 2015; 32 (2): 268-85.
24. Ardiles R, Alfaro P, Moya M, Leyton C, Roja P, Videla J. La inteligencia emocional como factor amortiguador del Burnout Académico y potenciador del engagement académico. *REIDU* 2019; 1 (1): 109-25.
25. Extremera N, Durán A, Rey L. Inteligencia emocional y su relación con los niveles de burnout, engagement y estrés en estudiantes universitarios. *Revista de Educación* 2007; 342 (1): 239-56.
26. García R, Ortega N, Rivera AM, Romero A, Benítez B. Habilidades emocionales percibidas en estudiantes de carreras de ciencias de la salud en Hidalgo, México. *Eur Sci J* 2013; 9 (7): 106-24.
27. Ayala-Valenzuela R, Pérez-Urbe M, Obando-Calderón I. Trastornos menores de salud como factores asociados al desempeño académico de estudiantes de enfermería. *Enfermería Global* 2010, 18:1-13. <https://doi.org/10.6018/eglobal.9.1.9367>
28. Informe de Autoevaluación Institucional-UFRO 2018. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile. Disponible en <http://calidad.ufro.cl/images/documentos/materiales-acreditacion/acreditacion-institucional/resumen-autoevaluacion-institucional.pdf>
29. Benson G, Ploeg J, Brown B. A cross-sectional study of emotional intelligence in baccalaureate nursing students. *Nurse Educ. Today* 2010; 30 (1): 49-53.
30. Rankin R. Emotional intelligence: enhancing values-based practice and compassionate care in nursing. *J. Adv. Nurs*. 2013; 69 (12): 2717-25.
31. Fernández-Berrocal P, Extremera N, Ramos N. Validity and reliability of the Spanish modified version of the Trait Meta- Mood Scale. *Psychol Rep* 2004; 94 (3): 751-5. <https://doi.org/10.2466/pr0.94.3.751-755>.
32. Extremera-Pacheco N, Fernández-Berrocal P, Mestre-Navas JM, Gil-Bozal R. Medidas de evaluación de la inteligencia emocional. *Revista Latinoamericana de Psicología* 2004; 36 (2): 209-28.
33. Extremera N, Fernández-Berrocal P. El uso de las medidas en el ámbito de la inteligencia emocional. *Boletín de Psicología* 2004; 80: 59-77.
34. Extremera-Pacheco N, Fernández-Berrocal P. La inteligencia emocional: Métodos de evaluación en el aula. *Revista Iberoamericana de Educación* 2004; 34 (1): 1-12. <https://doi.org/10.35362/rie3412887>
35. Ardiles R, Alfaro P, Moya M, Leyton C, Rojas P, Videla J. La inteligencia emocional como factor amortiguador del burnout académico y potenciador del engagement académico. *Revista Electrónica en Docencia Universitaria* 2019; 1 (1): 128-146.
36. Espinoza-Venegas M, Sanhueza-Alvarado O, Ramírez-Elizondo N, Sáez-Carrillo K, Espinoza-Venegas M, Sanhueza-Alvarado. A validation of the construct and reliability of an emotional intelligence scale applied to nursing students. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2015; 23 (1): 139-47. <https://doi.org/10.1590/0104-1169.3498.2535>
37. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones con seres humanos. 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre de 2008 [en línea]. [consultado el 16 de octubre de 2020] Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

El significado de la menopausia para un grupo de mujeres chilenas atendidas en el sistema público de salud

ANGELINA DOIS^{1,a}, MARÍA-TERESA URRUTIA^{2,b},
ALEJANDRA-XIMENA ARAYA²

¹Facultad de Medicina, Escuela de Enfermería, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Facultad de Enfermería, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

^aEnfermera Matrona, Magíster en Psicología Pontificia Universidad Católica de Chile.

^bEnfermera-Matrona, PhD. Directora Doctorado en Ciencia de Enfermería.

^cEnfermera-matrona PhD.

Fuente de apoyo financiero:
Vicerrectoría de Investigación Pontificia Universidad Católica de Chile (VRI) y Programa del Adulto Mayor UC. VRI y/o Programa del Adulto Mayor no influyeron en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos ni en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 1° abril de 2021,
aceptado el 10 de septiembre de 2021.

Correspondencia a:
María-Teresa Urrutia
República 217, 3° piso. Facultad de Enfermería. Santiago, Chile.
Código postal: 8370136.
maria.urrutia@unab.cl

The significance of menopause for Chilean women attending primary health care centers

Background: Menopause connects a biological event with social representations related to aging. **Aim:** To assess the meaning of menopause in a group of Chilean women attending primary health care. **Material and Methods:** Secondary analysis of a descriptive qualitative study of in-depth interviews to explore the meaning of menopause in fifteen women aged 55 to 71 years who experienced menopause between 2 and 29 years before. Data were collected using the method proposed by the Grounded Theory. Guba's criteria of scientific rigor were used. **Results:** Relational analysis shows that menopause divides the life cycle of women into two stages related with the possibility of having children, which is heavily influenced by the cultural significance of menopause. **Conclusions:** Women perceive that menopause is a natural stage and that it is the end of a period focused on tasks related to reproduction and motherhood. However, that "normality" includes a suffering process, loaded with negative cultural beliefs about menopause passed down for generations.

(Rev Med Chile 2022; 150: 62-69)

Key words: Aging; Life Change Events; Menopause.

La menopausia se define como el cese definitivo de la menstruación y ocurre en promedio a los 51 años¹. En Chile el 2017^{1,2} 51% de la población era mujer y de ellas 30% tenía 50 años o más, cifra que debería crecer dado el aumento de la esperanza de vida al nacer en Chile y el mundo. La menopausia es un periodo en el que se pueden presentar una amplia variedad de síntomas vinculados a cambios hormonales³. Sin embargo, este evento fisiológico y esperable en la trayectoria vital femenina es relacionado con significados culturales vinculados al envejecimiento. Por tanto, la percepción que tienen las mujeres sobre este hecho se ve fuertemente influenciada por la cultura, y la forma en que transitan por la experiencia de-

pende sustancialmente del significado que ellas y su entorno le den al cese de la función ovárica^{4,5}.

En Chile existe escasa información respecto del tema por lo que el objetivo de este artículo es describir el significado del periodo de transición a la menopausia para mujeres chilenas que acuden a la atención primaria de salud.

Metodología

Análisis secundario de datos de un estudio cualitativo descriptivo sobre quince entrevistas en profundidad a partir de preguntas directrices (Tabla 1), audio grabadas a mujeres que se aten-

Tabla 1. Preguntas directrices

Pregunta inicial	¿Cuál es el significado de la menopausia?
Preguntas para profundizar el tema	1. ¿De qué manera afrontó esta etapa? 2. ¿Cuáles fueron sus necesidades de apoyo/ayuda durante este período? 3. ¿Cuáles fueron los aspectos positivos de este período? 4. ¿Cuáles fueron los aspectos negativos de este período?

dían en centros de salud primarios de la región metropolitana y que participaron en el Proyecto Climaterio y menopausia en nuestra cultura: una mirada desde la transición al envejecimiento⁶ dirigido por el mismo equipo de investigación.

El análisis secundario es una estrategia para indagar la realidad de forma diferente a la utilizada inicialmente por los investigadores, con el fin de mejorar su comprensión⁷.

Criterios de inclusión: mujeres en menopausia por un tiempo ≥ 24 meses, excluyéndose a mujeres con menopausia quirúrgica y/o precoz. El criterio para finalizar las entrevistas fue la saturación de los datos. Las entrevistas fueron transcritas *verbatim*. El estudio y Consentimiento Informado fueron aprobados por el Comité Ético-Científico de la Pontificia Universidad Católica de Chile y el Comité de Ética del Servicio Metropolitano Suroriente. Todas las participantes firmaron el Consentimiento Informado.

El análisis de los datos se realizó utilizando el método propuesto por la *Grounded Theory*. A través de codificación abierta se crearon categorías relacionadas con la esencia del fenómeno estudiado. Cada categoría cumplió con el criterio de ser exhaustiva y mutuamente excluyente. Los códigos obtenidos se reagruparon sobre categorías más amplias para articular los aspectos esenciales del fenómeno estudiado (codificación axial). Para el análisis relacional, se realizó una codificación selectiva integrando las categorías principales dentro de un esquema teórico más amplio que permitió formular un modelo explicativo⁸. Para cautelar el rigor metodológico se utilizaron los criterios de Guba⁹.

Resultados

Los datos corresponden a quince mujeres, cuyo rango de edad fue de 55 a 71 años. De ellas, dos eran solteras, nueve casadas, dos divorciadas y dos

viudas. Del total, cinco mujeres no tenían pareja al momento de la entrevista y dos no habían tenido hijos. En el grupo de mujeres con pareja, el tiempo medio de convivencia fue superior a los 34 años. La edad de la menopausia osciló entre 47 y 58 años y el tiempo que llevaban viviendo en menopausia entre 2 y 29 años.

Todas las participantes reconocieron la presencia de síntomas físicos y/o emocionales durante el periodo de transición a la menopausia, con énfasis en los cambios físicos. Entre los síntomas que la mayoría de las mujeres informaron se encontró disminución del deseo sexual, sequedad vaginal, bochornos, dolor de cabeza, irritabilidad y sensación de debilidad. En todos los casos, la aparición de síntomas apareció como requisito para que la mujer se considerara en etapa de climaterio/menopausia (Tabla 2a). Además, las participantes connotaron de forma negativa la presencia de estos síntomas, dado que, en todos los casos, se relacionaron con sensaciones incómodas y desagradables para ellas (Tabla 2a).

Del análisis relacional se desprende que la menopausia vincula un proceso biológico con el tránsito que divide el ciclo vital de la mujer en dos etapas, la primera relacionada a la reproducción y la segunda a la imposibilidad de procrear. El tránsito entre una etapa y otra está marcado por significados culturalmente atribuidos a la menopausia y, en consecuencia, a la mujer que vive esta etapa (Figura 1). Las participantes reconocieron que la mayoría de estos significados son transmitidos como historias que se cuentan entre mujeres con frases como “He escuchado...”, “La gente dice...” sin identificar la fuente exacta de información, pero que se referían principalmente a los aspectos negativos de la menopausia, incluida la aparición de diferentes enfermedades. Este tipo de historias lleva a las mujeres a vivir este periodo como una experiencia privada, que no pueden compartir con otras personas, lo que las hace sentirse alejadas de quienes la rodean (Tabla 2b).

Tabla 2. Significados de la menopausia

a. Menopausia y síntomas	<i>Entrevista 1:</i> "Claro, por eso yo le decía a mi hermana, ¿cómo es que a mí no me pasó nada? No me duele la cabeza, no siento bochornos, que tú sentís. No sentí nada. Me decía a lo mejor todavía no te llega, pero cómo no me va a llegar le decía yo. Si ya hace hartos meses que no tengo regla, pero yo encuentro que para mí fue positiva la menopausia". <i>Entrevista 5:</i> "Eh... Empecé yo con síntomas extraños en mi cuerpo, entonces fui al médico, ... entonces ahí el médico me dice ...dolores de cabeza y varias cosas, síntomas que uno siente en la menopausia..." <i>Entrevista 6:</i> "hay mucha gente que no dice (haciendo referencia a la menopausia), porque dicen que uno queda seca. Que vienen todas las enfermedades...Que ya no puede tener relaciones que ya no puede tener nada". <i>Entrevista 12:</i> "Me venía dolor de cabeza, pero mi mamá me decía que era, era de la menopausia"
b. Menopausia como experiencia solitaria	<i>Entrevista 5:</i> "... yo tengo dos hermanas y mi mamá pero, yo con ella tampoco tocábamos este tema ...tampoco tuve una amiga que fuera confidencial no,... yo lo viví muy sola, sola, sola, sola...eh, tengo claro que es un proceso normal de la vida, pero lo he vivido bien sola, sola, sola, porque obviamente a los hijos... a nadie uno le puede comentar estas cosas, pero sí me vino un bajón fuerte" <i>Entrevista 11:</i> "Con, los doctores no más. (lo conversaba) No, eh, siempre he sido más, más para mí. Sí... mis cosas son mis cosas..."
c. Menopausia y sexualidad	<i>Entrevista 4:</i> "por lo mismo, porque uno... Está en la etapa de decir, si tengo algo...puedo quedar embarazada, no, ahora ya terminó eso (titubeando). Estoy empezando otra etapa, otra vida, ya los hijos ya están grandes. Eh, eh, como que uno puede ser más libre, una cosa así...en el sentido de, al tener algo, no tener el riesgo de quedar embarazada". <i>Entrevista 15:</i> "La confianza de que no iba a tener más hijos ... dije que soy libre ... no voy a tener más hijos ..." <i>Entrevista 3:</i> "Sí, fue buena la mía, como le digo el problema fue con mi pareja, con mi marido, ahí ya, porque me decía cómo te vas a volver un mueble, ¿cómo no vas a sentir nada, es que ya no me querí? que a lo mejor ya me dejaste de amar, claro, tantos años, que ya se volvió acostumbamiento, me decía, por eso no querí nada conmigo!" <i>Entrevista 4:</i> "Es bien complicado eso, porque el hombre es muy machista. Muchos hombres cuando se llega la menopausia dicen soy vieja ya no me serví como mujer. Yo lo he escuchado. Entonces como le digo, el hombre es muy machista y no tiene un estudio claro de lo que es la menopausia" <i>Entrevista 5:</i> "Lo que yo tengo conocimiento es que... casos de hombres que hacen sentir a la mujer así que ya es vieja y que los hombres buscan mujeres más jóvenes... por eso nosotras ocultamos..." <i>Entrevista 8:</i> Claro, porque, bueno yo he escuchado como que ya dejan de menstruar y como que ya... ay... como que no sirven, no po' ...como pareja".
d. Menopausia y proceso "normal"	<i>Entrevista 6:</i> "... porque se ponen peleadoras, peleadoras y mañosa, y eso uno lo relaciona con eso, con la menopausia, con que esta vieja ... es lo más normal del mundo, hay que vivirlo, pero hay que saber vivirlo con tranquilidad" <i>Entrevista 5:</i> "Cuando comencé a cortar la regla, como a los 50 - 52 años más o menos, me vino un bajón fuerte porque mmmm...el envejecimiento.... me vino un bajón físico y psicológico y, y empecé a través de los años... ahora ya tengo 60, a que se te cae la guatita, se te caen las pechugas, y yo soy bien coqueta y yo bien como usted me ve soy así, bien jovial, entonces más todavía me ha afectado, pero si yo mmmm...estoy consciente que es un proceso natural..." <i>Entrevista 12:</i> "Esos bochornos que le vienen a uno que... de repente desesperan, porque son muchos pero hay momento en que uno, se... por ejemplo yo, hay, habían momento en que yo lo pasaba mal, pero después pensaba, como mi mamá me decía hija no se preocupe, que esto va a pasar y se va a pasar luego, y así fue po', de hecho yo le creía todo a mi mamá.... lo de la menopausia para mí fue una etapa que... que tuve que vivirla, pero...normal, para mí fue normal".
e. Menopausia y envejecimiento	<i>Entrevista 5:</i> "viene la otra parte el envejecimiento, que uno ya no es que uno va así, va hacia abajo, entonces eso me ha afectado, pero ya lo he ido asumiendo, pero eso sí me afectó, hartó". <i>Entrevista 14:</i> "Me dio bajón, que me dio pena el no tenerla, que me dio rabia en que ya se acababa el ciclo de la mujer hembra, y comenzar el ciclo de la vieja, que iba a sobrevivir no más po'".

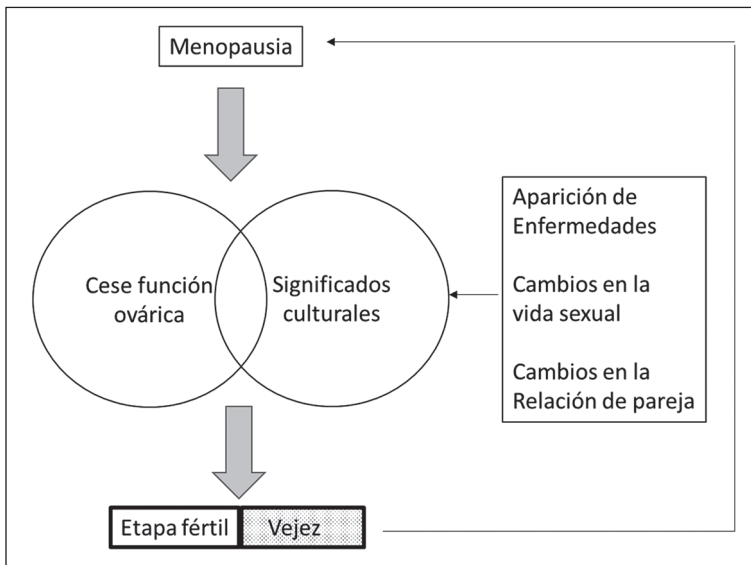


Figura 1. Modelo explicativo (corresponde a creación de las autoras).

Otro aspecto importante se relacionaba con los efectos de la menopausia sobre la sexualidad y la pareja, enfatizando en la forma en que los hombres las veían como “mujeres menopáusicas”. Según las participantes, muchos hombres les dicen a sus parejas “eres mayor y no me eres útil como mujer”. Esta situación requiere de particular atención porque las participantes reconocían que una de las ventajas de la menopausia es que no corren riesgo de embarazarse y por lo tanto, pueden vivir de forma más libre y plena su sexualidad (Tabla 2c).

Un resultado que llama la atención es que pese a la carga atribuida y el aislamiento que viven las mujeres durante la transición a la menopausia, las participantes declaran que este periodo debe vivirse con “normalidad” (Tabla 2d). Adicionalmente, y relacionado con los síntomas propios de la etapa, las mujeres vuelven a describir que sienten que la menopausia es una etapa normal y natural, pero a la vez la consideran como un proceso doloroso y de sufrimiento (Tabla 2d). Así, aparece una fuerte contradicción en los relatos, que considera “normal” la vivencia de un severo displacer físico, emocional y social que podría explicarse a partir de la idea que la menopausia es una señal de envejecimiento, de transformarse en lo que llamaron “la etapa de anciana”, estableciendo una relación negativa entre ambas y asociándola al inicio de las enfermedades y los cambios corporales relacionados con el periodo de envejecimiento (Tabla 2e).

Discusión

Este estudio describe el significado de la menopausia para un grupo de mujeres chilenas. Los resultados podrían ser de gran utilidad para profesionales de la salud que trabajan en la atención clínica de mujeres. El climaterio proviene del griego “klimakter”, que significa peldaño. Si se usa como analogía, podría entenderse como el paso de una etapa a otra en el ciclo vital de la mujer. El ciclo vital es un concepto ordenador, que intenta explicar la evolución secuencial de los hechos por los que atraviesan las mujeres desde el nacimiento y hasta la muerte. Sin embargo, se refiere a la comprensión lineal del desarrollo del proceso, en contraste con la actual visión que ofrece el enfoque de curso de vida, que asume el desarrollo como un proceso vital que se construye a lo largo de la vida y entrelazado a la de otros y al contexto¹⁰.

Tradicionalmente, se hace referencia a la menopausia como una época en la vida de la mujer en la que puede vivir con menos tensión su sexualidad debido a que no tendrá el riesgo del embarazo, e históricamente se la ha vinculado con una etapa en que disminuye la atención a los hijos, que siendo adultos no requieren de la supervisión y el cuidado materno. Sin embargo, esta descripción pierde fuerza al analizar las cifras acerca del retraso de la maternidad constatándose que muchas mujeres en etapa de climaterio y menopausia están aún en

etapa de crianza. Situación similar ocurre con el trabajo y la necesidad de mantenerse laboralmente activa hasta edades avanzadas no solo por voluntad sino también por necesidad dado el aumento de la esperanza de vida de las mujeres y las malas condiciones económicas que implican la jubilación.

Algunos autores proponen describir el ciclo femenino como “premenopausia” y “post menopausia”, en la que la menopausia es solo un evento relacionado con la ocurrencia de la última menstruación y no necesariamente una condición asociada al inicio de la vejez, como plantean las participantes del estudio¹¹. Sin embargo, el análisis de las entrevistas muestra que las mujeres definen la vida a partir de dos etapas: la fértil y la no fértil, siendo la capacidad de engendrar el foco principal que orienta y da sentido a la existencia. La etapa no fértil es sinónimo de ancianidad tal como se describe en la literatura médica del XVI, dando cuenta de lo arraigado culturalmente que esta ese significado en la cultura occidental. Es curioso observar como en las sociedades occidentales los prejuicios¹² vinculados al envejecimiento hacen una clara distinción de género y no es lo mismo envejecer siendo hombre que siendo mujer¹³.

Dado que la edad fértil de una mujer representa menos del 50% de su vida, y que desde la menopausia en promedio transcurren 30 años o más hasta la muerte, la asociación entre menopausia y vejez excede de la visión puramente biomédica para ampliarse hacia una mirada antropológica, con una carga de significados culturalmente atribuidos que se mantienen con fuerza en el ideario colectivo de la sociedad y de las mujeres en particular⁵. Las participantes del estudio informaron que la fuente primaria de información sobre la menopausia son las historias que les cuentan sobre ella, lo que también ha sido reportado como resultado de otras investigaciones. Es importante destacar el peso que tienen estas historias para las mujeres pese al daño que les causan, lo que refuerza aún más los significados negativos asociados a esta etapa¹⁴⁻¹⁶, y perpetúa el desconocimiento sobre el tema ya que es esta misma falta de información la que hace que las mujeres escuchen las historias que les transmiten los demás.

La forma en que la mujer transita a un periodo sin menstruación dependerá en gran parte del significado personal que le otorgue al cese de su fertilidad¹⁷ y que resolverá de acuerdo con su historia personal, el contexto socio cultural en el

que se desenvuelva, los hechos que preceden a la menopausia, el momento de la vida en que ocurre, la forma en que su trayectoria vital está entrelazada con la de otros significativos y la forma en que el entorno social la contenga¹⁰. En ese sentido es importante relevar los resultados de este estudio que muestran que la mujer muchas veces sintiéndose física y anímicamente mal, vive este periodo en soledad y aislamiento, lo que le impide buscar ayuda frente al temor de constatar que su fertilidad ha llegado a su fin. Esta situación es similar a lo que les ocurre a otras mujeres hispanas, que normalizan la experiencia y tratan de adaptarse a los cambios experimentados durante la menopausia mientras guardan silencio sobre sus síntomas¹⁸. Este enfoque se centra en el daño que genera este periodo de tiempo como si se tratara de una “enfermedad” y no de una etapa normal del ciclo de vida, situación que también ha sido reportada por otros autores¹⁹⁻²². Enfrentar la menopausia en silencio y sola tiene tremendas implicaciones en el campo de la salud, porque los profesionales de la salud están completamente desconectados del proceso que viven las mujeres¹⁸. En este grupo de mujeres chilenas, la experiencia fue vivida en silencio, aisladas y sin compartir lo que vivían. Al igual que en otros estudios, distante incluso de su familia más cercana^{12,17,18}, considerándola una experiencia demasiado personal para compartirla²³. Si bien no expresan las razones del silencio y la lejanía, en un estudio realizado en mujeres negras se reveló que no querían estar expuestas a comentarios negativos²⁴.

Curiosamente, la significación de la menopausia en otras culturas ha sido sinónimo de avance y la transición es parte del proceso de convertirse en mujeres sabias con una asociación positiva porque se cambia el rol, se tiene más tiempo, se gana el respeto de la sociedad^{16,17,23,25,26,27}.

Si bien el cese de la función ovárica no es una enfermedad, en el ámbito psicológico la sociedad sitúa a la mujer en un lugar destinado a la vejez, “ancianidad” es el término que utilizan las participantes, en una cultura que no releva el valor de esta condición sino muy por el contrario y, se produce una contradicción entre la percepción y experiencia de la mujer respecto de su menopausia, los síntomas que vive, el lugar que ocupa su cuerpo en este proceso, y el lugar que la sociedad le invita a ocupar o más bien a dejar de ocupar, dada su condición fisiológica y su relación tanto

con el envejecimiento como a la pérdida de la capacidad reproductiva¹¹, lo que en muchos casos puede provocar algún grado de ruptura en su identidad y bienestar psicológico^{28,29}, sobre todo si se considera que todas las participantes se refirieron solo a los aspectos negativos del envejecimiento, haciendo una excepción respecto de la posibilidad de vivir su sexualidad de forma más plena y libre, sin embargo, este aspecto puede entrar en conflicto con concepciones culturales que vinculan simbólicamente la menopausia a un estereotipo de género asociado con la pérdida de sexualidad³⁰.

En general, la percepción de las mujeres participantes es contradictoria respecto de la literatura que da cuenta de los aspectos positivos que las mujeres identifican de esta etapa postmenopáusica como libertad, madurez, mayor sabiduría, posibilidad de desarrollo personal, mayor tiempo para sí mismas^{19,25,27,29,31,32}.

Surge como imperiosa la necesidad de un trabajo activo en promoción de salud para este grupo de mujeres que constituyen la mayor parte de la población mayor de 50 años cuyo foco debe ser alcanzar el mayor grado de salud posible. Se deben construir estrategias de educación para las mujeres y para la población general de forma de ir deconstruyendo paradigmas antiguos para entender y significar la menopausia, situación que ha sido corroborada por otros investigadores^{17,23-25}.

Conclusión

Los profesionales de la salud deben hacer eco del llamado de la OMS para que la atención esté focalizada en la persona y sus necesidades, y por lo tanto sea respetuosa, empática, competente, eficiente y sensible a sus necesidades, valores y preferencias, proveyéndole la información requerida para que puedan participar en decisiones relativas a su cuidado³³. Estas características se han vinculado con efectos significativos en la satisfacción usuaria, resultados clínicos de salud a mediano y largo plazo y una mejor organización y coordinación de los servicios que otorgan los prestadores de salud³⁴⁻³⁶. Esto les permitiría tomar decisiones informadas y reducir las creencias erróneas, que generalmente se asocian con síntomas físicos y emocionales más exacerbados. Alejar el paradigma de la menopausia de la asociación negativa con el envejecimiento ayudaría a dejar espacio para ayu-

dar a construir formas más saludables y posibles para transitar por el ciclo vital.

Limitaciones

Las participantes fueron usuarias de centros de APS del sistema público de salud de la región metropolitana de Santiago de Chile que comparten elementos con otros estudios, pero que no necesariamente son transferibles a otras realidades. En ese sentido se recomienda ahondar en el conocimiento de este tema con mujeres que pertenezcan a sistemas de salud privados.

La otra limitación es el tiempo transcurrido entre la menopausia y la entrevista, que puede influir en que algunos aspectos de la vivencia hayan sido olvidados.

Referencias

1. Martorell M, Ramírez-Alarcón K, Labraña AM, Barrientos D, Opazo M, Martínez-Sanguinetti MA, et al. Menopausia y factores de riesgo cardiovascular en mujeres chilenas. *Rev Med Chile* 2020; 148 (2): 178-86. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000200178&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872020000200178>. [consultado el 2 de diciembre de 2020].
2. Instituto Nacional de Estadísticas. Estimaciones y proyecciones de la población de CHILE 1992-2050. INE 2018 [citado el 9 marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.censo2017.cl/descargas/proyecciones/metodologia-estimaciones-y-proyecciones-de-poblacion-chile-1992-2050.pdf>
3. Ministerio de Salud. Orientaciones técnicas para la atención integral de la mujer en edad de climaterio en el nivel primario de la red de salud (APS) 2013. Disponible en: <https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/OTCLIMATERIOinteriorValenteindd04022014.pdf> [consultado el 10 diciembre de 2020].
4. Fitte AL. El ciclo de vida femenino en el saber biomédico: construyendo corporalidades para las mujeres de mediana edad. *Revista Latinoamericana de Estudios sobre Cuerpos, Emociones y Sociedad* 2011; 3 (7): 1852-9. Disponible en <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273221545006> [consultado el 2 de marzo de 2021].
5. Larrosa Domínguez M, Tejada Musté R, Martorell Poveda MA. Influencia de la cultura en la menopausia:

- revisión de literatura. *Cultura de los Cuidados* (Edición digital) 2020; 24 (56). Disponible en <http://dx.doi.org/10.14198/cuid.2020.56.15> [consultado el 15 de febrero de 2021].
6. Urrutia MT, Araya A, Dois A, Carrasco P. Climaterio y menopausia en nuestra cultura: Una mirada desde la transición al envejecimiento. En: María Camila Quinteros y Macarena Rojas, editoras. *Concurso de Investigación Adulto Mayor y Envejecimiento*. Santiago de Chile: Pontificia universidad católica de Chile, Vicerrectoría de Comunicaciones y Programa del Adulto Mayor 2016; 30-46.
 7. Scribano A, De Sena A. Las segundas partes sí pueden ser mejores: Algunas Reflexiones sobre el uso de datos secundarios en la investigación cualitativa. *Sociologías* 2009; 11 (22): 100-18. Disponible en https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1517-45222009000200006&script=sci_abstract&tlng=es. [consultado el 15 de febrero de 2021].
 8. Dantas CC, Leite JL, Lima SBS, Stipp MAC. Teoría fundamentada en los datos - aspectos conceptuales y operacionales: metodología posible de ser aplicada en la investigación en enfermería. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2009; 17 (4): 573-9. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692009000400021&lng=pt [consultado el 15 de febrero de 2021].
 9. Varela M, Vives T. Autenticidad y calidad en la investigación educativa cualitativa: multivocalidad. *Inv Ed Med*. 2016; 5 (19): 191-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2007505716300072> [consultado el 15 de febrero de 2021].
 10. Blanco M. El enfoque del curso de vida: orígenes y desarrollo. *RELAP* 2011; 5 (8): 5-31. Disponible en <https://revistarelap.org/index.php/relap/article/view/142>. [consultado el 5 de marzo de 2021].
 11. Capote MI, Segredo A, Gómez O. Climaterio y menopausia *Rev. Cubana Med Gen Integr*. 2011; 27 (4). Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000400013 [consultado el 23 de febrero de 2021].
 12. Mackey S, Teo SS, Dramusic V, Lee HK, Boughton M. Knowledge, attitudes, and practices associated with menopause: a multi-ethnic, qualitative study in Singapore. *Health Care Women Int*. 2014; 35 (5): 512-28. doi: 10.1080/07399332.2013.801482. PubMed PMID: 23862640. [consultado el 3 de marzo de 2021].
 13. Botello A, Casado R. Estereotipos de género con respecto a las etapas reproductivas de las mujeres y sus implicaciones en la salud. *Matronas Prof*. 2016; 17 (4): 130-36. Disponible en <https://www.federacion-matronas.org/revista/wp-content/uploads/2018/01/original-estereotipos-de-genero.pdf> [consultado el 23 de febrero de 2021].
 14. Doubova SV, Infante-Castaneda C, Martinez-Vega I, Perez-Cuevas R. Toward healthy aging through empowering self-care during the climacteric stage. *Climacteric*. 2012; 15 (6): 563-72. doi: 10.3109/13697137.2011.635824. PubMed PMID: 22206414. [consultado el 23 de febrero de 2021].
 15. Odiari EA, Chambers AN. Perceptions, attitudes, and self-management of natural menopausal symptoms in Ghanaian women. *Health Care Women Int*. 2012; 33 (6): 560-74. doi: 10.1080/07399332.2012.655393. PubMed PMID: 22577742. [consultado el 23 de febrero de 2021].
 16. Prior R, Pina F. El logro de la Madurez Femenina: la experiencia del climaterio en un grupo de mujeres. *Enferm. Glob*. 2011; 10 (3). Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412011000300022&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1695-61412011000300022>. [consultado el 23 de febrero de 2021].
 17. Jurgenson JR, Jones EK, Haynes E, Green C, Thompson SC. Exploring Australian Aboriginal women's experiences of menopause: a descriptive study. *BMC Womens Health*. 2014; 14 (1): 47. doi: 10.1186/1472-6874-14-47. PubMed PMID: 24646300; PubMed Central PMCID: PMC3994473 [consultado el 22 de febrero de 2021].
 18. Im EO, Lim HJ, Lee SH, Dormire S, Chee W, Kresta K. Menopausal symptom experience of Hispanic midlife women in the United States. *Health Care Women Int*. 2009; 30 (10): 919-34. doi: 10.1080/07399330902887582. PubMed PMID: 19742365; PubMed Central PMCID: PMC2782818. [consultado el 21 de febrero de 2021].
 19. Lindh-Astrand L, Hoffmann M, Hammar M, Kjellgren KI. Women's conception of the menopausal transition-a qualitative study. *J Clin Nurs*. 2007; 16 (3): 509-17. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01547. x. PubMed PMID: 17335527. [consultado el 23 de febrero de 2021].
 20. Pelcastre-Villafuerte B, Garrido-Latorre F, de Leon-Reyes V. Menopausia: representaciones sociales y prácticas. *Salud Pública Mex*. 2001; 43 (5): 408-14. Disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342001000500004 [consultado el 23 de febrero de 2021].
 21. Ballard KD, Elston MA, Gabe J. Private and Public Ageing in the UK. *Current Sociology*. 2009; 57 (2): 269-90. doi: 10.1177/0011392108099166. [consultado el 18 de enero de 2021].

22. de Oliveira I, Hecker M, Kohlrausch S. Knowledge, perceptions, and assistance to women's health in the climateric. *Rev Bras Enferm.* 2007; 60 (3): 299-306. doi: 10.1590 / s0034-71672007000300010. [consultado el 18 de enero de 2021].
23. Mahadeen AI, Halabi JO, Callister LC. Menopause: a qualitative study of Jordanian women's perceptions. *Int Nurs Rev.* 2008; 55 (4): 427-33. Epub 2009/01/17. doi: 10.1111/j.1466-7657.2008.00662. x. PubMed PMID: 19146554 [consultado el 18 de enero de 2021].
24. Im EO, Lee SH, Chee W. Black women in menopausal transition. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2010; 39 (4): 435-43. doi: 10.1111/j.1552-6909.2010.01148. x. PubMed PMID: 20629930. [consultado el 18 de enero de 2021].
25. Im EO, Lee B, Chee W, Dormire S, Brown A. A national multiethnic online forum study on menopausal symptom experience. *Nurs Res.* 2010; 59 (1): 26-33. Epub 2009/12/17. doi: 10.1097/NNR.0b013e3181c3bd69. PubMed PMID: 20010042; PubMed Central PMCID: PMCPMC2882158[consultado el 19 de enero de 2021].
26. Chirawatkul S, Patanasri K, Koochaiyasit C. Perceptions about menopause and health practises among women in northeast Thailand. *Nurs Health Sci.* 2002; 4 (3): 113-21. Epub 2002/08/03. PubMed PMID: 12153409 [consultado el 20 de enero de 2021].
27. Hvas L. Menopausal women's positive experience of growing older. *Maturitas.* 2006; 54 (3): 245-51. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.11.006. PubMed PMID: 16413977. [consultado el 20 de enero de 2021].
28. Dasgupta D, Ray S. Attitude toward menopause and aging: a study on postmenopausal women of West Bengal. *J Women Aging.* 2013; 25 (1): 66-79. doi: 10.1080/08952841.2012.720203. PubMed PMID: 23199313. [consultado el 20 de enero de 2021].
29. Gómez A, Ramos M, Díaz L, Hernández S, García L, Carrión C. Representaciones socioculturales sobre la menopausia. Vivencias del proceso en mujeres residentes en Albacete (España). *Index Enferm.* 2008; 17 (3): 159-63. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962008000300002&lng=es&nrm=iso. ISSN 1699-5988. [consultado el 8 de febrero de 2021].
30. García EM. Las(s) menopausia(s). Simbologías y sintomatologías culturales. *Femeris* 2017; 2 (2): 223-31. Disponible en <https://e-revistas.uc3m.es/index.php/FEMERIS/article/view/3768>. [consultado el 8 de febrero de 2021].
31. Saidu R, Akande T, Saka M, Jimoh A, Olatinwo A. Behavioral pattern of menopausal Nigeria women. *Annals of Tropical Medicine and Public Health.* 2012; 5 (2): 74. doi: 10.4103/1755-6783.95953. [consultado el 8 de febrero de 2021].
32. Rubinstein HR, Foster JL. 'I don't know whether it is to do with age or to do with hormones and whether it is do with a stage in your life': making sense of menopause and the body. *J Health Psychol.* 2013; 18 (2): 292-307. doi: 10.1177/1359105312454040. PubMed PMID: 22904151. [consultado el 8 de febrero de 2021].
33. Dois A, Contreras A, Bravo P, Mora I, Soto G, Solís C. Principios orientadores del Modelo Integral de Salud Familiar y Comunitario desde la perspectiva de los usuarios. *Rev Med Chile* 2016; 144 (5): 585-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000500005> [consultado el 8 de febrero de 2021].
34. Dois A, Contreras A, Bravo P. Características y atributos de la Atención Centrada en el Usuario: perspectiva de usuarios y profesionales de la salud. *Aten. Primaria.* 2017; 49 (1): 58-60. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-caracteristicas-atributos-atencion-centrada-el-S0212656716301743> [consultado el 8 de febrero de 2021].
35. Fredericks S, Lapum J, Hui G. Examining the effect of patient-centred care on outcomes. *Br J Nurs.* 2015; 24 (7): 394-400. Disponible en: https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/bjon.2015.24.7.394?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed [consultado el 8 de febrero de 2021].
36. Clarke S, Ells C, Thombs B, Clarke D. Defining elements of patient-centered care for therapeutic relationships: a literature review of common themes. *EJPCH.* 2017; 5 (3): 362-72. Disponible en: <http://ubplj.org/index.php/ejpch/article/view/1337/pdf> [consultado el 8 de febrero de 2021].

¹Facultad de Economía y Negocios, Universidad de Talca. Talca, Chile.

²Departamento Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera. Temuco, Chile.

^aRepresentante Facultades de Economía y Administración en Consejo Consultivo del Plan GES.

^bRepresentante Facultades de Medicina en Consejo Consultivo del Plan GES.
^cPh.D.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 22 de mayo de 2021, aceptado el 27 de septiembre de 2021.

Correspondencia a:
Margot Acuña San Martín
Departamento Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Chile.
mar.acusm@gmail.com

Determinantes sociales que influyen en el acceso en Chile al Plan GES, según CASEN 2017

SANDRA ALVEAR VEGA^{1,a,c}, MARGOT ACUÑA SAN MARTÍN^{2,b}

Social determinants of access to the explicit guarantees health program implemented in Chile

Background: In Chile, an eventual implementation of a plan with universal health coverage is a challenge. The already implemented explicit health guarantees plan (GES) could be a benchmark. For this reason, it is important to obtain information about the results of its implementation. **Aim:** To identify the social determinants of health that influence the access to GES. **Material and Methods:** The National Socioeconomic Characterization Survey performed in 2017 was used as a data source. The beneficiaries of 20 diseases covered by GES and inquired in the survey were considered for the present study. **Results:** People with the higher probability of access to GES plan belong to the lowest income quintiles, are nationals, live in the central-southern metropolitan Santiago, have lower education, have a public health insurance program (FONASA) and are aged mostly over 60 years. The diseases with the highest probability of access to the program are primary arterial hypertension, type 1 and type 2 diabetes mellitus, acute myocardial infarction, moderate and severe bronchial asthma, breast cancer, colon cancer, and bipolar disorder. **Conclusions:** The access probability to the GES program is in line with the epidemiological profile of the Chilean population, and with a greater social vulnerability.

(Rev Med Chile 2022; 150: 70-77)

Key words: Health Services Accessibility; Social Determinants of Health; Universal Health Insurance.

En las últimas décadas se han formulado importantes políticas e iniciativas estratégicas de fortalecimiento de los sistemas de salud a nivel nacional, regional y mundial, con la participación y apoyo de la OPS y OMS.

Existe un creciente consenso mundial sobre la necesidad de lograr una cobertura sanitaria universal y un acceso equitativo a los servicios de salud. La cobertura sanitaria universal hace hincapié en la importancia de garantizar un acceso equitativo y proporcionar protección financiera y amplios beneficios a la población¹.

En Chile, a partir de 1980 se garantizó el de-

recho a la protección de la salud y se estableció el deber del Estado de garantizar el acceso libre e igualitario a las acciones de salud según lo prescrito por la ley, mediante el cual los ciudadanos pueden elegir el sistema de salud privado o público. Las reformas neoliberales de salud crearon un sistema de salud dual con profundas brechas en financiamiento y beneficios entre el sistema público de seguro social (Fondo Nacional de Salud FONASA) y las aseguradoras privadas (Isapre)².

Para reducir las inequidades, la Ley 19.966 de Garantías en Salud de 2005 (Acceso Universal con Garantías Explícitas GES) introdujo derechos exi-

gibles a los servicios de salud para 40 enfermedades, con mecanismos administrativos y judiciales, que se incrementaron a 85 en 2019³.

Por ello, es importante investigar sobre los resultados de su ejecución para evaluar si podemos avanzar hacia una eventual implementación de un Plan con Cobertura Universal en Salud.

El acceso universal implica la ausencia de barreras de tipo geográfico, económico, sociocultural, de organización o de género y la cobertura de salud se entiende como la capacidad del sistema de salud para responder a las necesidades de la población, lo cual incluye la disponibilidad de infraestructura, recursos humanos, tecnologías de la salud (incluyendo medicamentos) y financiamiento⁴. Estos servicios deben ser de calidad y determinados según las necesidades de cada grupo. Además, se debe garantizar que el uso de dichos servicios no exponga a los usuarios a dificultades financieras⁵.

El acceso universal a la salud y la cobertura universal de salud requieren la definición e implementación de políticas y acciones con un enfoque multisectorial para abordar los determinantes sociales de la salud y fomentar el compromiso de toda la sociedad para promover la salud y el bienestar⁶.

En Chile, a nivel del Sistema de Salud, se requiere la alineación de los recursos humanos y financieros con el acceso y cobertura de salud universal y, de esta manera, resolver de manera efectiva y eficiente las necesidades de salud de las personas y sus comunidades⁷.

Así todas las personas reciban los servicios de salud que necesitan, de alta calidad y sin experimentar dificultades financieras⁸.

Los determinantes sociales de la salud son los factores no médicos que influyen en los resultados de salud. Son las condiciones en las que las personas nacen, crecen, trabajan, viven y envejecen, y el conjunto más amplio de fuerzas y sistemas que dan forma a las condiciones de la vida cotidiana. Estas fuerzas y sistemas incluyen políticas y sistemas económicos, agendas de desarrollo, normas sociales, políticas sociales y sistemas políticos. Es decir, tienen una influencia importante en las desigualdades en materia de salud⁹.

Los determinantes sociales son un antecedente que permite caracterizar el acceso a una política pública. En el caso del Plan GES se esperaría que dichas determinantes sociales favorezcan a

los grupos sociales con mayor vulnerabilidad y pobreza.

Es por ello, que en el presente trabajo se investiga los principales determinantes sociales que influyen en que una persona sea atendida con el Plan GES.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Se trabajó a partir de Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional (Casen, 2017)¹⁰, cuyos resultados están a disposición del público en la página del Ministerio de Desarrollo Social. Se usó el expansor regional, que extiende la proyección de la población a nivel nacional. Los datos se encuentran anonimizados en la encuesta Casen, por ello no fue necesario solicitar consentimiento informado¹¹.

Los datos de la variable dependiente se filtraron sobre la base de las respuestas de los jefes de hogar a las siguientes preguntas: ¿Durante los últimos 12 meses ha estado en tratamiento médico por:? (Pregunta S28); Este tratamiento médico ¿fue cubierto con el Plan GES? (Pregunta S29). Como criterio de inclusión se consideró a los beneficiarios de todas las patologías del GES, incluidas en la Casen, que corresponden a un total de 20 de las 85 patologías vigentes.

Las variables independientes fueron consideradas según la literatura previa, y tomando como referencia los siete módulos temáticos de la Casen 2017 (registro-residentes, educación, trabajo, ingresos, salud, identidades-redes-participación y vivienda-entorno). Todas las variables son dicotómicas, 1 si pertenece a la categoría y 0 cuando no pertenece (Tablas 1 y 2).

Análisis de los datos

Se incluyeron 36.148 personas en el estudio, usando el expansor regional que permite ampliar la muestra a la totalidad de habitantes del país, se llega a una muestra de 3.022.280 personas, que respondieron las preguntas S28 y S29 de la CASEN 2017. El análisis estadístico de los datos se realizó con el apoyo del Software Stata13. Se trabajó con un modelo de regresión probit¹², de respuesta dicotómica. Es decir, se aplicó un modelo de probabilidades para establecer la relación entre un conjunto de variables explicativas que determinan

Tabla 1. Descripción de Variables

Variable	Pregunta Casen	Con acceso a GES (%)	Sin acceso a GES (%)	Total Unidades
Sexo	Hombre	82,8%	17,2%	1.184.702
	Mujer	85,3%	14,7%	1.837.578
Edad	0 a < 18 años	79,5%	20,5%	164.431
	≥ 18 a < 34 años	70,9%	29,1%	170.161
	≥ 34 a < 60 años	81,8%	18,2%	1.022.469
	60 y más	87,7%	12,3%	1.665.219
Nacionalidad	Chilena	84,8%	15,2%	2.972.291
	Otra	56,5%	43,5%	49.989
Previsión de salud	Público	89,8%	10,2%	2.556.749
	Privado	54,6%	45,4%	465.531
Nivel Educacional	Básico-Media	88,9%	11,1%	2.493.962
	Técnico-Universitario	62,6%	37,4%	528.318
Autopercepción estado de salud	Buena	82,6%	17,4%	2.023.777
	Mala	87,9%	12,1%	998.503
Residencia	Urbano	82,8%	17,2%	2.599.956
	Rural	93,6%	6,4%	422.324
Zona Norte Grande	Habita zona 1	77,1%	22,9%	109.199
Zona Norte Chico	Habita zona 2	87,1%	12,9%	139.875
Zona Central	Habita zona 3	82,6%	17,4%	2.069.194
Zona Sur	Habita zona 4	90,5%	9,5%	668.565
Zona Austral	Habita zona 5	83%	17%	35.447
Quintil I	Pertenece quintil 1	93,6%	6,4%	664.323
Quintil II	Pertenece quintil 2	91,1%	8,9%	715.369
Quintil III	Pertenece quintil 3	87,6%	12,4%	653.232
Quintil IV	Pertenece quintil 4	79,8%	20,2%	560.993
Quintil V	Pertenece quintil 5	59,5%	40,5%	425.231
Total		84,3%	15,7%	3.022.280

Fuente: Elaboración propia a partir de la CASEN 2017.

el uso del plan GES. A partir del modelo probit se estimó el efecto marginal (probabilidades) de cada variable independiente sobre la variable dependiente “ser atendido con el plan GES”.

Bondad de ajuste del modelo

Para el modelo de predicción se identifican 3.022.280 observaciones, usando un modelo probit. Según la prueba estadística basada en c^2 el modelo probit es significativos con 95% de confianza, es decir, la relación entre los coeficientes del modelo y la probabilidad de que una persona sea atendida con el Plan GES es estadísticamente sig-

nificativa. Según el estadístico Count R2 el modelo probit acierta en 85,4%, estos valores corregidos según el estadístico Adj Count R2 incrementa la capacidad de acierto en 6,8%, con respecto a la que se tendría simplemente prediciendo la probabilidad de que una persona no sea atendida con el Plan GES (Tabla 3).

El modelo probit, presentan buena discriminación o capacidad predictiva, según la curva ROC, 0,7967. Según los estadístico coxanell y nagelkerke las variables independientes explican entre 15,3% y 26,4% la variable dependiente (Tabla 3).

Tabla 2. Patologías-GES

Variable	Con acceso a GES	Sin acceso a GES	Total
Hipertensión arterial primaria	1.258.199	205.601	1.463.800
Urgencia odontológica ambulatoria	24.825	26.924	51.749
Diabetes mellitus 1 y 2	673.486	87.665	761.151
Depresión	139.986	57.690	197.676
Infarto agudo al miocardio	43.532	6.612	50.144
Cataratas	22.320	7.807	30.127
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	53.956	10.804	64.760
Leucemia	5.996	2.420	8.416
Asma bronquial moderada o grave	168.396	34.749	203.145
Cáncer gástrico	9.186	2.157	11.343
Cáncer cérvico uterino	19.322	3.808	23.130
Cáncer de mama	31.333	5.305	36.638
Cáncer de testículo	5.543	1.033	6.576
Cáncer de próstata	19.428	3.067	22.495
Colecistectomía preventiva	4.547	931	5.478
Insuficiencia renal crónica terminal	24.356	3.056	27.412
Accidente cerebral isquémico	14.204	4.071	18.275
Cáncer colorrectal	4.114	1.221	5.335
Trastorno bipolar	12.752	2.466	15.218
Lupus	14.774	4.638	19.412
Total	2.550.255	472.025	3.022.280

Fuente: Elaboración propia a partir de la CASEN 2017.

Tabla 3. Estadísticos de bondad de ajuste

Número de observaciones	3.022.280
Iteraciones	(4) -1057867.5
LR chi2 (37)	503274.73
Prob > chi2	0.000
Count R2	0.854
Adj Count R2	0.068
Cox-Snell	0.153395
Nagelkerke	0.264653

Fuente: Elaboración propia a partir del análisis de los datos.

Resultados

Según Casen, 2017, 84% de las patologías atendidas fue cubierta con el Plan GES y 16% no fue cubierta.

Descripción de los datos

Del total de las personas cuyas patologías fueron cubierta con el Plan GES, 61% son mujeres y 39% son hombres. El 90% tiene más de 35 años de edad, de nacionalidad chilena y el 90% tiene sistema de salud público (Fonasa). El 94% asistió a un establecimiento educacional y 87% tiene nivel de enseñanza educacional básica y media. El 65%

tiene buena autopercepción de salud. El 84% tiene residencia urbana, y 90% habita en la zona centro sur de Chile. El 90% se ubica entre el quintil I y IV de ingresos y 50% pertenece a los quintiles más bajos de ingresos (I y II) (Tabla 1).

Las patologías con mayor cobertura del Plan GES son: hipertensión arterial primaria (49%), diabetes mellitus 1 y 2 (26%), asma bronquial moderada a grave (7%), depresión (5%) y cáncer de mama (1%) (Tabla 2).

Efectos marginales (probabilidades)

Los principales determinantes sociales que influyen en que una persona sea atendida con el Plan GES, se expresan según los efectos marginales (dy/dx), en términos de probabilidad (Tabla 4).

Los determinantes que tienen mayor impacto en que una persona sea atendida con el Plan GES son: previsión de salud (19,9%), nacionalidad (14,1%), nivel educacional (7,7%), quintil de ingresos I (10,8%).

Los determinantes que influyen en que una persona tenga menor probabilidad de ser atendida con el Plan GES son: Tramos de edad 0-18 años (7%), en relación con las personas mayores de 60 años, residencia rural (4,2%), zona norte grande (4,3%).

Las patologías que tienen mayor probabilidad de ser atendida con el Plan GES son: cáncer de mama (4,3%), diabetes mellitus 1 y 2 (2,3%) e infarto agudo al miocardio (1%). Las patologías que tienen menor probabilidad de ser atendida con el Plan GES son: urgencia odontológica ambulatoria (29,2%), cataratas (13,2%) y depresión (7,9%).

Discusión

Si la persona es de sexo femenino o de nacionalidad chilena aumenta la probabilidad de ser atendida con el Plan GES, respecto a una persona de sexo masculino o de nacionalidad extranjera (Tabla 4). Estos resultados están en línea con el último censo, año 2017, evidenciándose que del total de la población censada 51,1% son mujeres y 48,9% son hombre¹³. Con respecto a la población extranjera, el año 2014 el MINSAL creó un equipo asesor sectorial de salud de inmigrantes para disminuir las inequidades y promocionar la igualdad de acceso a FONASA A¹⁴.

Si la persona se ubica en el tramo de edad entre 0 y 59 años disminuye la probabilidad de ser

atendida con el Plan GES, respecto de una persona mayor de 60 años (Tabla 4). Se infiere que el acceso al Plan GES tiene un impacto positivo en las personas mayores, asumiendo el costo en salud, producto del aumento de las enfermedades crónicas en dicho grupo etario. En Chile, el número de muertes aumentó en 23,8%, entre los años 2009 y 2019, de ellas, 64,5% ocurrieron en personas de 70 años o más¹⁵⁻²³.

Si la persona tiene un nivel educacional básico o medio aumenta la probabilidad de ser atendida con el Plan GES respecto de una persona que tiene un nivel educacional superior. Paralelamente, si la persona tiene una buena autopercepción de salud, disminuye la probabilidad de ser atendida con el Plan GES, respecto de una persona que tiene una mala autopercepción de salud. También, si la persona pertenece a los tramos más bajos de ingresos (I al $\leq$ III) tiene mayor probabilidad de ser atendida con el Plan GES, respecto de una persona que pertenece al quintil más alto de ingresos (V). Finalmente, si la persona pertenece a un sistema de previsión de salud pública aumenta la probabilidad de ser atendida con el Plan GES (Tabla 4).

Existen estudios que muestran que el nivel socioeconómico y la autopercepción de la salud de los mayores están estrechamente asociados entre sí¹⁶⁻¹⁷. Los mayores que pertenecen a los quintiles de ingreso más bajos tienen más baja autopercepción de salud, con respecto al quinto quintil de ingresos más alto¹⁸. También, existen estudios que muestran que la desigualdad del ingreso está estrechamente relacionada con la desigualdad social. En Chile, mayores ingresos son consecuentes con mejores oportunidades de acceso a un sistema de educación y de salud de calidad¹⁹. También, existe evidencia que muestra que las personas con ingresos más bajos y mayores participan de FONASA²⁰.

Si la persona habita en una zona rural o en la zona del norte grande y chico del país tiene menor probabilidad de ser atendida con el Plan GES, respecto de una persona que habita en la zona central de Chile. Si la persona habita en la zona sur y austral de Chile, tiene mayor probabilidad de ser atendida con el Plan GES, respecto de una persona que habita en la zona central del país (Tabla 4). El acceso universal a los servicios de salud no puede estar limitado por barreras geográficas, entre otras⁷. Además, según la OPS 21% de la población se ve impedido de buscar atención debido a barreras geográficas⁶.

Tabla 4. Efecto marginal

Acceso Plan GES y = 0,8807	dy/dx	P-valor	Intervalo de confianza 95%	
			Cota inferior	Cota superior
Sexo	0,0017	0,000	0,0009	0,0025
Nacionalidad	0,1413	0,000	0,1374	0,1452
0 a < 18 años	-0,0703	0,000	-0,0730	-0,0677
≥ 18 a < 34 años	-0,0507	0,000	-0,0527	-0,0487
≥ 34 a < 60 años	-0,0214	0,000	-0,02233	-0,0205
Edad ≥ 60	-	-	-	-
Previsión de salud	0,1991	0,000	0,1976	0,2007
Autopercepción de salud	-0,082	0,000	-0,0090	-0,0073
Nivel educacional	0,0778	0,000	0,0765	0,0791
Residencia (Urbana -Rural)	-0,0423	0,000	-0,0434	-0,0412
Norte Grande	-0,0430	0,000	-0,0453	-0,0408
Norte Chico	-0,0209	0,000	-0,0229	-0,0189
Zona Central	-	-	-	-
Zona Sur	0,0318	0,000	0,0309	0,0327
Zona Austral	0,0164	0,000	0,0133	0,0195
Quintil I	0,1085	0,000	0,1076	0,1094
Quintil II	0,0945	0,000	0,0935	0,0954
Quintil III	0,0760	0,000	0,0751	0,0770
Quintil IV	0,04159	0,000	0,0405	0,0425
Quintil V	-	-	-	-
Urgencia odontológica ambulatoria	-0,2925	0,000	-0,2972	-0,2878
Diabetes mellitus 1 y 2	0,0235	0,000	0,225	0,0244
Depresión	-0,0795	0,000	-0,0814	-0,0775
Infarto agudo al miocardio	0,0106	0,000	0,0077	0,0135
Cataratas	-0,1325	0,000	-0,1378	-0,1273
Enfermedad pulmonar obstructiva c.	-0,0362	0,000	-0,0392	-0,0331
Leucemia	-0,0248	0,000	-0,0327	-0,0169
Asma bronquial moderada o grave	0,0015	0,094	-0,0002	0,0032
Cáncer gástrico	-0,0516	0,000	-0,0589	-0,0443
Cáncer cérvico uterino	-0,0308	0,000	-0,0357	-0,0259
Cáncer de mama	0,0431	0,000	0,0405	0,0457
Cáncer de testículo	-0,0200	0,000	-0,0285	-0,0115
Cáncer de próstata	-0,0066	0,006	-0,0019	0,0074
Colecistectomía preventiva	-0,0407	0,000	-0,0513	-0,0302
Insuficiencia renal crónica terminal	-0,0416	0,000	-0,0472	-0,0361
Accidente cerebral isquémico	-0,0243	0,000	-0,0338	-0,0147
Cáncer colorrectal	0,0364	0,000	0,0325	0,0404
Trastorno bipolar	0,0364	0,000	0,0325	0,0404
Lupus	-0,0649	0,000	-0,0705	-0,0594
Hipertensión arterial primaria	-	-	-	-

Fuente: Elaboración propia a partir del análisis de los datos.

Si la persona requiere atención por: Urgencia Odontológica Ambulatoria, Depresión, Cataratas, Enfermedad pulmonar obstructiva, Leucemia, Cáncer Gástrico, Cáncer cérvico uterino, Cáncer de testículo, Cáncer de Próstata, Colectomía preventiva, Insuficiencia renal crónica terminal, Accidente cerebral isquémico y Lupus, tiene menor probabilidad de ser atendida con el Plan GES, respecto de una persona que requiere atención por Hipertensión Arterial Primaria (Tabla 4).

Si la persona requiere atención por: diabetes mellitus 1 y 2, infarto agudo al miocardio, asma bronquial moderada o grave, cáncer de mama, cáncer colorrectal, trastorno bipolar, tiene mayor probabilidad de ser atendida con el Plan GES, respecto de una persona que requiere atención por hipertensión arterial primaria (Tabla 4).

A nivel nacional, al año 2019, las principales causas de muertes son: cáncer (28,8%), enfermedades cardiovasculares (26,6%) y diabetes y enfermedades renales (7,83%)¹⁵⁻²³, patologías que forman parte del Plan GES. También, estos resultados se condicen con los resultados de la última Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017 en la que se registra un aumento importante en la prevalencia de hipertensión (27,6%), obesidad (34,4%), diabetes (12,3%), síntomas depresivos (15,8%)²¹ entre otras.

Se consideró la hipertensión arterial como base de análisis, dado que es sugerida por el modelo y es la patología GES que presenta mayor acceso, según la CASEN 2017. También, existen estudios que indican que presenta un significativo impacto en la salud pública. En un estudio, en más de 600 comunidades, se comprobó que menos de la mitad de la población hipertensa reconocía su condición y sólo 40% se encontraba en tratamiento²².

El presente estudio identifica brechas importantes de atención entre las veinte patologías incorporadas en la encuesta CASEN 2017, lo cual se puede deber a múltiples factores, principalmente a los cambios epidemiológicos de las últimas décadas, en lo que se refiere a carga de enfermedad y factores de riesgo. Lo anterior, exige la actualización permanente de las guías clínicas de cada patología, situación que no ha ocurrido en todas.

Existen determinantes intrínsecamente relacionados con la salud, incluyendo la situación social y económica, la educación, el empleo, la vivienda y las exposiciones físicas y ambientales. Estos factores interactúan para afectar acu-

mulativamente la carga de salud y enfermedades de individuos y poblaciones, y para establecer desigualdades y disparidades de salud en todos y dentro de los países².

El presente estudio, también muestra que factores sociales como: sexo, nacionalidad, tramo de edad, educación, situación económica, barreras geográficas y perfil epidemiológico influyen en la probabilidad de que una persona sea atendida con el Plan GES.

Conclusiones

Los determinantes sociales que presentan una mayor probabilidad de acceso al Plan GES son: previsión de salud (FONASA), nacionalidad (chilena), nivel educacional (básica y media) y quintiles de ingresos más bajos, tramo de edad (mayor de 60 años). Paralelamente, los determinantes que disminuyen la probabilidad de ser atendido con el Plan GES son: tramo de edad (0-18 años), residencia rural, quintil más alto de ingreso, zona norte del país, buena autopercepción de salud. Las patologías que tienen mayor probabilidad de ser atendida con el Plan GES son: cáncer de mama, diabetes mellitus 1 y 2 e infarto agudo al miocardio. Las patologías que tienen menor probabilidad de ser atendida con el Plan GES son: urgencia odontológica ambulatoria, cataratas y depresión. En tanto, el Plan GES cumple con su principal objetivo, apoyar a los grupos sociales con mayor vulnerabilidad socioeconómica, sin embargo, presenta brechas importantes de atención entre las veinte patologías incorporadas en el estudio. En términos sistémicos el Plan GES plantea importantes desafíos en universalidad y cobertura.

Referencias

1. Cuadrado C, Crispi F, Libuy M, Marchildon G, Cid C. Seguro Nacional de Salud: Un marco conceptual de tipologías contradictorias. Política Sanitaria 2019; 123 (7): 621-9. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2019.05.013>.
2. Atun R, Odorico L, Almeida G, Cotlear D, Dmytrachenko T, Frenz P, et al. Health-system reform and universal health coverage in Latin America. Lancet 2015; 28 (385): 1230-47. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61646-9.

3. Ley N° 19.966. Acceso: 31/08/2021. Disponible: Ley N° 19.966 - Regulación. Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile. (supersalud.gob.cl). <https://www.supersalud.gob.cl/normativa/668/w3-article-554.html>
4. Gispert E, Castell-Florit P, Lozano A. Cobertura universal de salud y su interpretación conceptual. *Revista Cubana de Salud Pública* 2016; 42 (2): 337-41.
5. Verrecchia R, Thompson R, Yates R. Universal Health Coverage and public health: a truly sustainable approach. *Lancet Public Health*. 2019; 4 (1): e10-e11. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(18\)30264-0](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(18)30264-0).
6. Organización Mundial de la Salud, Oficina Mundial para las Américas. Estrategia para el acceso universal a la salud y la cobertura universal de salud. 2014. Acceso: 18/05/2021. Disponible en: [Estrategia-para-el-acceso-universal-a-la-salud-y-la-cobertura-universal-de-salud.pdf](https://estrategia-para-el-acceso-universal-a-la-salud-y-la-cobertura-universal-de-salud.pdf) (ciss-bienestar.org).
7. Artaza O, Méndez C. Crisis social y política en Chile: la demanda por acceso y cobertura universal de salud. *Rev Panam Salud Publica* 2020; 44: e16. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.16>.
8. GBD 2019 Universal Health Coverage Collaborators. Measuring universal health coverage based on an index of effective coverage of health services in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020 396 (10258): 1250-84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30750-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30750-9).
9. OMS. 2021. Determinantes sociales de la salud. Acceso: 31/08/2021. Disponible en: [Determinantes sociales de la salud \(who.int\)](https://www.who.int/determinants-social-health).
10. Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional (CASEN). 2017. Acceso: 17/05/2021. Disponible en: <http://Observatorio.ministeriodedesarrollosocial/encuesta-casen-2017>.
11. Ibbett H, Brittain S. Publicaciones de conservación y sus disposiciones para proteger a los participantes en la investigación. *Conserv Biol* 2020; 34 (1): 80-92. doi: 10.1111/cobi.13337.
12. Chu H, Guo H, Zhou Y. Bivariante efectos aleatorios Metanálisis de estudios diagnósticos utilizando modelos mixtos lineales generalizados. *Elaboración de decis med*. 2010; 30 (4): 499-508. <https://doi.org/10.1177%2F0272989X09353452>.
13. CENSO, 2017. Síntesis resultados. Acceso: 21/05/2021. Disponible en: <https://www.censo2017.cl/descargas/home/sintesis-de-resultados-censo2017>.
14. MINSAL, 2019. Salud del Inmigrante. Acceso: 21/05/2021. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/2018.01.22.POLITICA-DE-SALUD-DE-MIGRANTES>.
15. Martínez-Sanguinetti M, Leiva-Ordoñez A, Petermann-Rocha F, Celis-Morales C. ¿Cómo ha cambiado el perfil epidemiológico en Chile en los últimos 10 años? *Rev Med Chile* 2022; 150: 147-58.
16. Subramanian V, Delgado I, Jadue L, Kawachi I, Vega J. Inequidad de ingreso y autopercepción de salud: un análisis desde la perspectiva contextual en las comunas chilenas. *Rev Med Chile* 2003; 131: 321-30.
17. Todd J, Rossi M, Triunfo P. El estado de salud del Persona Mayor en américa latina. *Cuadernos de Economía* 2007; 26 (46): 147-67. <https://www.researchgate.net/publication/23692812>.
18. Alvear S, Rodríguez P, Riveros C, Arenas A, Canteros J. Factores sociales del estado de salud autorreportado de personas mayores, en Chile. *Rev. méd. Chile* 2019; 147 (11): 1407-14. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019001101407>.
19. Brevis M. Develando los determinantes de la desigualdad del ingreso en Chile: estudio empírico regional. *Revista de Análisis Económico* 2020; 35 (1): 99-127. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-88702020000100099>
20. Méndez C, Greer S, McKee M. La crisis de 2019 en Chile: se necesita un cambio fundamental, no solo soluciones técnicas al sistema de salud. *Salud Pública Pol.* 2020; 41: 535-43. <https://doi.org/10.1057/s41271-020-00241-2>.
21. MINSAL (2018) Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Acceso: 18 /05/2021. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas>.
22. Fasce E, Zarate L. Nuevas perspectivas en el manejo de la hipertensión. *Rev Med Chile* 2021; 149: 88-97. <http://dx.doi.org/10.4067/S003498872021000100088>.
23. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396 (10258): 1204-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).

¹Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Anestesiología y Medicina Perioperatoria, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁴Unidad de Pacientes Críticos, Departamento de Medicina Interna Norte, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^aPrograma de Formación conducente a Título de Profesional Especialista en Neurología. Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 28 de marzo de 2021, aceptado el 25 de octubre de 2021.

Correspondencia a: Dr. Carlos Romero Patiño caromero@hucuch.cl

Actualización en el tratamiento del síndrome de hipertensión intracraneana

LUCAS GONZÁLEZ-JOHNSON¹, GUSTAVO ZOMOSA²,
BAYRON VALENZUELA^a, FELIPE MALDONADO³,
MARCOS BAABOR², CARLOS ROMERO⁴

Update on the management of intracranial hypertension syndrome

Elevated intracranial pressure (ICP) is a devastating complication, with great impact on neurological status and high morbidity and mortality. Intracranial hypertension (ICH) has multiple etiologies. The natural history of this condition can lead to brain death. The successful management of patients with elevated ICP (> 20-25 mmHg) requires fast and timely recognition, judicious use of invasive monitoring and therapies aimed to reversing its underlying cause. Therefore, it must be managed as a neurological emergency. The objective of this review is to present in a friendly way the diagnostic approach and the management of ICH, focused on general practitioners.

(Rev Med Chile 2022; 150: 78-87)

Key words: Decompressive Craniectomy; Hyperventilation; Hypothermia; Intracranial Pressure; Mannitol; Neuroprotection; Saline Solution, Hypertonic.

El síndrome de hipertensión intracraneana (SHIC), caracterizado por cefalea, vómitos, diplopía, papiledema y, en los casos más graves, compromiso de conciencia, es una condición grave que se puede manifestar con hipertensión arterial, bradicardia y respiraciones irregulares (triada de Cushing, no siempre presente en forma completa) y que, dependiendo de su magnitud, puede llevar a la muerte encefálica¹⁻³. El reconocimiento oportuno del SHIC permite tomar acciones para mejorar desenlaces de pacientes neurocríticos. Es importante recordar que el énfasis no solo está en reducir la hipertensión intracraneana (HIC), sino en optimizar la oxigenación cerebral y homeostasis sistémica, con la finalidad de mejorar sobrevida y recuperación funcional⁴. El siguiente documento tiene por objetivo hacer una revisión sobre el manejo terapéutico del SHIC en general, pero con particular referencia al traumatismo encefalocraneano (TEC), e invitar al lector a familiarizarse con los pacientes neurocríticos de manera práctica.

Conceptos sobre fisiología de la presión intracraneana y perfusión cerebral

El cerebro representa el 2% del peso adulto, pero da cuenta de 20% y 25% del consumo de oxígeno y glucosa, respectivamente. En condiciones fisiológicas, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) depende de la presión de perfusión cerebral (PPC) y la resistencia cerebrovascular (RCV) ($FSC = PPC / RVC$). La PPC se encuentra determinada por la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneana (PIC); expresada en la fórmula: $PPC = PAM - PIC$. Se considera normal: $PIC \leq 15 \text{ mmHg}$ y $PPC > 50 \text{ mmHg}$ ⁵⁻⁷.

La autorregulación cerebral es la capacidad intrínseca del cerebro de mantener el FSC constante ante un amplio rango de variaciones de presión arterial (PA). Para asegurar un FSC constante, las arterias perforantes y arteriolas del cerebro modifican su diámetro como respuesta a cambios en PAM, siempre que esta se mantenga en valores

entre 50 y 150 mmHg. Estos mecanismos protegen contra isquemia cuando hay hipotensión y contra hiperemia en situaciones de hipertensión⁵ (Figura 1).

Clásicamente, fuera del rango 50-150 mmHg el mecanismo de autorregulación es incompetente, lo que conduce a que el FSC se vea comprometido y dependa directamente de la PAM. Además, frente a una lesión cerebral aguda, dos tercios o más de los enfermos pueden perder estos mecanismos de autorregulación, de modo que el FSC se vuelve dependiente de la PAM, de ahí que la hipotensión sea tan nociva⁷⁻⁹ (Figura 2).

Por otra parte, la reactividad cerebral al CO_2 corresponde a la variación en el diámetro de las arterias piales ante cambios en la presión parcial de CO_2 (PaCO_2). Así, la hipercapnia produce vasodilatación e hipocapnia vasoconstricción. Este es un mecanismo de ajuste del FSC diferente y se conserva incluso en situaciones de pérdida de autorregulación¹⁰. La regulación metabólica del FSC hace referencia a que su incremento o disminución es directamente proporcional a las necesidades metabólicas cerebrales⁶.

Finalmente, la distensibilidad cerebral traduce la capacidad del contenido intracraneano de acomodar incrementos de volumen sin elevación significativa de presión. Esta capacidad de acomodar los incrementos de volumen intracraneano se

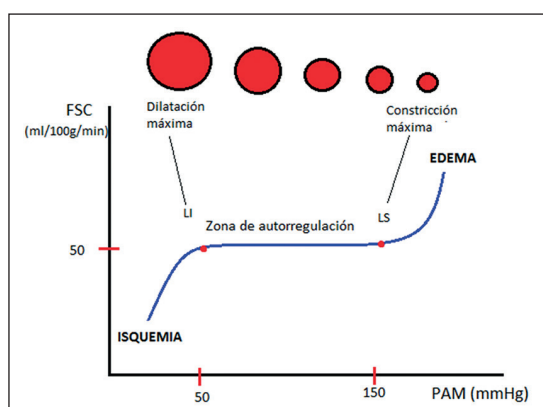


Figura 1. Curva de autorregulación cerebral normal. Relación entre PAM y FSC. En condiciones de normalidad, el FSC permanece constante (45-65 ml/100g/min) a pesar de fluctuaciones de la PAM en un amplio rango de presiones (50-150 mmHg), esto mediante cambios en el calibre de la vasculatura (reactividad cerebrovascular). Una vez que se alcanza la zona de dilatación máxima, el FSC cae al bajar la presión con riesgo de isquemia cerebral. Cuando se supera la mínima constricción arteriolar el FSC aumenta con la presión con riesgo de edema cerebral. Los valores normales son: PIC $\leq$ 15 mmHg; PAM 70-105 mmHg; PPC $>$ 50 mmHg y cabe destacar que la curva de autorregulación de PPC se desplaza a la derecha en pacientes con hipertensión arterial crónica. En situaciones de lesión cerebral aguda, la zona de meseta de la autorregulación se ve disminuida. FSC: flujo sanguíneo cerebral; PAM: presión arterial media; PIC: presión intracraneana; PPC: presión de perfusión cerebral; LI: límite inferior; LS: límite superior.

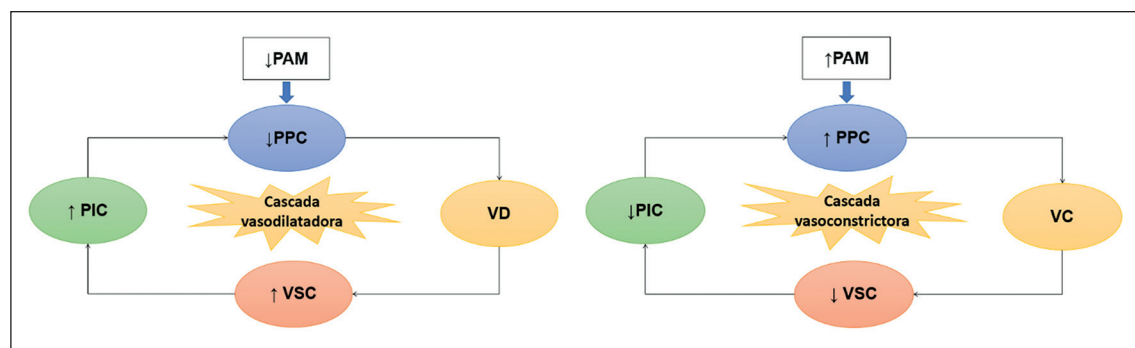


Figura 2. Cascadas vasodilatadoras y vasoconstrictoras según el modelo clásico de Rosner. Cuando la autorregulación cerebral está intacta, una disminución en la PPC da como resultado una vasodilatación de la vasculatura cerebral, lo que permite que el FSC permanezca sin cambios. Esta vasodilatación puede resultar en un aumento de la PIC, lo que perpetúa aun más la disminución de la PPC (cascada vasodilatadora). Por el contrario, al aumentar la PPC se podría desencadenar la cascada vasoconstrictora, lo que produciría un descenso en el FSC y el VSC, y, de esta forma, descendería la PIC. Con este sustento fisiológico se recomendaba aumentar la PPC ante elevaciones de la PIC. Es importante considerar que en la actualidad se conoce que una alta proporción de paciente con lesión cerebral aguda pierden la autorregulación por lo que no responderían de esta manera. PAM: presión arterial media; PPC: presión de perfusión cerebral; PIC: presión intracraneana; VD: vasodilatación; VC: vasoconstricción; VSC: volumen sanguíneo cerebral.

conoce como adaptabilidad espacial o distensibilidad volumétrica. La doctrina de Monro-Kellie plantea que para que el volumen del sistema se mantenga constante, debido a que la bóveda craneana no puede expandirse, cualquier aumento de volumen en alguno de los componentes resultará en la disminución de los otros. Si este equilibrio de los volúmenes no se mantiene, la consecuencia será un incremento exponencial de la PIC⁵.

Neuromonitoreo multimodal (NMM)

Generalidades

Durante la monitorización del estado neurológico del paciente, el examen clínico (ExC) seriado es el que más información aporta sobre el estado del sistema nervioso. Por tanto, cada vez que sea posible se debe realizar un examen neurológico (EN) formal y aplicación de escalas clínicas validadas (escala de coma de Glasgow [GCS] o FOUR [Full Outline of UnResponsiveness])^{11,12}. En los pacientes graves en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), el EN tiene limitaciones, como falta de cooperación del paciente, sedación, barreras físicas y maniobras contraindicadas. Por eso, cuando se pierde el control clínico del paciente y la patología neurológica subyacente lo amerite, se debe considerar la monitorización mediante técnicas no invasivas, invasivas o ambas.

El objetivo del neuromonitoreo consiste en detectar el daño de forma precoz, guiar el manejo, monitorizar terapias y generar la mejor oportunidad de recuperación. El NMM debe ser realizado tomando en cuenta aspectos hidráulicos y metabólicos del funcionamiento cerebral. Las modalidades no invasivas más usadas son: pupilometría, Doppler transcraneano, ecografía de

vaina del nervio óptico (EVNO), espectroscopia del infrarrojo cercano y la electroencefalografía intermitente o continua¹³. Por otra parte, entre las modalidades invasivas contamos con la medición de PIC, presión tisular de oxígeno (PtiO₂), FSC y microdiálisis cerebral. Además, se complementa la información del NMM mediante la realización secuencial de neuroimágenes. Una descripción detallada de los diferentes sistemas de neuromonitoreo y las recomendaciones clínicas para su implementación puede ser encontrada en la conferencia de consenso 2014¹⁴. A continuación, se comentarán algunos aspectos puntuales del monitoreo de la PIC y PtiO₂.

Monitoreo de presión intracraneana

Una de las indicaciones mejor estudiadas para la monitorización de PIC es el TEC grave (TEC-G) (GCS ≤ 8)^{3,15}. En general, la monitorización de la PIC está indicada en pacientes en coma con sospecha de riesgo de HIC o presencia de lesión que amerite UCI. El estudio BEST-TRIP¹⁶ no encontró diferencias significativas entre pacientes asignados a tratamiento guiado por monitorización invasiva de PIC comparado a un protocolo basado en imágenes y ExC. No obstante, este estudio no estuvo dirigido a demostrar la eficacia del monitoreo de la PIC en pacientes con HIC, sino que comparó dos estrategias distintas de manejo de pacientes con TEC-G. Recientemente se publicaron los resultados del estudio observacional SYNAPSE-ICU. Los autores encontraron que los pacientes sometidos a monitorización de la PIC tuvieron significativamente menor mortalidad e incidencia de un mal desenlace a los 6 meses¹⁷.

En la Tabla 1 se mencionan las recomendaciones de monitorización de PIC según la *Brain Trauma Foundation* (BTF)¹⁵. Si bien las neuroi-

Tabla 1. Indicaciones para monitoreo de PIC en TEC grave según la Brain Trauma Foundation

Indicaciones de monitorización de PIC en TEC grave
Nivel de evidencia IIB
1. En todo paciente recuperable con TEC grave (GCS 3-8 postreanimación) y TAC de cerebro anormal. Se considera TAC anormal si revela: hematomas, contusiones, edema cerebral, herniación o compresión de cisternas basales
2. Pacientes con TEC grave y TAC de cerebro normal, si existen ≥ 2 factores de riesgo al ingreso: a. Edad > 40 años b. Postura de decorticación o descerebración uni/bilateral c. Presión arterial sistólica < 90 mmHg

GCS: Escala de coma de Glasgow; TAC: tomografía computarizada; TEC: traumatismo encefalocraneano.

mágenes como tomografía computarizada (TAC) pueden sugerir HIC, los pacientes sin alteraciones evidentes en la TAC inicial pueden desarrollar incrementos posteriores de PIC^{18,19}.

El patrón de referencia consiste en el monitoreo de la PIC con catéter intraventricular o drenaje ventricular externo (DVE), que puede servir también para el control de la HIC, pero el más utilizado es el captor intraparenquimatoso²⁰. Estos se insertan en la región frontal del hemisferio cerebral más dañado. Al disponerse de un monitoreo continuo de la PA de forma invasiva, es posible el cálculo de la PPC²¹. Para el cálculo de la PPC se recomienda colocar el cero del transductor de PA a nivel del trago del pabellón auricular. Esto se fundamenta en que cuando la cabeza se eleva por encima del corazón, los efectos hidrostáticos harán que la PA cerebral se reduzca en una magnitud variable²². Las guías de la BTF recomiendan metas de PPC entre 60-70 mmHg para disminuir la morbilidad, así como explícitamente desalientan medidas para llevar PPC sobre 70 mmHg, debido al mayor riesgo de complicaciones sistémicas asociadas a peores desenlaces clínicos²⁰ (Figura 3).

Presión tisular cerebral de oxígeno

Los valores de PtiO₂ reflejan la disponibilidad de oxígeno en un área limitada del cerebro (valor normal 20-30 mmHg)^{4,5,7,23} y se deben correlacionar con monitoreo de PIC, hemodinamia avanzada, hematocrito, gases arteriales, electroencefalografía, neuroimágenes y ExC. Se recomienda la inserción del dispositivo en la sustancia blanca subcortical frontera entre la arteria cerebral anterior y media. En lesiones difusas se recomienda su instalación en el hemisferio no dominante y en focales se prefiere el hemisferio

más dañado²³. Los dispositivos son de fácil inserción y alta fidelidad. Los captores más conocidos son Licox^{®24} y Neurovent-P Temp, este último no necesita ser calibrado y es compatible con resonancia magnética²⁵.

El estudio BOOST-II demostró el beneficio de adicionar el neuromonitoreo de PtiO₂ a la PIC, evidenciando una disminución de la hipoxia cerebral y una tendencia a disminuir morbilidad en el tratamiento del TEC-G²⁶. Recientemente se publicó la conferencia de consenso de Seattle que expone algoritmos de tratamiento para pacientes con TEC-G, basados en el monitoreo de la PIC y PtiO₂²⁷.

Tratamiento de la hipertensión intracraneana

De acuerdo con la *Emergency Neurological Life Support* (ENLS), se define HIC a la elevación persistente > 5 min de una PIC ≥ 20 -22 mmHg²⁸⁻³⁰. El umbral de PIC para iniciar tratamiento es, en general, > 20-25 mmHg³¹. Las guías de la BTF recomiendan un umbral 22 mmHg para iniciar tratamiento en pacientes con TEC-G¹⁵. El objetivo del tratamiento es proteger el encéfalo del efecto mecánico de hernias e isquemia. El mejor tratamiento de la PIC elevada es la resolución de la causa subyacente. Múltiples causas, como tumores, hematomas o hidrocefalia, son susceptibles de cirugía urgente. Muchas veces no hay una causa quirúrgica inicial evidente, por lo que la instauración de una terapia médica adecuada es fundamental.

Los pilares en la cadena de tratamiento de HIC son: activación de protocolos de emergencia neurológica, identificación de la causa originaria, y tratamiento por etapas de complejidad creciente^{3,32}. Las metas frente a HIC son: PIC < 20-25 mmHg, PPC ≥ 60 mmHg y PtiO₂ > 20 mmHg³¹.

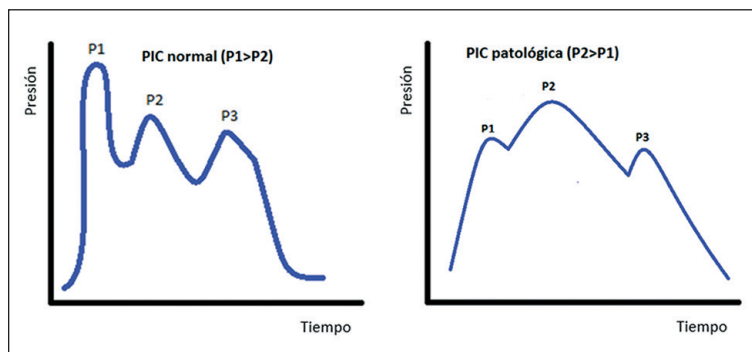


Figura 3. Registro de ondas de pulso de PIC. En condiciones normales (cerebro complaciente), $P1 > P2 > P3$. Cuando la PIC aumenta y la pendiente de la curva presión-volumen aumenta rápidamente, reflejo de distensibilidad disminuida, ocurre un aumento de la onda P2.

Reanimación inicial

Todos los pacientes deben someterse a una evaluación primaria del ABCDE, siendo crítico garantizar una adecuada oxigenación (incluyendo indicaciones de intubación) y estabilidad hemodinámica. Si se sospecha elevación de PIC, se deben evitar conductas que la aumenten, realizar un adecuado posicionamiento del paciente y, eventualmente, proceder con sedación y protección de vía aérea³⁰.

Medidas generales de neuroprotección

Corresponden a aquellas medidas básicas que deben ser implementadas en todo paciente con una lesión encefálica aguda³³ (Tabla 2).

Medidas de primer nivel

Sedación y analgesia: Mantener a los pacientes con un adecuado nivel de analgesia y sedación puede disminuir la PIC al reducir la demanda metabólica, la asincronía con el ventilador, la congestión venosa y las respuestas simpáticas de hipertensión arterial y taquicardia. Los agentes analgésicos de primera línea son los opioides como fentanilo o remifentanilo. Las drogas hipnóticas que se emplean, en general, son benzodiacepinas y propofol. Maniobras como el “wake-up test” deben ser evitadas en pacientes con riesgo de HIC³⁴.

Osmoterapia: La terapia hiperosmolar con manitol o soluciones salinas hipertónicas (SSH) ha mostrado ser eficaz en disminuir la PIC. Su efecto depende de generar un gradiente osmótico parénquima-sangre a través de la barrera hemoencefálica (BHE). Su indemnidad es, por tanto,

Tabla 2. Condiciones a evitar en pacientes con lesión cerebral aguda

1. Hipoxia/hiperoxia $\text{PaO}_2 > 150 \text{ mmHg}$
2. Hipotensión/hipertensión excesiva para la condición específica
3. Natremia $< 140 \text{ mEq/L}$ o hipernatremia $> 160 \text{ mEq/L}$
4. Hipertermia $> 37,5^\circ\text{C}$
5. Hipoglicemia $< 80 \text{ mg/dL}$ o hiperglicemia $> 180 \text{ mg/dL}$
6. Convulsiones

fundamental para el movimiento de agua desde el intersticio y las células cerebrales.

- **Manitol:** Corresponde a un azúcar no metabolizable que actúa como molécula osmóticamente activa, su administración aumenta la osmolaridad sanguínea, lo que genera un movimiento de agua desde los tejidos hipotónicos al plasma y, secundariamente, genera una diuresis osmótica. Así, disminuye el volumen cerebral al extraer agua libre del tejido y llevarla a la circulación³⁵. El manitol existe en presentaciones de 15% a 25% y se dosifica como bolo de 0,5-1 g/kg por vía intravenosa periférica a pasar en 5-15 min. Sus efectos suelen presentarse en cuestión de minutos y alcanza su máxima acción en 1 h, persistiendo por alrededor de 4-24 h. Se pueden administrar dosis sucesivas de 0,25-0,5 g/kg, según sea necesario; sin embargo, se ha reportado el desarrollo de HIC de “rebote” con su empleo repetido.

Tabla 3. Resumen de las principales recomendaciones para el tratamiento del síndrome de hipertensión intracraneana

• El SHIC es un cuadro clínicamente catastrófico que conlleva alta morbimortalidad; por lo tanto, debe ser enfrentado como una urgencia neurológica
• Estos pacientes deben ser tratados en unidades de Pacientes Críticos con neuromonitorización multimodal
• El tratamiento debe estar enfocado en la protección del encéfalo del efecto mecánico de las hernias encefálicas y de la isquemia cerebral con la finalidad de mejorar el desenlace funcional. El mejor tratamiento consistirá en la resolución de la causa próxima específica de elevación de la PIC
• Independientemente de la causa, el tratamiento debe iniciarse lo más rápido posible y debe basarse en los principios de reanimación, reducción del volumen intracraneano y reevaluación seriada
• Los objetivos de tratamiento son: $\text{PIC} < 22 \text{ mmHg}$, $\text{PPC} \geq 60 \text{ mmHg}$ y $\text{PtiO}_2 > 20 \text{ mmHg}$
• En todo paciente con sospecha de HIC deben aplicarse las medidas generales de neuroprotección
• Cada UCI debería contar con un algoritmo de manejo de la HIC

- **Soluciones salinas hipertónicas:** El sodio es uno de los principales reguladores de la presión osmótica debido a su permanencia en el intravascular, dada por las uniones estrechas que se encuentran en la BHE y la presencia de la bomba Na^+/K^+ ATPasa que mantiene el equilibrio electroquímico celular. Las SSH pueden elaborarse en diferentes presentaciones (3%-23,4%); las concentraciones más altas se utilizan en urgencias de HIC. Un bolo de SSH puede reducir de forma aguda la PIC. Al infundir SSH se debe controlar la natremia de forma seriada cada 4-6 h y mantenerla $< 160 \text{ mEq/L}$ ³⁶. Entre los efectos adversos de las SSH se encuentran flebitis cuando se administran en infusión continua (no en caso de un bolo inicial), hipernatremia grave, edema pulmonar, coagulopatía.

Las soluciones hiperosmolares se han comparado en múltiples estudios de pacientes con PIC elevada por distintas etiologías. Diferentes revisiones han reportado que la SSH parece tener mayor eficacia en el tratamiento de la HIC, pero sin evidencia de diferencias en desenlace funcional. Un metaanálisis de la colaboración Cochrane³⁷ encontró una débil evidencia a favor de la SSH, en cuanto a eficacia y seguridad, en el control de la HIC post-TEC.

Finalmente, frente a la decisión del uso de manitol o SSH, el efecto osmótico del manitol no se puede monitorizar sin medir la osmolaridad plasmática real, lo que no es de fácil disponibilidad en la práctica clínica habitual, mientras que el uso de SSH puede ser monitorizado y guiado con natremias. Como regla general, se prefiere la SSH en pacientes que se beneficiarían de expansión de volumen mientras que el manitol se prefiere en pacientes que se benefician del efecto diurético³⁸.

Hiperventilación transitoria: El aumento de la frecuencia respiratoria para inducir hipocarbía disminuye rápidamente la PIC, ya que debido al descenso de hidrogeniones en el medio extracelular se produce vasoconstricción arteriolar cerebral secundaria, lo que como consecuencia genera reducción del VSC. Dado el riesgo de disminuir la perfusión tisular por disminución del FSC, no se recomienda $\text{PaCO}_2 < 25 \text{ mmHg}$. Su aplicación profiláctica se encuentra contraindicada. El efecto de la hiperventilación sobre la PIC es de corta duración (1-24 h), por lo que no debe usarse de

forma crónica ni “a ciegas”³⁹. De acuerdo con la guía ENLS, se puede realizar hiperventilación por corto tiempo $< 2 \text{ h}$ con meta $30\text{-}35 \text{ mmHg}$ ²⁸⁻³⁰.

No se recomienda su empleo en las primeras 24 h de un TEC o ataque cerebrovascular (ACV) agudo, ya que la vasoconstricción puede provocar una disminución crítica de la perfusión y empeorar la lesión neurológica. De ser necesaria su instauración, se debe realizar bajo una adecuado NMM.

Extracción de líquido cefalorraquídeo (LCR):

En caso de encontrarse instalado un DVE, se recomienda el drenaje lento de 5-10 ml de LCR para el control de elevaciones agudas de PIC²⁸⁻³⁰.

Medidas de segundo nivel

Hipotermia terapéutica (HT): El término HT se refiere a la reducción intencional y controlada de la temperatura central como parte de una estrategia de manejo de los pacientes neurocríticos⁴⁰. Entre los beneficios de la hipotermia se encuentran estabilización de la permeabilidad de la BHE, modulación neuroinflamatoria y disminución del metabolismo cerebral, con la consecuente reducción acoplada del VSC y PIC. Al inducir HT es fundamental conocer sus efectos adversos^{30,40}.

El estudio Eurotherm3235 evaluó el uso de HT en pacientes con HIC no controlable por medidas generales, comparado con cuidados habituales. El estudio debió ser suspendido precozmente por seguridad, ya que se observó un peor desenlace funcional a 6 meses en el grupo HT⁴¹. No obstante, es importante destacar que este estudio no evaluó el impacto de la HT en HIC refractaria. El metaanálisis de Olah encontró una alta heterogeneidad entre los estudios, lo que podría explicar los resultados contradictorios. El análisis de los ensayos de metodología similar evidenció que la HT reducía la mortalidad en pacientes con TEC-G⁴².

Dadas las incertidumbres que rodean el uso apropiado de HT en pacientes con PIC elevada, este tratamiento debe limitarse a ensayos clínicos o HIC refractaria, en centros que tengan experiencia con la técnica.

Barbitúricos: Sus mecanismos de acción incluyen la reducción del consumo metabólico cerebral de oxígeno y FSC, y con ello reducción del VSC y PIC, restricción del daño peroxidativo de las membranas lipídicas, barrido de radicales libres y reducción del edema vasogénico. El empleo de barbitúricos puede estar asociado a efectos

adversos graves como hipotensión, depresión miocárdica, disfunción hepática, renal y aumento del riesgo de infecciones⁴³. En general, el uso de barbitúricos debe ser evaluado caso a caso, ya que varios estudios han señalado que su capacidad en reducir PIC no parece afectar los desenlaces clínicos⁴⁴.

Craniectomía descompresiva (CD): Frente a alzas de PIC refractaria a tratamiento médico o si existen signos de herniación precoz que no se resuelven con intervenciones de escalones anteriores, se debe considerar la realización de una CD^{30,45}. La CD consiste en un colgajo óseo que busca una amplia exposición del encéfalo asociado a descompresión adecuada de la fosa media. Esto elimina los límites rígidos del cráneo, aumentando el volumen potencial del contenido intracraneano, eludiendo la doctrina Monro-Kellie⁴⁶. Cada vez hay más bibliografía que respalda la eficacia de la CD, especialmente en contexto de ACV maligno y TEC-G en términos de sobrevivencia^{47,48}. La realización de una CD se debe asociar a apertura dural, ya que permite reducir la PIC en un 70%⁴⁹. Se ha reportado que, además, se asocia a una mejoría de la oxigenación cerebral⁵⁰.

Las dos técnicas más estudiadas son la modalidad bifrontal o frontotempoparietal unilateral según predominancia de lesiones. El estudio DECRA comparó CD contra el manejo médico estándar en pacientes con TEC-G e HIC refractaria. Los pacientes sometidos a CD lograron mayor reducción de la PIC y menos días UCI; no obstante, a los 6 meses tuvieron un peor resultado funcional, sin diferencia en la mortalidad. Este estudio ha recibido numerosas críticas, ya que excluyó pacientes que requerían evacuación quirúrgica de hematomas intracraneanos, umbral de PIC bajo, CD bilateral muy extensa, desequilibrio inicial en pacientes ingresados con pupilas fijas bilaterales que sugieren una lesión devastadora^{51,52}. Posteriormente, el estudio RESCUEicp utilizó criterios de elegibilidad más ampliamente aplicables en pacientes con HIC refractaria. La CD redujo significativamente la tasa de mortalidad en el grupo tratado, pero se asoció a una mayor tasa de estado vegetativo y discapacidad grave a los 6 meses de seguimiento⁵³. Tanto el análisis combinado de Lu y cols.⁵⁴, como la revisión sistemática Cochrane⁵⁵, confirman los resultados de los ensayos clínicos previamente descritos. En este contexto, la realización de una CD debe ser analizada caso a caso^{45,56}.

Conclusiones

La mejor terapia para el SHIC consiste en el control de la causa subyacente. Su tratamiento debe realizarse rápidamente y basarse en principios de reanimación, reducción del volumen del contenido intracraneano y reevaluación. Las intervenciones deben fundamentarse en valoración del escenario clínico individual y considerar protocolos de unidades establecidas. Un enfrentamiento adecuado de estos pacientes debe incluir la pronta derivación y una evaluación por equipos neurocríticos para mejorar el desenlace clínico. Los pacientes con lesión cerebral aguda grave se benefician de UCI donde se cuente con recursos técnicos y humanos especializados.

Referencias

1. Agrawal A, Timothy J, Cincu R, Agarwal T, Waghmare LB. Bradycardia in neurosurgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008; 110 (4): 321-7.
2. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Raised intracranial pressure and brain edema. *Handb Clin Neurol*. 2017; 145: 25-37.
3. Stocchetti N, Maas AIR. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med*. 2014; 370 (22): 2121-30.
4. Desai VR, Sadrameli SS, Hoppe S, Lee JJ, Jenson A, Steele WJ 3rd, et al. Contemporary Management of Increased Intraoperative Intracranial Pressure: Evidence-Based Anesthetic and Surgical Review. *World Neurosurg*. 2019; 129: 120-9.
5. Dai H, Jia X, Pahren L, Lee J, Foreman B. Intracranial Pressure Monitoring Signals After Traumatic Brain Injury: A Narrative Overview and Conceptual Data Science Framework. *Front Neurol*. 2020; 11: 959.
6. Meng L, Gelb AW. Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide. *Anesthesiology*. 2015; 122 (1): 196-205.
7. Kofke WA, Rajagopalan S, Ayubcha D, Balu R, Cruz-Navarro J, Manatpon P, et al. Defining a Taxonomy of Intracranial Hypertension: Is ICP More Than Just a Number? *J Neurosurg Anesthesiol*. 2020; 32 (2): 120-31.
8. de-Lima-Oliveira M, Salinet ASM, Nogueira RC, de Azevedo DS, Paiva WS, Teixeira MJ, et al. Intracranial Hypertension and Cerebral Autoregulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2018; 113: 110-24.
9. Rangel-Castilla L, Gasco J, Nauta HJW, Okonkwo

- DO, Robertson CS. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2008; 25 (4): E7.
10. Bouzat P, Sala N, Payen JF, Oddo M. Beyond intracranial pressure: optimization of cerebral blood flow, oxygen, and substrate delivery after traumatic brain injury. *Ann Intensive Care*. 2013; 3 (1): 23.
 11. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974; 2 (7872): 81-4.
 12. Wijdevicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol*. 2005; 58 (4): 585-93.
 13. Rasulo FA, Togni T, Romagnoli S. Essential noninvasive multimodality neuromonitoring for the critically ill patient. *Crit Care* 2020; 24: 100.
 14. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy GM. Neurocritical Care Society; European Society of Intensive Care Medicine. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014; 40 (9): 1189-209.
 15. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury*, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017; 80 (1): 6-15.
 16. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, et al. Trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2471-81.
 17. Robba C, Graziano F, Reborja P, Elli F, Giussani C, Oddo M, Meyfroidt G. SYNAPSE-ICU Investigators. Intracranial pressure monitoring in patients with acute brain injury in the intensive care unit (SYNAPSE-ICU): an international, prospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2021; 20 (7): 548-58.
 18. Eisenberg HM, Gary HE Jr, Aldrich EF, Saydjari C, Turner B, Foulkes MA, et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg*. 1990; 73 (5): 688-98.
 19. O'Sullivan MG, Statham PF, Jones PA, Miller JD, Dear-den NM, Piper IR, et al. Role of intracranial pressure monitoring in severely head-injured patients without signs of intracranial hypertension on initial computerized tomography. *J Neurosurg*. 1994; 80 (1): 46-50.
 20. Heldt T, Zoerle T, Teichmann D, Stocchetti N. Intracranial Pressure and Intracranial Elastance Monitoring in Neurocritical Care. *Annu Rev Biomed Eng*. 2019; 21: 523-49.
 21. Canac N, Jaleleddini K, Thorpe SG, Thibeault CM, Hamilton RB. Review: pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure monitoring. *Fluids Barriers CNS*. 2020; 17 (1): 40.
 22. Thomas E; NACCS, Czosnyka M, Hutchinson P; SBNS. Calculation of cerebral perfusion pressure in the management of traumatic brain injury: joint position statement by the councils of the Neuroanaesthesia and Critical Care Society of Great Britain and Ireland (NACCS) and the Society of British Neurological Surgeons (SBNS). *Br J Anaesth*. 2015; 115 (4): 487-8.
 23. Domínguez-Roldán JM, Lubillo S, Videtta W, Llompart-Pou JA, Badenes R, Rivas JM. Grupo de expertos en la monitorización del paciente neurológico crítico. International consensus on the monitoring of cerebral oxygen tissue pressure in neurocritical patients. *Neurocirugía (Astur)*. 2020; 31 (1): 24-36.
 24. Stewart C, Haitsma I, Zador Z, Hemphill JC 3rd, Morabito D, Manley G 3rd, et al. The new Licox combined brain tissue oxygen and brain temperature monitor: assessment of in vitro accuracy and clinical experience in severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2008; 63 (6): 1159-64; discussion 1164-5.
 25. Dengler J, Frenzel C, Vajkoczy P, Wolf S, Horn P. Cerebral tissue oxygenation measured by two different probes: challenges and interpretation. *Intensive Care Med*. 2011; 37 (11): 1809-15.
 26. Okonkwo DO, Shutter LA, Moore C, Temkin NR, Puccio AM, Madden CJ, et al. Brain Oxygen Optimization in Severe Traumatic Brain Injury Phase-II: A Phase II Randomized Trial. *Crit Care Med*. 2017; 45 (11): 1907-14.
 27. Chesnut R, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, et al. A management algorithm for adult patients with both brain oxygen and intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 2020; 46 (5): 919-29.
 28. Cadena R, Shoykhet M, Ratcliff JJ. Emergency Neurological Life Support: Intracranial Hypertension and Herniation. *Neurocrit Care*. 2017; 27 (Suppl 1): 82-8.
 29. Stevens RD, Shoykhet M, Cadena R. Emergency Neurological Life Support: Intracranial Hypertension and Herniation. *Neurocrit Care*. 2015; 23 Suppl 2: S76-82.
 30. Venkatasubramanian C, Lopez GA, O'Phelan KH, ENLS Writing Group. Emergency Neurological Life Support: Fourth Edition, Updates in the Approach to Early Management of a Neurological Emergency. *Neurocrit Care*. 2020; 32 (2): 636-40.

31. Rangel-Castilla L, Gopinath S, Robertson CS. Management of intracranial hypertension. *Neurol Clin.* 2008; 26 (2): 521-41.
32. Schizodimos T, Soulountsi V, Iasonidou C, Kapravelos N. An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit. *J Anesth.* 2020; 34 (5): 741-57.
33. Godoy DA, Videtta W, Santa Cruz R, Silva X, Aguilera-Rodríguez S, Carreño-Rodríguez JN, et al. General care in the management of severe traumatic brain injury: Latin American consensus. *Med Intensiva.* 2020; 44 (8): 500-8.
34. Helbok R, Kurtz P, Schmidt MJ, Stuart MR, Fernandez L, Connolly SE, et al. Effects of the neurological wake-up test on clinical examination, intracranial pressure, brain metabolism and brain tissue oxygenation in severely brain-injured patients. *Crit Care.* 2012; 16 (6): R226.
35. Battaglini D, Anania P, Rocco PRM, Brunetti I, Prior A, Zona G, et al. Escalate and De-Escalate Therapies for Intracranial Pressure Control in Traumatic Brain Injury. *Front Neurol.* 2020; 11: 564751.
36. Aeshnounge K, Lasocki S, Seguin P, Geeraerts T, Perrigault PF, Dahyot-Fizelier C, et al. Association between continuous hyperosmolar therapy and survival in patients with traumatic brain injury - a multicentre prospective cohort study and systematic review. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 328.
37. Chen H, Song Z, Dennis JA. Hypertonic saline versus other intracranial pressure-lowering agents for people with acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 1: CD010904.
38. Koenig MA. Cerebral Edema and Elevated Intracranial Pressure. *Continuum.* 2018; 24 (6): 1588-602.
39. Zhang Z, Guo Q, Wang E. Hyperventilation in neurological patients: from physiology to outcome evidence. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019; 32 (5): 568-73.
40. Romero CM, Rovegno M, Vilches D, Darlic M, Fischer D, Reccius A, et al. Recomendaciones SOCHIMI para el control dirigido de la temperatura en pacientes neurocríticos adultos. *Rev Chil Med Intensiva* 2020; 35 (1): 1-26.
41. Andrews PJD, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, Battison CG, Rhodes KJ, et al. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med.* 2015; 373 (25): 2403-12.
42. Olah E, Poto L, Hegyi P, Szabo I, Hartmann P, Solyman M, et al. Therapeutic Whole-Body Hypothermia Reduces Death in Severe Traumatic Brain Injury if the Cooling Index Is Sufficiently High: Meta-Analyses of the Effect of Single Cooling Parameters and Their Integrated Measure. *J Neurotrauma.* 2018; 35 (20): 2407-17.
43. Escamilla-Ocañas CE, Albores-Ibarra N. Current status and outlook for the management of intracranial hypertension after traumatic brain injury: decompressive craniectomy, therapeutic hypothermia, and barbiturates. *Neurologia.* 2020; 14: S0213-4853 (20) 30274-7.
44. Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: CD000033.
45. Hutchinson PJ, Kolias AG, Tajsic T, Adeleye A, Akilu AT, Apriawan T, et al. Consensus statement from the International Consensus Meeting on the Role of Decompressive Craniectomy in the Management of Traumatic Brain Injury: Consensus statement. *Acta Neurochir.* 2019; 161 (7): 1261-74.
46. Moscote-Salazar LR, Alvis-Miranda HRL, Ramos-Villagas Y, Quintana-Pajaro L, Rubiano AM, Alcalá-Cerra G, et al. Refractory traumatic intracranial hypertension: the role of decompressive craniectomy. *Cir Cir.* 2019; 87 (3): 358-64.
47. Gower DJ, Lee KS, McWhorter JM. Role of subtemporal decompression in severe closed head injury. *Neurosurgery.* 1988; 23 (4): 417-22.
48. Guerra WK, Gaab MR, Dietz H, Mueller JU, Piek J, Fritsch MJ. Surgical decompression for traumatic brain swelling: indications and results. *J Neurosurg.* 1999; 90 (2): 187-96.
49. Jourdan C, Convert J, Mottolese C, Bachour E, Gharbi S, Artru F. [Evaluation of the clinical benefit of decompression hemicraniectomy in intracranial hypertension not controlled by medical treatment]. *Neurochirurgie.* 1993; 39 (5): 304-10.
50. Jaeger M, Soehle M, Meixensberger J. Effects of decompressive craniectomy on brain tissue oxygen in patients with intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74 (4): 513-5.
51. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P. DECRA Trial Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2011; 364 (16): 1493-502.
52. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, Ponsford J. DECRA Trial Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Patient Outcomes at Twelve Months after Early Decompressive Craniectomy for Diffuse Traumatic Brain Injury in the Randomized DECRA Clinical Trial. *J Neurotrauma.* 2020; 37 (5): 810-6.
53. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J. RESCUEicp Trial Collabora-

- tors. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *N Engl J Med.* 2016; 375 (12): 1119-30.
54. Lu G, Zhu L, Wang X, Zhang H, Li Y. Decompressive Craniectomy for Patients with Traumatic Brain Injury: A Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. *World Neurosurg.* 2020; 133: e135-e148.
 55. Sahuquillo J, Dennis JA. Decompressive craniectomy for the treatment of high intracranial pressure in closed traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 12 (12): CD003983.
 56. Hawryluk GWJ, Rubiano AM, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Bratton SL, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations. *Neurosurgery.* 2020; 87 (3): 427-34.

¹Laboratorio de Farmacología,
Departamento de Biología,
Facultad de Química y Biología,
Universidad de Santiago de Chile
y Centro para el desarrollo de
Nanociencia y Nanotecnología
(CEDENNA).

Financiado parcialmente por
Proyecto DICYT 022143GHT
y Fondo de Apoyo Basal FAB
180001, CEDENNA.

Los autores declaran no tener
conflictos de interés.

Recibido el 10 de noviembre
de 2021, aceptado el 23 de
diciembre de 2021.

Correspondencia a:
Juan Pablo García-Huidobro T.
juan.garcia-hudobro@usach.cl

D. Julius y A. Patapoutian. Premios Nobel de Medicina 2021, descubren nuevos canales iónicos que detectan temperatura y estímulos mecánicos

FRANCISCA DONOSO M.¹, PABLO SAGREDO M.¹,
J. PABLO GARCÍA-HUIDOBRO T.¹

D. Julius y A. Patapoutian. 2021 Nobel Prize Awardees discover new ionic channels that detect temperature and mechanical stimuli

D. Julius was awarded the 2021 Medicine Nobel prize for the discovery of new cationic channels that detect temperatures either over 40 °C (TRPV1) or cold (TRPM8) ranging from 8-15 °C, followed by the latter identification of other channels that sense temperatures within other ranges. On the other hand, A. Patapoutian shared the 2021 Nobel prize for the independent and simultaneous co-discovery of the TRPM8 cationic channel. Furthermore, Patapoutian identified piezo 1 and 2 channels previously referred to as the cell mechanosensors related to the sense of touch and proprioception. These experimental findings indicate that these novel cationic channels localized in nerve endings of the skin, mouth, lips, bronchial tree, the nephron, plus a variety of tissues transduce physical stimuli into electrical activity that reach the brain sensory cortex to process these stimuli and elicit animal behavior.

(Rev Med Chile 2022; 150: 88-92)

Key words: Ion Channels; Nobel Prize; Physiology.

El anuncio

Una vez más, la Academia de Ciencias de Suecia del Instituto Karolinska nos sorprendió con el anuncio de dos homenajeados con el Nobel en Medicina de este año. Estos científicos se han dedicado por décadas a investigar cómo las células detectan señales físicas como la temperatura y la presión. Sus descubrimientos identificaron nuevos canales catiónicos que actúan como sensores de estímulos físicos que son activados por calor o presión/tacto, causando cambios conformacionales de su estructura que activan corrientes eléctricas que informan al SNC de estas variables fisiológicas. La deformación de estos canales proteicos por temperatura o presión

o sustancias químicas produce corrientes eléctricas que se proyectan al cerebro. Estas señales son claves para relacionar parámetros ambientales con conductas humanas como, por ejemplo, sacarse o ponerse el chaleco. También, permiten interpretar la presión como señal de dolor y posible daño corporal, o la sensación de cariño y compañía, al tomarnos de las manos.

¿Qué descubrieron?

Por un lado, D. Julius (66) Profesor de la Universidad de California en San Francisco y su equipo de investigadores, a lo largo de más de 30 años de investigaciones purificó, clonó y estudió el funcionamiento a nivel celular molecular de dos nuevos canales iónicos que actúan como sensores

de temperatura. El primero de estos canales en ser descubierto es el TRPV1, sensor con umbral de temperaturas sobre los 40 °C¹, que indica la sensación de calor de verano, de fiebre corporal o de comida y sopas calientes. Este receptor TRPV1 se activa también por el ambiente ácido crítico de la hipoxia tisular ya que los protones activan este receptor en la vía aferente primaria del dolor³. Este hallazgo fue corroborado ya que animales genéticamente modificados carentes del receptor TRPV1, son menos sensibles al dolor². El otro canal, TRPM8, es sensor de temperaturas más bajas, que se activa en el rango de los 8-20 °C aproximadamente y lo asociamos con la sensación de frío⁵. Después de estos descubrimientos, se clonaron otros canales TRP con distintos umbrales de temperatura. El TRPM8 fue co-descubierto por D. Julius y A. Patapoutian de manera independiente y simultáneamente en 2002⁶. A. Patapoutian (54), Profesor del Instituto de Investigaciones Scripps en la Jolla, California, con sus colaboradores identifican TRPM8 y otros sensores térmicos. Además, Patapoutian se interesó por los mecanismos que inician la detección del dolor y de la propiocepción. ¿Cómo sabe el cuerpo de su postura espacial que le permite caminar coordinada y elegantemente y con una taza de café en la mano? Durante más de 20 años de investigaciones continuadas descubrió dos nuevos sensores, que son canales catiónicos, que los llamó *piezo* 1 y 2 (*piezo*, del griego, presión⁴). Estos canales detectan estímulos en la piel, vasos sanguíneos, boca, árbol respiratorio, tracto digestivo, etc. Se postulaba la existencia de los mecanosensores, pero A. Patapoutian develó su identidad y determinó la funcionalidad de los mecanosensores *piezo* 1 y 2^{7,9}.

¿Cómo lo hicieron?

¿En qué consiste la genialidad de estos descubrimientos y hallazgos? Ellos pensaron seriamente como el cuerpo podría detectar señales físicas. Pero, además, y muy importante, dedicaron toda su creatividad y experiencia científica para hacer los experimentos precisos que condujeron a estos descubrimientos. Aplicaron todo el rigor del método científico contribuyendo a una solución única cuyos resultados supieron interpretar con elegancia. Ambos investigadores y sus talentosos discípulos a lo largo de años de vida experimental aislaron, purificaron y clonaron proteínas las que reconocieron como sensores de temperatura y de

presión. ¿Algo así como buscar una aguja en un pajar, al decir del evangelio? Sí, pero con ayuda metodológica “de punta” y mucha astucia experimental. Ambos se basaron en un argumento farmacológico. Ya que el ají, y la menta producen sensaciones de calor y frío en la cavidad oral, dedujeron correctamente que el principio picante del ají, capsaicina, y la sensación refrescante de la menta, mentol, podrían ser las moléculas “gancho” para identificar dichos “termómetros”. Por otra parte, para identificar los sensores de presión idearon un bioensayo que permitió comparar un tipo celular que reacciona y otro que no reacciona a un estímulo mecánico induciendo una corriente eléctrica. Estos chispazos orientaron la búsqueda del material génico que derivó en la identificación de las proteínas involucradas y develaron importantes aportes a la fisiología de nuestros órganos de los sentidos.

Relevancia para la fisiología sensorial de estos hallazgos

Los Nobel 2021 acentúan la importancia de los canales iónicos en fisiología y en la señalización aferente rápida al SNC^{3,8}. En términos generales, los hallazgos de ambos científicos permitieron entender las bases celulares de cómo operan estos sentidos, que son nuestra ventana al universo. La fisiología sensorial a través de la visión nos permite ver y detectar la luz y los colores, el oído las ondas acústicas de la música, el rumor del viento, el oleaje en las playas, que el poeta llamaba el “canto de las sirenas”, El sentido del olfato y del gusto detectan moléculas ambientales del aire, que nos hablan de olores y sabores de nuestras comidas, de las flores y de la materia en descomposición que nos alerta de posible toxicidad. Con estos hallazgos puedo entender fisiológicamente lo que canta el bolero “fuego bajo tu piel”. Julius y Patapoutian, agregan a esta lista la detección de temperatura y del sentido que llamamos tacto y de paso dolor en sus diferentes formas^{3,8}. Todos estos sensores en su conjunto nos permiten entender las dimensiones galácticas del universo o la pequeñez de los átomos y sus componentes. En relación con la detección de señales sensoriales, el primero en ser reconocido como Nobel fue la audición en 1961 a G. von Békésy quien postuló un mecanosensor en la cóclea que detecta ondas sonoras, que ahora

sabemos se relaciona con uno de los *piezos* en la cóclea. Seis años después G. Wald, H. Hartline y R. Granit reciben el premio Nobel por mostrar las bases moleculares de la visión. Luego L. Buck y R. Axel en 2004 obtuvieron el Nobel por sus estudios sobre el olfato y ciertos sabores. Esta vez fue el turno de la temperatura, tacto y la propiocepción. Es interesante que tanto la audición, como la temperatura, tacto y algunos sabores como el salado y el ácido, se asocian con canales iónicos excitatorios, mientras el olfato, sabores como el dulce, y la detección de luz y los colores lo hacemos mediante receptores de membrana acoplados a proteína G. Los receptores acoplados a proteína G son la familia más extensa de receptores biológicos, que reconocen colores, olores, sabores y muchas hormonas, señales auto y paracrinas y además, son el blanco de aproximadamente el 50% de los medicamentos usados en la actualidad.

Los avances científicos de los Premios Nobel son complementarios y se cimientan en los descubrimientos realizados por otros científicos, en una cadena de eventos concatenados. El premio no es el fruto de un hallazgo fortuito, un chispazo, sino más bien, de una vida científica dedicada a la búsqueda de respuestas sobre el funcionamiento de la maquinaria de la vida y sus intrincados mecanismos celulares y moleculares subyacentes. Por ejemplo, los Nobel de este año expanden los hallazgos de los Nobel de 1944 J. Erlanger y H. Gasser, quienes describieron la variedad de terminales nerviosos que decodifican estímulos sensoriales del ambiente. Es en estos terminales nerviosos donde se alojan los canales iónicos descubiertos por los P. Nobel de Fisiología 2021.

Relevancia clínica y proyecciones médicas

Estos hallazgos, no sólo evidencian detalles inéditos de la función celular, y del cómo a través de los sentidos conocemos el mundo para adaptarnos a distintos ambientes, sino que el descubrimiento de los canales *piezo* revela detalles insospechados de la vida. Por ejemplo, en los últimos 20 años hay consenso que los eritrocitos son células flexibles y dinámicas que adaptan su estructura para pasar por microcapilares de diámetro a veces menor que su propio tamaño. Los nuevos hallazgos demostraron que la presión de roce de las paredes del capilar al deformar el eritrocito activa al menos el canal

piezo 1 que produce entrada de cationes, entre ellos calcio, el cual permite la secreción de adenosina 5'trifosfato (ATP) hacia el lumen. El ATP gatilla la activación de receptores de ATP extracelular en el glóbulo rojo del tipo P2Y, que señala promoviendo la producción de óxido nítrico (NO) que dilata las pocas células de músculo liso que componen estos microcapilares. Estos fundamentos fueron críticos en la conducción de nuestros experimentos usando células endoteliales aisladas, donde demostramos que estímulos mecánicos, sensibles a gadolinio, posiblemente mediados por uno de los mecanosensores *piezo*, libera extracelularmente ATP¹⁰. Este nucleótido activa a su vez receptores purinérgicos de la membrana plasmática endotelial para activar la síntesis de NO, el más potente vasodilatador conocido, enfatizando que cada latido cardíaco se asocia a liberación de ATP que ocurre como consecuencia de la activación de un receptor *piezo* que moviliza ATP el cual finalmente señala intracelularmente mediante un pulso de NO. En este proceso también demostramos que participan varios receptores TRPV¹⁰.

La discusión de estos hallazgos es relevante ya que una mutación del canal *piezo* 1 se asocia con la patología hereditaria llamada xerocitosis, que causa anemia hemolítica por deshidratación de los eritrocitos. Este hecho resulta en un aumento de la concentración globular de hemoglobina que aumenta la fragilidad osmótica. Por otro lado, experimentos farmacológicos demuestran que la regulación de volumen celular se relaciona con los *piezos*. Otro tanto sucede con los epitelios de órganos blandos, como el urotelio, los nefrones y el epitelio del árbol respiratorio. En estos tejidos, la presión de roce de la orina, o del aire es detectada por los canales *piezo* 1,2 para dilatar estos tubos y permitir el paso de fluidos hacia la parte distal. Lo interesante es que, en todos estos casos, la acción de mecanosensor *piezo* se asocia a secreción de ATP extracelular, quien finalmente media la acción celular del estímulo. La respuesta a una pregunta antigua sobre la inhibición por contacto del crecimiento de los epitelios se relaciona con los canales *piezo*. Además, el completo desajuste de esta señal en cáncer es también mediada por los canales *piezo*, indicando que estos canales están asociados al crecimiento celular descontrolado, abriendo oportunidades terapéuticas que es necesario desarrollar.

Por otro lado, la fiebre detectada en el centro

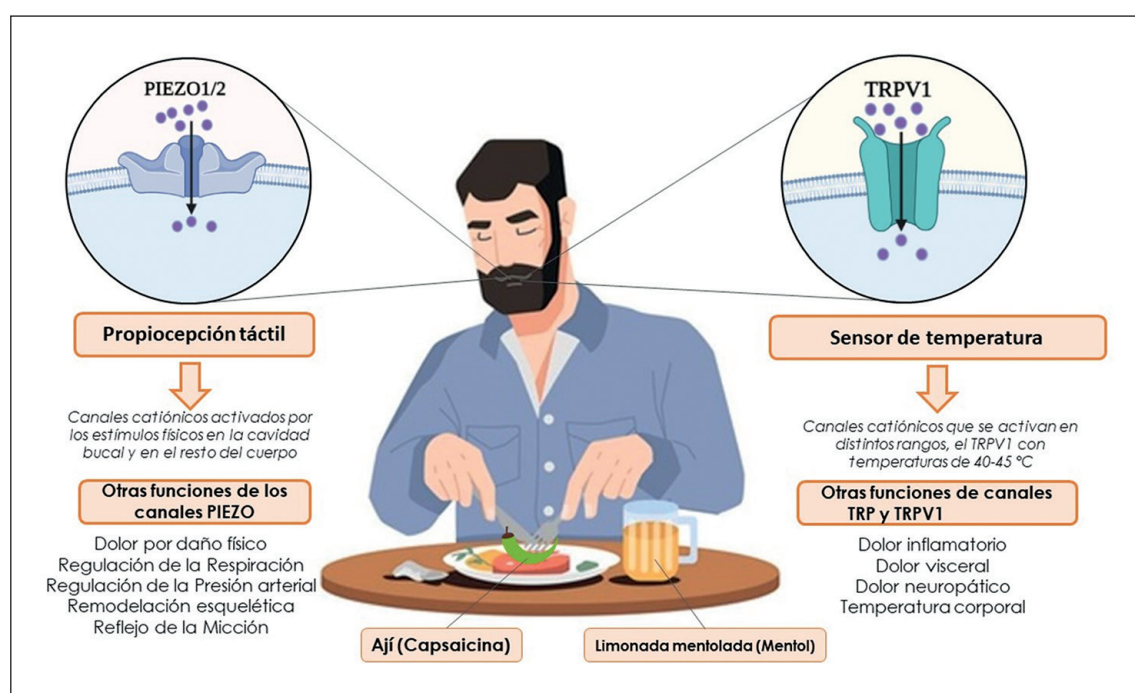


Figura 1. La comida, activa sensores en la cavidad oral que detectan la temperatura de los alimentos, mediante los “termómetros” celulares que son las proteínas TRP (lado derecho), mientras los canales *piezo* (a la izquierda) detectan la textura de los alimentos y si trozos de éstos se insertan entre las piezas dentarias. Estos sensores, alojados en las terminales nerviosas de la boca, transducen estímulos físicos en corrientes eléctricas, ya que son canales iónicos que se activan con ciertos umbrales de temperatura o con la textura de éstos. Las corrientes eléctricas llegan a centros superiores que procesan esta información y la guardan en memorias primarias. Además, regulan nuestra conducta comparando este plato con experiencias gastronómicas previas usando las memorias sensoriales. En el recuadro, un canal TRPV, como el TRPV1 y los *piezos* 1/2; los círculos morados representan iones cargados positivamente que ingresan al interior de la célula cuando éstos se activan. El plato contiene ají, y la bebida menta, de donde se extrajeron dos productos naturales que activan los diferentes canales TRP. Mientras el receptor TRPV1 detectan temperaturas sobre los 40 °C, la sensación refrescante de la menta activa TRPM8 cuyo umbral es entre los 8-20 °C.

termorregulador hipotalámico ciertamente se asocia con estos “termómetros biológicos”, así como el dolor inflamatorio y neuropático se asocia con los canales TRPV1 y otros canales TRP^{2,3,8}. Sabemos, desde hace años, que los canales TRPV1 se activan con la acidificación del medio como ocurre en hipoxia, que estimula la aferencia primaria del dolor conduciendo información a centros del SNC que procesan el dolor³. Otro tanto ocurre en el dolor neuropático y el dolor visceral³. El uso de los “parches dérmicos” con capsaicina, adquiere una explicación racional, ya que la capsaicina en un principio activa los receptores TRPV1 que debido a su liberación sostenida desde el parche desensibiliza la vía aferente primaria del dolor, produciendo un efecto analgésico duradero.

Reconocemos con admiración, que los mecanismos que operan en los capilares sanguíneos tienen analogías funcionales con lo que ocurre en múltiples tejidos. Esta es otra enseñanza que nos regalan los Nobel de este año. Sus investigaciones develan nuevas maravillas de la creación y hablan de los riquísimos mecanismos de adaptación de los seres vivos.

Agradecimientos: Financiado parcialmente con Proyecto DICYT 022143GHT y con Fondo de Apoyo Basal FAB 180001, CEDENNA. F. Donoso y P. Sagredo con químicos farmacéuticos que investigan en el Laboratorio de la Farmacología de la Universidad de Santiago.

Referencias

1. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997;389:816-824.
2. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeit KR, et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288: 306-13.
3. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-24.
4. Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 2010; 330: 55-60.
5. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002; 416: 52-8.
6. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Anderson DA, Story GM, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 2002; 108: 705-15.
7. Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, Moshourab RA, Wetzel C, Petrus M, et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature* 2014; 516: 121-5.
8. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1998; 21: 531-43.
9. Woo SH, Lukacs V, de Nooij JC, Zaytseva D, Criddle CR, Francisco A, et al. Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception. *Nature Neuroscience* 2015; 18: 1756-62.
10. Donoso MV, Hernandez F, Villalón T, Acuña-Castillo C, Huidobro-Toro JP. Pharmacological dissection of the cellular mechanisms associated to the spontaneous and the mechanically stimulated ATP release by mesentery endothelial cells: roles of thrombin and TRPV receptors. *Purinergic Signalling* 2018; 14: 121-39.

La inhibición de los puntos de control inmunológico, una terapia en evolución: remembranza del Premio Nobel de Medicina 2018

ARELI M. CÁRDENAS-OYARZO¹,
PAMELA A. BOCCHIERI-OYARCE²,
CRISTIAN R. MÉNDEZ-LAPORT³,
JUAN M. ZOLEZZI⁴, JUVENAL A. RÍOS^{5,6,7}

Immune checkpoint inhibitors. A breakthrough in cancer therapy

Professors James P. Allison and Tasuku Honjo were awarded with the 2018 Nobel Prize in Medicine for their contributions in cancer immunotherapy. The latter is a breakthrough in cancer therapy, aimed to overcome tumor-induced immunosuppression, leading to the reactivation of the immune system against cancer cells. Under physiological conditions, the CTLA-4 and PD-1 proteins expressed on T-cells and discovered by the awarded scientists, lead to immune tolerance. Cancer cells exploit these control points to enhance the inhibition of T-cells. The expression of PD ligands (PD-L1) in tumor cells and CTLA-4 ligands in antigen presenting cells, which bind the PD-1 receptor and CTLA-4 respectively, block anti-tumor immunity. This situation led to a biotechnological race focused on the development of effective antibodies able to "turn-on" the immune system cheated by the tumor. Anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies improve life-expectancy in cancer patients. In this review, we perform an historical overview of Professors Allison and Honjo contribution, as well as the immunological basis of this new and powerful therapeutic strategy, highlighting the clinical benefits of such intervention.

(Rev Med Chile 2022; 150: 93-99)

Key words: CTLA-4 Antigen; Immune Checkpoint Inhibitors; Immunotherapy; Nobel Prize; Programmed Cell Death 1 Receptor.

¹Escuela de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Bernardo OHiggins (UBO). Santiago, Chile.

²Biobanco de Tejidos y Fluidos, Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Servicio de Oncología, Unidad de Radioterapia, Hospital Regional de Valdivia. Valdivia, Chile.

⁴Centro de Excelencia en Biomedicina de Magallanes (CEBIMA), Escuela de Medicina, Universidad de Magallanes. Punta Arenas, Chile.

⁵Escuela de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián. Chile.

⁶Instituto de Medicina Traslacional, Centro de Oncología de Precisión (COP), Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor. Santiago, Chile.

⁷Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Nacional del Cáncer de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 15 de junio de 2021, aceptado el 14 de marzo de 2022.

Correspondencia a:

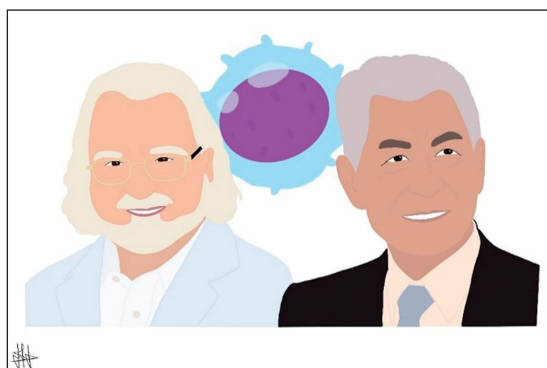
Juvenal A. Ríos Leal, M.D., M.Sc., Ph.D. Instituto de Medicina Traslacional, Centro de Oncología de Precisión Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor. Santiago, Chile.

jriosleal@gmail.com

1. Breve historia de los hallazgos de Allison y Honjo

La asamblea del Instituto Karolinska premió con el Nobel de Fisiología o Medicina a los doctores James P. Allison y Tasuku Honjo en el año 2018 (Diagrama 1), considerando que sus descubrimientos habían sido claves para el desarrollo de una novedosa terapia para el control del cáncer basada en la regulación de los puntos de control inmunológico¹.

El Dr. James P. Allison, inmunólogo estadounidense, cursó su pregrado en ciencias (B.Sc) en la Universidad de Texas, Austin, donde también realizó su doctorado en 1973 bajo la supervisión de G. Barrie Kitto. Posterior a esto, trabajó en centros de investigación básica y clínica. En el año 1996, en conjunto con Leach y Krummel, publicaron en la revista Science que la administración de anticuerpos anti-CTLA-4 (anti-antígeno 4 del linfocito T citotóxico) en modelos murinos de carcinoma colónico, reducía el tamaño tumoral

**Diagrama 1.**

como consecuencia del aumento de la inmunidad antitumoral². En los años siguientes, la efectividad de los anticuerpos anti-CTLA-4, como un agente de inducción de respuesta antitumoral, pudo ser demostrada en tumores trasplantados, incluyendo fibrosarcoma, cáncer de ovario y próstata, entre otros^{3,4}.

Por su parte, el Dr. Tasuku Honjo, inmunólogo nacido en Japón, estudió medicina en la universidad de Kioto, y recibió su doctorado en la misma casa de estudios en 1975. Ha desarrollado su trabajo tanto en los Estados Unidos como en Japón, formando parte de las Universidades de Tokio, Osaka y Kioto, siendo profesor en esta última desde 1984¹. En 1992 publicó junto a su equipo el descubrimiento de una nueva proteína localizada en la superficie de los linfocitos T, denominada PD-1 (*programmed cell death protein 1*)⁵. En experimentos posteriores, Honjo y sus colegas dilucidaron la función de PD-1, como regulador negativo de la respuesta inmunitaria, encontrando además, que la deficiencia de PD-1 desempeñaba un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades autoinmunes similares al lupus⁶. Más tarde en el año 2002, el mismo grupo de investigación demostró que la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 (*Programmed Death Ligand 1*), utilizando anticuerpos anti-PD-L1 y/o anulación genética de PD-1, restauraba la capacidad de las células T para atacar y destruir las células cancerosas⁷. En los años sucesivos, estos hallazgos llevaría al diseño de estrategias para el desarrollo de anticuerpos monoclonales contra estos receptores.

2. Bases biológicas de la inmunidad antitumoral

Durante la transformación tumoral, las células neoplásicas expresan antígenos de superficie que son reconocidos como extraños por las células presentadoras de antígenos, las que luego de entrenar a los linfocitos T, promueven la destrucción de éstas⁸. Sin embargo, debido a la inestabilidad genética y la proliferación aberrante, las células tumorales, han logrado evadir a los linfocitos T y con ello llegar a transformarse en un cáncer clínicamente detectable^{9,10}. En este proceso patológico, tanto CTLA-4 como PD-1, son potenciados por la masa tumoral con el objeto de inhibir con mayor efectividad la actividad de los linfocitos T⁸.

2.1. CTLA-4 como inhibidor del punto de control inmunológico

CTLA-4, es una proteína de transmembrana de la familia de las inmunoglobulinas, la cual se expresa en la superficie de los linfocitos T luego de su activación¹¹. Cuando los linfocitos T no se encuentran activados, CTLA-4 se internaliza mediante vesículas al citoplasma. Sus ligandos, al igual que para el receptor CD28, son B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), sin embargo, estos ligandos se encuentran en distintas proporciones, además presentan distinta afinidad por CTLA-4 y CD28, siendo CD80 el menos abundante, pero más afín con CTLA-4 y primordial para la activación de linfocitos T^{11,13,14}. Por otro lado, CTLA-4 juega un rol central en la inmunotolerancia, debido a que durante la sinapsis inmunológica su unión es más eficaz a B7 que a CD28, lo que disminuye significativamente los efectos mediados por CD28. De esta forma, se limita la acción estimuladora de CD28 inhibiendo la activación de los linfocitos T, principalmente en los órganos linfoides secundarios¹⁵.

2.2. PD-1 como inhibidor del punto de control inmunológico

PD-1, es una glicoproteína de membrana de tipo 1, que se expresa en varios tipos celulares implicados en el sistema inmune, entre ellos linfocitos T activos, linfocitos B y células Natural Killer (NK)¹⁶. La expresión de este antígeno es inducida en linfocitos T y B mediante estimulación de los receptores antigénicos durante la activación de éstos, dando como resultado la inhibición de señales de sobrevida y proliferación de éstos¹⁷. PD-1

regula la activación de los linfocitos T a través de su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. Esta interacción regula la inmunotolerancia periférica debido a que los ligandos PD-L1 y PD-L2 se expresan ampliamente en tejidos no linfoides¹⁸. El mecanismo de inmunosupresión se da luego de que ocurra la unión entre PD-1 con PD-L1 o PD-L2, esto provoca una cascada de señalización vía tirosina fosfatasa SHP2, la cual inhibe la señalización que activa el receptor de los linfocitos T, resultando en la supresión de éstos¹⁹.

3. Desarrollo de anticuerpos anti CTLA-4 y anti-PD1/PD-1

Las moléculas que regulan la activación y tolerancia de la célula T son los llamados puntos de control inmunológico. El desarrollo de inhibidores de los puntos de control inmunológico ha cambiado el escenario de los tratamientos antineoplásicos, ofreciendo tasas de respuesta

tumoral y sobrevida sin precedentes. Con esto, nos referimos a los anticuerpos bloqueantes de CTLA-4 y PD-1, los que se han utilizado por separado y en conjunto, gracias a sus mecanismos de acción no redundantes. Aunque los escenarios clínicos de uso han ido en expansivo aumento, también se han reportado nuevos efectos adversos relacionados con fenómenos inflamatorios y autoinmunes, que pueden ser complejos de manejar y por lo tanto limitar su utilización²⁰⁻²².

3.1. Anticuerpos anti-CTLA-4

Tras el descubrimiento de la proteína CTLA-4 y su función como regulador negativo de la co-estimulación de CD28 para la activación del linfocito T, se hipotetizó que este freno podría ser transitoriamente bloqueado con un anticuerpo permitiendo la proliferación y activación de los linfocitos T por encima de lo fisiológicamente establecido²³ (Diagrama 2). Tras probar este principio en estudios preclínicos, los ensayos siguientes mostraron que la utilización de anticuerpos anti-CTLA-4

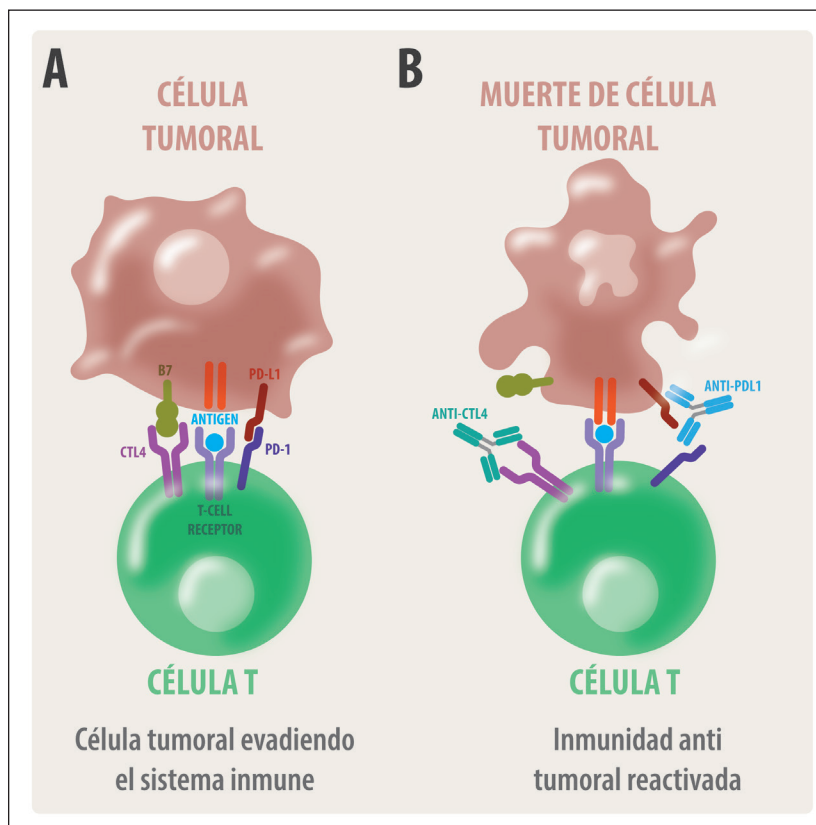


Diagrama 2. (A) las células tumorales desarrollan mecanismos para inactivar parcialmente los linfocitos T, a través de la presentación de señales como PD-L1 y B7, las cuales se unen a receptores de los linfocitos T, PD-1 y CTLA4A, respectivamente. (B) el bloqueo de estos receptores con anticuerpos monoclonales, "reenciende" los linfocitos y, por tanto, se restablece la propia inmunidad antitumoral del paciente.

conducía a una regresión tumoral prolongada, al menos en modelos animales. Inicialmente a partir del año 2000, dos anticuerpos bloqueantes de CTLA-4, Ipilimumab y Tremelimumab, se utilizaron en pacientes con cáncer avanzado evidenciando la capacidad de Ipilimumab para generar una regresión tumoral prolongada, aunque no estando exento de efectos secundarios del tipo inflamatorios como: enterocolitis, hepatitis inflamatoria y dermatitis, entre los más comunes²⁵. El grupo de estudio con más beneficio fue el de pacientes con melanoma metastásico, por lo que los ensayos clínicos finalmente establecieron a Ipilimumab como el primer tratamiento la capacidad de extender de forma significativa la sobrevida de estos pacientes, siendo aprobado por la FDA para su utilización en 2011²⁶. Posteriormente, en los años 2015 y 2017, se extendió el uso de Ipilimumab a pacientes con melanoma en estadio III de alto riesgo post resección completa y pacientes pediátricos de 12 años en adelante con melanoma metastásico o irresecable, respectivamente²⁷. Hoy en día se está usando esta terapia en combinación con anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 y otros agentes antitumorales, además de su extensión a otras patologías crónicas como la artritis reumatoide²⁷.

3.2. Anticuerpos anti el eje PD-1/PD-L1

En condiciones fisiológicas la expresión de PD-1 se encuentra disminuida por una estricta regulación postranscripcional, sin embargo, se ha observado que en numerosos tipos de cáncer se encuentra sobre expresada en la membrana celular de las células tumorales²⁸, exponiendo esta proteína a la interacción con su ligando PD-L1, lo que resulta en la supresión/inactivación de linfocitos T²⁸ (Diagrama 2). Este evento se traduce en la evasión del sistema inmune al inhibir la apoptosis de las células tumorales²⁹. Es por esto que tras el descubrimiento del funcionamiento de la vía PD-1/PD-L1 se han desarrollado numerosos estudios que tienen por objetivo el bloqueo de esta vía, y cuyo resultado corresponde a la reactivación y expansión de linfocitos T³⁰. Lo anterior ha redundado en el desarrollado de múltiples terapias con anticuerpos monoclonales y aprobadas por la FDA, como lo son Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab, Atezolizumab y Avelumab, entre otros. Estos fármacos están siendo indicados para distintos tipos de tumores incluyendo cáncer de piel, genitourinario, pulmón, cabeza y cuello, mama, linfoma,

ginecológicos y gastrointestinal^{27,31,32}. El uso de estos anticuerpos como monoterapia, solo tiene una respuesta exitosa en un 20-30% de los pacientes, motivo por el cual se están probando terapias combinadas de anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1, junto a otros agentes terapéuticos clásicos como la quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia³³⁻³⁸. En este sentido, las terapias combinadas dirigidas a CTLA-4 y PD-1/PD-L1 han mostrado mejores resultados comparados con la monoterapia, tanto en modelos preclínicos como ensayos clínicos²⁷. Un ejemplo de estas terapias combinadas es el uso de Nivolumab e Ipilimumab, aprobada el año 2020, indicada para cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno irresecable³⁹⁻⁴⁴. Por lo tanto, el uso de estas terapias es un campo en constante crecimiento.

4. Conclusiones y direcciones futuras

Los estudios encabezados por el Dr. Allison y el Dr. Honjo en los años 90 marcaron el nacimiento de una nueva estrategia en la terapia contra el cáncer, el desarrollo de inhibidores de punto de control inmunitario⁴⁵. En este sentido, se ha demostrado que el bloqueo de puntos de control inmunológico constituye una estrategia eficaz para mejorar la actividad efectora de los linfocitos T antitumorales⁴⁶. Tras años de investigación y desarrollo, los anticuerpos dirigidos contra CTLA-4 y PD-1/PD-L1 han sido probados en ensayos clínicos masivos alrededor del mundo^{19,47,48}, existiendo hoy en día alternativas basadas en estos anticuerpos ya aprobadas por los organismos reguladores internacionales para su uso en ciertos tipos de cáncer. Ahora bien, a causa del novedoso mecanismo de acción inducido por estos anticuerpos, es importante señalar que las respuestas clínicas pueden variar significativamente entre los distintos tipos de tumores y pacientes. Por este motivo, investigaciones adicionales, tanto en el ámbito preclínico, como clínico, son absolutamente necesarias para lograr desarrollar estrategias de intervención más eficaces y capaces de mejorar tanto la calidad de vida, como la expectativa de vida de los pacientes. En efecto, durante los últimos años, se ha evaluado el uso de anticuerpos anti-CTLA-4 y PD-1/PD-L1 en combinación con otras terapias clásicas; como la quimioterapia y la radioterapia. Asimismo, el futu-

Tabla 1. Desafíos traslacionales en la inmunoterapia contra el cáncer

Área de investigación	Vacío de conocimiento (49-50)
Conocimiento fundamental (ciencias básicas)	- Mejorar el entendimiento en las diferencias de la inmunidad tejido-específica en diversos tipos de cáncer - Desentrañar más detalladamente los mecanismos de escape inmunológico primario y secundario - En modelos animales, ahondar en el conocimiento de otros factores no tumorales (ej. Microbiota), y como estos influyen en la respuesta a la terapia
Investigación clínica	- Evaluar combinaciones de inmunoterapia más otras modalidades de terapia anticáncer clásica (ej. Radioterapia) - Consensuar el manejo de la toxicidad secundaria a este enfoque terapéutico en distintos órganos - Definir si los tumores con alta carga de mutaciones somáticas y altamente inflamados se ven realmente beneficiados en supervivencia
Desarrollo de diagnósticos de precisión	- Establecer biomarcadores cada vez más específicos para la inmunoterapia - Descubrir nuevos biomarcadores específicos para evaluar respuesta a tratamiento y seguimiento

ro de la inmunoterapia apunta a considerar otros aspectos como el microambiente celular órgano específico, epigenética, respuesta inmune innata y microbioma entre otros, estos alcances y otros desafíos traslacionales futuros, son mencionados y organizados en la Tabla 1. Cabe señalar que los costos de estos medicamentos aún constituyen una barrera prácticamente infranqueable para un país como el nuestro y por lo tanto aparece como un imperativo ético convencer tanto a la industria como a los gobiernos de las distintas naciones, la necesidad de asegurar que los pacientes logren acceso a este tipo de fármacos sin importar su condición socioeconómica.

Agradecimientos: Los autores AC-O, PB-O, JMZ, JAR, agradecen a sus respectivas casas de estudios superiores (UBO, UCHILE, UMAG, USS/UMAYOR), el autor CML a su Hospital Regional de Valdivia y muy especialmente al servicio de Oncología, donde se desempeña como Oncólogo Radioterapeuta. La autora AC-O agradece al proyecto interno de investigación 2020 UBO/VVCMEI2007. Asimismo, el autor JAR felicita a sus autoridades universitarias por cuanto han garantizado la instalación del Centro de Oncología de Precisión de la Universidad Mayor de Chile, del cual él es asesor. El mismo autor, también

agradece al Instituto Nacional del Cáncer de Chile, por financiar sus estudios de formación como especialista en Anatomía Patológica (en curso). El autor JAR, agradece especialmente a su estudiante de Medicina de la Universidad San Sebastián sede Santiago, Javiera Gajardo von Kunowsky (ig: @javilustraciones_), quien donó gentilmente la elaboración del Diagrama 1. Asimismo, los autores declaran que el Diagrama 2, fue encargado especialmente para este manuscrito, a la empresa <https://www.illustrative-science.com/>, liderada por su fundador, Sr. Felipe Serrano, M.Sc. (ig: biologo_ilustrador).

Referencias

1. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018, <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/2018>.
2. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science. 1996; 271 (5256): 1734-6.
3. Kwon ED, Hurwitz AA, Foster BA, Madias C, Feldhaus AL, Greenberg NM, et al. Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997; 94 (15): 8099-103.

4. Yang YF, Zou JP, Mu J, Wijesuriya R, Ono S, Walunas T, et al. Enhanced induction of antitumor T-cell responses by cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 blockade: the effect is manifested only at the restricted tumor-bearing stages. *Cancer Res.* 1997; 57 (18): 4036-41.
5. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992; 11 (11): 3887-95.
6. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity.* 1999; 11 (2): 141-51.
7. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99 (19): 12293-7.
8. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017; 541 (7637): 321-30.
9. Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol.* 2002; 3 (11): 999-1005.
10. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol.* 2015; 35 Suppl:S185-S98.
11. Sansom DM. CD28, CTLA-4 and their ligands: who does what and to whom? *Immunology.* 2000; 101 (2): 169-77.
12. Linsley PS, Ledbetter JA. The role of the CD28 receptor during T cell responses to antigen. *Annu Rev Immunol.* 1993; 11: 191-212.
13. Khailaie S, Rowshanravan B, Robert PA, Waters E, Halliday N, Badillo Herrera JD, et al. Characterization of CTLA4 Trafficking and Implications for Its Function. *Biophys J.* 2018; 115 (7): 1330-43.
14. Haanen JB, Robert C. Immune Checkpoint Inhibitors. *Prog Tumor Res.* 2015; 42: 55-66.
15. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov.* 2018; 8 (9): 1069-86.
16. Zamani MR, Aslani S, Salmaninejad A, Javan MR, Rezaei N. PD-1/PD-L and autoimmunity: A growing relationship. *Cell Immunol.* 2016; 310: 27-41.
17. Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, Ishida Y, Tsubata T, Yagita H, et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol.* 1996; 8 (5): 765-72.
18. Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol.* 2013; 14 (12): 1212-8.
19. Chamoto K, Hatae R, Honjo T. Current issues and perspectives in PD-1 blockade cancer immunotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2020; 25 (5): 790-800.
20. Sanmamed MF, Chen L. A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization. *Cell.* 2018; 175 (2): 313-26.
21. Hosseini A, Gharibi T, Marofi F, Babaloo Z, Baradaran B. CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy. *Int Immunopharmacol.* 2020; 80: 106221.
22. Wang J, Yang T, Xu J. Therapeutic Development of Immune Checkpoint Inhibitors. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1248: 619-49.
23. Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood.* 2018; 131 (1): 58-67.
24. Ramagopal UA, Liu W, Garrett-Thomson SC, Bonanno JB, Yan Q, Srinivasan M, et al. Structural basis for cancer immunotherapy by the first-in-class checkpoint inhibitor ipilimumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114 (21): E4223-E32.
25. Savoia P, Astrua C, Fava P. Ipilimumab (Anti-Ctla-4 Mab) in the treatment of metastatic melanoma: Effectiveness and toxicity management. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12 (5): 1092-101.
26. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018; 359 (6382): 1350-5.
27. Sharma P, Siddiqui BA, Anandhan S, Yadav SS, Subudhi SK, Gao J, et al. The Next Decade of Immune Checkpoint Therapy. *Cancer Discov.* 2021; 11 (4): 838-57.
28. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest.* 2015; 125 (9): 3384-91.
29. Azuma T, Yao S, Zhu G, Flies AS, Flies SJ, Chen L. B7-H1 is a ubiquitous antiapoptotic receptor on cancer cells. *Blood.* 2008; 111 (7): 3635-43.
30. Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 (5): 1021-34.
31. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (19): 3167-75.
32. Hayashi H, Nakagawa K. Combination therapy with PD-1 or PD-L1 inhibitors for cancer. *Int J Clin Oncol.* 2020; 25 (5): 818-30.

33. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (7): 924-37.
34. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1915-28.
35. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1929-39.
36. Powles T, Huang B, di Pietro A. Avelumab Maintenance for Urothelial Carcinoma. Reply. *N Engl J Med.* 2020; 383 (25): 2483.
37. He Y. Efficacy and Safety of First-line Anti- PD-1 / PD-L1 Monoclonal Antibody in Combination With Chemotherapy vs. Anti-PD-1/PD-L1 Monoclonal Antibody, Chemotherapy, in Combination With Bronchoscopy-assisted Interventional Therapy in the Treatment of Patients With Advanced Central Non-small Cell Lung Cancer, a Randomized Controlled, Prospective Clinical Trial. [Clinical trial]. In press 2021.
38. Bonnet N, Lamrani-Ghaoui A. PD-1 Inhibitors and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. [Clinical trial]. In press 2022.
39. Huang A, Yang XR, Chung WY, Dennison AR, Zhou J. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5 (1): 146.
40. Reck M, Wehler T, Orlandi F, Nogami N, Barone C, Moro-Sibilot D, et al. Safety and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab Versus Bevacizumab Plus Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38 (22): 2530-42.
41. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397 (10272): 375-86.
42. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Powles T, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2020; 8 (2).
43. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381 (16): 1535-46.
44. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020.
45. Wolchok J. Putting the Immunologic Brakes on Cancer. *Cell.* 2018; 175 (6): 1452-4.
46. Zhang Y, Zheng J. Functions of Immune Checkpoint Molecules Beyond Immune Evasion. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1248: 201-26.
47. Billan S, Kaidar-Person O, Gil Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (10): e463-e76.
48. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Pembrolizumab. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?FDA=2014-2020>. p. 1-102.
49. Hegde PS, Chen DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity.* 2020 Jan 14; 52 (1): 17-35.
50. Manpreet Sambi, Leila Bagheri, Myron R. Szwczuk. Current Challenges in Cancer Immunotherapy: Multimodal Approaches to Improve Efficacy and Patient Response Rates. *Journal of Oncology* 2019.

¹Programa de Biología Celular y Molecular, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Declaración conflictos de interés: no existen conflictos de este tipo.

Recibido el 1 de octubre de 2021, aceptado el 21 de enero de 2022.

Correspondencia a:
Carlos G. Osorio Abarzúa
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Programa de Microbiología y Micología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
carlososorio@uchile.cl

El doctor Juan Noé y el nacimiento de la biología celular en Chile

VALERIA SABAJ DIEZ¹, CARLOS G. OSORIO¹

Dr. Juan Noé and the birth of cell biology in Chile

Dr. Vicente Izquierdo San Fuentes was the first professor of Histology at the Faculty of Medicine of the University of Chile. In that Chair, cell theory strongly radiated to new generations of health students. However, the conditions for the creation of the discipline of General or Cell Biology were not yet ripe. Almost three decades later, Dr. Juan Noé Crevani was hired in Italy to lead Medical Zoology in 1912. From the heterogeneous discipline of Medical Zoology, Dr. Noé managed to create in 1926 the new chairs of General Biology, Embryology-Comparative Anatomy and Parasitology. His vision of biology as an essentially dynamic and experimental science, contributed to modernize and encourage the development of different areas of biology in Chile. Retaining their full independence, these chairs met in 1931, in a new organization called the Juan Noé Institute of Biology, which lasted until the university reform of 1968. Afterwards, the departments of Biology and Genetics, Parasitology, Human Anatomy and Histology were created. In 1998, a new reorganization of the Faculty of Medicine of the University of Chile began, creating the so-called Institute of Biomedical Sciences (ICBM) that houses several disciplinary programs that replaced the old departments.

(Rev Med Chile 2022; 150: 100-106)

Key words: Cell Biology; Health Education; History of Medicine.

Los inicios

La Facultad de Medicina de la Universidad de Chile a inicios del s. XX enseñaba las nociones fundamentales de biología en dos de sus Cátedras: Zoología Médica e Histología. La Cátedra de Histología había sido fundada en 1881 por el doctor Vicente Izquierdo Sanfuentes, uno de los primeros becados chilenos enviados por el Gobierno a Europa, con el objeto de fundar dicha disciplina en nuestro país. Los principales hitos de su fructífera vida y su legado fueron analizados en una publicación anterior¹.

La enseñanza de la Zoología Médica en la Universidad de Chile comenzó con el destacado naturalista germano Rodolfo Amando Philippi Krumwiede (1808-1904). Philippi fue contratado en 1853 para dictar el ramo de Botánica (hasta ese

entonces enseñado por el profesor Vicente Bustillos Maceira, primer profesor de Botánica en la Universidad desde 1833). Se debe recordar que, en esos años, los ramos básicos (Química, Botánica y Farmacia) de la carrera de Medicina se realizaban en la sección Universitaria del Instituto Nacional (patio oriente del edificio del Instituto con su frente a la calle Nueva de San Diego hoy Arturo Prat). Posteriormente, según relato de Augusto Orrego Luco en Recuerdos de la Escuela, el profesor Philippi comenzó a dictar un curso libre (de asistencia no obligatoria) de Zoología Médica en el primer edificio que cobijó a la Universidad de Chile y al Museo Nacional, emplazado en la esquina de calles Catedral y Bandera²⁻³. El profesor Philippi se retiró de la enseñanza en 1874, siendo su hijo Federico Philippi Krumwiede (1838-1910), quien se hizo cargo del curso de Botánica. Lamentablemente la

enseñanza de la Zoología debió ser suprimida por falta de un profesor idóneo^{4,5}. Recién en 1889 se contrató un flamante nuevo profesor de Zoología Médica en Francia, el destacado profesor del Colegio de Francia, Fernando Lataste Vital (1847-1934), quien además se hizo cargo de la sección zoológica del Museo de Historia Natural. El profesor Lataste deseaba modernizar su curso y para ello propuso un nuevo texto de estudio denominado “*Traité de Zoologie Médicale*” del destacado investigador francés Raphaël Blanchard, a quien se considera el padre de la parasitología médica. El único problema era que el texto, en dos tomos, estaba en francés y tenía 1729 páginas. En él se describían con lujo de detalles los principales grupos de animales de vida libre y parásitos humanos: protozoarios, platelmintos, nematodos, anélidos, moluscos, artrópodos, cordados y varios otros. No es de extrañar que los estudiantes no hayan sido demasiado receptivos con el nuevo profesor, pues rápidamente hicieron una huelga y se negaron a rendir sus exámenes finales. Finalmente, después de un retraso de 3 años, que por supuesto, originó problemas con los nuevos cursos, los alumnos del primer curso de 1890 pudieron rendir sus exámenes (Actas de la Facultad de Medicina 1843-1861; Museo Nacional de Medicina). En su vida personal, la estadía del profesor Lataste en Chile fue una verdadera tragedia griega, pues dos de sus cuatro pequeños hijos y su esposa María Zoe de 32 años, murieron en una epidemia de escarlatina y fiebre puerperal, respectivamente, entre 1890-1891. El profesor Lataste retornó a Francia en 1897, donde continuó su reconocida labor científica hasta su muerte en 1934⁴. Lo reemplazó en la cátedra el profesor alemán Otto Bürguer, quien fue contratado en 1900 en Alemania, pero en 1908 su contrato fue cancelado por causas graves (al parecer, según las memorias del médico Leonardo Guzmán Cortés, el profesor Bürguer tuvo un altercado con dos soldados borrachos del regimiento Buin, del cual resultó con un par de heridas cortantes en su cabeza)⁶. Hubo un breve interinato del joven médico chileno Francisco Macmahon, quien falleció de un infarto en 1908, por lo que la cátedra tuvo que ser suprimida ese mismo año⁴. Luego de este difícil y tortuoso comienzo, fue contratado en Italia en 1912 el joven médico investigador Giovanni Noé Crevani (1877-1947) para hacerse cargo de la malograda cátedra de Zoología Médica. Es importante destacar que, hasta ese momento,

dicha cátedra de Zoología Médica, junto a la cátedra de Histología del profesor Vicente Izquierdo Sanfuentes, eran las únicas del país en que se enseñaban disciplinas afines a la biología/zoología.

Juan Noé Crevani llega a Chile

Juan Noé (Figura 1) nació en Pavía, Italia, en 1877. Fue laureado Doctor en Ciencias Naturales en 1898 y continuó sus estudios en Medicina, graduándose en 1902, ambos títulos obtenidos en la Universidad de Roma. Inició su carrera científica en dicha Universidad en el periodo 1901-1906 como ayudante de las investigaciones de su sabio maestro Giovanni Battista Grassi, quien hiciera importantes descubrimientos demostrando que *Plasmodium* spp., agente etiológico de la malaria humana, es transportado en parte de su ciclo de vida dentro del sistema digestivo del mosquito *Anopheles*. Por estos trascendentales descubri-



Figura 1. Profesor Juan Noé Crevani (fuente: Museo Historia de la Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile).

mientos, Grassi y el inglés Ronald Ross se enfrentaron en una áspera disputa por el premio Nobel de Fisiología y Medicina, finalmente adjudicado a Ross en 1902⁷⁻¹⁰.

Luego de brillantes pruebas finales, al Dr. Noé se le permitió ejercer la docencia en una Cátedra paralela a la de su maestro en 1907. Durante cinco años desarrolló una vasta labor universitaria y científica en su país, junto a su ilustre maestro, hasta que fue contratado para venir a Chile a fines de 1912⁹. El profesor Noé inició su primer curso de Zoología Médica en 1913 y su programa incluía, en ese entonces, elementos de sistemática, citología, genética, embriología y parasitología. A fines de ese mismo año, fue nombrado profesor titular de Histología, sucediendo al destacado profesor Vicente Izquierdo Sanfuentes, quien debió renunciar a su cátedra luego de sufrir un desprendimiento de retina en uno de sus ojos, lo que no le permitió continuar la enseñanza que había iniciado 32 años antes. Según el testimonio de Walter Fernández Ballas, primer discípulo de Noé, el profesor Izquierdo visitaba frecuentemente a Noé en su laboratorio de la antigua Escuela de Medicina para charlar y preguntarle por las últimas novedades de la ciencia. “En una ocasión, el profesor Noé le comentó sobre ciertas interesantes novedades en relación con la circulación interna del bazo, haciendo que Izquierdo exclamara: ¡Qué lástima!, Noé, que ya no pueda ver esto; con que placer lo vería! Y calló un largo rato, junto al silencio emocionado de mi maestro y el mío propio, mientras su mirada ya casi nula, se dirigía al infinito”. Los profesores Izquierdo y Noé entablaron una amistad íntima, que perduró toda la vida, reuniéndose así en una continuidad perfecta la vieja y la naciente nueva escuela¹¹⁻¹².

Noé en Chile; los inicios de la parasitología

El profesor Noé tuvo una fructífera carrera como investigador publicando una gran cantidad de artículos científicos sobre diversos temas biológicos, destacando entre ellos: estudios en el campo de la parasitología (malaria, uncinariasis, enfermedad de Chagas, parasitosis intestinales, etc.), histo-fisiología de la tiroides, naturaleza de las fibras musculares estriadas, hematología humana y comparada, genética de la leucemia aviaria, entre varios otros⁷⁻⁸.

Entre las innumerables actividades docentes, científicas y de extensión realizadas por el profesor Noé y su grupo, debe destacarse por su trascendencia para el país, la campaña antimalárica realizada en la región de Tarapacá. La campaña fue todo un éxito logrando erradicar la malaria del norte de Chile, siendo nuestro país el primero en lograrlo en Latinoamérica⁷⁻⁹.

En 1921, junto a su discípulo Ottmar Wilhelm, examinó varios ejemplares de vinchuca (*Triatoma infestans*) recolectados en los alrededores de Santiago, reconociendo en ellos las formas evolutivas del protozoo causante de la enfermedad de Chagas, *Trypanosoma cruzi*. En 1938, su discípulo Gabriel Gasic, diagnosticó el primer caso de enfermedad de Chagas en Chile⁷⁻⁸. En las publicaciones generadas por su grupo de discípulos, apenas por excepción figura su nombre, pues su generosidad de verdadero maestro le hacía entregar toda la paternidad de los artículos a sus diligentes colaboradores. Sostenía que su obligación primordial era estimular en ellos el espíritu científico y facilitarles los recursos para que desarrollaran sus inquietudes y capacidades individuales, con entera libertad para trazar sus proyectos de investigación⁸.

Nacimiento del Instituto de Biología Juan Noé

En 1926-1927 el profesor Noé consiguió que la Facultad separara en 3 cátedras independientes la antigua y heterogénea cátedra de Zoología Médica: Biología General a nivel del primer año, Embriología-Anatomía Comparada en el segundo nivel y Parasitología Médica que desde 1935 quedó incorporada a nivel del tercer año. Se debe recordar, además, que Noé dirigía la cátedra de Histología desde 1913. En breve, el profesor Noé dirigió en paralelo 4 cátedras en el período 1927-1939 en la Facultad de Medicina: biología general, embriología-anatomía comparada, parasitología médica e histología. En 1939 cedió su cátedra de Histología a su discípulo Walter Fernández y continuó hasta su muerte en 1947 liderando las otras tres cátedras mencionadas. En 1931, en aras de robustecer la investigación científica en las 4 disciplinas mencionadas, consiguió reunir las bajo el alero de una nueva organización, realizando por fin su sueño, la cual pasó a denominarse Instituto de Biología de la Facultad de Biología y Ciencias Médicas. El nuevo Instituto de Biología reunía así las Cáte-

dras de Biología General, Embriología-Anatomía Comparada, Histología y Parasitología, cada una de ellas con su respectivo departamento^{7-8,13-14}. La idea de esta organización en departamentos era obligar a las autoridades universitarias a suministrar los medios materiales para la prosecución y perfeccionamiento de la investigación científica. Otros 3 institutos de investigación fueron creados en la Facultad de Biología y Ciencias Médicas en el mismo período: el Instituto de Fisiología, el de Microbiología e Inmunología y el de Neurocirugía¹⁵. Es importante destacar que la creación de estos institutos de investigación no fue un evento aislado, sino que estuvo dentro de una política general dirigida por el rector Juvenal Hernández Jaque para orientar la Universidad hacia el apoyo y fomento de la investigación. “En nuestra enseñanza-decía el rector en 1933-ha dominado como base fundamental de los estudios el aspecto profesional de tradición napoleónica, estamos absorbidos por el pragmatismo y hemos dejado sin estímulo el alma de la Universidad, esto es, el incansable anhelo de descubrir e investigar. Los maestros, hombres cargados de ciencia, grandes eruditos, glosadores distinguidos, no han estimulado suficientemente en sus alumnos la rebeldía espiritual que investiga, progresa y escudriña, y así se explica la notoria carencia de exploración y creación; ni siquiera hemos arrancado verdades nuevas a nuestra propia vida”¹⁵.

Aspecto dinámico de la Biología de Noé

La “biología” enseñada hasta la llegada de Noé a la Facultad de Medicina en 1912 era esencialmente una disciplina estática. Sus pilares fundamentales eran la zoología/sistemática (clasificación de los seres vivos) y la histología, con el énfasis esta última en el estudio de las estructuras y subestructuras observables al microscopio óptico. Noé, por el contrario, sin desmerecer los estudios estructurales, enfatizaba fuertemente el dinamismo de lo vivo. Su principal discípulo, el Dr. Walter Fernández lo explicaba de la siguiente manera: “Había que estudiar la forma en su actividad, en su dinamismo y en su propio ambiente natural, era la nueva morfología dinámica, experimental y ecológica”¹². En su clase inaugural de 1912 denominada “La crisis biológica del siglo XIX”, Noé argumentaba que la morfología puramente

descriptiva había llegado a su cúspide, pero no era suficiente para explicar las maravillas de la organización. Proclamaba la absoluta necesidad de una nueva orientación para la Zoología y Biología, haciéndolas experimentales; entendía la vida como movimiento y su dinamismo había que estudiarlo en el mismo fenómeno vivo y no en la muerte. En sus propias palabras: “De la crisis biológica del siglo XIX, la biología sale renovada en sus métodos y en su confianza. El estudio del ser, de su desarrollo, de sus manifestaciones extrínsecas, de su poder adaptativo ha tomado una dirección que llamaremos prevalentemente experimental. El morfólogo, no contento ya de tentar las oscuras filogénesis, empieza a indagar la forma, tomando en cuenta muchos problemas fisiológicos y etológicos, es decir, considerando los seres no sólo en su estructura, sino también en sus manifestaciones vitales, especialmente en relación con el ambiente. Así la morfología abandona la soledad para unirse nuevamente a la ciencia del funcionamiento”¹¹. Su énfasis en una biología dinámica y experimental cambió para siempre el rumbo estructuralista de los estudios biológicos en Chile.

La herencia de Noé en la docencia universitaria

La importancia del desarrollo de la Biología en Chile, se aprecia al constatar cómo los destacados discípulos del Dr. Noé la llevan y consolidan en diversos centros de estudio del país¹³. Es así como entre el gran grupo de distinguidos discípulos, se puede nombrar a: Walter Fernández Ballas (fundador de las Cátedras de Biología General, Histología y Embriología en la Facultad de Odontología), Gabriel Gasic Livasic (sucesor de Noé en la cátedra de Biología General en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile), Parmenio Yáñez Andrade (fundador del Instituto de Biología Marina Montemar de la Universidad de Valparaíso y profesor de Biología General en la Facultad de Medicina Veterinaria), Ottmar Wilhelm Grob (fundador de la cátedra de Biología en la Universidad de Concepción), Roberto Barahona Silva (alumno del Dr. Noé y destacado catedrático de Biología en la Facultad de Medicina de la Universidad Católica. La cátedra de Biología de dicha Universidad, fundada en 1930, la dirigió inicialmente el padre alemán Gilberto Rahm entre 1930-1931, siendo uno de sus ayudantes el profesor Barahona. En 1932 sucedió

al padre Rahm, el profesor Carlos Porter Mosso, quien en 1933 fue sucedido por el Dr. Barahona), Amador Neghme Rodríguez (catedrático de Parasitología y decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile), Guillermo Mann Fischer (Instituto de Zoología del Instituto Pedagógico), entre muchos otros (Figura 2). La importancia que asignaba Noé a la formación de discípulos se puede apreciar diáfamanamente en el siguiente diálogo conservado por su primer discípulo Walter Fernández. “¿Está Ud. dispuesto a asumir junto a mí esa responsabilidad (le preguntó Noé)? Ante mi franca respuesta positiva, prosiguió hablando sobre lo que significa ser un ayudante. En el terreno universitario, me manifestó, hay relaciones espirituales de un alto valor y significado; profesor y alumno forman lazos docentes que deben ser de mutuo aprecio y comprensión; pero los lazos maestro-discípulo representan la cúspide de esta unión espiritual, que deben llegar a una unión más íntima, no sólo en el pensamiento científico y sus altos ideales, sino en una completa comunión humana. Esto es lo que yo espero entre los dos, y formar en Ud., mi primer discípulo chileno. Y el

pacto quedó sellado; y respondí a él, por lo menos con mi inamovible lealtad, durante toda su vida y continúa hasta ahora, después de la muerte”¹¹⁻¹².

Desarrollo y ocaso del Instituto de Biología Juan Noé

Como se mencionó antes, el Instituto de Biología se creó en 1931 para albergar las cuatro cátedras y sus departamentos anexos: Biología General, Embriología, Histología y Parasitología. La labor de investigación del Instituto fue fructífera y varios de sus trabajos fueron publicados en una prestigiosa revista científica nacional liderada por el profesor Noé y denominada “Biológica”¹⁶. Luego del fallecimiento del profesor Noé en 1947 asumió la dirección del Instituto de Biología el catedrático de parasitología y futuro decano de la Facultad de Medicina, el profesor Amador Neghme Rodríguez. La Cátedra de Biología General pasó a ser dirigida por otro discípulo del profesor Noé, el médico e investigador chileno Gabriel Gasic Livasic (1912-1996). El nuevo catedrático

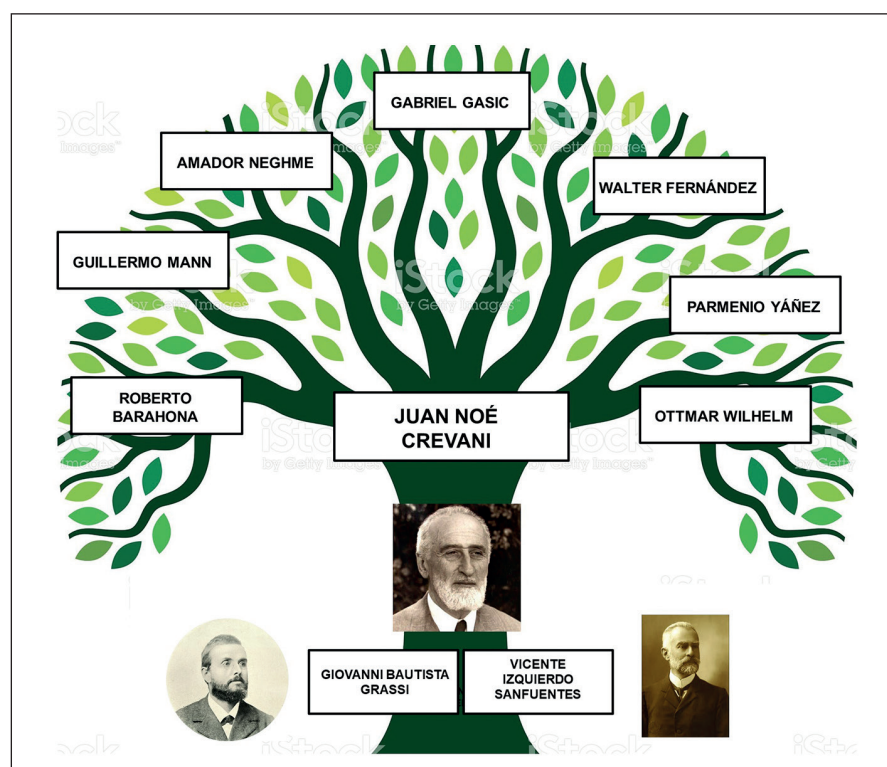


Figura 2. Genealogía de las cátedras del profesor Juan Noé y sus discípulos.

enfocó su investigación hacia los nuevos campos de la inmunogenética y evolución experimental, dejando a dos de sus más destacados discípulos, el profesor Gustavo Hoecker Salas (1915-2008) y el profesor Danko Brncic Juricic (1925-1998), respectivamente, como líderes de esas líneas de investigación¹³⁻¹⁴. Ambos investigadores recibirían posteriormente el Premio Nacional de Ciencias por sus relevantes aportes en sus respectivas áreas (Hoecker en 1989; Brncic en 1997). En 1960 el profesor Gasic renunció a su Cátedra de Biología General por motivos no conocidos, siendo reemplazado por el profesor Hoecker. En 1964 se creó el departamento de Genética, dentro del Instituto de Biología Juan Noé, que lideró el profesor Danko Brncic¹⁵. Paralelamente a estos cambios, se creó además un nuevo departamento de investigación en Oncología en 1960, independiente del Instituto de Biología, que pasó a liderar el profesor Gasic hasta 1965, año en que se trasladó definitivamente a la Universidad de Pennsylvania en Estados Unidos. En dicha Universidad fue nombrado profesor titular de Patología en 1968¹³⁻¹⁴.

Durante la segunda mitad de los años sesenta, las ocho universidades que componían el sistema universitario chileno experimentaron un profundo y extenso cambio conocido como Reforma Universitaria. Este proceso modificó de manera sustancial el contenido y las orientaciones de las funciones universitarias, estableció una nueva estructura de autoridad y poder que permitió la participación de la comunidad universitaria en el gobierno de las universidades y se esforzó por buscar una mejor inserción de éstas en los afanes por lograr el desarrollo y la modernización del país. En la Facultad de Medicina, las antiguas Cátedras e institutos desaparecieron, entre ellos el Instituto de Biología Juan Noé que terminó por desmembrarse en diferentes departamentos de Facultad en 1967-1968, cada uno de ellos independiente y con plenas funciones docentes, de investigación y extensión. Así nació el nuevo departamento de Biología Celular y Genética, heredero directo de la antigua Cátedra de Biología General y del departamento de Genética¹⁷.

Epílogo

Casi 30 años después de la reforma, en 1998, un nuevo proceso de cambio sacudió nuestras estruc-

turas. Nuevamente reapareció un instituto denominado ahora “Instituto de Ciencias Biomédicas” (ICBM) que contiene Programas disciplinarios que reemplazaron a los antiguos departamentos surgidos de la reforma. Cada Programa, como los antiguos Departamentos, debe realizar las labores de investigación, docencia y extensión. La Cátedra de Biología General que fundara el sabio Noé en 1926 pasó a denominarse Programa de Biología Celular y Molecular. El camino ha sido largo, con momentos difíciles, pero la satisfacción y emoción de ser parte de esta hermosa saga iniciada por el profesor Juan Noé Crevani supera con creces cualquier obstáculo.

Agradecimientos: Quisiéramos agradecer especialmente a los profesores Norbel Galanti Garrone, Carlos Valenzuela Yuraidini, José Navarro Barón, Raúl Fernández Donoso, por acceder a innumerables conversaciones y preguntas sobre la historia y vicisitudes del Departamento de Biología Celular y Genética.

Referencias

1. Sabaj V, Osorio CG. El arribo de la teoría celular a Chile: Dr. Vicente Izquierdo Sanfuentes. *Rev Med Chile* 2020; 148 (5) : 28-534. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/scielo>. [Consultado el 15 de marzo de 2021].
2. Osorio CG. La primera casa de la Universidad de Chile. *Anales de la Universidad de Chile* 2005; 17 (VI serie): 2007-2017. Disponible en: <http://www.anales.uchile.cl>. [Consultado el 15 de marzo de 2021].
3. Orrego Luco A. Recuerdos de la Escuela. *Rev Med Chile* 1923; 51: 145-63. Disponible en: <http://www.memoria-chilena.gob.cl>. [Consultado el 10 de marzo de 2020].
4. Sierra L. Cien años de la enseñanza de la medicina en Chile. *An Fac Biol Med*. 1934; 1: 1-134.
5. Cruz-Coke R. Historia de la Medicina Chilena. Editorial Andrés Bello, primera Edición, Santiago de Chile, 1995. Disponible en: <http://www.memoriachilena.gob.cl/602/w3-article-86319.html> [Consultado el 9 de abril de 2021].
6. Guzmán L. Mis recuerdos de estudiante. 1964. Centro de investigaciones de historia de la Medicina de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.
7. Brncic D. El desarrollo de la biología general en la Facultad de Medicina y su impacto en la actividad científica nacional. *Rev Med Chile* 1982; 110: 801-5-534.

8. Neghme A. Homenaje al profesor Juan Noé en el primer centenario de su natalicio. *Rev Med Chile* 1978; 106: 313-8.
9. Noe A. Juan Noé: Un testimonio familiar sobre su vida y obra. Ediciones de la Universidad de Chile, Santiago de Chile 1997.
10. Cappana E. Grassi versus Ross: who solved the riddle of Malaria. *International Microbiol.* 2006; 9: 69-74. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-67092006000100010. [Consultado el 20 de agosto de 2021].
11. Noé J. La primera lección. *Biológica* 1949; fasc. VI-VII; Julio-Diciembre 1947. Imprenta Universitaria, Santiago de Chile.
12. Fernández W. Discurso de incorporación como miembro académico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. *Anales Chilenos de historia de la Medicina.* Año V. Santiago de Chile 1963; 225-50.
13. Hoecker G. La contribución del Instituto de Biología “Juan Noé” a las ciencias biológicas chilenas (1950-1980). *Rev Med Chile* 1982; 110: 915-8.
14. Koref S. Danko Brncic: reminiscencias. *Revista Chilena Historia Natural* 2001; 74: 11-21. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-078X2001000000004. [Consultado el 15 de junio de 2021].
15. Mellafe R, Rebolledo A, Cárdenas M. Historia de la Universidad de Chile. Ediciones de la Universidad de Chile, Santiago de Chile, 1992. Disponible en: <http://www.memoriachilena.gob.cl/602/w3-article-8843.html>. [Consultado el 15 de junio de 2021].
16. Etcheverry M. Los índices de la revista “Biológica” 1944-1967. *Revista Chilena de Historia Natural* 1991; 64: 237-44. Disponible en: <http://rchn.biologiachile.cl>. [Consultado el 1 de septiembre de 2021].
17. Jadresic A. La reforma de 1968 en la Universidad de Chile, con especial referencia a la Facultad de Medicina. Editorial Universitaria, Santiago, Chile, 2002.

Medicina integrativa en la enseñanza de la Psiquiatría: actitudes y conocimientos respecto a la medicina complementaria y alternativa en docentes de programas de la especialidad

BERNARDO PACHECO¹, MARTÍN FRITZSCHE²,
PAULA BEDREGAL³

State of complementary and alternative medicine education in psychiatry residency programs

Background: The incorporation of integrative medicine as a holistic approach increased in medical education. However, complementary and alternative medicine (CAM) formal teaching in psychiatry residency programs is limited. **Aim:** To assess the incorporation of CAM education in different Chilean psychiatry programs and to determine the knowledge and attitudes toward this issue. **Material and Methods:** An online survey was sent to 80 academic staff from five psychiatry programs. Forty-nine participants answered the survey (61%). Some of the questionnaire topics were the inclusion of CAM content in the program, types of CAM included, and motivation and strategies for the CAM content incorporation in their training curriculum. **Results:** Most respondents answered that there is no formal CAM content in their program's curriculum. The main topics to incorporate CAM in a psychiatry residency are sleep hygiene, stress management, and motivational interviewing. The lack of knowledge, time constraints, and the limited resources are major barriers to include CAM in their curriculums. **Conclusions:** Our results suggest that many academic staff of Chilean psychiatry training programs are aware of the importance of having CAM content in their curriculum. However, some barriers hinder their incorporation and implementation.

(Rev Med Chile 2022; 150: 107-114)

Key words: Complementary Therapies; Education; Integrative Medicine; Psychiatry.

¹Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Unidad de Atención Primaria. Colina, SSMN. Santiago, Chile.

³Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 19 de marzo de 2021, aceptado el 6 de diciembre de 2021.

Correspondencia a:

Bernardo Pacheco
Diagonal Paraguay 362 5to. Piso
Departamento de Psiquiatría.
bejupa@vtr.net

La medicina complementaria y alternativa (MCA) es un tipo de medicina y prácticas médicas con fines curativos. El Centro Nacional para la Medicina Complementaria y Alternativa del Instituto de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.) define MCA como prácticas y productos de atención de salud que están fuera del dominio de la medicina con-

vencional, las cuales aún no han sido validadas usando metodología científica¹. De manera similar, el Ministerio de Salud chileno considera la MCA como un conjunto de prácticas médicas que no son parte formal de la terapéutica alópata estándar, utilizadas por las personas para prevenir enfermedades o como un medio para aliviar algún sufrimiento². Paulatinamente, se ha ido

incorporando el concepto de “medicina integrativa” para describir una práctica médica en que se integran colaborativamente las terapias de la medicina convencional en conjunto con aquellas complementarias, un paradigma que se sustenta en una visión biopsicosocial-espiritual de la salud³.

En Chile, existe una regulación incipiente de la MCA en los últimos años. En 2005 se promulgó el Decreto 42, “Reglamento para el ejercicio de las prácticas médicas alternativas” del Ministerio de Salud⁴. En años siguientes fueron validadas oficialmente algunas prácticas, como acupuntura, naturopatía, homeopatía. El mismo decreto ministerial reconoce la necesidad de continuar normalizándolas y que su conocimiento sea impartido en instituciones de educación superior.

En relación a la utilización de MCA en nuestro país, 55% de una población atendida en el sector público de salud reconoció usarlas. Su uso es transversal a todos los estratos socioeconómicos y, preferentemente, se decide su utilización sin consulta médica previa. Las principales prácticas de MCA mencionadas son: yoga, fitoterapia y medicina homeopática, en tanto las de mayor oferta a la población son la herbolaria, homeopatía, acupuntura y las terapias florales⁵. En EEUU, 33,2% de los adultos ha utilizado la MCA⁶ y 11,6% de los niños⁷. Los usuarios de MCA dicen buscar integralidad en la atención y alternativas de tratamiento^{5,8} y muchos de ellos buscan alivio a síntomas ansiosos y depresivos^{9,10}. Sobre 80% de usuarios de MCA reconoce un beneficio en la utilización de MCA y está de acuerdo en incorporar en la oferta pública estas terapias¹¹.

Aunque el uso de MCA es cada vez más frecuente en pacientes con comorbilidad psiquiátrica¹², en programas de formación de la especialidad su enseñanza aún es limitada, implementándose desde hace algunos años solo en algunos programas de formación médica como medicina familiar y pediatría¹³. Se ha sugerido que se integren conocimientos respecto a MCA especialmente en programas de formación como especialistas en psiquiatría, evaluándose previamente la motivación de los docentes para su enseñanza¹⁴. Nuestro estudio tiene el propósito de conocer si en nuestro país algunos programas de formación de psiquiatras tienen incorporados curricularmente contenidos de MCA y evaluar cuál es el interés de los docentes respecto a la enseñanza de estos contenidos.

Metodología

Se invitó por correo electrónico a los jefes de programas y docentes de 3 departamentos de psiquiatría de 3 universidades (una privada, una estatal y una privada tradicional) a responder una encuesta semiestructurada. Los docentes pertenecen a 3 programas de formación de psiquiatría de adultos y a 2 programas de formación de psiquiatría de niños y adolescentes. Los datos fueron recolectados por medio de la encuesta *online* (Google Forms), la que estuvo abierta en el sitio *web* por un periodo de 6 meses.

La encuesta está compuesta por 28 preguntas de dominios relacionados a MCA:

- Existencia o ausencia de contenidos curriculares de MCA.
- Selección de las prácticas médicas de MCA que, según los docentes, los residentes del programa de residencia deberían tener conocimiento como parte de su formación (listado de 21 alternativas de prácticas médicas).
- Opinión de los docentes relacionada a si sus alumnos tienen otros temas de interés en MCA.
- Opinión de los docentes relacionada a si sus alumnos se sienten seguros respondiendo preguntas de sus pacientes relacionadas a MCA. Uso de escala tipo Likert 1 a 7 (1 = nada seguro, 7 = muy seguro).
- Opinión del docente respecto a cuán seguros se sienten ellos respondiendo preguntas de sus alumnos relacionadas con MCA. Uso de escala tipo Likert 1 a 7 (1 = nada seguro, 7 = muy seguro).
- Opinión de los docentes respecto a la importancia de que sus alumnos tengan conocimiento de MCA en el abordaje terapéutico de los diversos trastornos mentales (grado de importancia: ninguna-baja-media-alta-sin opinión en relación a 17 condiciones médicas o psiquiátricas propuestas).

En caso de que el programa no tenga contenidos de MCA en su currículo, se les consultó a los docentes respecto a la existencia de docentes entrenados o particularmente interesados en MCA en el programa de formación y el grado de interés que el propio docente tiene de contar con contenidos educacionales de MCA en su programa de formación (uso de escala tipo Likert siendo 1 = ningún interés y 7 = total interés).

- Opinión de los docentes en relación a si, en caso de poder incorporar la MCA al programa, cuál podría ser el mejor modo de integrarla al currículo y cuales estrategias educativas podrían utilizarse (se ofrece listado de alternativas y opción libre).

Se les solicitó a los encuestados que identificaran y evaluaran de una lista sugerida los posibles obstáculos, y cuál podría ser el grado de interferencia que estas barreras podrían ejercer ante una eventual incorporación de MCA en sus programas de formación de especialista (grado de interferencia: ninguna-baja-media-alta). En una pregunta abierta, los docentes podían sugerir el modo de superar los obstáculos identificados.

Las respuestas fueron primeramente estabilizadas en programa Excel®, para posteriormente realizar el análisis con el programa SPSS 20.0®. Se realizó un análisis descriptivo de la información recolectada estimando frecuencias; además, se estudió diferencias por sexo y grupo de edad (40 y más y ≤ 40 años). Las respuestas de las preguntas abiertas se categorizaron para su análisis comprensivo.

El estudio fue autorizado por el Comité de Ética institucional (ID Protocolo: 190827009). Los participantes firmaron un consentimiento informado electrónico posterior a la lectura de los contenidos y objetivos del estudio. Se mantuvo la confidencialidad de la proveniencia de las respuestas y el anonimato de los encuestados.

Resultados

Muestra

La encuesta fue enviada de forma electrónica a todos los participantes en programas de formación de especialista de las 3 universidades mencionadas. En total, hubo 80 destinatarios, de los cuales 3 mensajes electrónicos fueron regresados por error, quedando 77, de los cuales, finalmente 49 aceptaron a dar el consentimiento informado y respondieron la encuesta.

Características de los docentes encuestados

Las características sociodemográficas se especifican en la Tabla 1. De los 49 individuos que completaron la encuesta, tres se identificaron como jefe de programa ($n = 3$; 6%). Los académicos co-

laboradores fueron el grupo mayoritario ($n = 27$; 55%), le siguieron los docentes colaboradores no académicos ($n = 16$; 33%) y un grupo minoritario que se incluye en otros cargos docentes ($n = 3$, 6%). Predominó el grupo femenino ($n = 26$, 53%).

Contenidos de MCA en la formación del residente

Respecto a la existencia de contenidos de MCA en el currículo de las residencias, la mayor parte de los docentes no tenía opinión ($n = 27$; 46%), o bien, no estaban seguros si los contenidos ofrecidos eran suficientes ($n = 11$; 22%). Otra parte de ellos opinó que no eran suficientes ($n = 10$, 20%) y solamente un docente estimó que eran suficientes ($n = 1$; 2%).

Los contenidos de MCA valorados por los docentes y que sus alumnos deberían conocer fueron ligados a higiene del sueño, manejo del estrés y entrevista motivacional. Los contenidos menos valorados fueron medicina homeopática, hipnosis y medicina antroposófica (Tabla 2). Otros contenidos mencionados que podrían enseñarse fueron cronoterapia, musicoterapia y la terapia de remediación funcional.

Tabla 1. Características de los docentes encuestados

Característica	n = 49	
	n	%
Género		
Femenino	26	53
Masculino	232	47
Edad		
26-30 años	1	2
31-35 años	12	25
36-40 años	10	20
41-50 años	13	27
51-60 años	10	20
Mayor de 60 años	3	6
Nacionalidad		
Chileno	48	98
Otra	1	2
Conocimiento actual sobre MCA		
Ninguno	2	4
Poco	14	29
Moderado	20	41
Alto	12	24
Muy alto	1	2

Tabla 2. Áreas de contenidos de MCA y la importancia que el docente le asigna en la formación de Psiquiatría

Contenidos	Grado de importancia			
	Alto	Medio	Bajo	Ninguna
Higiene del sueño	93,9	4,1	2,0	0,0
Manejo del estrés	89,8	8,2	2,0	0,0
Entrevista motivacional	71,4	22,4	4,1	2,1
Ejercicio y actividad física	65,3	28,6	2,0	4,1
Nutrición	51,0	36,7	8,2	4,1
Mindfulness	46,9	46,9	4,1	2,1
Ambiente saludable	38,8	53,1	6,1	2,0
Uso de vitaminas y suplementos alimenticios	38,8	40,8	10,2	10,2
Técnicas mente/cuerpo (relajación, respiración, yoga)	34,7	53,1	8,2	4,0
Salud ambiental (exposición a toxinas)	30,6	55,1	10,2	4,1
Técnica basada en compasión	16,3	59,2	14,3	10,2
Espiritualidad	12,2	36,7	36,7	14,4
Herbolaria	10,2	30,6	32,7	26,5
Acupuntura	6,1	26,5	44,9	22,5
Medicina ayurveda	4,1	18,4	34,7	42,8
Medicina tradicional china	2,0	22,4	44,9	30,7
Medicina manual (masaje, reiki, quiropráctica)	2,0	14,3	42,9	40,8
Medicina homeopática	2,0	24,5	24,5	49,0
Hipnosis	0,0	49,0	22,4	28,6
Medicina antroposófica	0,0	24,5	34,7	40,8

En cuanto a contestar preguntas de los alumnos respecto a temas de MCA, la mayoría de los docentes señaló sentirse seguro (suficiente o alta seguridad: 67%; $n = 28$). Alrededor de un tercio de ellos (33%; $n = 21$) consideró no sentirse seguro. Por otra parte, la mayoría de los docentes opinó creer que sus alumnos en formación de especialistas se sentían seguros respondiendo preguntas de pacientes respecto de la MCA (67%; $n = 28$).

Condiciones médicas

La mayoría de los encuestados respondió que la MCA es un importante medio terapéutico en las patologías o condiciones médicas incluidas en la encuesta. La MCA tiene alta importancia en trastornos psicosomáticos, trastornos del sueño y en cuadros ansiosos y depresivos. En contraste, la MCA tiene menor importancia en trastornos psicóticos, demencias, trastornos obsesivos, diabetes mellitus y en el síndrome metabólico (Tabla 3).

Conocimiento previo de MCA

La mayoría de los encuestados afirmó tener escasa o ninguna formación o conocimiento en MCA ($n = 32$; 65%), un tercio de ellos aseguró tener moderada formación ($n = 15$; 31%), solamente dos docentes encuestados respondieron que consideraban tener suficientes conocimientos en contenidos de MCA ($n = 2$; 4%). Respecto a docentes que puedan impartir conocimientos relativos a MCA, la mayoría respondió que no sabía o no tenía un docente formado ($n = 42$, 86%). A su vez relativo al interés de los docentes, la mayor parte contestó que no tenía o no sabía si tenía un psiquiatra o psicólogo interesado en MCA ($n = 29$, 59%).

Interés y estrategias

El total de los encuestados respondió no contar con contenidos curriculares formales de MCA en su residencia, sin embargo, la mayoría

Tabla 3. Grado de importancia (en %) que el docente le asigna a la enseñanza de la MCA en el tratamiento de un trastorno o condición médica del área de la salud mental

Trastorno o condición médica	Nada	Baja	Media	Alta	Sin opinión
Trastornos psicósomáticos	2,0	8,2	18,4	69,4	2,0
Trastornos del sueño	2,0	4,1	28,6	63,3	2,0
Trastornos de ansiedad	2,0	6,1	28,6	61,2	2,0
Trastornos depresivos	2,0	10,2	24,5	61,2	2,0
Trastornos por trauma y estrés	2,0	8,2	30,6	55,1	4,1
Dolor	2,0	12,2	30,6	51,0	4,1
Síndrome de colon irritable	4,1	6,1	30,6	51,0	8,2
Obesidad	4,1	22,4	18,4	49,0	6,1
Trastorno por déficit atencional e hiperactividad	8,2	16,3	32,7	38,8	4,1
Trastorno por abuso de sustancias	6,1	16,3	30,6	38,8	8,2
Trastorno del espectro autista	6,1	10,2	36,7	36,7	10,2
Disforia premenstrual	6,1	14,3	32,7	34,7	12,2
Trastornos obsesivos compulsivos	12,2	24,5	24,5	32,7	6,1
Trastornos psicóticos	14,3	24,5	28,6	28,6	4,1
Síndrome metabólico	6,1	24,5	32,7	24,5	12,2
Demencias	14,3	24,5	30,6	18,4	12,2
Diabetes	6,1	24,5	36,7	18,4	14,3

de ellos (74%) mostró gran interés por contar con contenidos educacionales MCA. Solamente un quinto de ellos contestó tener bajo interés (21%). La mayor parte de los encuestados consideró que necesitaría formación previa al momento de implementar un programa de MCA en su residencia (n = 42; 86%).

Los docentes, en su mayoría, opinaron que en caso de incorporar contenidos de MCA en el programa de formación de especialista, su enseñanza debería impartirse a todos los alumnos (59% de los encuestados, n = 29). Respecto de las estrategias educativas, 24% de los docentes (n = 12) respondió que lo mejor era incorporar los contenidos ofreciendo un curso especial solo a los alumnos interesados. Los principales formatos de aprendizaje mencionados fueron: actividades presenciales y prácticas con demostraciones (25%, n = 12), curso telemático complementado con actividad presencial (25%, n = 12), curso telemático y actividades prácticas presenciales con demostraciones (14%, n = 7), módulos telemáticos separados en temáticas específicas (4%, n = 2).

Barreras y obstáculos a una implementación curricular de la MCA

Respecto a las barreras que los docentes identificaron y su grado de interferencia en caso de querer integrar contenidos de MCA a sus programas de residencia (Tabla 4), los principales factores

Tabla 4. Barreras u obstáculos para la implementación de MCA

Barrera	Promedio*
Tiempo	3,57
Falta conocimientos MCA	3,04
Financiamiento	3,02
Apoyo UA/Facultad	2,98
Interés académicos en MCA	2,85
Actitud negativa hacia MCA	2,63
Falta demanda para el uso MCA	2,38
Interés de los residentes en MCA	2,32

*Nivel barrera (1 = ninguna, 2 = baja, 3 = media 4 = alta barrera).

seleccionados fueron: la limitación de tiempo, la falta de conocimiento y el financiamiento.

Discusión

La enseñanza de una medicina integrativa con contenidos de MCA se ha venido intentando impartir en las últimas décadas, tanto en las escuelas de medicina (pregrado y posgrado)^{15,16}, como en los sistemas de salud¹⁷ y, también, como una estrategia educacional en la formación de especialistas médicos¹⁸, buscando enfatizar la relación médico-paciente, integrando lo mejor de MCA con la medicina tradicional^{16,19,20}. Sin embargo, la enseñanza de MCA en algunos programas de formación de especialidades médicas sigue estando aún ausente, a pesar de la evidencia acumulada del uso seguro de algunas medicinas alternativas y el interés que los médicos en formación como especialista tienen respecto al tema²¹. Nuestra investigación da cuenta de esta carencia; los participantes en el estudio dicen no contar con contenidos curriculares de MCA de un modo estandarizado en sus programas de formación y desconocen si hay docentes capacitados para impartirlos. A pesar de esta ausencia, los resultados del estudio muestran que a la mayoría de los docentes (78,8%, mediano a alto interés) sí les interesaría contar con contenidos de MCA en su programa de formación de especialista. Que no existan por el momento contenidos curriculares específicos de MCA en programas de formación de especialidades médicas, o bien, docentes capacitados en el tema, parece estar en sintonía con lo que ocurre en muchos de los programas de formación de especialista, los cuales no ofrecen a sus residentes un currículum formal de medicina integrativa²².

La mayoría de los encuestados de nuestro estudio considera que, en caso de incorporar MCA a los programas de formación de especialista, necesitarían formación previa a la implementación. El modo en que podrían incorporarse estos contenidos debería ser dentro del currículum de estudio del programa de formación (59%), impartido a todos los residentes y con estrategias educativas que consideren cursos especiales con formatos presenciales y telemáticos. Para los encuestados el principal obstáculo para una posible implementación de MCA en sus programas de

formación es la limitación de tiempo para tal propósito. Esta barrera ya ha sido mencionada como una limitación de alta relevancia junto a la falta de conocimiento y práctica de los docentes en relación al uso de MCA¹⁴.

Respecto al uso de MCA en las distintas condiciones médicas y psiquiátricas, las mayoría de nuestros encuestados cree que es prioridad enseñarlas para el tratamiento de cuadros ligados a la ansiedad o el ánimo, por el contrario, los encuestados creen que es de baja importancia enseñar MCA para el tratamiento de patología como las psicosis, trastorno bipolar y cuadros clínicos de base más orgánica. Esta apreciación concuerda, en general, respecto del uso terapéutico de MCA con el estudio de Ranjbar et al. (2019), pero difiere en que en este último el tratamiento del dolor se menciona prioritariamente en el uso de MCA. Es posible que ante sintomatología de tipo dolorosa, los encuestados de nuestro estudio, en su práctica clínica psiquiátrica, tiendan a asociar el dolor inicialmente, si lo hay, a sintomatología de tipo ansiosa o psicósomática y en estos casos consideren y mencionen a estas condiciones como prioridad para el uso de la MCA.

Considerando el interés que la mayoría de los docentes tiene de incorporar la MCA en sus programas de formación, nuestro estudio, adicionalmente, nos permite reflexionar respecto al modo de implementación de estrategias educativas innovadoras. De acuerdo con la teoría de conducta planificada^{23,24}, se reconoce que la intensión de una persona en llevar a cabo una determinada conducta (ej.: el uso clínico de MCA por parte del médico o alumnos en formación como especialista) está influida por la actitud (creencia respecto del beneficio de la conducta que se implementará) y por la percepción que la misma persona tiene del conocimiento, la habilidad y el grado de control respecto de la conducta que se pretende llevar a cabo. La consideración de los factores mencionados en la implementación de una nueva conducta, en este caso una nueva práctica médica de enseñanza relacionada a MCA, deberían tenerse en cuenta al momento de hacer ajustes curriculares.

Por último, reconocemos que nuestro estudio tiene limitaciones. La muestra es pequeña y desproporcionada en relación a los programas encuestados afectando la generalización de los resultados. La mayoría de los participantes de la

encuesta pertenecen a la misma institución de los autores del estudio y podría suponerse que ellos estén más familiarizados con la MCA y el interés de incorporarlas en sus programas de formación de especialistas.

Agradecimientos: Los autores agradecen a todos los docentes y académicos que participaron en la encuesta, especialmente a los coordinadores de los programas de formación de especialista.

Referencias

1. National Center for Complementary and Alternative Medicine. National Institutes of Health. What Is complementary and Alternative Medicine? NCCAM Publication No. D156. Bethesda, MD: National Center for Complementary and Alternative Medicine; 2002. Disponible en: <http://www.nccam.nih.gov/health/whatisnccam>. [Consultado el 4 de febrero de 2021].
2. MINSAL. Subsecretaría de Salud Pública, División de Políticas Públicas Saludables y Promoción. Minsal. "Estudio sobre conocimiento, utilización y grado de satisfacción de la población chilena en relación a las Medicinas Complementarias Alternativas". Ministerio de Salud de Chile. Agosto, 2012. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/cdc107bdcfc3bff6e-040010164015ba5.docx>. [Consultado el 4 de febrero de 2021].
3. Gaudet TW, Snyderman R. Integrative Medicine and the Search for the Best Practice of Medicina. *Acad Med* 2002; 77 (9): 861-3. Disponible en: https://journals.lww.com/academicmedicine/Fulltext/2002/09000/Integrative_Medicine_and_the_Search_for_the_Best.5.aspx. [Consultado el 4 de febrero de 2021].
4. MINSAL. Reglamento para el ejercicio de las practicas medicas alternativas como profesiones auxiliares de la salud y de los recintos en que estas se realizan. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/a21482c-735dd536ce04001011f0136fd.pdf>. [Consultado el 4 de febrero de 2021].
5. MINSAL. Estudio de Evaluación de Terapias Complementarias en el Sistema Público de Salud. Centro de Estudios para la Calidad de Vida. Ministerio de Salud de Chile. MINSAL 2008. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/9d59798fb14ad056e04001011f01399e.pdf> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
6. Clarke TC, Black LI, Stussman BJ, Barnes PM, Nahin RL. Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002-2012. *Natl Health Stat Report*. 2015; (79): 1-16. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr079.pdf> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
7. Black LI, Clarke TC, Barnes PM, Stussman BJ, Nahin RL. Use of complementary health approaches among children aged 4-17 years in the United States: National Health Interview Survey, 2007-2012. *Natl Health Stat Report*. 2015; (78): 1-19. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr078.pdf> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
8. Sierpina VS, Dalen JE. The future of integrative medicine. *Am J Med*. 2013; 126 (8): 661-2. Disponible en: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(13\)00272-6/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(13)00272-6/fulltext) [Consultado el 4 de febrero de 2021].
9. Astin JA. Why patients use alternative medicine: results of a national study. *JAMA*. 1998; 279 (19): 1548-53. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/187543> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
10. Kessler RC, Soukup J, Davis RB, Foster DF, Wilkey SA, Van Rompay MI, et al. The use of complementary and alternative therapies to treat anxiety and depression in the United States. *Am J Psychiatry*. 2001; 158 (2): 289-94. Disponible en: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.158.2.289> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
11. Bedregal P, Passi A, Rodriguez A, Chang M, Gutiérrez S. The use of complementary therapies in Chile: results from the National Health Survey 2010-2011. *J Altern Complement Med*. 2016; 22 (6). Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2016.29003.abstracts> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
12. Freeman MP, Fava M, Lake J, Trivedi MH, Wisner KL, Mischoulon D. Complementary and alternative medicine in major depressive disorder: the American Psychiatric Association Task Force report. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71 (6): 669-81. Disponible en: <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2010/v71n06/v71n0602.aspx> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
13. McClafferty H, Dodds S, Brooks AJ, Brenner MG, Brown ML, Frazer P, et al. Pediatric Integrative Medicine in Residency (PIMR): Description of a New Online Educational Curriculum. *Children (Basel)* 2015; 2 (1): 98-107. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9067/2/1/98> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
14. Ranjbar N, Villagomez A, Brooks AJ, Ricker M, Lebensohn P, Maizes V. Assessing Integrative Psychiatry Curriculum Needs. *Glob Adv Health Med*. 2019; 8: 2164956118821585. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6322096/pdf/10.1177_2164956118821585.pdf. [Consultado el 4 de febrero de 2021].

15. Bhattacharya BMD. Programs in the United States with complementary and alternative medicine education opportunities: an ongoing listing. *J Altern Complement Med.* 2000; 6 (1): 77-90. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2000.6.77> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
16. Maizes V, Schneider C, Bell I, Weil A. Integrative medical education: development and implementation of a comprehensive curriculum at the University of Arizona. *Acad Med.* 2002; 77 (9): 851-60. Disponible en: https://journals.lww.com/academicmedicine/Fulltext/2002/09000/Integrative_Medical_Education_Development_and.3.aspx [Consultado el 4 de febrero de 2021].
17. Fischer F, Lewith G, Witt CM, Linde K, von Ammon K, Cardini F, et al. High prevalence but limited evidence in complementary and alternative medicine: guidelines for future research. *BMC Complement Altern Med.* 2014; 6: 14-46. Disponible en: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-14-46> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
18. Wetzel MS, Kaptchuk TJ, Haramati A, Eisenberg DM. Complementary and alternative medical therapies: implications for medical education. *Ann Intern Med.* 2003; 138 (3): 191-6. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-138-3-200302040-00011> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
19. Kligler B, Gordon A, Stuart M, Sierpina V. Suggested curriculum guidelines on complementary and alternative medicine: recommendations of the Society of Teachers of Family Medicine Group on Alternative Medicine. *Fam Med.* 2000; 32 (1): 30-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10645511/> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
20. Lebensohn P, Kligler B, Brooks AJ, Teets R, Birch M, Cook P, et al. Integrative Medicine in Residency: Feasibility and Effectiveness of an Online Program. *Fam Med.* 2017; 49 (7): 514-21. Disponible en: <https://www.stfm.org/FamilyMedicine/Vol49Issue7/Lebensohn514> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
21. Ziodeen KA, Misra SM. Complementary and integrative medicine attitudes and perceived knowledge in a large pediatric residency program. *Complement Ther Med.* 2018; 37: 133-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0965229917308865?via%3Dihub> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
22. Gardiner P, Filippelli AC, Lebensohn P, Bonakdar R. Family medicine residency program directors attitudes and knowledge of family medicine CAM competencies. *Explore (NY)* 2013; 9 (5): 299-307. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1550830713001250?via%3Dihub> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
23. Armitage CJ, Conner M. Efficacy of the Theory of Planned Behaviour: a meta-analytic review. *Br J Soc Psychol.* 2001; 40 (Pt): 471-99. Disponible en: <https://bpspsychub.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1348/014466601164939> [Consultado el 4 de febrero de 2021].
24. Williams N, Beidas R. Annual Research Review: The state of implementation science in child psychology and psychiatry: a review and suggestions to advance the field. *J Child Psychol Psychiatr.* 2019; 60 (4): 430-50. Disponible en: <https://acamh.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpp.12960> [Consultado el 4 de febrero de 2021].

Recurrent hypoglycemic coma and diabetic ketoacidosis caused by insulin antibody. A rare case of type 1 diabetes mellitus

YAPING KONG^{1,a,*}, YAO ZHANG^{2,*}, LI CHENG^{1,b},
CONG LING³, XILING HU^{4,c}

ABSTRACT

Insulin antibodies (IAs) induced by exogenous insulin rarely cause hypoglycemia. However, insulin autoantibodies (IAAs) in insulin autoimmune syndrome (IAS) can cause hypoglycemia. The typical manifestations of IAS are fasting or postprandial hypoglycemia, elevated insulin level, decreased C-peptide levels, and positive IAA. We report a 45-year-old male with type 1 diabetes mellitus (T1DM) treated with insulin analogues suffering from recurrent hypoglycemic coma and diabetic ketoacidosis (DKA). His symptoms were caused by exogenous insulin and were similar to IAS. A possible reason was that exogenous insulin induced IA. IA titers were 61.95% (normal: < 5%), and the concentrations of insulin and C-peptide were > 300 mU/L and < 0.02 nmol/L when hypoglycemia occurred. Based on his clinical symptoms and other examinations, he was diagnosed with hyperinsulinemic hypoglycemia caused by IA. His symptoms improved after changing insulin regimens from insulin lispro plus insulin detemir to recombinant human insulin (Gensulin R) and starting prednisone.

(Rev Med Chile 2022; 150: 115-119)

Key words: Diabetes Mellitus, Type 1; Diabetic Ketoacidosis; Insulin Antibodies.

Hipoglicemia hiperinsulinémica causada por anticuerpos antiinsulina. Informe de un caso

Los anticuerpos contra la insulina (AI) inducidos por la insulina exógena raramente causan hipoglucemia. No obstante, los autoanticuerpos contra la insulina (AIA) en el síndrome autoinmune de insulina (SAI) pueden causar hipoglucemia. Las manifestaciones típicas del SAI son la hipoglucemia en ayunas o posprandial, niveles elevados de insulina, la disminución del nivel de péptido C y AIA positivos. Presentamos un paciente hombre de 45 años con diabetes mellitus de tipo 1 (DMT1) tratado con análogos de insulina, que sufría comas hipoglucémicos recurrentes y cetoacidosis diabética (CAD). Sus síntomas fueron causados por la insulina exógena y fueron similares al SAI. La posible razón fue que la insulina exógena indujo AI. El título de AI era del 61,95% (Normal:

¹School of Nursing, Sun Yat-sen University, No. 74, Zhongshan Er Road, Guangzhou, Guangdong 510085, China.

²Department of Endocrinology and Metabolism, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, No.600 Tianhe Road, Guangzhou, Guangdong, 510630, China.

³Department of Neurosurgery, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, No.600 Tianhe Road, Guangzhou, Guangdong, 510630, China.

⁴Department of Medicine, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, No.600 Tianhe Road, Guangzhou, Guangdong, 510630, China.

^aPostgraduate.

^bAssociate Professor.

^cAssociate Senior Nurse.

*These authors contributed equally to the paper.

Conflicts of Interest: There is no conflict of interest.

Recibido el 23 de junio de 2021, aceptado el 12 de enero de 2022.

Corresponding to:

Xiling Hu, RN.
Department of Medicine, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, No.600 Tianhe Road, Guangzhou, Guangdong, 510630, China.
flying3061983@163.com

< 5%), y las concentraciones de insulina y péptido C eran > 300 mU/L y < 0,02 nmol/L cuando se producía la hipoglucemia. Basados en sus síntomas clínicos y otros exámenes, se le diagnosticó hipoglucemia hiperinsulinémica causada por la AI. Sus síntomas mejoraron después de cambiar el régimen de insulina de lispro más insulina detemir a insulina humana recombinante (Gensulin R) y de empezar a tomar prednisona.

Palabras clave: Anticuerpos Insulínicos; Cetoacidosis Diabética; Diabetes Mellitus Tipo 1.

Hypoglycemia is a major problem in patients with diabetes mellitus (DM), especially among those with type 1 diabetes mellitus (T1DM) who are dependent on insulin administration. Hypoglycemic coma (HC) and diabetic ketoacidosis (DKA) are severe and potentially life-threatening complications of DM that require prompt recognition, diagnosis, and treatment¹. There are two kinds of antibodies against insulin, one that involves the autoimmune system (insulin autoantibody: IAA) and the other one associated with exogenous insulin administration (insulin antibody: IA)². IAA is sometimes found in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and also in those with insulin autoimmune syndrome (IAS). IAS features recurrent hyperinsulinemic hyperinsulinemia, positive IAA, and treatment without exogenous insulin¹, because of exposure to sulfhydryl-containing drugs, alpha-lipoic acid drugs, and underlying autoimmune diseases²⁻⁴. Insulin antibodies are often seen in patients undergoing insulin treatment; however, they do not cause hyperglycemia or hypoglycemia^{5, 6-8}. It is because these antibodies almost never bind to insulin ("low capacity"), or, if they do bind to insulin, they never separate ("high affinity"), which is contrary to IAA with high capacity and low affinity^{7,9}. Here, we report a rare case of T1DM in a patient suffering from recurrent HC and DKA associated with IA, which was related to the long-term use of exogenous insulin analogues, and had clinical manifestations similar to IAS.

Case presentation

A 45-year-old man was diagnosed with T1DM 15 years ago and was treated with multiple-dose insulin injection for 10 years. Initially, he received porcine insulin for 2 years and then

Humulin R and Humulin N injection. About 5 years ago, his insulin was changed from human insulin to analog insulin-insulin lispro plus insulin detemir. In the past 4 years, both HC and DKA events have repeatedly occurred alternately. Severe HC mostly occurred during midnight or early morning with blood glucose levels at 1-2 mmol/L and was very difficult to correct. The symptoms of DKA included nausea, vomiting large amounts of stomach contents, abdominal pain, weakness, and confusion. Therefore, he was admitted to the emergency department of the local hospital and hospitalized many times. At first, HC and DKA happened about 4-5 times annually, but the frequency increased to more than 10 times in the past year. The patient was taken to the emergency department of the local hospital by ambulance, because his blood sugar levels were below 2 mmol/L, 2 days before. His consciousness and blood glucose level recovered after being administered intravenous injection of 40 g glucose; however, after half an hour, his hypoglycemia recurred with no awareness. Insulin was discontinued, and he was referred to our hospital for further treatment and understanding of the etiology of recurrent HC and DKA.

On admission, his height was 172 cm and weight was 67 kg (BMI: 22.64 kg/m²). His insulin was stopped for 6 h. His blood glucose and blood ketone values were 33.1 mmol/L and 3.7 mmol/L, respectively. His serum HCO₃⁻ was 17 mmol/L and pH was 7.3 mmol/L. His glycosylated hemoglobin (HbA1c) was 9.5% and his renal and liver function tests were normal. He denied an exposure history to sulfhydryl drugs and DL-thioctic acid. He had no family history of diabetes and no personal or family history of thyroid disease, cancer, or other autoimmune diseases. During hospitalization, the DKA and HC recurred with irregular patterns. However, his hypoglycemia often occurred at

Table 1. Blood glucose level and related value of insulin, C-peptide, IA binding rate

Parameter	12-17 2:30	12-19 6:30	12-22 19:33	12-25 15:44	12-27 0:50	unit	Normal range
Blood glucose	1.19	9.8	19.31	19.66	4.51	mmol/L	3.9-6.1
insulin	> 300	28.67	8.61	32.35	53.23	mu/L	3-25
C- peptide	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	nmol/L	0.27-1.28
Binding rate of IA	61.95	52.51	55.48	/	52.05	%	< 5

night or before meals. Hypoglycemia fluctuated in the range of 1.19-3.9 mmol/L, and hyperglycemia fluctuated in the range of 16.7-33.1 mmol/L, but blood glucose could not be detected when it was too high or too low (Figure 1). We administered intravenous fluids and insulin to correct the DKA and intravenous to correct HC. We used a continuous glucose monitoring system (Medtronic 722) to monitor the patient's blood glucose fluctuations and Medtronic 722 insulin pump (insulin aspart) to regulate his blood glucose. We modified his insulin dose very carefully.

The patient had normal thyroid function, with free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), and thyroid-stimulating hormone (TSH) levels being 3.61 pmol/L, 20.69 pmol/L, and 2.799 IU/mL, respectively. He was also examined for adrenal function, with plasma cortisol levels of 544.150 nmol/L at 08:00 h, 304.350 nmol/L at 16:00 h, and 102.340 nmol/L at 24:00 h. Abdominal contrast-enhanced computed tomography (CT) revealed no lesions in the pancreas and upper abdomen. We tested his insulin, C-peptide, and insulin antibody binding rate levels when HC and DKA occurred (Table 1). We found that when he suffered from hypoglycemia, his insulin level and IA binding rate was high, but C-peptide was never detected, and when he suffered from hyperglycemia, his insulin level and IA binding rate was decreased.

We changed the analog insulin aspart to recombinant human insulin (Gensulin R) in the insulin pump, but he developed hypoglycemia and hyperglycemia twice in the same night. A week later, steroid treatment was initiated by oral administration of prednisolone (10 mg/t.i.d.). After taking steroids for a week, the frequency of his hypoglycemic episodes was markedly reduced to

approximately once a weekend and then to none. His insulin regimen comprised multiple dose injections of Humulin R and Humulin N at the time of discharge. He was then discharged uneventfully with 30 mg oral prednisolone per day.

Discussion

Insulin antibodies with low volume and high affinity rarely cause hypoglycemia or hyperglycemia in patients receiving insulin therapy⁸. The biochemical and clinical characteristics of IA are similar to IAA. IAA produced by patients with IAS is characterized by high volume and low affinity, which may lead to the appearance of blood glucose instability in patients⁶. Since he changed his insulin from recombinant human insulin to analog insulin lispro and detemir 5 years ago and then suffered from recurrent hypoglycemia and DKA. His symptoms improved after the insulin analogue was replaced with recombinant human insulin (Gensulin R) using glucocorticoids. There were no symptoms of hypoglycemia, and IA test showed negative results. Therefore, IA induced by exogenous insulin was probably the cause.

The IAs likely combined with exogenous insulin, which induced immunological insulin resistance and led to a higher postprandial peak in blood glucose. However, this combination was reversible: when bound insulin dissociated due to the change in pH at night, free insulin increased, thereby resulting in hypoglycemia¹⁰⁻¹². Mostly, the hypoglycemic episodes happened during early morning and the late postprandial period, and it was assumed that most insulin secreted through endogenous origin or administered via exogenous methods was bound to antibodies

and then dissolved from the complex to exert its effect, thus producing severe hypoglycemia¹³⁻¹⁴. Some unknown factors may have promoted the sudden dissociation of antigens and antibodies, and patients sometimes experience hypoglycemia without obvious inducement. IAs have a long half-life in the body. A small prospective research study reported that while IA levels gradually decrease within 1 month after insulin withdrawal, the full disappearance of IAs can take more than 1-2 years^{10,15}.

For most patients with IAS, the symptoms would be relieved quickly after stopping insulin medication. However, our patient with T1DM was dependent on insulin treatment, and when he suffered from HC, most physicians tended to reduce or stop insulin for a while^{8,9,15-19}, which then led to hyperglycemia and DKA. This cycle of HC alternating with DKA happened many times, but was concealed behind the T1DM characteristic of irregular blood glucose levels. However, when he suffered from severe hypoglycemia (1.9 mmol/L), his plasma insulin became extremely high (>300) with undetected C-peptide and high binding rate of IA (61.95%). When he suffered from hyperglycemia (19.66 mmol/L), his insulin level (8.62 μU/L) and IA binding rate (52.05%) were decreased. He took 30 mg prednisone tablets daily and his condition was relieved. We speculated that a mechanism similar to IAA must have occurred in his body since his symptoms was similar to IAS, and IAs were formed through an immune reaction against exogenous insulin in his body¹⁶.

Nevertheless, the triggering factors that cause the dissociation of insulin and insulin antibodies are still not clear. The reasons for IA induction are heterogeneous and remain incompletely understood. Insulin antibodies have emerged from insulin analogs with high capacity and low affinity and should be proven by characterizing these different clones of antibodies. Through the case presented here, we wish to highlight the possibility that IA induced by exogenous insulin analogs may have similar clinical characteristics as insulin autoantibodies (IAA) seen in IAS and should be considered in diabetic patients treated with insulin. IA induced by exogenous insulin analog should be one of the differential diagnosis for patients having T1DM with frequent hyperinsulinemic hypoglycemia.

References

1. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12 (4): 222-32.
2. Matsuyoshi A, Shimoda S, Tsuruzoe K, Taketa K, Chirioka T, Sakamoto F, et al. A case of slowly progressive type 1 diabetes with unstable glycemic control caused by unusual insulin antibody and successfully treated with steroid therapy. *Res Clin Pract* 2006; 72: 238-43.
3. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, Semple RK, Gorden P. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore)*. 2009; 88 (3): 141-53.
4. Wong SL, Priestman A, Holmes DT. Recurrent hypoglycemia from insulin autoimmune syndrome. *J Gen Intern Med*. 2014; 29 (1): 250-4.
5. Eisenbarth GS. *Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects*. Humana Press. New York, NY. 2011.
6. Su CT, Lin YC. Hyperinsulinemic hypoglycemia associated with insulin antibodies caused by exogenous insulin analog. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016; 2016.
7. Ambigapathy J, Sahoo J, Kamalanathan S. Autoimmune Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus. *Indian Pediatr*. 2017; 54 (7): 593-4.
8. Ishizuka T, Ogawa S, Mori T, Nako K, Nakamichi T, Oka Y, et al. Characteristics of the antibodies of two patients who developed daytime hyperglycemia and morning hypoglycemia because of insulin antibodies. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: e21-3.
9. Matsuyoshi A, Shimoda S, Tsuruzoe K, Taketa K, Chirioka T, Sakamoto F, et al. A case of slowly progressive type 1 diabetes with unstable glycemic control caused by unusual insulin antibody and successfully treated with steroid therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; 72 (3): 238-43.
10. Hu X, Chen F. Exogenous insulin antibody syndrome (EIAS): a clinical syndrome associated with insulin antibodies induced by exogenous insulin in diabetic patients. *Endocr Connect*. 2018; 7 (1): R47-R55.
11. Ishizuka T, Ogawa S, Mori T, Nako K, Nakamichi T, Oka Y, et al. Characteristics of the antibodies of two patients who developed daytime hyperglycemia and morning hypoglycemia because of insulin antibodies. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84 (2): e21-3.
12. Wang X, Xu XL, Zhao XL, Ma XW, Yu H, Gong H, et al. Hypoglycemia due to insulin binding antibodies in a patient with insulin-treated type 2 diabetes and Graves' disease. *Endocrine*. 2013; 43 (1): 236-7.
13. Seino S, Fu ZZ, Marks W, Seino Y, Imura H, Vinik A.

- Characterization of circulating insulin in insulin autoimmune syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62 (1): 64-9.
14. Wang YL, Yao PW, Zhang XT, Luo ZZ, Wu PQ, Xiao F. Insulin Autoimmune Syndrome: 73 Cases of Clinical Analysis. *Chin Med J (Engl).* 2015; 128 (17): 2408-9.
 15. Ionescu-Tirgoviste C, Mincu I, Simionescu L, Cheta D, Mirodon Z, Santu E, Popa E, Birnea A. Disappearance rate of insulin antibodies after discontinuing insulin treatment in 42 type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia.* 1984; 27(6): 592-5.
 16. Jassam N, Amin N, Holland P, Semple R K , Halsall D J , Wark G , et al. Analytical and clinical challenges in a patient with concurrent type 1 diabetes, subcutaneous insulin resistance and insulin autoimmune syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2014; 2014: 130086.
 17. Cappellani D, Macchia E, Falorni A, Marchetti P. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease): A Comprehensive Review Fifty Years After Its First Description. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 963-78.
 18. Kandaswamy L, Raghavan R, Pappachan JM. Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management. *Endocrine.* 2016; 53 (1): 47-57.
 19. Lanás A, Paredes A, Espinosa C, Caamaño E, Pérez-Bravo F, Pinto R, et al. [Insulin autoimmune syndrome: Report of two cases]. *Rev Med Chile* 2015; 143 (7): 938-42.

ARTE Y FOTOGRAFÍA



Koper, Eslovenia.
Dr. Jorge Sapunar Zenteno

Trastorno grave del medio interno por fístula enterovesical, a propósito de un caso clínico

EDUARDO ÁVILA¹, RODRIGO A. SEPÚLVEDA¹, CAMILA RUEDI², FELIPE MUÑOZ³, MAX ANDRESEN³

Severe metabolic disorder associated with an enterovesical fistula. Report of one case

Enterovesical fistula (EVF) is a fistulous communication between the intestine and the bladder. It is uncommon and its classic clinical manifestations are the presence of pneumaturia, fecaluria, suprapubic pain and recurrent urinary infections. Surgical repair of EVF leads to rapid correction of both diarrhea and metabolic abnormalities. We report a 73-year-old diabetic woman with a neurogenic bladder secondary to a spine meningioma. She presented with diarrhea, vomiting, impaired consciousness and metabolic acidosis. She developed hypernatremia, hypokalemia, hypocalcemia, and hypophosphatemia, which were successfully corrected.

(Rev Med Chile 2022; 150: 120-124)

Key words: Acidosis; Hypokalemia; Intestinal Fistula; Urinary Fistula.

¹Departamento de Nefrología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Medicina Interna. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Medicina Intensiva. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 23 de octubre de 2021, aceptado el 18 de enero de 2022.

Correspondencia a:
Dr. Max Andresen H MSc FACP
Departamento de Medicina Intensiva. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367. Santiago, Chile.
andresen@med.puc.cl

La fístula enterovesical (FEV) es una comunicación entre el intestino y la vejiga. Durante el siglo XIX ocurría como complicación de tuberculosis, amebiasis y sífilis¹. Actualmente, suele ser causada por diverticulitis, carcinoma colorrectal, enfermedad de Crohn, cáncer de vejiga o procedimientos quirúrgicos.

Es infrecuente, aproximadamente 3 de 10.000 ingresos hospitalarios quirúrgicos². Es muy probable que una incidencia menor en las mujeres se deba a la interposición del útero y los anexos entre la vejiga y el colon³.

Clínicamente, los pacientes con FEV suelen presentar pneumaturia, fecaluria, dolor suprapúbico e infecciones urinarias polimicrobianas recurrentes. El contacto del epitelio entérico con la orina provocará diferentes trastornos metabólicos e hidroelectrolíticos dependiendo del segmento afectado. Del mismo modo, el intestino puede perder funciones absortivas, generando diarrea crónica y deficiencias nutricionales.

Presentamos el caso de una paciente portadora de una FEV con trastornos del medio interno potencialmente letales.

Caso Clínico

Mujer de 73 años, hipertensa y diabética. Operada de meningioma medular, quedando con vejiga neurogénica y necesidad de sondeo intermitente. Requirió reparación vesical por sondeo traumático. Durante 2 años presentó episodios de infecciones urinarias (ITU), diarrea crónica y acidosis metabólica hiperclorémica e hipokalemia.

Consultó por 3 días de mayor diarrea, vómitos y sopor profundo. Al examen estaba mal perfundida, hipotensa, taquipneica y con disminución de la saturación de oxígeno. Laboratorio en Tabla 1. Ingresó a Unidad de Cuidados Intensivos, se conectó a ventilación mecánica invasiva y, dado acidosis metabólica con pH 6,93, recibió bicarbo-

nato de sodio 2/3M intravenoso (IV). Si bien, esto generó algunas alteraciones hidroelectrolíticas: hipernatremia, hipokalemia, hipocalcemia e hipofosfatemia, todos los trastornos hidroelectrolíticos lograron ser parcialmente controlados mediante su evaluación seriada y aportes de suplementos IV.

Por diarrea abundante se instaló sonda rectal,

cuantificándose 1,5 L/día y simultáneamente, anuria. Tras uso de azul de metileno rectal, se sospechó comunicación enterovesical, confirmándose con cistografía retrógrada por tomografía computada (Figura 1). Se inició tratamiento antibiótico y se realizó reparación quirúrgica. Al día siguiente se estabilizaron las alteraciones hidroelectrolíticas

Tabla 1. Exámenes al ingreso y durante evolución de la paciente

Parámetro	Al ingreso	Postreanimación	Postcirugía (día 4)
Hb (g/dL)	15,1	11,3	8,4
Hto (%)	47	34	25,5
Gb (μ L)	16.100	14.400	10.500
PQ (μ L)	459.000	382.000	457.000
pH	6,93	7,14	7,47
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	4,2	16,3	29,1
PaCO ₂ (mm Hg)	20	48	40
Lactato (mmol/L)	3,7	1,1	-
PCR (mg/dL)	0,52	5,0	5,1
Cr/BUN (mg/dL)	1,48/56	1,22/37	0,63/5
Na/K/Cl (mEq/L)	140/2,2/120	164/1,7/133	138/3,6/103
Ca/P/Mg (mg/dL)	11,4/3,86/-	8,4/0,45/6,6	7,9/3,15/1,7
Albúmina (g/dL)	4,7	4,2	3,2
Glucosa/ β -OH (mg/dL)	128/2,57	108/-	91/-

β -OH: Beta-hidroxibutirato, BUN: nitrógeno ureico en sangre, Ca: calcio, Cl: cloro, Cr: creatinina, Gb: glóbulos blancos, Hb: hemoglobina, Hto: hematocrito, K: potasio, Mg: magnesio, P: fosfato, PCR: proteína C reactiva, PQ: plaquetas.

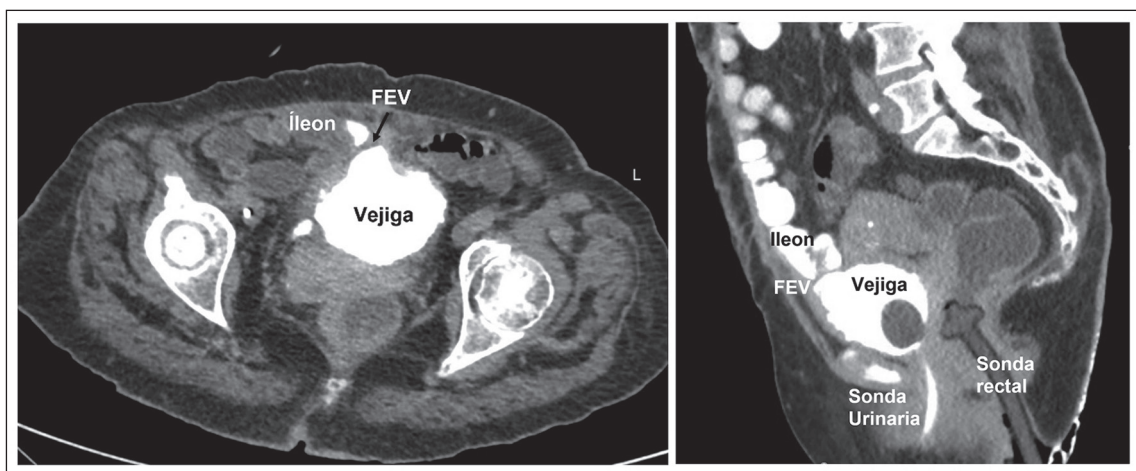


Figura 1. Tomografía computarizada de paciente con FEV con técnica urográfica. Fístula enterovesical (FEV). Vejiga en repleción parcial con engrosamiento parietal difuso, identificando adherencia de su pared anterosuperior con asas de íleon. No se observan imágenes con densidad cálcica endoluminales. Sonda Foley in situ. Posterior a la inyección de contraste diluido por sonda Foley se observa opacificación del lumen de asas de intestino adheridas a la pared anterosuperior de la vejiga, hallazgo consistente con fístula enterovesical.

y ácido-base. Finalmente, fue dada de alta con catéter urinario permanente y sin alteraciones del medio interno.

Previo al egreso hospitalario, la paciente autorizó el reporte de su caso mediante consentimiento informado.

Discusión

Probablemente, la paciente quedó con una FEV asociada a perforación vesical traumática. La historia de ITU recurrente, diarrea crónica y acidosis metabólica hiperclorémica-hipokalemica apoyan esto. Ante sospecha de FEV, una medición de urea y creatinina en las heces habría orientado al diagnóstico.

Para comprender la fisiopatología del cuadro es necesario entender que el movimiento del agua ocurre siguiendo un gradiente osmótico, a través de una membrana semipermeable, como el epitelio entérico. Epitelios con poca permeabilidad se denominan “cerrados o *tight*” (como el estómago y colon), mientras que los muy permeables son “abiertos o *leaky*” (duodeno, yeyuno e íleon)⁴⁻⁶.

Dependiendo del nivel del tubo digestivo en el que ocurre la comunicación con la vía urinaria, variará el trastorno del medio interno (Figura 2)^{4,7-9}.

a) FEV vésico-gástrica

El epitelio gástrico es “cerrado” y secretor (K^+ , HCl y agua libre). Al existir una FEV habrá un flujo bidireccional de agua (según la osmolaridad urinaria), pero no habrá reabsorción de solutos. Se ha reportado la ocurrencia de hipernatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica e hipokalemia^{10,11}.

b) FEV vésico-yeyunal

El yeyuno es un epitelio “abierto”, reabsorptivo y secretor. Al reabsorber solutos disipa el gradiente osmótico y evita una gran pérdida de agua. Se caracteriza por: hiperkalemia, hipocloremia, hiponatremia y acidosis metabólica. La orina es abundante en H^+ y K^+ , el intercambiador Na^+/H^+ del epitelio yeyunal reabsorbe H^+ y secreta Na^+ en favor de gradiente de concentración^{11,12}. Por otro lado, el K^+ también se reabsorbe generando hiperkalemia. Esta última afectará la amoniogé-

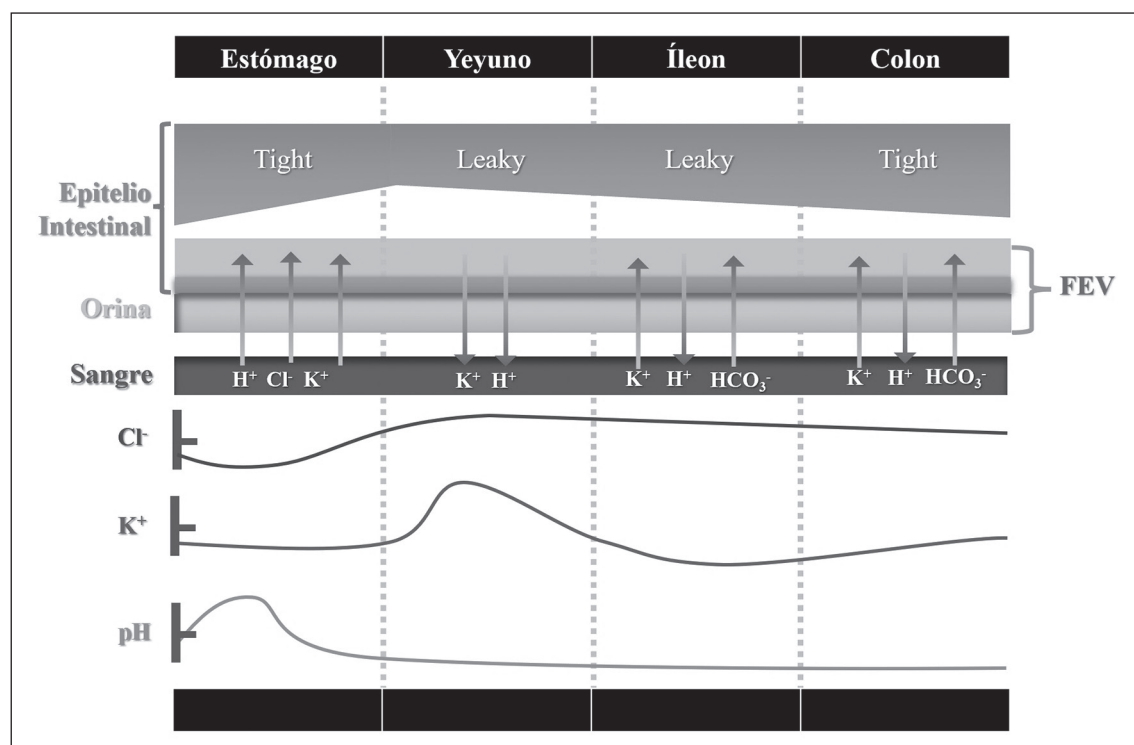


Figura 2. Alteraciones del medio interno según ubicación anatómica de la FEV.

nesis renal empeorando la acidosis metabólica. El aumento de NaCl luminal arrastra agua por gradiente osmótico a través de la mucosa; así existirá hipovolemia que activará el SRAA con tendencia a hiponatremia^{3,4}.

c) FEV *vésico-ileal* y *vésico-colónica*

Se caracteriza por azoemia, hipokalemia y acidosis metabólica hiperclorémica^{1,12,4}. Se ha demostrado que estos segmentos secretan sodio y bicarbonato, y reabsorben amonio, iones hidrógeno y cloruro cuando se exponen a orina⁹. En el colon existe secreción de K⁺. La hipokalemia es más común en pacientes con comunicación uretero-sigmoidal que en aquellos que tienen otros tipos de derivación intestinal urinaria^{4,11,9}.

En la orina, la principal forma de excretar la carga diaria de H⁺ provenientes de ácidos fijos es la eliminación de ion amonio (NH₄⁺). El anión acompañante de este catión es Cl⁻. El amoniaco (NH₃) es una base con pKa 9,25 y obedece la siguiente reacción química: NH₃ + H⁺ ↔ NH₄⁺.

A pH urinario de 5, la relación NH₄⁺:NH₃ es 10.000:1, mientras a pH 7 es 100:1. Es decir, a menor pH del medio, mayor captura de H⁺ y viceversa. Existen múltiples mecanismos que explican el desarrollo de una acidosis metabólica hiperclorémica en la FEV distal^{3,13,9,8}:

- Las secreciones del intestino delgado distal y colon son alcalinas (pH 8-9). Para esto se excreta HCO₃⁻ en intercambio con Cl⁻ luminal (generando hiperclorémia).
- Al mezclarse la orina ácida con la secreción intestinal alcalina, el pH ascenderá hacia valores cercanos a 7-8. Esto provoca redireccionamiento químico del ion amonio hacia el amoniaco con pérdida de capacidad buffer.
- Tanto los H⁺ liberados desde el NH₄⁺ y H⁺ libres urinarios, reaccionan con HCO₃⁻ luminal generando CO₂ y H₂O los cuales pueden ser reabsorbidos. El CO₂ puede incrementar la generación de H⁺.
- Las bacterias intestinales contienen ureasa que desdobra la urea en 2NH₃ + CO₂.
- El NH₃ formado en el lumen intestinal (proveniente del NH₄⁺ y de la urea) es liposoluble y reabsorbido por la circulación enterohepática. Una parte del NH₄⁺ también se reabsorbe utilizando transportadores para el K⁺^{7,14,15}. Luego, todo el amonio reabsorbido consumirá HCO₃⁻ en la ureagénesis hepática.

- La orina contiene una elevada concentración de Cl⁻. Si a esto se suma la menor concentración de HCO₃⁻ en el lumen intestinal (por reacciones de amortiguación con H⁺ urinario), se intensifica el gradiente químico que permite la secreción de HCO₃⁻ y reabsorción de Cl⁻ por el antiportador Cl⁻/HCO₃⁻ del enterocito.

El efecto neto final es una menor excreción (o ganancia corporal) de H⁺ y Cl⁻, asociado a disminución del HCO₃⁻. Es decir, una acidosis metabólica hiperclorémica.

El trastorno ácido-base de nuestra paciente es mixto (acidosis metabólica y respiratoria). La compensación esperada es una PaCO₂ de 14,3 ± 2 mmHg. Debido al compromiso de conciencia es explicable un estado de hipoventilación. El anión *gap* (AG) es elevado (AG = 15) con un delta ratio de 0,29. El incremento del AG se explica por la existencia de falla renal aguda y una leve hiperlactatemia (debida a hipoperfusión tisular) (Tabla 1). Pero además, el delta ratio disminuido indica la coexistencia de una acidosis metabólica hiperclorémica.

Los índices urinarios que permiten realizar el diagnóstico diferencial en una acidosis metabólica hiperclorémica pierden utilidad en FEV. El AG urinario presume una excreción urinaria diaria constante de aniones y nula eliminación de HCO₃⁻. Por otro lado, el amonio urinario se afectará por su absorción intestinal o el aporte proveniente del desdoblamiento de urea por bacterias intestinales.

Las FEV confieren alto riesgo de deshidratación, siendo menor en yeyuno, ya que su alta permeabilidad a los solutos (epitelio reabsortivo) disipa rápidamente la hipertonicidad urinaria. Sin embargo; el estómago, íleon y colon, al mantener el gradiente osmótico de la orina, favorecen que el agua libre difunda desde el organismo al lumen intestinal. Por lo tanto, una FEV a estos niveles fácilmente puede tener un débito entre 3.000 y 4.500 mL/d. Este débito elevado puede ser el causante de incontinencia fecal nocturna⁴.

Los solutos se mueven según sus gradientes de concentración. Así sucede para el potasio, amonio, urea, creatinina e inulina⁴; esto explica la dificultad en medición de la función renal en estos pacientes. El BUN desproporcionadamente elevado puede ser el resultado de la reabsorción de urea intestinal sumado al incremento de la ureagénesis hepática por el amonio reabsorbido.

La corrección rápida de la acidosis metabólica puede precipitar una hipokalemia grave (por redistribución de K^+ al intracelular y pérdidas renales/intestinales por bicarbonaturia). Se agregan fenómenos de desnutrición y riesgo de síndrome de realimentación generando hipofosfatemia y más hipokalemia. El uso de $NaHCO_3$ 2/3 Molar contiene 1.334 mOsm/L (667 moles de Na^+), puede generar hipokalemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipernatremia y empeoramiento de acidosis intracelular y disfunción celular, requiriendo de hiperventilación para eliminar el exceso de CO_2 que genera, a considerar si se encuentra en ventilación mecánica. Así, se agregan nuevas alteraciones al medio interno pudiendo ser mayores a la lesión inicial. Por lo tanto, se debe realizar una corrección prudente del medio interno con medición seriada de este y monitorización de ritmo cardíaco.

La FEV predispone a una mayor incidencia de infecciones. Los pacientes presentan una incidencia del 15% de pielonefritis aguda durante el curso de la derivación¹⁶. Otra complicación metabólica es la hiperglicemia, especialmente en diabéticos. Uno de cada 3 pacientes con diabetes presenta absorción significativa de glucosa desde la mucosa intestinal expuesta al flujo urinario¹⁷. Además, alteraciones óseas minerales han sido observadas, con riesgo de osteoporosis favorecida por el balance negativo del calcio corporal total, acidosis crónica, déficit de vitamina D, entre otros^{9,18,19}.

El caso expuesto exige un manejo multidisciplinario, que incluye soporte vital, tratamiento de infecciones, manejo exhaustivo de las alteraciones hidroelectrolíticas y la resolución quirúrgica.

Referencias

- Murakami K, Tomita M, Kawamura N, Hasegawa M, Nabeshima K, Hiki Y, et al. Severe metabolic acidosis and hypokalemia in a patient with enterovesical fistula. *Clin Exp Nephrol*. 2007; 11 (3): 225-9.
- Karamchandani MC, West CF Jr. Vesicoenteric fistulas. *Am J Surg*. 1984; 147 (5): 681-3.
- Shaydakov ME, Pastorino A, Tuma F. Enterovesical Fistula. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2021.
- McDougal WS. Metabolic complications of urinary intestinal diversion. *J Urol*. 1992; 147 (5): 1199-208.
- Ikarashi N, Kon R, Sugiyama K. Aquaporins in the Colon as a New Therapeutic Target in Diarrhea and Constipation. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (7): 1172.
- Liao S, Gan L, Lv L, Mei Z. The regulatory roles of aquaporins in the digestive system. *Genes Dis*. 2020; 8 (3): 250-8.
- Hall MC, Koch MO, McDougal WS. Mechanism of ammonium transport by intestinal segments following urinary diversion: evidence for ionized NH_4^+ transport via $K(+)$ -pathways. *J Urol*. 1992; 148 (2 Pt 1): 453-7.
- Koch MO, McDougal WS. The pathophysiology of hyperchloremic metabolic acidosis after urinary diversion through intestinal segments. *Surgery*. 1985; 98 (3): 561-70.
- Koch MO, McDougal WS, Thompson CO. Mechanisms of solute transport following urinary diversion through intestinal segments: an experimental study with rats. *J Urol*. 1991; 146 (5): 1390-4.
- Gosalbez R Jr, Woodard JR, Broecker BH, Warshaw B. Metabolic complications of the use of stomach for urinary reconstruction. *J Urol*. 1993; 150 (2 Pt 2): 710-2.
- Vasdev N, Moon A, Thorpe AC. Metabolic complications of urinary intestinal diversion. *Indian J Urol*. 2013; 29 (4): 310-5.
- Bonnheim DC, Petrelli NJ, Sternberg A, Mittelman A. The pathophysiology of the jejunal conduit syndrome and its exacerbation by parenteral hyperalimentation. *J Surg Oncol*. 1984; 26 (3): 172-5.
- Saxena R, Rutecki GW, Whittier FC. Enterovesical fistula presenting as life-threatening normal anion gap metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis*. 1997; 30 (1): 131-3.
- Koch MO, Hall MC. Mechanism of ammonium transport: inhibition by potassium and barium. *J Urol*. 1992; 148 (4): 1285-7.
- Castell DO, Moore EW. Ammonia absorption from the human colon. The role of nonionic diffusion. *Gastroenterology*. 1971; 60 (1): 33-42.
- Schwarz GR, Jeffs RD. Ileal conduit urinary diversion in children: computer analysis of followup from 2 to 16 years. *J Urol*. 1975; 114 (2): 285-8.
- Onwubalili JK. Overt diabetes mellitus without glycosuria in a patient with cutaneous ureteroileostomy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 284 (6332): 1836-7.
- McDougal WS, Koch MO, Shands C 3rd, Price RR. Bony demineralization following urinary intestinal diversion. *J Urol*. 1988; 140 (4): 853-5.
- Lemann J, Litzow JR, Lennon EJ. Studies of the mechanism by which chronic metabolic acidosis augments urinary calcium excretion in man. *J Clin Invest*. 1967; 46 (8): 1318-28.

Reporte de un caso de Síndrome de Guillain Barré post vacuna Coronavac: ¿rol causal o asociación temporal?

JONATHAN WIMMER DEL SOLAR^{1,2,3,a,b}, PAULINA CHÁVEZ MARTEL^{1,3,a}, ESTEFANÍA FONTECILLA VILLALOBOS^{1,3,a}, PAMELA IBÁÑEZ RODRÍGUEZ^{1,3,a}, JUAN PABLO ROZAS VIDAL^{1,3,a}

Guillain Barre syndrome associated with coronavac vaccine. Report of one case

We report a 50-year-old woman with a history of celiac disease, who presented with lumbar pain and progressive flaccid tetraparesis 48 hours after the inoculation of the first dose of CoronaVac inactivated SARS-CoV-2 vaccine. CSF was normal and electrodiagnostic studies showed an axonal motor polyneuropathy. No other triggers were identified, and other etiologies were ruled out. The presentation was compatible with the AMAN (Acute Motor Axonal Neuropathy) subtype of GBS, and intravenous immunoglobulin halted the progression of symptoms. Intensive neurorehabilitation was performed. The patient was discharged five weeks after admission, walking with poles and climbing stairs with minimal assistance. To date no cases of inactivated SARSCoV-2 vaccine related GBS have been reported. Thus, description of its clinical presentation is relevant. We discuss the current evidence relating GBS with vaccines, highlighting that vaccine associated GBS is a controversial entity and causality must be interpreted cautiously given the actual COVID-19 pandemic context.

(Rev Med Chile 2022; 150: 125-130)

Key words: COVID-19 Vaccines; Guillain-Barre Syndrome.

¹Servicio de Neurología, Hospital del Trabajador de Santiago, Asociación Chilena de Seguridad. Santiago, Chile.

²Programa de Neurología, Escuela de Postgrado, Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

³Programa de Neurología, Escuela de Postgrado, Universidad Mayor. Santiago, Chile.

^aNeurólogo adultos.

^bPhD.

Recibido el 8 de junio de 2021, aceptado el 18 de enero de 2022.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia a: Jonathan Wimmer del Solar. Servicio de Neurología, Hospital del Trabajador de Santiago, Chile. jlwimmer@achs.cl

A l 04 de junio de 2021, la pandemia de COVID-19 ha afectado a más de 170 millones de personas a nivel mundial causando más de 3,6 millones de muertes¹. Se han reportado múltiples complicaciones a nivel del sistema nervioso^{2,3}, siendo una de ellas el Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Este cuadro se caracteriza por una tetraparesia flácida ascendente de inicio subagudo que generalmente se desencadena tras un gatillante, dentro de los que se describen cuadros infecciosos respiratorios o gastrointestinales, cirugías o traumatismos, y vacunas. Fisiopatológicamente se explicaría por una reacción cruzada entre la respuesta inmune contra el agente patógeno y antígenos de la mielina o de los axones neuronales, afectando tanto las raíces nerviosas como nervios periféricos⁴. Según

su forma de presentación se describen varios subtipos, destacando la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP), el síndrome de Miller Fisher (SMF), la neuropatía aguda axonal motora (AMAN) y la neuropatía aguda axonal sensitivo-motora (AMSAN).

El SGB post vacuna es un tema controversial⁵, no estando claro si la vacuna causa un SGB o si se trata sólo de una asociación temporal⁶. Esto cobra especial relevancia en el contexto actual en el que existen campañas de vacunación masiva contra la pandemia de COVID-19, las que a pesar de haber mostrado ser seguras y efectivas^{7,8,9}, aún generan desconfianza en una parte importante de la población¹⁰.

A continuación, describimos un caso de una paciente que desarrolló un SGB, subtipo AMAN,

posterior a la inoculación de la primera dosis de la vacuna CoronaVac. Discutimos la evidencia respecto a la atribución de causalidad en base a la evidencia actual.

La paciente otorgó su consentimiento informado para realizar este reporte, el cual fue aprobado por el Comité de Ética Científica del Hospital del Trabajador de la Asociación Chilena de Seguridad

Caso Clínico

Mujer de 50 años con antecedente de enfermedad celíaca (EC) diagnosticada en su niñez, confirmada mediante biopsia intestinal, actualmente en remisión en tratamiento con dieta sin gluten. Dos días después de haber recibido la primera dosis de la vacuna de virus inactivo de SARS-CoV-2 (CoronaVac®, Sinovac Life Science, China) comienza con parestesias de inicio subagudo, dolor lumbar y debilidad de extremidades inferiores, progresando los 3 días siguientes con debilidad en sus 4 extremidades, con imposibilidad de mantener marcha independiente, por lo que consultó en el servicio de urgencia. No existían antecedentes de infecciones previas, exposición a toxinas o metales pesados. Al examen destacaba una tetraparesia flácida de predominio distal, sin cefaloparesia, con una fuerza muscular de M3 y M4 en la escala de MRC (*Medical Research Council*) en las extremidades superiores e inferiores, respectivamente, requiriendo asistencia para

la sedestación y bipedestación, asociado a una ausencia generalizada de reflejos de estiramiento muscular, estando presentes sólo el reflejo bicipital y tricipital izquierdos. A nivel sensitivo destacaban parestesias en extremidades inferiores. La paciente no presentó signos de alteración a nivel del sistema nervioso central, sistema oculomotor, compromiso respiratorio neuromuscular ni ataxia.

Estudios

El detalle de los estudios se presenta en la tabla 1. En particular, no hubo elevación de parámetros inflamatorios y los estudios infectológicos realizados resultaron negativos, incluyendo la PCR para SARS-CoV-2. El estudio de marcadores generales de autoinmunidad no mostró alteraciones. Las muestras de líquido cefalorraquídeo al ingreso y a los 17 días de evolución fueron normales, sin disociación albúmino/citológica. El estudio electrofisiológico realizado a los 7 días de evolución mostró una disminución en la amplitud del Potencial de acción muscular compuesto (CMAP) en las cuatro extremidades, sin alteraciones significativas de la latencia ni velocidad de conducción nerviosa, con un patrón electromiográfico de reclutamiento levemente disminuido en las 4 extremidades, sugiriendo un SGB subtipo AMAN. Una RM de médula espinal mostró captación de contraste en el borde anterior del cono medular y en las raíces anteriores del fillum terminalis y posteriores de T11-T12 (Figura 1), evidenciando además masas adenopáticas de hasta 40 mm en ambas cadenas

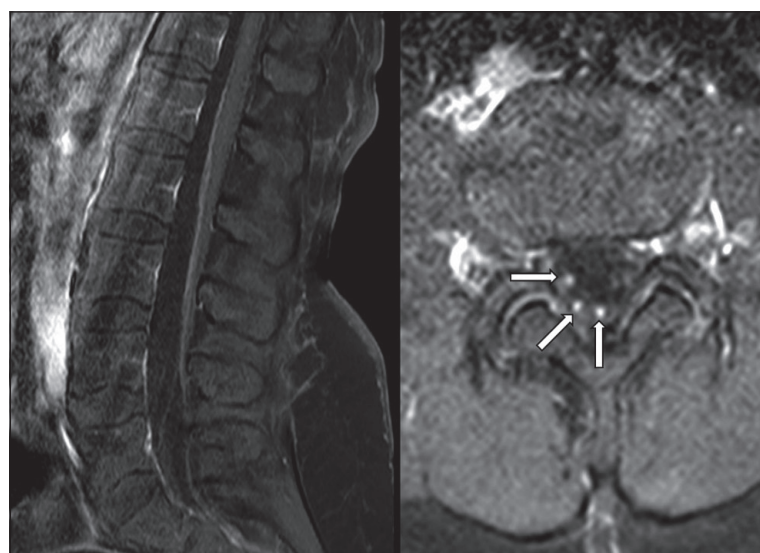


Figura 1. Resonancia Magnética de Médula. Secuencia T1 SPR con uso de Gadolinio. Sección sagital (izquierda) y transversal (derecha). Nótese el realce con contraste (gadolinio) en la porción anterior del cono medular en la sección sagital y de las raíces en la sección sagital y transversal (flechas).

laterales cervicales. Se amplió el estudio para causas neoplásicas y otras infecciones con la realización de un TC de tórax-abdomen y pelvis, una RM cerebral y serología para diversos patógenos, con resultados negativos (Tabla 1). Una ecografía cervical a los 20 días de evolución evidenció la remisión espontánea de las adenopatías.

Evolución y tratamiento

Al ingreso se constató una fuerza M2 a distal, iniciando un tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) a 0,4 mg/Kg/día por 5 días, asociándose a una detención de la progresión de la debilidad a la evaluación clínica tras completar la terapia. Se realizaron sesiones diarias de neurorrehabilitación durante 40 días que duró su hospitalización. A la semana 5 la fuerza en extremidades era M4, venciendo resistencia mínima en extremidades superiores y resistencia intensa en las inferiores, logrando deambulación con bastones y subir y bajar escaleras con mínima asistencia. Un control con EMG confirmó una polineuropatía axonal motora moderada a severa con denervación activa (Tabla 1).

Discusión

El SGB post vacunación es una entidad poco frecuente en la que no existe consenso respecto a si la concomitancia implica causalidad o sólo una asociación temporal^{15,6}. Un aumento del número de casos de SGB tras la campaña de vacunación contra la epidemia de influenza en Estados Unidos en 1976¹¹ levantó las alarmas respecto a esta entidad.

Desde entonces múltiples estudios han mostrado resultados dispares respecto a esta asociación, sin embargo, meta-análisis recientes muestran un discreto aumento de riesgo de presentar un SGB tras campañas de vacunación^{12,13}, el que no sobrepasaría al riesgo de desarrollar un SGB posterior a la infección por influenza¹⁴.

Respecto a la pandemia de COVID-19 y las vacunas contra el SARS-CoV-2, la información es escasa. Existen reportes de casos aislados de SGB secundarios a vacunas de RNAm (BioNTech/Pfizer)¹⁵ y de vectores adenovirales (AstraZeneca¹⁶ y Johnson & Johnson¹⁷.) destacando en este último estudio que de los dos casos reportados uno pertenecía al grupo inoculado con la vacuna y el otro al inoculado con placebo. La EMA (Agencia de

Medicamentos Europea), reporta al 25 de julio 833 casos de SGB en 592 millones de inoculados con la vacuna de AstraZeneca¹⁸, y 108 casos en más de 7 millones de personas vacunadas al 30 de junio de 2021 con la vacuna de Johnson&Johnson¹⁹, incorporando el SGB como un evento adverso muy raro asociado a ambas vacunas. Respecto a la vacuna Coronavac, dentro de nuestro conocimiento, no existen reportes de SGB post vacuna.

En Chile, la incidencia de SGB es de 2,1/100.000 hbts/año²⁰, con una población de aproximadamente 19.000.000 de personas. Si consideramos que un tercio de los pacientes con SGB no tienen desencadenantes previos identificables²¹, entonces es esperable observar 2-3 casos de SGB semanales promedio sin desencadenantes claros. Con aproximadamente 11.000.000 de personas vacunadas en Chile entre marzo y junio de 2021²², es esperable que algunos de estos casos sin desencadenante claro ocurran en personas que se han vacunado recientemente.

En el caso reportado, la presentación clínica y los exámenes complementarios apoyan el diagnóstico de AMAN, con un nivel 2 de certeza diagnóstica de acuerdo a los criterios de Brighton⁵, ya que no se observó un aumento del nivel de proteínas en el LCR, lo que se ha descrito hasta en un 10% de los casos de SGB^{23,24}.

El antecedente de EC es relevante, ya que aumenta el riesgo de desarrollar una neuropatía en 2,5 veces²⁵, presentándose más frecuentemente como una polineuropatía con síntomas sensitivos, de curso larvado, largo dependiente, de tipo sensitivo-motor axonal a la electrofisiología²⁶. Otras presentaciones menos frecuentes son la mononeuropatía múltiple, neuronopatías, polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP), neuropatías autonómicas y neuropatía motora pura^{25,26,27}. El carácter agudo, compromiso motor, axonal y la falta de recidiva hacen que estos cuadros sean menos probables en el caso reportado. A pesar que existen estudios que sugieren una asociación entre la EC y el SGB²⁸, estudios poblacionales no han corroborado esta asociación²⁵.

El que la tetraparesia flácida observada en nuestra paciente sea secundaria a otras patologías autoinmunes sistémicas es poco probable, dada la ausencia de síntomas sistémicos, marcadores de inflamación y autoinmunidad.

A pesar que se han reportado adenopatías

Tabla 1. Resultado de exámenes

Resultado de exámenes	
Hemograma	Hb 11,5 g/dL, Htc 36,4%, GB 6.000 k/uL Plaquetas 553 k/uL
PCR	< 0,4 mg/dL
Procalcitonina	< 0,05 ug/L
Exámenes infectológicos	
Hisopado nasofaríngeo (FilmArray por PCR)	SARS-CoV-2 (tomado día del ingreso) Adenovirus, Metamneumovirus, Rhinovirus, Enterovirus, Virus influenza, Virus parainfluenza, Virus Respiratorio Sincicial, <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Bordetella parapertussis</i> , <i>Chlamidya pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Plasma	VEB IgG anti-VCA > 50 (positivo) VEB IgM anti-VCA 4,3 (Negativo) CMV PCR: Negativo Virus Hepatitis B Antígeno de superficie (HBsAg): No reactivo Anticuerpo antiCore (Anti-HBc): Negativo V.I.H No reactivo (ELISA) <i>Brucella arbotus/melitensis</i> Negativo (aglutinación en lámina y tubo) Sífilis V.D.R.L: No reactivo, FTA-Abs: No reactivo Toxoplasmosis (Anticuerpos) IgG 1,3U (Positivo) IgM 0,38U (Negativo)
Exámenes inmunológicos	
Factor reumatoideo	< 3,5 UI/mL (Normal)
Complemento C4	24,4 mg/dL (Normal)
Complemento C3	139,9 mg/dL (Normal)
ENA	12,72 U (Normal),
Anti SSA, Anti SSB	Negativo
ANA	Negativo
ANCA C y P	Negativo
LCR	
Al ingreso	Proteínas 30 mg/ml, glucosa 60 mg/ml, GB < 2 cel/mm ³
A los 16 días	Proteínas 15 mg/ml, glucosa 55 mg/ml GB 2 cel/mm ³ , GR 5 cel/mm ³ , gram: sin bacterias
Imagenología	
TC de encéfalo	Lesión secuelar parietal inferior derecha
RM de encéfalo	Lesión secuelar parietal inferior derecha
RM de médula	Adenopatías en cadenas cervicales laterales. Captación de gadolinio en conus medullaris y raíces anteriores
TC TAP	Sin alteraciones
Ecografía Cervical	Sin alteraciones
Estudios electrofisiológicos	
EMG y VC Día 7	Neuropatía motora axonal de las 4 extremidades, predominantemente de músculos distales, sin signos de denervación activa
EMG y VC Día 36	Polineuropatía motora moderada a severa de las 4 extremidades, con un componente de predominio axonal, con denervación activa. Sin compromiso nervios sensitivos.

Hb: hemoglobina, Htc: hematocrito, GB: glóbulos blancos, GR: glóbulos rojos, PCR: proteína C reactiva, SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2, VRS: virus Respiratorio Sincicial, VEB: virus Epstein Barr, CMV: citomegalovirus, VHB: virus hepatitis B, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, VDRL: venereal disease research laboratory, ENA: anticuerpos de antígenos nucleares extractables, ANA: anticuerpos anti nucleares, ANCA: anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos, LCR: líquido cefalorraquídeo, TC TAP: tomografía computada de tórax abdomen y pelvis, RM: resonancia magnética, EMG: electromiografía, VC: velocidad de conducción.

principalmente a nivel axilar y supraclavicular en asociación a vacunas contra el SARS-CoV-2²⁹ la presencia de adenopatías cervicales en nuestra paciente aumenta la sospecha de etiologías infecciosas y neoplásicas. El que hayan remitido de forma espontánea descarta la etiología neoplásica. Si bien no es posible descartar completamente una infección asociada, la paciente no reportó síntomas de infecciones prodrómicas o intercurrentes y todos los estudios infectológicos realizados resultaron negativos (Tabla 1).

Conclusión

En el caso descrito, la presentación clínica característica, con la exposición a la vacuna Sinovac contra el SARS-CoV-2 como único desencadenante conocido, hacen sospechar un SGB secundario a vacuna como diagnóstico más probable. Sin embargo, a pesar del descarte sistemático de otros diagnósticos diferenciales, en el contexto de vacunaciones masivas, y la baja frecuencia de esta entidad, hacen muy difícil diferenciar cada caso en particular de la incidencia habitual reportada para el SGB.

En el ámbito clínico el antecedente de vacunación debe ser sopesado caso a caso. El eventual rol causal de esta vacuna y el SGB debe ser corroborado por futuros estudios epidemiológicos.

Agradecimientos: Agradecemos al Dr. Víctor Barrientos Labra por su apoyo técnico y discusión del caso. También agradecemos a todo el equipo de salud que participó en la neurorehabilitación del caso reportado.

Referencias

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Internet]. World Health Organization; 2021 [Consultado el 04 de junio de 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
2. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7 (10): 875-82.
3. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, Zhao H, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020; 267 (10): 2777-89.
4. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10 (8): 469-82.
5. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Brighton Collaboration GBS Working Group. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011; 29 (3): 599-612.
6. Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, Querol L, van Doorn PA, Hughes RA, et al. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. *Brain*. 2021; 144 (2): 357-60.
7. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(1):39-51.
8. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020; 383 (27): 2603-15.
9. Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB, Prado EO. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *NPJ Vaccines*. 2021; 6 (1): 28.
10. Dror AA, Eisenbach N, Taiber S, Morozov N, Mizrahi M, Zigron A, et al. Vaccine hesitancy: the next challenge in the fight against COVID-19. *Eur J Epidemiol* 35, 775-779 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00671-y>.
11. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retalliau HF, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110 (2): 105-23.
12. Vellozzi C, Iqbal S, Broder K. Guillain-Barre syndrome, influenza, and influenza vaccination: the epidemiologic evidence. *Clin Infect Dis*. 2014; 58 (8): 1149-55.
13. Martín Arias LH, Sanz R, Sáinz M, Treceño C, Carvajal A. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: A meta-analysis. *Vaccine*. 2015; 33 (31): 3773-8.
14. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*. 2009; 169 (3): 382-8.

15. Waheed S, Bayas A, Hindi F, Rizvi Z, Espinosa PS. Neurological Complications of COVID-19: Guillain-Barre Syndrome Following Pfizer COVID-19 Vaccine. *Cureus*. 2021; 13 (2): e13426.
16. Patel SU, Khurram R, Lakhani A, Quirk B. Guillain-Barre syndrome following the first dose of the chimpanzee adenovirus-vectored COVID-19 vaccine, ChAdOx1. *BMJ Case Rep*. 2021; 14 (4): e242956. Published 2021 Apr 22. doi:10.1136/bcr-2021-242956.
17. Márquez Loza AM, Holroyd KB, Johnson SA, Pilgrim DM, Amato AA. Guillain- Barré Syndrome in the Placebo and Active Arms of a COVID-19 Vaccine Clinical Trial: Temporal Associations Do Not Imply Causality. *Neurology*. 2021 6:10.1212/WNL.0000000000011881.
18. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 vaccine safety update for Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca): 8 September 2021. [Internet]. European Medicines Agency; 2021. [Consultado el 05 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf.
19. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Janssen safety update: 11 August 2021. [Internet]. European Medicines Agency; 2021. [Consultado el 05 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-14-july-2021_en.pdf.
20. Rivera-Lillo G, Torres-Castro R, Burgos PI, Varas-Díaz G, Vera-Urbe R, Puppo H, et al. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Chile: a population-based study. *J Peripher Nerv Syst*. 2016; 21 (4): 339-44.
21. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology*. 1998; 51 (4): 1110-5.
22. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Vacunación campaña SARS-CoV-2. Total País. [Internet]. Ministerio de Salud de Chile; 2021 [Consultado el 03 de junio de 2021]. Disponible en: https://informesdeis.minsal.cl/SASVisualAnalytics/?reportUri=%2Freports%2Freports%2F9037e283-1278-422c-84c4-16e42a7026c8§ionIndex=0&ssso_guest=true&reportViewOnly=true&reportContextBar=false&sas-welcome=false.
23. Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barré syndrome and variants. *Neurol Clin*. 2013; 31(2): 491-510.
24. Ropper AH. The Guillain-Barré Syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326 (17): 1130-6.
25. Thawani SP, Brannagan TH 3rd, Lebowitz B, Green PH, Ludvigsson JF. Risk of Neuropathy Among 28,232 Patients With Biopsy-Verified Celiac Disease. *JAMA Neurol*. 2015; 72 (7): 806-11. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0475. PMID: 25962148.
26. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*. 2010; 9 (3): 318-30. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70290-X. PMID: 20170845.
27. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Kandler RH, et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (11): 1262-6. doi: 10.1136/jnnp.2006.093534.
28. Auger N, Quach C, Healy-Profittós J, Dinh T, Chassé M. Early predictors of Guillain-Barré syndrome in the life course of women. *Int J Epidemiol*. 2018; 47(1):280-288.
29. Keshavarz P, Yazdanpanah F, Rafiee F, Mizandari M. Lymphadenopathy Following COVID-19 Vaccination: Imaging Findings Review. *Acad Radiol*. 2021; 28 (8): 1058-71. doi:10.1016/j.acra.2021.04.007.

Año internacional de frutas y verduras 2021***International year of fruits and vegetables 2021***

Señor Editor,

Chile y el mundo se enfrentan a dos pandemias simultáneas: la obesidad, que ha ido aumentando progresivamente desde la década del 80, y el coronavirus, que se prolonga hasta ahora por más de dos años.

Para enfrentar la obesidad se han intentado múltiples estrategias. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha realizado propuestas desde el año 2005, como la Estrategia Global contra la Obesidad o EGO¹, las que no han dado resultados. La OMS lo atribuye a la oposición y lobby de la industria mundial de alimentos y bebidas; a la falta de políticas para enfrentar la obesidad. Aparentemente, para los gobiernos la obesidad no es un problema urgente y es dejado de lado por otros temas. Esto, a pesar de los enormes costos en salud que significa la obesidad y diabetes.

A lo anterior se agrega el cambio climático, que junto con la obesidad y desnutrición, constituyen una “síndemia global”, definida como una sinergia de epidemias que ocurren al mismo tiempo y en los mismos lugares, interactuando unas con otras, con los mismos factores sociales subyacentes².

Frente a esta realidad, una de las políticas más exitosas es aumentar el consumo de frutas y verduras porque mejora la salud de las personas, no solo para prevenir las enfermedades crónicas disminuyendo la mortalidad en quienes consumen más de 5 porciones de frutas y verduras al día³, sino también las enfermedades infecciosas al mejorar la inmunidad frente al coronavirus.

La producción de vegetales mejora el cambio climático, a diferencia de la producción de carne bovina o de azúcar, maíz, trigo, cebada y soya, que son monocultivos que requieren grandes extensiones de terreno, con tala de bosques. También favorece a pequeños productores rurales, que son los más vulnerables y trabajan en extensiones acotadas de terreno. Por último, una producción y consumo adecuado de frutas y hortalizas reduce pérdidas y desperdicios de estos productos, que constituyen más de la mitad de su producción⁴.

Por ello, Naciones Unidas decretó el Año Internacional de Frutas y Verduras para el año 2021 a solicitud de Chile junto con la Corporación 5 al día Chile, siendo aprobado por la Asamblea General el 19 de diciembre del 2019. En el lanzamiento oficial las autoridades de Naciones Unidas reconocieron a Chile como impulsor y gestor de esta iniciativa.

Como evaluación del Año Internacional, lo primero es que la dieta saludable –con frutas y verduras como su componente principal– fue considerado tema fundamental para la salud de las personas a nivel mundial. En esto colaboró el coronavirus, que demostró la necesidad de que las personas tengan un buen estado de

salud y nutrición para enfrentar la agresión del virus. En segundo lugar, quedó establecido que para enfrentar el cambio climático, la producción de frutas y verduras es más sustentable que la de carnes y cereales.

Ante la sequía que afecta al mundo y a Chile, se debe privilegiar la producción que consuma menos agua. Para producir un kilo de verduras se requieren 200 litros de agua y para fruta 300 litros; para un kilo de trigo 1.500 litros y para un kilo de carne de bovino 15.000 litros⁵. Esto concuerda con lo recomendado por la Comisión EAT de Lancet 2019: “*El consumo mundial de frutas, vegetales, frutos secos y legumbres deberá duplicarse, y el consumo de carne roja y azúcar deberá reducirse en más de un 50%. Una dieta rica en alimentos de origen vegetal y con menos alimentos de origen animal confiere una buena salud y beneficios ambientales*”².

En tercer lugar, se creó conciencia de la necesidad de reducir pérdidas y desperdicios, que en el caso de las frutas y verduras significa más del 50 por ciento de lo que se produce, que es mayor en los países más pobres⁵.

En Chile apareció cada vez más repetida la palabra “saludable” en los medios y redes sociales. Se creó conciencia de que tener una vida saludable nos beneficia a todos, en especial en situación de pandemia. La relación vida saludable y consumo de frutas y verduras se destacó en las recomendaciones de dietas y menús de productores y distribuidores de alimentos en todos los niveles. Las madres son más conscientes que los padres para alimentar bien a sus hijos y se espera que con el regreso a clases presenciales, las colaciones saludables y la alimentación escolar sean de mejor calidad. Para ello se requiere un fuerte compromiso del Ministerio de Educación y de la Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB).

Durante el año 2021 la Corporación 5 al día Chile publicó el libro “Mensajes nutricionales y saludables relativos a frutas y verduras permitidos en la reglamentación nacional e internacional”⁶ para dar respaldo con evidencia científica a los mensajes del Año Internacional. También se realizó una fuerte campaña a través de redes sociales con más de 200.000 seguidores que recibieron mensajes diarios para aumentar el consumo de frutas y verduras.

A nivel internacional se trabajó con todos los países miembros de las Naciones Unidas, donde se destaca la página web (<https://www.fao.org/fruits-vegetables-2021/en/>) que contiene los documentos, videos y otras actividades realizadas en los distintos países. Desde la secretaría OMS/FAO se instó a los países para que establezcan políticas que aumenten la disponibilidad y acceso de frutas y verduras.

Chile es gran productor y exportador de frutas fresca a nivel mundial, pero su consumo es muy bajo: solo 15% de la población consume las 5 porciones de frutas y verduras recomendada por la OMS. Por lo tanto, nuestro principal desafío es aumentar el consumo de frutas y verduras en el país, aprovechando la condición

de país productor con una excelente cadena alimentaria que llega directamente a los hogares a través de ferias libres, supermercados, verdulerías y almacenes de barrio.

En la actual pandemia de coronavirus debemos proteger nuestra salud aumentando el consumo de frutas y verduras. Si nos alimentamos en forma saludable, tendremos una mejor calidad de vida y salud para enfrentar las pandemias de obesidad y coronavirus.

Fernando Vio¹

¹Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) Universidad de Chile, Santiago de Chile.

Referencias

1. World Health Organization. (2005). Preventing chronic diseases: a vital investment: WHO global report. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43314>.
2. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, Atkins VJ, Baker PI, et al. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change-Lancet 2019;393(10173):791-846.
3. Wang DD, Li Y, Bhupathiraju SN, Rosner BA, Sun Q, Giovannucci EL, Rimm EB, et al. Fruit and Vegetable Intake and Mortality: Results From 2 Prospective Cohort Studies of US Men and Women and a Meta-Analysis of 26 Cohort Studies. *Circulation* 2021;143: 1642-54.
4. Manual de Pérdidas y Desperdicios de Alimentos. 5 Al Día Chile, INTA Universidad de Chile y Ministerio de Agricultura. Eds.: Acuña D, Domper A, Eguillor P, González CG, Zacarías I. Santiago de Chile: A Impresores, 2018.
5. FAO. 2022. Oficina Regional de la FAO para América Latina y el Caribe. Día Mundial del Agua: se requieren 15.000 litros de agua para generar un kilo de carne, señala la FAO. <https://www.fao.org/americas/noticias/ver/es/c/229495/>
6. 5 al día Chile. AIAM5. Mensajes nutricionales y saludables relativos a frutas y verduras permitidos en la reglamentación nacional e internacional. Eds. Zacarías I, Moñino M, Vera G, Barrios L, Vio F. Santiago de Chile, 2021.

Correspondencia:
Fernando Vio
fvio@inta.uchile.cl

COVID-19 vaccine refusal among university students in Peru

Señor Editor,

La amenaza de la negativa a vacunarse ha cobrado gran relevancia en la pandemia por COVID-19¹. En el Perú, el primer lote de vacunas contra esta enfermedad llegó el 8 de abril de 2021 y fueron designados exclusivamente al personal de salud, con gran aceptación por parte de ellos. Sin embargo, sólo un mes antes, 48% de

la población declaró que no se vacunaría así se disponga de vacunas gratuitas y aprobadas, siendo la primera razón el miedo a los efectos adversos².

El proceso de vacunación en la población general comenzó con los mayores de 65 años y finalmente se convocó a mayores de 18 años a los centros de vacunación de hasta 36 horas de atención continua durante los fines de semana, en campañas de tipo festivo denominados “*vacunatón*”. La inmunización de la población joven resulta crucial para frenar la ola de contagios en el contexto de la pandemia, ya que este grupo se caracteriza por ser el menos vulnerable, pero con mayor potencial de poder contagiar.

Con la finalidad de determinar las actitudes y

prácticas hacia la vacunación en jóvenes universitarios, se realizó una encuesta a los estudiantes de la universidad pública de mayor alumnado de la región Lima Provincias, ubicada al norte de la capital Lima. Se diseñó y publicó un sitio web con dominio propio en www.nosesivacunarme.com (cuyo archivo en internet está disponible en: bit.ly/EncuestaVacunasCOVID) con un *landing page* que invitaba a participar completando un cuestionario anónimo. Esta dirección electrónica fue difundida en redes sociales de la universidad y por correo electrónico institucional a todos los estudiantes, aceptándose respuestas entre el 9 de octubre y 6 de diciembre de 2021, precisamente durante el período en que se desarrollaban activamente campañas de vacunación con adecuado abastecimiento de vacunas.

Participaron 1.072 universitarios, de quienes 655 (61,1%) fueron mujeres, con una edad media $21,7 \pm 4,3$ años de edad. De los 159 (14,8%) universitarios que no habían recibido ninguna dosis, 46 (28,9%) no querían vacunarse (Tabla 1).

A pesar de sus limitaciones metodológicas, esta investigación revela que alrededor de 3 de cada 10 jóvenes no desean vacunarse en una cohorte no aleatoria de universitarios en condiciones de disponibilidad de vacunas; y las tres causas más importantes de rechazo son: 1) los posibles efectos secundarios; 2) la desconfianza al cumplimiento de estándares de seguridad y 3) la desconfianza hacia las autoridades del sector salud.

Estos hallazgos con similares a los encontrados en un estudio en estudiantes de preparatoria en Turquía en donde 30% no deseaba ser vacunado principalmente por la preocupación que la vacuna podría causar efectos secundarios graves³, mientras que un estudio de Italia reportó que el 13,9% de una muestra no aleatoria de

estudiantes universitarios indicó tener una baja probabilidad de vacunarse⁴.

En Perú, la desconfianza hacia las autoridades sanitarias en temas de vacunación, posiblemente se vincula al escándalo “*vacuna-gate*” caracterizado por la administración de “vacunas de cortesía” a políticos, autoridades universitarias y sus familiares y amigos, fuera de un ensayo clínico en ejecución, difundiéndose a escala internacional como el reflejo de la corrupción sistémica que repercute en la salud de los peruanos⁵.

La aceptación a la vacunación es relevante para frenar la pandemia, y esta se ha visto obstaculizada por la desinformación, la desconfianza, los movimientos sociales de activistas anti-vacunas basados en teorías de conspiración y de orden político. El desempeño de las autoridades del sector de salud cumple un rol importante en las actitudes de la población, y el mal comportamiento ético y moral de estas autoridades, entre otras causas, posiblemente traen como consecuencias el rechazo a la vacunación por la desconfianza ciudadana que genera, incluyendo a la población joven.

**Mariella B. Padilla-Santos^{1,a}, Vivian Bravo-Fernández^{1,a}, Fernando G. Grijalva-Vásquez^{1,a},
Royleer R. Flores-Catiri^{1,a}, Américo Peña^{1,b}**

¹Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión, Huacho, Perú.

^aEstudiante de Medicina.

^bMédico Cirujano Cardiovascular-Cirujano de Aorta, Profesor de Cirugía.

Tabla 1. Estado de vacunación y motivos de rechazo a la vacuna contra la COVID-19

	n	%
Vacunados	913	85,2
Con una dosis	423	46,3
Con dos dosis	490	53,7
No vacunados	159	14,8
Están seguros de sí vacunarse	113	71,1
Están seguros de no vacunarse	46	28,9
Motivos		
Por los posibles efectos secundarios	18	39,1
No confío que la vacuna cumpla con los estándares de seguridad	15	32,6
No confío en las autoridades sanitarias	7	15,2
No pertenezco a la población vulnerable	2	4,3
No confío en las vacunas en general	2	4,3
Motivo religioso	1	2,2
Considero que la COVID-19 no es real	1	2,2

Referencias

1. Cascini F, Pantovic A, Al-Ajlouni Y, Failla G, Ricciardi W. Attitudes, acceptance and hesitancy among the general population worldwide to receive the COVID-19 vaccines and their contributing factors: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2021;40:101113.
2. COVID-19 y vacunas- Febrero 2021 [Internet]. Institut de Publique Sondage d'Opinion Secteur (Ipsos). [Citado el 28 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ipsos.com/es-pe/covid-19-y-vacunas-febrero-2021>
3. Can R, Kurtuluş Ş. Reflection of vaccine and COVID-19 fear in young groups in the COVID-19 pandemic. *Rev Assoc Médica Bras*. 2021;67:1333-7.
4. Barello S, Nania T, Dellafiore F, Graffigna G, Caruso R. «Vaccine hesitancy» among university students in Italy during the COVID-19 pandemic. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(8):781-3.
5. Kenyon G. Vacuna-gate escalates in Peru. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(4):463.

Correspondencia:

Dr. Américo Peña

Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión, Huacho, Perú.

apena@unjfsc.edu.pe

Los manuscritos enviados a la *Revista Médica de Chile* deberán ajustarse a las siguientes instrucciones, preparadas considerando el estilo y naturaleza de la *Revista* y las “*ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*” (“*ICMJE Recommendations*”), establecidas por el *International Committee of Medical Journal Editors* y disponibles en el sitio web www.icmje.org. Deben cumplir la línea editorial de la *Revista*, que publica trabajos originales sobre temas de interés médico y de ciencias biomédicas, dando preferencia a los relacionados con la medicina interna y sus especialidades derivadas.

1. El manuscrito debe incluirse en un archivo Word con formato carta, letra Times New Roman o Arial, con tamaño de letra 12pt, interlineado a 1,5 líneas y justificado a la izquierda, dejando un margen de al menos 3 cm en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. En otros archivos se incluirán las Tablas y Figuras (“Archivos Complementarios”, en la plataforma web).

Según su naturaleza, los manuscritos son clasificados para una de las Secciones permanentes de la *Revista*: “Artículos de Investigación”, “Artículos de Revisión”, “Artículos Especiales”, “Salud Pública”, “Comunicaciones Breves”, “Casos Clínicos”, “Educación Médica”, “Ética Médica”, “Cartas al Editor” u otras Secciones no permanentes. Para cada Sección hay un límite de extensión referido al número de palabras, en un recuento que se inicia en la Introducción y abarca hasta el fin de la Discusión (se excluyen para el recuento: la página de Título, el Resumen, los Agradecimientos, las Referencias, Tablas y Figuras). Se solicita que los “Artículos de Investigación”, “Salud Pública”, “Educación Médica”, “Ética Médica”, no superen 2.500 palabras. Los “Artículos de Revisión” y los “Artículos Especiales” pueden extenderse hasta 3.000 palabras. Los “Casos Clínicos” no deben superar 1.500 palabras, pudiendo agregarse hasta **dos Tablas y Figuras** y no más de veinte referencias. Las “Comunicaciones Breves” no deben superar 1.500 palabras, hasta dos Tablas y dos Figuras; y veinte referencias. Las “Cartas al Editor” no deben superar 1.000 palabras, pudiendo agregarse hasta seis referencias y una Tabla o una Figura, cuyo tamaño no debe superar media página de espacio. Si es necesario, revisar: “*Instructions for Authors who submit manuscripts in English*”.

Los artículos originales (Artículos de Investigación, Comunicaciones Breves y Casos Clínicos) pueden ser enviados en español o inglés; el resto, en español.

2. El formato de los “Artículos de Investigación” y “Comunicaciones Breves”, deben dividirse en partes

tituladas “Introducción”, “Material y Método”, “Resultados” y “Discusión”. Otros tipos de artículos, tales como los “**Casos Clínicos**” y “**Artículos de Revisión**”, pueden acomodarse mejor a otros formatos, los cuales deben ser aprobados por los Editores. Todos deben traer resúmenes en español y en inglés (ver 3.2).

3. El ordenamiento de cada manuscrito será el siguiente:

3.1. Página del Título

La primera página del manuscrito presenta:

- 1) El título del trabajo, que debe ser conciso, pero informativo sobre el contenido central de la publicación y estimular el interés del lector. No emplee abreviaturas en el título. Agregue en renglón separado un “título abreviado” de no más de 60 caracteres (incluyendo espacios), que sintetice dicho título y pueda ser utilizado como “cabeza de páginas”.
- 2) El o los autores, identificándolos con su nombre de pila y apellido paterno. El uso del apellido materno o su inicial es del arbitrio y responsabilidad de cada autor. Se recomienda a los autores escribir su nombre con un formato constante en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el *Index Medicus (MEDLINE)* y otras bases de datos internacionales.
- 3) Al término de cada nombre de autor debe identificarse con números arábigos, en “superíndice”, el nombre de la o las Secciones, Departamentos, Servicios e Instituciones a las que perteneció dicho autor durante la ejecución del trabajo; y su ubicación geográfica (ciudad, país). Señale con letras minúsculas, en “superíndices”, a los autores que no sean médicos y use dichos superíndices para identificar su título profesional, un grado de Doctor en Ciencias (PhD), o su calidad de alumno o becario de una determinada escuela universitaria.
- 4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia, incluyendo teléfonos (celular o “móvil”) y correo electrónico. El número de teléfono celular facilitará la comunicación con la secretaría, pero no se publicará en la *Revista*.
- 5) Fuente de apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (“grants”), equipos, fármacos, o todos ellos. Debe declararse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio; en la recolección, análisis o interpretación de los datos; en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito (ver la Editorial y el Artículo Especial en *Rev Med Chile*, enero de 2003, disponibles en www.scielo.cl, y la actualización de las “*ICMJE Recommendations*” en www.icmje.org).
- 6) El número de Tablas y de Figuras que se adjuntan.
- 7) Un recuento computacional de palabras, explicitado en el párrafo 2 del punto 1 de estas Instrucciones.

Cada una de las partes siguientes (3.2 a 3.8) debe iniciarse en nuevas páginas.

3.2. Resúmenes en Español y en Inglés

La segunda página debe contener un resumen en español, de no más de 250 palabras, que describa los propósitos del estudio o investigación, el material y métodos empleados, los resultados principales y las conclusiones más importantes. El modelo de resumen “estructurado” es obligatorio para los Artículos de Investigación, las Revisiones Sistemáticas y las Comunicaciones Breves. Los autores deben agregar una traducción al inglés del título y del resumen del trabajo (“Abstract”). Los Editores podrán modificar la redacción del resumen en inglés entregado por los autores si estiman que ello beneficiará su difusión internacional, pero solicitarán su aprobación a los autores. Al final del resumen en inglés los autores deben proponer 3 a 5 “Key words” (“palabras clave”) elegidas en la lista de “MeSH Headings” del *Index Medicus* (“Medical Subjects Headings”), accesible en Google = MeSH Browser o en www.nlm.nih.gov/mesh/. El resumen en inglés y las “Key words” aceptadas por MeSH Browser son exigidos por PubMed para la indexación del artículo. El resumen en español es necesario para corregir la versión en inglés, pero solo en casos especiales se publican ambos. Las Cartas al Editor deben tener títulos en español y en inglés, pero no llevan resúmenes ni “Key words”.

Los manuscritos clasificables como “Artículos de Investigación” y “Comunicaciones Breves” deben continuar con las siguientes partes:

3.3. Introducción

Resuma los antecedentes que dan racionalidad o relevancia a su estudio. Cuando sea pertinente, haga explícita la hipótesis cuya validez pretendió analizar. No revise extensamente el tema y cite solo las referencias bibliográficas que sean estrictamente atinentes. La Introducción debe terminar con una frase que sintetice claramente el propósito del estudio e identifique sus objetivos (“outcome”) primarios y secundarios. No mencione los resultados ni las conclusiones de este estudio en la Introducción. Si emplea abreviaturas, explícite su significado la primera vez que las mencione.

3.4. Material y Método (o “Pacientes y Método”)

Describa la selección de los sujetos estudiados: pacientes o animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumentos o aparatos y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados. Si se emplearon métodos bien establecidos y de uso frecuente (incluso métodos estadísticos), límitese a nombrarlos y cite las referencias respectivas. Cuando

los métodos han sido publicados, pero no son bien conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción. Si los métodos son nuevos o aplicó modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones.

Cuando se efectuaron estudios en seres humanos, explícite si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2013) y si fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos, de la institución en que se efectuó el estudio, debiendo identificarlo. Cuando lo soliciten los editores, los autores deberán entregar copias “escaneadas” del documento de aprobación por el Comité de Ética y del consentimiento informado. Los Casos Clínicos deben incluir autorización del paciente para la publicación. Los estudios en animales de experimentación deben acompañarse de la aprobación por el Comité de Ética correspondiente.

Identifique los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración.

Identifique a los pacientes mediante números correlativos, no use sus iniciales ni los números de fichas clínicas de su hospital o institución.

Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados.

3.5. Resultados

Presente sus resultados siguiendo una secuencia lógica y concordante, en el texto, las Tablas y Figuras. Los datos se pueden mostrar en Tablas o en Figuras, pero no simultáneamente en ambas. En el texto, destaque las observaciones importantes, sin repetir todos los datos que se presentan en las Tablas o Figuras. No mezcle la presentación de los resultados con su discusión.

3.6. Discusión

Se trata de una discusión de los resultados obtenidos en este trabajo y no una revisión del tema. Destaque los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que Ud. propone a partir de ellos. No repita detalladamente los datos que mostró en “Resultados”. Refiérase claramente al cumplimiento de los objetivos (“outcome”) primarios y secundarios que explicitó en la “Introducción” de su manuscrito. Haga explícitas las concordancias o discordancias de sus hallazgos y sus limitaciones, comparándolas con otros estudios relevantes, identificados mediante las referencias bibliográficas respectivas. Conecte sus conclusiones con el(los) propósito(s) del estudio, que destacó en la “Introducción”. Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus resultados, así

como apoyarse en otros trabajos aún no terminados. Plantee nuevas hipótesis cuando le parezca adecuado, pero califíquelas claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

3.7. Agradecimientos

Expresa su agradecimiento solo a personas e instituciones que hicieron contribuciones substantivas a este trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían atribuir un apoyo a los resultados del trabajo y sus conclusiones (si necesita una aclaración, lea la Editorial y el Artículo Especial en *Rev Med Chile*, enero de 2003, disponibles en www.scielo.cl).

3.8. Referencias

Limite las referencias (citas bibliográficas) idealmente a 40. Prefiera las que correspondan a trabajos originales publicados en revistas incluidas en el *Index Medicus*, *National Library of Medicine, USA* (si necesita una aclaración, lea la Editorial publicada en *Rev Med Chile* 2001; 129: 343-5, disponible en www.scielo.cl). Numere las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante numerales arábigos, colocados (entre paréntesis) al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las Tablas o en las leyendas de las Figuras, deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que se citen dichas Tablas o Figuras en el texto.

Los resúmenes de presentaciones a Congresos pueden ser citados como referencias solo cuando fueron publicados en revistas de circulación común. Si se publicaron en “Libros de Resúmenes”, pueden citarse en el texto (entre paréntesis), al final del párrafo pertinente (si necesita una aclaración, lea la Editorial en *Rev Med Chile*, enero de 2011, disponible en www.scielo.cl). Se puede incluir como referencias a trabajos que están aceptados por una revista, aún en trámite de publicación; en este caso, se debe anotar la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la revista la expresión “(en prensa)”. Los trabajos enviados a publicación, pero todavía no han sido aceptados, pueden ser citados en el texto (entre paréntesis) como “observaciones no publicadas” o “sometidas a publicación” y no deben alistarse entre las referencias.

Al listar las referencias, su formato debe ser el siguiente:

- a) Para Artículos en Revistas: Apellido e inicial del nombre del o los autores. Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue “et al”. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Sigue el título completo del artículo, en su

idioma original. Si elige su traducción al inglés, debe ser la que figuró en la publicación y se enmarca en paréntesis cuadrados. Luego, el nombre de la revista en que apareció, abreviado según el estilo usado por el *Index Medicus*: año de publicación; volumen de la revista (número o mes, entre paréntesis); página inicial y final del artículo. Ejemplo:

“López-Köstner F, Kronber U, Zárate A, Wielandt AM, Pinto E, Suazo C, et al. Programa de detección de neoplasias colorrectales en población mayor de 50 años. *Rev Med Chile* 2012; 140 (3): 281-6.”

- b) Para Capítulos en Libros. Ejemplo:

“Rodríguez P. Trasplante pulmonar. En: Rodríguez JC, Undurraga A, Editores, *Enfermedades Respiratorias*. Santiago, Chile: Editorial Mediterráneo Ltda.; 2004. p. 857-82.”

- c) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y revista de origen tal como para su publicación en papel, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta [dicha fecha, entre paréntesis cuadrados]. Ej: *Rev Med Chile* 2012; 140 (3): 281-6. Disponible en: www.scielo.cl [Consultado el 11 de junio de 2012].

Para otros tipos de publicaciones, atégase a los ejemplos dados en las “*ICMJE Recommendations*”.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

3.9. Tablas

Presente cada Tabla en páginas aparte, en archivos Word adjuntos (“Archivos complementarios”). Separe sus celdas con doble espacio (1,5 líneas). Numere las Tablas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido sin necesidad de buscarlo en el texto del manuscrito (Título de la Tabla). Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Separe con líneas horizontales solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales. Las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas verticales. No utilice formatos PDF ni Excel. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la Tabla. Explique al pie de las Tablas el significado de todas las abreviaturas utilizadas. Cite cada Tabla en su orden consecutivo de mención en el texto del trabajo.

3.10. Figuras

Denomine “Figura” a toda ilustración que no sea Tabla (Ejs: gráficos, radiografías, electrocardiogramas, ecografías, etc.).

Las Figuras que muestren imágenes (radiografías, histología, etc.) deben cumplir con los siguientes requisitos según su origen: Cámara digital: Son aceptables imágenes obtenidas con cámaras digitales, pues aunque comúnmente no superan los 96 dpi, son de

gran tamaño (sobre 800 x 800 píxeles en promedio) y se puede concentrar la resolución mediante software. Por lo mismo, también son aceptables las imágenes obtenidas por medio de equipos radiológicos y tecnologías afines. Escáner: Son aceptables figuras obtenidas con escáneres ajustados para hacer copias en alta resolución. Vale decir, 150 dpi para las imágenes multitonales y sobre 800 dpi para los artes lineales o imágenes con un solo tono de color. No son aceptables figuras obtenidas en internet o escaneadas con ajuste de lector rápido para publicarlas en la web. Vale decir, imágenes con resolución baja o entre 72 y 96 dpi, por ser insuficiente para los sistemas de prensa.

Aplique su juicio estético para imaginar cómo visualizará el lector una Figura que deberá reducirse de tamaño al imprimirla. Sus títulos y leyendas no deben insertarse en la Figura, sino que se incluirán en hoja aparte (3.11). Los símbolos, flechas o letras empleadas en las fotografías de preparaciones microscópicas, deben tener un tamaño y contraste suficientes para distinguirlas de su entorno.

Cite cada Figura en el texto, en orden consecutivo. Si una Figura reproduce material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor y del editor original para reproducirla en su trabajo. La publicación de Figuras en colores debe ser consultada con la *Revista*, su costo es fijado por los impresores y deben financiarlo los autores. Las imágenes histológicas, fotografías de lesiones, imágenes intraoperatorias o endoscópicas, deben publicarse en colores y el costo de impresión lo asumen los autores (aproximadamente CLP 20.000 + IVA por página ocupada parcial o totalmente).

Las fotografías de pacientes deben cubrir su rostro para proteger su anonimato: cubrir solamente los ojos es insuficiente. Los autores deben contar con una autorización escrita del paciente, o su representante legal, para publicar un texto, fotografías u otros documentos que puedan identificarlos, indicando claramente el propósito científico de la publicación y la revista a la que será enviada (consentimiento informado exigible por la *Revista* particularmente para la publicación de casos clínicos); esta precaución es necesaria porque la versión electrónica de la *Revista* tiene acceso libre en internet.

3.11. Leyendas para las Figuras

Presente los títulos y leyendas de las Figuras en una página separada, para ser compuestas por la imprenta. Identifique y explique todo símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones. En la reproducción de preparaciones microscópicas, explicita la ampliación y los métodos de tinción. Explique al pie de las leyendas el significado de todas las abreviaturas utilizadas.

3.12. Unidades de medida

Use unidades correspondientes al sistema métrico

decimal. Las abreviaturas o símbolos deben ajustarse a la nomenclatura científica internacional.

4. Documentos que deben acompañar al manuscrito (Artículo de Investigación, Caso Clínico, Artículo de Revisión, Carta al Editor, u otros) como **“archivos complementarios”**:

- Carta de presentación**, firmada por el autor correspondiente, explicitando que es un manuscrito inédito, que no será enviado a otra revista antes de conocer la decisión de los editores de la *Revista Médica de Chile*;
- Guía de Exigencias para los Manuscritos**;
- Declaración de Responsabilidad de Autoría**, proporcionando los datos solicitados y la identificación y firmas de todos los autores. La *Revista* hace suya las definiciones de autoría de las “*ICMJE Recommendations*”. Enviar un documento con todos los datos. Cuando la revisión editorial exija una nueva versión del trabajo, el autor correspondiente asume la responsabilidad de que haya sido aprobada por todos los autores.
- Declaración de Conflictos de Interés**. Todos los autores deben llenar el formulario Word “*ICMJE DISCLOSURE FORM*” disponible en la página web www.icmje.org. Cada formulario completado, debe ser subido como archivo complementario a la plataforma.

Todo manuscrito que se publique en la *Revista* tendrá las Declaraciones de Potenciales Conflictos de Intereses, de cada uno de los autores, disponibles para los lectores que las soliciten a la Secretaría de la Revista, o en los sitios web de la Sociedad Médica de Santiago (<http://www.smschile.cl>) y de SciELO Chile (<http://www.scielo.cl/rmc.htm>).

5. Envío del manuscrito. Los manuscritos deben ser ingresados directamente por sus autores a la plataforma electrónica <http://www.revistamedicadechile.cl/ojs/index.php/rmedica/login>, siguiendo las instrucciones que da el sistema “*Open Journal System (OJS)*”.

6. Cobro por recepción de manuscritos. Una vez que un manuscrito es considerado adecuado para la naturaleza de la *Revista Médica de Chile* y cumple las condiciones formales para iniciar el proceso de revisión, se le aplica un “*Cobro por recepción de manuscritos*”. Los autores correspondientes recibirán instrucciones por correo electrónico para efectuar el pago. Se exigen de este cobro las Editoriales, los documentos oficiales de la *Sociedad Médica de Santiago* y sus Filiales, los Suplementos, las Cartas al Editor y los artículos solicitados por los Editores (ver Crónica en *Rev Med Chile* 2012; 140 (4): 545, disponible en www.scielo.cl). Se requiere el pago de CLP 55.000 (pesos chilenos) por cada manuscrito procedente de Chile, si el autor correspondiente es Socio de Sociedad Médica de Santiago y de CLP 70.000 (pesos chilenos) por cada manuscrito procedente de Chile,

que no cumpla el requisito anterior, o US\$ 130 (dólares americanos) para los recibidos desde el extranjero. El pago aplica a la primera versión del manuscrito y no se cobran sus revisiones subsiguientes, si se reciben dentro de los plazos respectivos. No habrá devolución del pago para los manuscritos que sean rechazados.

7. Conducta de la *Revista Médica de Chile* ante eventuales trasgresiones a la ética de las publicaciones científicas. De acuerdo con la definición de autoría establecida en las “*ICMJE Recommendations*”, cada persona que figura como autor de un manuscrito es responsable de todo su contenido y debe colaborar en cualquier investigación que se origine por errores, omisiones o faltas a la ética de las publicaciones científicas, ya sea durante el proceso de revisión o después de publicado el manuscrito. Para el manejo de estas situaciones, la *Revista* se atiene a la indicaciones establecidas por el *Committee on Publication Ethics* (COPE).

Reiteraciones:

Se destacan a los autores algunas Instrucciones que suelen provocar dificultades en el proceso de revisión de los manuscritos:

1. Agregar un “título abreviado”: 3.1 - 1).
2. Decidir la identificación de cada autor, particularmente el uso de uno o dos apellidos: 3.1 - 2).
3. Proporcionar resúmenes en español y en inglés, con título traducido al inglés y “Key words” aceptadas por MeSH Browser: 3.2.
4. Identificar el Comité de Ética de la Investigación que aprobó un estudio clínico: 3.4.
5. Seleccionar y citar correctamente las Referencias bibliográficas: 3.8.
6. Adjuntar archivos de las Declaraciones de Conflictos de Intereses, de cada uno de los autores: 5 - d y las Declaraciones de Responsabilidad de Autoría: 4 - c.