

Intercambio plasmático terapéutico por plasmafiltración: experiencia de 11 años de un centro

GONZALO RAMÍREZ-GUERRERO^{1,2,6}, HANS MÜLLER-ORTIZ^{1,3,4,8},
FERNANDO JARA-VILUGRÓN^{1,3,4}, CRISTIAN PEDREROS-ROSALES^{1,3,4},
ALDO VERA-CALZARETTA^{7,8,a,b}, ALEXIS GONZÁLEZ-BURBOA^{5,8,c,d},
JUAN PABLO SILVA^{1,3,4}, VICENTE TORRES-CIFUENTES^{2,6},
FRANCISCO VILLAGRÁN-CORTÉS^{2,6}

Therapeutic plasma exchange. Experience in 102 patients

Background: Therapeutic Plasma Exchange (TPE) is a procedure in which plasma and harmful macromolecules are separated from the rest of the blood components by centrifugation or filtration through membranes and are replaced with solutions with albumin and/or plasma. **Aim:** To communicate our experience using TPE by filtration. **Material and Methods:** Review of records of 655 TPE sessions performed in 102 patients aged 50 ± 18 years (64% women). The requirement of renal replacement therapy (RRT) and seven days and one year mortality were recorded. **Results:** Forty five percent of patients had hypertension or diabetes. The main indications for TPE were pulmonary-renal syndrome (PRS) (62%) and antibody mediated graft rejection (29%), followed by neurological diseases (36%). Fifteen percent of patients required RRT for one year. Mortality at seven days and one year was 20 and 30%, respectively. Out of the total of deaths associated with kidney diseases, 88% corresponded to PRS and ANCA vasculitis. The main complications were thrombocytopenia in 41%, hypocalcemia in 18%, and hypotension in 16%. **Conclusions:** In our experience, TPE by filtration is a safe technique, with mild and preventable complications. Despite this, the reported mortality is high, which reflects the severity of the diseases that motivated the indication for TPE.

(Rev Med Chile 2022; 150: 147-153)

Key words: Autoimmune Diseases; Blood Component Removal; Plasma Exchange; Vasculitis.

El intercambio plasmático terapéutico (IPT) es definido por la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) como un procedimiento en el cual la sangre es sometida a circular en un dispositivo médico, separando el plasma de los otros componentes, mediante centrifugación o filtración a través de membranas para ser reemplazado por soluciones como albúmina, plasma o ambos¹. El IPT permite una rápida eliminación de

macromoléculas nocivas del plasma (anticuerpos, inmunocomplejos, crioglobulinas y endotoxinas), modulando la respuesta inmune o aportando factores deficitarios del plasma como en el púrpura trombocitopénico trombótico (PTT)².

El IPT ha sido aplicado en diversos escenarios clínicos desde 1960 con resultados variables, siendo considerado como tratamiento de primera línea por la ASFA en las siguientes patologías:

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

²Filiación actual: Unidad de Diálisis y Trasplante Renal, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

³Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante, Hospital Las Higueras. Talcahuano, Chile.

⁴Instituto de Nefrología. Concepción, Chile.

⁵Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

⁶Filiación actual: Unidad de Paciente Crítico, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

⁷Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Atacama. Copiapó, Chile.

⁸Unidad Docente Asistencial. Universidad de Concepción. Hospital Las Higueras. Talcahuano, Chile.

^aPsicólogo.

^bPhD.

^cMatrón.
^dCandidato a Doctor en Epidemiología y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid, España.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 20 de octubre de 2020, aceptado el 29 de septiembre de 2021.

Correspondencia a:
Dr. Hans Müller Ortiz
Dirección: Hospital Las Higueras de Talcahuano, Calle Alto Horno 777. Talcahuano, Chile.
hmuller@me.com

síndrome de Guillain-Barré, microangiopatía trombótica, enfermedad de anticuerpo contra membrana basal glomerular y miastenia gravis. Actualmente, la glomerulonefritis rápidamente progresiva por vasculitis ANCA sin hemorragia alveolar difusa es una indicación no absoluta y controversial³. La evidencia del uso de IPT en contexto de trasplante renal es menor en el grado de recomendación^{4,5}.

La separación del plasma de la sangre se puede lograr con dos técnicas diferentes. El IPT por centrifugación se basa en la separación de componentes celulares y acelulares según su densidad mediante una fuerza centrípeta lograda por rotación de sangre⁶. La otra opción es con el uso de filtración de plasma, en la que mediante una membrana con microporos no selectivos logra cribar solutos por tamaño, permitiendo el paso de macromoléculas como proteínas y lipoproteínas. El IPT por filtración es menos costoso, no causa pérdida de componentes celulares y puede realizarse sin anticoagulación en la mayoría de los casos⁷.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.) aprobó la utilización del IPT mediante membranas utilizando las máquinas para terapia de reemplazo renal continuo, generando un aumento estimado en 90% en este tipo de técnica⁸. Últimamente, y dado que los nefrólogos están bien entrenados en realizar técnicas de purificación extracorpórea, esta modalidad ha ganado popularidad en EE. UU.⁹.

Si bien la anticoagulación no es indispensable en el IPT por filtración, su uso sirve para evitar la coagulación del circuito. Esto agrega un riesgo de sangrado, sumado a la pérdida de factores de coagulación y a los propios de la enfermedad de base¹⁰.

El propósito de este estudio es comunicar nuestra experiencia de IPT por filtración en diversos escenarios y describir las características demográficas y clínicas, junto a las relacionadas al procedimiento.

Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, obteniendo la información de registros clínicos de 655 sesiones, correspondientes a 102 pacientes del Hospital Las Higueras de Talcahuano desde julio de 2008 hasta abril de 2019.

Se recolectó la información del paciente, incluyendo características demográficas. La información de prescripción de la terapia incluyó el diagnóstico principal, número de sesiones, volumen y tipo de fluido de reemplazo, tipo de acceso vascular y complicaciones por la instalación de este (sangrado, infección, neumotórax, entre otros). El volumen plasmático estimado (VPE) se calculó utilizando la fórmula $VPE = (0,07 \times \text{peso en kilogramos}) \times (1 - \text{Hematocrito})$.

El volumen de intercambio total por sesión nunca superó 1,5 veces el VPE del paciente. Las soluciones de reposición según la patología, fueron albúmina a 5%, plasma fresco congelado (PFC) o combinación de ambos. Se utilizó reposición solo con PFC en los casos de sospecha de PTT y mezcla cuando la indicación fue por síndrome riñón-pulmón (SRP). Se obtuvo información de cada procedimiento, incluyendo signos vitales, presencia de inestabilidad hemodinámica, reacción alérgica o hipocalcemia.

Se registró información de laboratorio del día previo al procedimiento y tercer día posterior al procedimiento para evaluar alteración en los parámetros de coagulación, calcio y plaquetas. Se analizó el tiempo de protrombina (TP) y creatinina sérica de forma independiente, comparando información previa a la primera sesión y posterior a la tercera sesión de IPT. Junto a esto, se registró el volumen de sustitución según patología, número de sesiones y tipo de sustitución a utilizar.

Se evaluó la mortalidad en los primeros 7 días de iniciado el IPT y al primer año de haber iniciado las sesiones, la necesidad de requerimientos de terapia de sustitución renal (TSR) en los casos de indicaciones nefrológicas-hematológicas con su respectivo número de sesiones y la necesidad de TSR crónica posterior a un año de iniciadas las sesiones.

Los datos obtenidos se presentan como media y desviación estándar para variables paramétricas. Se utilizó prueba de Chi cuadrado para variables categóricas y prueba T para variables continuas. Se determinó un valor p significativo de 5%. Todos los análisis se realizaron con el programa STATA 14.

La realización del estudio contó con autorización del Comité de Ética del Servicio de Salud de Talcahuano. Dado que los datos se obtuvieron por registros clínicos anonimizados, no fue necesario el uso de consentimiento informado.

Descripción técnica del procedimiento

Los procedimientos fueron realizados usando un filtro plasmático Haemoselect® L 0,7 (B Braun Avitum AG, Melsungen, Alemania). En el monitor de CRRT Diapact® (B Braun Avitum AD, Melsungen, Alemania). El circuito fue cebado con 300 cc de solución salina, sin heparina. No se utilizó anticoagulación en ningún procedimiento. La remoción de plasma fue balanceado volumétricamente con el fluido de reemplazo, drenándose a bolsas de recolección. Al realizar la reposición con albúmina a 5%, se agregó 10 ml de gluconato de calcio a 10% por cada litro de solución de reposición. Con PFC, el aporte de gluconato de calcio se realizó directo al paciente.

Se inició el IPT con 50 ml/min de flujo de sangre hasta un máximo de 150 ml/min.

La temporalidad de los procedimientos fue acorde a la ASFA¹. En casos de hemorragia alveolar difusa, los primeros 5 procedimientos fueron diarios.

Resultados

Las características demográficas y clínicas se presentan en la Tabla 1. El 65,3% fueron mujeres. El promedio de edad fue $49,8 \pm 18$ años. El 55,5% no presentaba comorbilidades y 44,6% tenía el diagnóstico de hipertensión arterial o diabetes. Las indicaciones se originaron de una gran variedad de diagnósticos, incluyendo nefrológicos, neurológicos, hematológicos y reumatológicos, en su mayoría, dando el total de 655 sesiones y utilizando 2,9 litros de volumen de sustitución en promedio por sesión. El 41,6% tuvo indicación por patología renal, siendo el principal diagnóstico el SRP (61,9%), seguido de rechazo mediado por anticuerpos (28,6%).

Datos de procedimiento

El tipo de solución que se utilizó con mayor frecuencia fue albúmina (85,1%), mientras que el PFC se usó en 12,9%. En promedio, se indicaron 6,5 sesiones por paciente. No hubo diferencias en el volumen utilizado ni en el número de sesiones en relación con la patología de indicación. Tampoco se observó una diferencia significativa entre los valores de TP desde el inicio hasta el

tercer día de terapia, incluso al analizar por tipo de sustitución.

El 40,6% requirió TSR durante la realización de IPT, con promedio de 4 sesiones de hemodiálisis. El 14,9% del total de pacientes sometidos a IPT mantuvo requerimientos de TSR al año. Al analizar el subgrupo de pacientes con diagnósticos renales, el requerimiento de TSR al año aumentó a 28,6% (Tabla 2).

La mortalidad en los primeros 7 días fue de 19,8% y al año de 29,7%. De estos últimos, 53,3% correspondió a pacientes con diagnóstico renal, 13,3% neurológico, 26,7% hematológico y 6,7% por otras causas. Del grupo de pacientes fallecidos al año con diagnósticos nefrológicos, 87,6% correspondió a pacientes con SRP y glomerulonefritis rápidamente progresiva por vasculitis ANCA. El resto fueron pacientes tratados por rechazo mediado por anticuerpos (12,5%).

Complicaciones del procedimiento

El 62,4% de los procedimientos no reportó complicaciones. Del total de las complicaciones, 40,6% presentó trombocitopenia, mientras que en pacientes no hematológicos fue 40,2% (excluyendo PTT y SHUa). La presencia de hipocalcemia fue de 18%.

Se reportó hipotensión en 15,8% de las sesiones, y en 4% de los pacientes se observó una reacción alérgica, siendo en uno de los casos una injuria pulmonar aguda asociada a transfusión (TRALI).

En relación al acceso vascular, 3% presentó infección y 1% sangrado del mismo. No hubo casos de neumotórax secundario a la instalación del catéter venoso central.

Al evaluar complicaciones según tipo de sustitución, 69,2% del grupo con PFC presentó complicaciones a diferencia de 32,6% del grupo con albúmina ($p = 0,015$).

Según tipo de complicación, 15,4% del grupo con PFC desarrolló alguna reacción alérgica, a diferencia de 2,3% del grupo de albúmina ($p = 0,082$).

En 50% del grupo PFC se desarrolló hipocalcemia, mientras que en el grupo albúmina esto se reportó en 12,8% ($p = 0,006$).

No encontramos diferencias respecto a trombocitopenia, hipotensión, mortalidad en los primeros 7 días o al año de iniciado el IPT entre ambos grupos.

Tabla 1. Características basales y del procedimiento de IPT

		Total	Renal	Neurológico	Hematológico	Otros	
a) Sociodemográficas	Edad, x ± DE	49,8 ± 18	52 ± 15,4	50,3 ± 21,8	42,4 ± 15,2	55,8 ± 11,7	
	Sexo, n(%)	Hombre	35 (34,7)	16 (38,1)	10 (27,8)	6 (31,6)	3 (75)
		Mujer	66 (65,3)	26 (61,9)	26 (72,2)	13 (68,4)	1 (25)
b) Variables relacionadas Procedimientos	Número de sesiones, x ± DE	6,5 ± 4,2	6,9 ± 4,2	5,6 ± 3,7	7,7 ± 5,1	4 ± 2	
	Tipo de sustitución n (%)	PFC	13 (12,9)	0 (0)	0 (0)	13 (68,4)	0 (0)
		Albúmina	86 (85,1)	41 (97,6)	36 (100)	5 (26,3)	4 (100)
		Ambas	2 (2)	1 (2,4)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)
	Volumen por sesión (L), x ± DE	2,9 ± 0,5	2,7 ± 0,5	3,0 ± 0,6	2,8 ± 0,5	3,0 ± 0,5	
	TP día 0 x ± DE	16,6 ± 9,1	19,1 ± 12,4	13,7 ± 2,5	17,9 ± 9,5	13,4 ± 0,7	
	TP día 3 x ± DE	16,6 ± 8,7	19,7 ± 12,7	14,6 ± 2,7	14,9 ± 4,2	13 ± 1,5	
c) Variables clínicas	Comorbilidad n (%)	HTA	24 (23,8)	14 (33,3)	7 (19,4)	2 (10,5)	1 (25)
		DM2	7 (6,9)	4 (9,5)	1 (2,8)	2 (10,5)	0 (0)
		HTA y DM2	14 (13,9)	6 (14,3)	7 (19,4)	0 (0)	1 (25)
		Otras	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		Ninguna	56 (55,4)	18 (42,9)	21 (58,3)	15 (78,9)	2 (50)
	Diagnóstico renal n (%)	Rechazo-TR	12 (28,6)				
		SRP	26 (61,9)				
		GNRP	4 (9,5)				
	Creatinina día 0, x ± DE	3,8 ± 4,17	6,4 ± 4,54	0,6 ± 0,2	4,2 ± 3,4	2,4 ± 2,4	
	Creatinina posterior a IPT, x ± DE	2,5 ± 2,18	3,8 ± 2,06	0,6 ± 0,2	2,9 ± 2,06	2,5 ± 1,9	

Abreviaturas: DE, desviación estándar. TP, tiempo de protrombina. L, litros. PFC, plasma fresco congelado.

Discusión

El IPT se ha utilizado para una gran variedad de condiciones médicas. La forma de realizar la técnica debe ser definida por cada centro según la disponibilidad de recursos locales, preferencias y experiencia. En Chile no existen reportes que describan las características y las complicaciones que se presentan por la técnica por filtración con membrana.

En nuestro grupo, hemos evidenciado que la principal indicación se enmarca en la esfera de las patologías renales –principalmente el síndrome riñón-pulmón de etiología inmunológica– mientras que en segundo lugar se presentan las patologías neurológicas, predominando el síndrome de Guillain Barré (SGB) y miastenia gravis.

Las diversas indicaciones de IPT presentan variabilidad regional según la tecnología disponible, soporte técnico y personal entrenado para indicar y realizar la técnica. Así, reportes en EE.UU informan cinco diagnósticos principales que motivan la técnica: Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, miastenia gravis, mieloma múltiple, SGB y PTT¹¹. En nuestro centro, el desarrollo de las áreas de nefrología y neurología explican las principales indicaciones.

Una de las consideraciones con la técnica por membrana es el requerimiento de un catéter de hemodiálisis para conseguir flujos necesarios para el procedimiento (150-200 ml/min), los que son más elevados que en la centrifugación (50 ml/min). Estos flujos son necesarios dado que el IPT por filtración presenta una menor tasa

Tabla 2. Complicaciones y resultados del procedimiento de IPT

	Total	Renal	Neurológico	Hematológico	Otros
<i>a) Complicaciones del procedimiento</i>					
Complicación, n (%)					
No	63 (62,4)	26 (61,9)	24 (66,7)	9 (47,4)	4 (100)
Sí	38 (37,6)	16 (38,1)	12 (33,3)	10 (52,6)	0 (0)
Infección del acceso, n (%)					
No	97 (97)	42 (100)	33 (94,3)	18 (94,7)	4 (100)
Sí	3 (3)	0 (0)	2 (5,7)	1(5,3)	0 (0)
Sangrado del acceso, n (%)					
No	100 (99,0)	41 (97,6)	36 (100)	19 (100)	4 (100)
Sí	1 (1)	1 (2,4)	0 (0)	0(0)	0(0)
Neumotórax por acceso, n (%)					
No	101 (100)	42 (100)	36 (100)	19 (100)	4 (100)
Sí	-	0 (0)	0 (0)	0(0)	0(0)
Hipotensión, n (%)					
No	85 (84,2)	37 (88,1)	29 (80,6)	15 (78,9)	4 (100)
Sí	16 (15,8)	5 (11,9)	7 (19,4)	4 (21,1)	0 (0)
Reacción alérgica, n (%)					
No	97 (96,0)	41 (97,6)	35 (97,2)	17 (89,5)	4 (100)
Sí	4 (4,0)	1 (2,4)	1 (2,8)	2(10,5)	0 (0)
Hipocalcemia, n (%)					
No	82 (82,0)	33 (78,6)	34 (94,4)	11 (61,1)	4 (100)
Si	18 (18,0)	9 (21,4)	2 (5,6)	7 (38,9)	0 (0)
Trombocitopenia n(%)					
No	60 (59,4)	23 (54,8)	24 (66,7)	11 (57,9)	2 (50)
Sí	41 (40,6)	19 (45,2)	12 (33,3)	8 (42,1)	2 (50)
<i>b) Variables de resultados</i>					
Mortalidad en primeros 7 días, n (%)					
No	81 (80,2)	31 (73,8)	34 (94,4)	13 (68,4)	3(75)
Sí	20 (19,8)	11 (26,2)	2 (5,6)	6 (31,6)	1(25)
Mortalidad al año, n (%)					
No	71 (70,3)	26 (61,9)	32 (88,9)	11 (57,9)	2 (50)
Sí	30 (29,7)	16 (38,1)	4 (11,1)	8 (42,1)	2 (50)
Requerimientos de TSR, n (%)					
No	60 (59,4)	13 (31)	36 (100)	9 (47,4)	2 (50)
Sí	41(40,6)	29 (69)	0 (0)	10 (52,6)	2 (50)
Nº de sesiones de TSR	4,0 ± 7,2	6,7 (8,1)	,3 (1,7)	3,8 (6,1)	10,3 (16,7)
Requerimiento de TSR al año, n (%)					
No	86 (85,1)	30 (71,4)	36 (100)	17 (89,5)	3 (75)
Sí	15 (14,9)	12 (28,6)	0 (0)	2 (10,5)	1 (25)

Abreviaturas: DE, desviación estándar. TSR, terapia de sustitución renal.

de extracción plasmática (30% comparado con 80% por centrifugación), evitando la hemólisis o coagulación del filtro. En nuestro centro, todos los procedimientos fueron realizados a través de catéter para hemodiálisis y no reportamos complicaciones secundarias a su instalación. Esto se puede explicar por la presencia de personal entrenado y la utilización de guía ultrasonográfica con método dinámico en la punción venosa central¹². Debe considerarse el riesgo de infecciones asociadas al uso de un catéter, sobre todo en este grupo de pacientes con inmunosupresión por sus diagnósticos de base (esteroides, por ejemplo). En nuestra serie se reportó 3% de casos, y a pesar de ser una complicación grave, no se registraron casos de fallecimiento por esta causa.

El tipo de fluido de reemplazo a usar dependió de la patología de base. Se utilizó albúmina a 5% en 85,1% de los procedimientos y PFC en 12,9%; este último indicado en patologías hematológicas, para aportar ADAMTS 13. En SRP se indicó transfusión de PFC posterior a las sesiones para disminuir la coagulopatía por depleción de factores. El PFC tiene el riesgo de generar reacciones alérgicas, febriles o infecciosas, lo que no se produce con albúmina. En nuestros casos se reportaron 4 reacciones alérgicas, dos de ellas asociadas al uso de PFC. Una de estas reacciones fue una TRALI, que requirió cambio de reposición a albúmina y posteriormente el uso de PFC de donante masculino.

En relación al riesgo de coagulopatía por déficit de factores, es más probable cuando se realizan múltiples tratamientos en un corto período de tiempo y reposición con albúmina, como ocurrió en la mayoría de nuestros pacientes. A pesar de ello, no objetivamos cambios significativos en el TP antes de iniciar la primera y la cuarta sesión, incluso tras separar por fluido de sustitución. Otro estudio que utilizó principalmente albúmina como reposición, no evidenció diferencias en el TP, pero sí en el TTPK, aunque esto no se tradujo en un impacto clínico¹³.

El uso de anticoagulación para prevenir la coagulación del circuito extracorpóreo es de regla en la mayoría de los centros que realizan esta técnica, la que suele ser con heparina en forma similar a como se hace en hemodiálisis. Sin embargo, la dificultad de anticoagular en los IPT radica en el elevado riesgo de sangrado por los diagnósticos que motivan la indicación

(principalmente en el SRP), en los casos hematológicos por la potencial acentuación de la trombocitopenia y el requerimiento de dosis mayores de anticoagulación por la remoción de antitrombina III¹⁴. Es por esta razón que no utilizamos anticoagulación, lo cual está validado en varios reportes^{13,15}, recomendándose presiones transmembrana menores a 50 mmHg.

En cuanto a complicaciones por la técnica, se debe mencionar la presencia de hipotensión en 15,8% e hipocalcemia en 18% de los pacientes durante alguna de sus sesiones, la que se reportó con mayor frecuencia en los procedimientos realizados con PFC. Sin embargo, lo destacable es la presencia de trombocitopenia en 40,6% de los pacientes, manteniéndose la tendencia al separar del grupo de patologías hematológicas contra las no hematológicas. Esta complicación es esperable en la técnica por centrifugación pero no en la por membrana, ya que el tamaño del poro es en promedio 0,3 μm (las plaquetas tienen 3 μm de diámetro). En nuestra experiencia, se observó trombocitopenia en 40,2% de los casos no hematológicos, pero ninguna menor de 50.000 plaquetas desde el basal.

La mortalidad en los primeros 7 días desde iniciada las sesiones fue 19,8% y al año de 29,7%, lo que da cuenta de la gravedad de las patologías que motivaron el IPT, considerando que 55,5% de nuestros pacientes no presentó comorbilidades y pertenecían a un grupo etario joven (49,8 años promedio). Sin embargo, esto último obligó a cuestionarnos si existieron otros factores que explicaran esta alta mortalidad, dependientes, por ejemplo, del procedimiento en sí o a un exceso de inmunosupresión como parte del tratamiento de las patologías de base. Sin embargo, no logramos pesquisar una relación directa con estas dos potenciales causas. De hecho, tal como lo describimos, los episodios infecciosos fueron bajos y no relacionados con mortalidad.

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio en Chile que reporta los resultados del IPT en pacientes con diferentes diagnósticos en un período de 11 años, teniendo como fortalezas la disponibilidad de una base de datos de registros de nuestra unidad que nos permitió la recolección de datos consistentes relacionados con la técnica.

Nuestra experiencia debe interpretarse con las limitaciones de un estudio retrospectivo y posibilidad de documentación incompleta de los

efectos adversos o de otros parámetros técnicos. No obstante, el gran número de sesiones probablemente minimiza este potencial confusor. Junto a lo anterior, la documentación para calcular un índice de gravedad de los pacientes no fue posible, siendo una limitante del estudio.

Conclusión

En nuestra experiencia, el IPT es una técnica segura siguiendo un protocolo de monitoreo estricto y realizado por personal entrenado. La mayoría de las complicaciones son leves y prevenibles. Sin embargo, la mortalidad reportada nos sugiere la importante gravedad de las enfermedades que gatillaron la indicación de IPT.

Referencias

1. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun R, Connolly-Smith L, Delaney M. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher.* 2016; 31 (3): 149-62.
2. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol.* 2014; 164 (4): 342-51.
3. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020; 382: 622-31.
4. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus E, Kucirka L, Locke J, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med.* 2011; 365: 318-26.
5. Keith DS. Therapeutic Apheresis in Renal Transplantation; Current Practices. *L Clin Apher.* 2014; 29 (4): 206-10.
6. Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: Indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9 (1): 181-90.
7. Solomon BA, Castino F, Lysaght MJ, Colton CK, Friedman LI. Continuous flow membrane filtration of plasma from whole blood. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1978; 24: 21-6.
8. Malchesky PS, Koo AP, Roberson GA, Hadsell AT, Rybicki LA. Apheresis technologies and clinical applications: The 2005 international apheresis registry. *Ther Apher Dial.* 2007; 11 (5): 341-62.
9. Kaplan AA. Why nephrologist should perform therapeutic plasma exchange. *Dial Transplant.* 2009; 38 (2): 65-70.
10. Lee G, Arepally GM. Anticoagulation techniques in apheresis: from heparin to citrate and beyond. *J Clin Apher.* 2012; 27 (3): 117-25.
11. Malchesky PS, Koo AP, Skibinski CI, Hadsell AT, Rybicki LA. Apheresis technologies and clinical applications: the 2007 International apheresis registry. *Ther Apher Dial.* 2010; 14 (1): 52-73.
12. Muller-Ortiz H, Pedreros-Rosales C, Silva-Carvajal JP, Kraunik-Rodriguez D, Vera-Calzaretta A, González-Burboa A, et al. Prevalencia de complicaciones asociadas a la instalación de catéter venoso central para hemodiálisis. *Rev Med Chile* 2019; 147 (4): 458-64.
13. Gashti C, Andreoli D, Patel D. Membrane-based therapeutic plasma exchange (mTPE): Technical and clinical experience. *J Clin Apher.* 2018; 33 (1): 38-45.
14. O'Donnell J. Anticoagulants: therapeutics, risks, and toxicity- special emphasis on heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *J Pharm Pract.* 2012; 25 (1): 22-9.
15. Cordoba JP, Larrarte C, Medina MC. Experience in therapeutic plasma exchange by membrane filtration at an academic center in Colombia: Registry of the first 500 sessions. *J Clin Apher.* 2015; 30 (6): 347-52.

¹Unidad de Kinesiología, Instituto de Aparato Locomotor y Rehabilitación, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

²Policlínico Respiratorio, Consultorio de Especialidades, Hospital Base Valdivia. Valdivia, Chile.

^{*}Kinesiólogo, Magíster en Intervenciones Terapéuticas Respiratorias.

[†]Estudiante, Programa de Especialización en Función y Disfunción Ventilatoria, Departamento de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica del Maule. Talca, Chile.

[‡]Enfermero, Magíster en Epidemiología Clínica, Doctor en Salud Pública.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 31 de marzo de 2021, aceptado el 1 de octubre de 2021.

Correspondencia a:
Pablo Castillo Orellana
Rudloff #1650, Valdivia, Región de los Ríos.
pablo.castillo@uach.cl

Prevalencia y letalidad de enfermedades pulmonares intersticiales en la Región de Los Ríos, Chile

PABLO CASTILLO ORELLANA^{1,a,b}, NELSON TORO MUÑOZ²,
R. MAURICIO BARRÍA PAILAQUILÉN^{1,c}

Prevalence and lethality of interstitial pulmonary diseases in the Region of Los Ríos, Chile

Background: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is a subtype of interstitial lung disease (ILD) that significantly affects people's quality of life, whose prevalence and mortality has increased. **Aim:** To determine the prevalence and lethality of ILD in the Los Ríos Region between the years 2018 and 2019. **Material and Methods:** Review of a database of all patients attended at an outpatient clinic of the regional hospital. Those patients with the diagnosis of ILD and seen between 2018 and 2019 were selected. Mortality and its causes were verified with death certificates. **Results:** In the study period, 339 cases with ILD, aged 71 ± 10 years (64% women) were identified. The calculated ILD prevalence was 84 cases per 100,000 inhabitants, with a higher predominancy in Futrono and Paillaco communes. IPF and Connective Tissue Diseases were the predominant subtypes. Overall lethality was 18%, with more deaths among patients with IPF ($n = 31$). **Conclusions:** In the Los Ríos Region, ILDs have a relevant prevalence and lethality.

(Rev Med Chile 2022; 150: 154-162)

Key words: Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Lung Diseases, Interstitial; Prevalence; Mortality.

Las Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPI) son patologías respiratorias crónicas agrupadas por contener similitudes en su presentación clínica o radiológica, caracterizadas por afectar el intersticio y parénquima pulmonar^{1,2}, significando en unidades de especialidad respiratoria entre 5%³ y 15%⁴ del total de consultas. La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), uno de los subtipos de EPI más frecuentes, es una patología altamente demandante para los sistemas de salud porque presenta fenotipos de rápida evolución, con un pronóstico de vida reducido y una alta tasa de mortalidad, además de afectar drásticamente la calidad de vida de los individuos⁵. Las EPI en el mundo varían en

prevalencia según regiones geográficas⁶, pero han tenido un ascenso entre las principales causas globales de años de vida perdidos⁷, mientras que para la FPI se han descrito tendencias de incremento en su prevalencia^{8,9} y mortalidad^{10,11}, situación en parte explicada por el envejecimiento de la población y la patogenia de la enfermedad¹². En el caso de Chile, expertos reconocen un aumento en la frecuencia de consultas por FPI en el ámbito clínico¹³, y se han publicado tasas de mortalidad con un ascenso progresivo en análisis de series de tiempo¹⁴. Para la Región de Los Ríos, se desconocen antecedentes sobre la prevalencia y letalidad de las EPI o subtipos, situación que es necesario determinar pues la región tiene una población de

adultos mayores y un índice de envejecimiento que es superior al total nacional¹⁵; se ha estimado una tendencia temporal de mortalidad por FPI superior a otras regiones¹⁴; y el Hospital Base Valdivia (HBV) es el único centro regional de referencia para diagnóstico y tratamiento de las EPI. Por estos motivos, el objetivo primario de esta investigación fue determinar la prevalencia y letalidad de las EPI en la Región de Los Ríos entre los años 2018 y 2019, caracterizando secundariamente su distribución geográfica y demográfica, así como su cuantificación según grupos de EPI y subtipos de enfermedad.

Material y Métodos

Se realizó un estudio con diseño observacional, de corte transversal y alcance descriptivo, cuyo protocolo de investigación fue evaluado y autorizado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valdivia (Ord. 022, 16 de enero de 2020). La investigación fue autorizada y se llevó a cabo en el Policlínico Respiratorio del Consultorio de Especialidades (PR-CE) del HBV (Res. Ex. 002339, 03 de marzo de 2020).

La población estudiada correspondió a todos los usuarios de la región que se controlaron en el PR-CE entre los años 2018 y 2019, reunidos en una base de datos anonimizada emitida por el Departamento de Gestión e Información Clínica del HBV. La base de datos fue revisada durante el primer semestre del año 2020, filtrada y organizada por edad, sexo, comuna de residencia, año de atención, número de ficha clínica y códigos según la Clasificación Internacional de Enfermedades - décima edición (CIE-10), correspondientes a los grupos de enfermedades pulmonares intersticiales (J84), enfermedades por agentes externos (J60 y J70) u otras anormalidades de la respiración y las no especificadas (R068). Los antecedentes duplicados fueron eliminados. A partir de estos datos, se definió el número de sujetos analizados, verificando caso a caso el diagnóstico de EPI consignado en fichas clínicas por médicos especialistas (caso confirmado). Cuando existieron dudas sobre el diagnóstico precisado, éste se corroboró con el profesional broncopulmonar tratante. Los casos en etapa de estudio, sin diagnóstico definitivo o con otros diagnósticos, fueron descartados. Cabe mencionar que el proceso de confirmación diagnóstica para las EPI en el PR-CE, se realiza

a través de un equipo multidisciplinario, con apoyo de pruebas de función pulmonar (espirometría y difusión de monóxido de carbono), tomografía computada de alta resolución (TCAR), estudio reumatológico, broncofibroscopía, lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial cuando corresponde, según consensos de sociedades internacionales^{2,16,17}. Los patrones radiológicos pulmonares se extrajeron de la descripción de la ficha clínica o del informe imagenológico de la TCAR en el sistema electrónico en línea del HBV, siendo clasificados en patrones de Neumonía Intersticial Usual (NIU), NIU Probable, Neumonía Intersticial No Específica (NINE) y Otros patrones. Finalmente, las EPI fueron agrupadas en Neumonías Intersticiales Idiopáticas (NII), de Causa Conocida y como Otras, junto con los subtipos respectivos, tomando como base la descripción de la Asociación Latinoamericana de Tórax¹.

Para la determinación de la letalidad, se verificó la mortalidad para todos los casos EPI desde la ficha clínica y el Registro Civil e Identificación, a través de los certificados de defunción con causa de muerte, disponibles como servicio electrónico en línea y de acceso público¹⁸. Los datos se registraron de forma anónima y no vinculable, siendo las causas de defunción agrupadas como Muerte por EPI, cuando el registro del certificado informó el fallecimiento en asociación con la enfermedad o su progresión, y como Otras Causas, cuando se describió la defunción producto de otro diagnóstico o situación.

Para la Región de Los Ríos la información territorial se consignó según su división geográfica y administrativa correspondiente a doce comunas, mientras que la población total regional y por comunas se obtuvo del Censo de Población y Vivienda 2017, según proyecciones para el año 2019¹⁹.

El análisis de datos se realizó mediante estadística descriptiva. Como medidas de frecuencia se utilizaron valores absolutos y relativos (%), y tasas de prevalencia expresadas por cien mil habitantes, por sexo, comuna y grupo etario. Para estadígrafos de tendencia central se estimó la media o la mediana y como medidas de dispersión la desviación estándar (DE) o el rango, respectivamente. La letalidad se estimó a partir del cálculo de fallecidos por la enfermedad (Muerte por EPI), respecto del total de afectados por la enfermedad. Los análisis fueron realizados con STATA 13 (StataCorp, College Station, TX, USA).

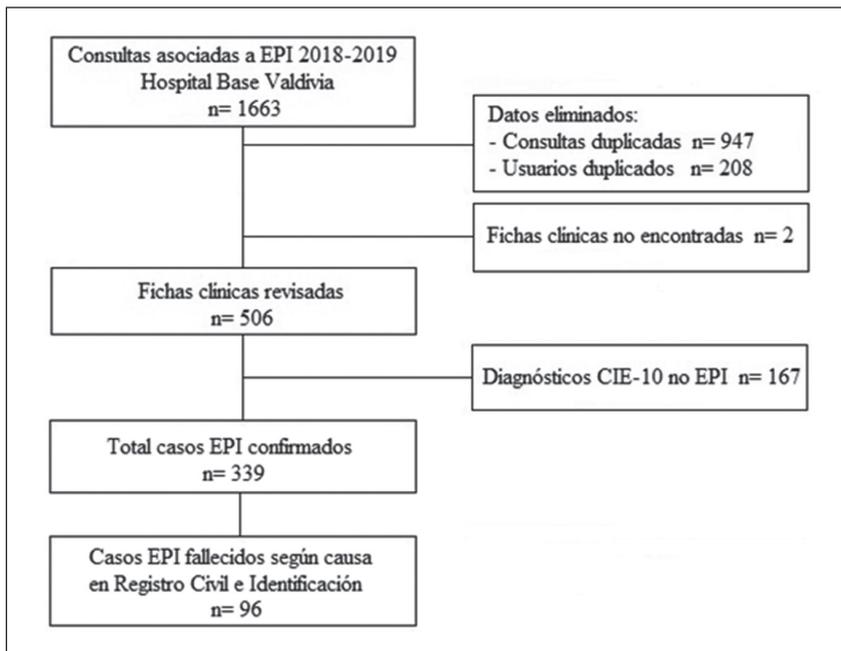


Figura 1. Flujograma de definición de casos. EPI= Enfermedad Pulmonar Intersticial.

Resultados

Entre los años 2018 y 2019 en la Región de Los Ríos se confirmaron 339 casos de EPI, controlados en el PR-CE del HBV (Figura 1), correspondiendo 54,8% (n = 186) a las comunas de Valdivia y La Unión. La edad media fue 70,9 años (DE \pm 10,3), con 74% (n = 251) de adultos mayores, mientras que 64,3% (n = 218) fue de sexo femenino (Tabla 1), con una razón estimada de 1,8 mujeres por cada hombre para el total de casos. En cuanto a la prevalencia regional de EPI la tasa global fue de 84 casos por 100.000 habitantes, siendo mayor en las comunas de Futrono y Paillaco, y superior en mujeres en diez de las doce comunas de la región (Tabla 2). Similarmente, se observaron más casos de EPI en mujeres en la mayoría de los quinquenios de edad (Figura 2). Los patrones radiológicos representaron para NIU 47,2% (n = 160), NIU Probable 11,5% (n = 39), NINE 12,7% (n = 43) y para Otros patrones 28,6% (n = 97). En los análisis para determinar la letalidad, de 96 casos fallecidos, la mayor frecuencia de defunciones fue por enfermedades del grupo de NII (n = 32) (Tabla 3), mientras que en el análisis por subtipos destacan la FPI (n = 31) y las EPI por Enfermedades

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica de los casos con Enfermedad Pulmonar Intersticial de la Región de Los Ríos, período de años 2018-2019

Variables	
Edad, años;	
Media (DE)	70,9 (\pm 10,3)
Mediana (Rango)	70,0 (96-38)
Sexo, n° (%)	
Mujeres	218 (64,3)
Hombres	121 (35,6)
Previsión de Salud, n° (%)	
Sin Previsión	5 (1,4)
FONASA tramo A	18 (5,3)
FONASA tramo B	259 (76,4)
FONASA tramo C	23 (6,7)
FONASA tramo D	34 (10,0)

n° = número; DE = desviación estándar; % = porcentaje; FONASA = Fondo Nacional de Salud.

del Tejido Conectivo (ETC) (Figura 3). El 63,5% (n = 61) del total de muertes se debió a la EPI o su progresión, constituyendo una tasa de letalidad global de 17,9%. En la FPI la letalidad estimada fue de 27,7% (n = 23) (Tabla 4), de los cuales 78,2% (n = 18) tenía 65 o más años y 86,9% (n = 20)

Tabla 2. Frecuencia y prevalencia de Enfermedad Pulmonar Intersticial por sexo y comunas de la Región de Los Ríos, período de años 2018-2019

	Frecuencia n° (%)		Prevalencia (x 10 ⁵ h)		Prevalencia Global (x 10 ⁵ h)
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	
Valdivia	99 (65,1)	53 (34,8)	110,2	62,1	86,8
La Unión	20 (58,8)	14 (41,1)	99,7	72,2	86,2
Panguipulli	13 (52,0)	12 (48,0)	71,7	67,7	69,7
Río Bueno	21 (67,7)	10 (32,2)	126,0	61,7	94,3
San José M.	12 (75,0)	4 (25,0)	103,1	35,1	69,5
Paillaco	15 (62,5)	9 (37,5)	142,4	88,3	115,8
Los Lagos	11 (84,6)	2 (15,3)	106,3	19,7	63,5
Lanco	4 (44,4)	5 (55,5)	44,8	58,2	51,4
Futrono	14 (70,0)	6 (30,0)	181,3	79,7	131,1
Lago Ranco	3 (60,0)	2 (40,0)	58,3	38,9	48,6
Máfil	4 (66,6)	2 (33,3)	106,8	55,1	81,3
Corral	2 (50,0)	2 (50,0)	72,8	74,1	73,5
Total	218 (64,3)	121 (35,6)	106,1	61,1	84,0

n° = número; % = porcentaje; x 10⁵ h = por 100.000 habitantes; San José M. = San José de la Mariquina.

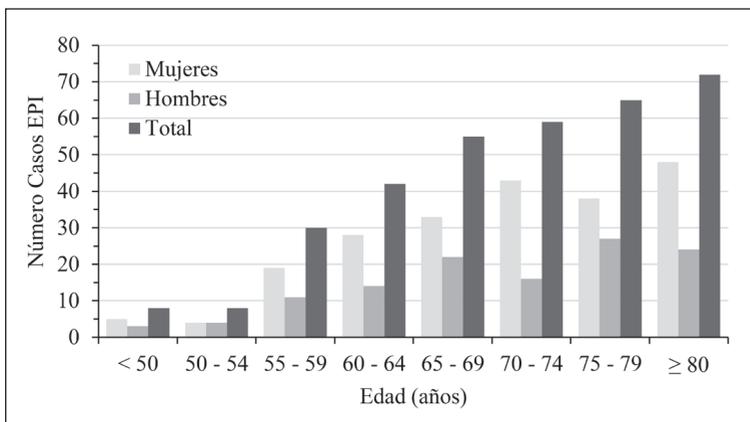


Figura 2. Distribución de casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial según sexo y edad. EPI= Enfermedad Pulmonar Intersticial.

Tabla 3. Distribución de casos fallecidos según causa, para clasificados en grupos de Enfermedad Pulmonar Intersticial y para aquellos No clasificados

	Otra causa, n° (%)	Muerte por EPI, n° (%)	Total, n°
Grupos EPI			
Causa conocida	11 (55,0)	9 (45,0)	20
NII	8 (25,0)	24 (75,0)	32
Otras	0 (0,0)	1 (100,0)	1
No clasificados	16 (37,2)	27 (62,8)	43
Subtotal	35 (36,5)	61 (63,5)	96

n° = número; % = porcentaje; EPI = Enfermedad Pulmonar Intersticial; NII = Neumonías Intersticiales Idiopáticas.

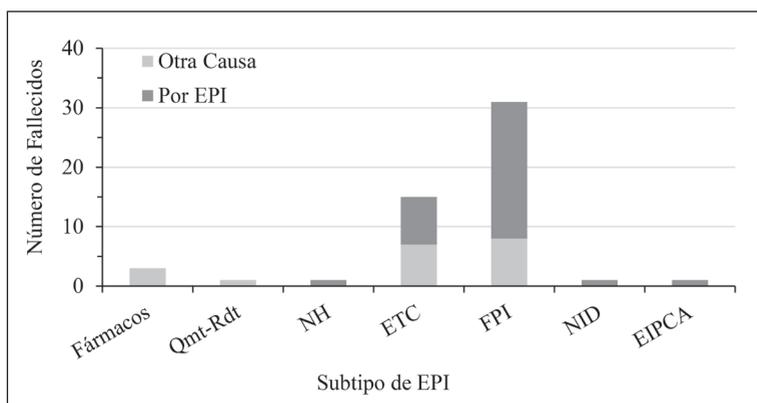


Figura 3. Distribución de casos fallecidos según causa y por subtipos de Enfermedad Pulmonar Intersticial. EPI = Enfermedad Pulmonar Intersticial; Qmt-Rdt = Quimioterapia y Radioterapia; NH = Neumonitis por Hipersensibilidad; ETC = Enfermedades del Tejido Conectivo; FPI = Fibrosis Pulmonar Idiopática; NID = Neumonía Intersticial Descamativa; EIPCA = Enfermedad Intersticial Pulmonar con Características Autoinmunes.

Tabla 4. Frecuencia, prevalencia y letalidad de casos clasificados según grupos y subtipos de Enfermedad Pulmonar Intersticial, en todas las edades y de 65 y más años

	Todas las edades			65 y más años		
	Frecuencia n° %	Prevalencia x 10 ⁵ h	Letalidad n° %	Frecuencia n° %	Prevalencia x 10 ⁵ h	Letalidad n° %
Causa conocida	91 (48,4)	22,6	9 (9,9)	60 (44,4)	112,3	5 (8,3)
ETC	71 (37,8)	17,6	8 (11,3)	46 (34,1)	86,1	4 (8,7)
Fármacos	6 (3,2)	1,5	0 (0,0)	5 (3,7)	9,4	0 (0,0)
Qmt - Rdt	5 (2,7)	1,2	0 (0,0)	2 (1,5)	3,7	0 (0,0)
NH	5 (2,7)	1,2	1 (20,0)	4 (3,0)	7,5	1 (25,0)
Neumocon.	3 (1,6)	0,7	0 (0,0)	3 (2,2)	5,6	0 (0,0)
Hereditarias	1 (0,5)	0,2	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0	0 (0,0)
NII	89 (47,3)	22,1	24 (27,0)	72 (53,3)	134,7	19 (26,4)
FPI	83 (44,1)	20,6	23 (27,7)	69 (51,1)	129,1	18 (26,1)
NOC	4 (2,1)	1,0	0 (0,0)	2 (1,5)	3,7	0 (0,0)
NID	2 (1,1)	0,5	1 (50,0)	1 (0,7)	1,9	1 (100,0)
Otras	8 (4,3)	2,0	1 (12,5)	3 (2,2)	5,6	2 (66,7)
EIPCA	6 (3,2)	1,5	1 (16,7)	2 (1,5)	3,7	1 (50,0)
Sarcoidosis	1 (0,5)	0,2	0 (0,0)	1 (0,7)	1,9	1 (100,0)
LAM	1 (0,5)	0,2	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0	0 (0,0)
Total clasificados	188 (100)	46,6	34 (18,1)	135 (100)	252,6	26 (19,3)

n° = número; % = porcentaje; x 10⁵ h = por 100.000 habitantes; EPI = Enfermedad Pulmonar Intersticial; ETC = Enfermedades del Tejido Conectivo; Qmt - Rdt = Quimioterapia y/o Radioterapia; NH = Neumonitis por Hipersensibilidad; Neumocon. = Neumoconiosis; NII = Neumonías Intersticiales Idiopáticas; FPI = Fibrosis Pulmonar Idiopática; NOC = Neumonía Organizativa Criptogénica; NID = Neumonía Intersticial Descamativa; EIPCA = Enfermedad Intersticial Pulmonar con Características Autoinmunes; LAM = Linfangiomiomatosis Pulmonar.

un patrón NIU, en tanto que en las EPI por ETC la letalidad fue de 11,3%, con un mayor número de fallecidos en las ETC por Artritis Reumatoide (total muertes n = 11, muertes por la EPI n = 5).

Respecto de la caracterización de las EPI, de los 339 casos confirmados, 55,5% (n = 188)

fue clasificado en algún subtipo de enfermedad, alcanzando los grupos de NII y Causa Conocida una proporción similar. La FPI y las EPI por ETC fueron los subtipos mayoritarios, en las cuales las mujeres representaron 47,0% (n = 39) y 77,5% (n = 55), respectivamente (Figuras 4 y 5). En

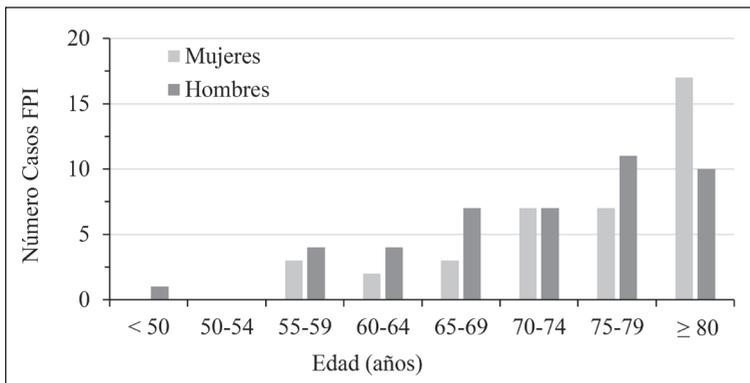


Figura 4. Distribución de casos de Fibrosis Pulmonar Idiopática según edad y sexo. FPI= Fibrosis Pulmonar Idiopática.

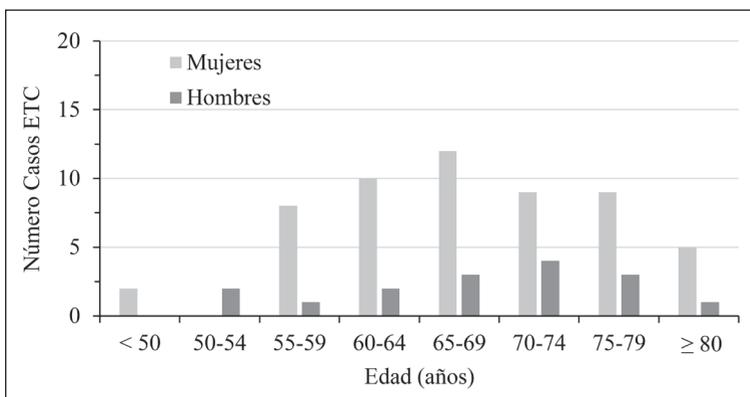


Figura 5. Distribución de casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial secundaria a Enfermedades del Tejido Conectivo según edad y sexo. ETC = Enfermedades del Tejido Conectivo.

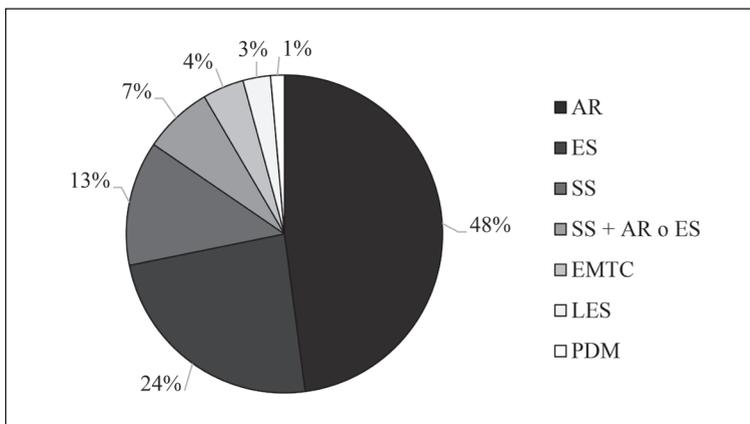


Figura 6. Distribución de Enfermedad Pulmonar Intersticial secundaria a Enfermedades del Tejido Conectivo según causa. AR = Artritis Reumatoide; ES = Esclerosis Sistémica; SS = Síndrome de Sjögren; EMTC = Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo; LES: Lupus Eritematoso Sistémico; PDM = Polidermatomiositis.

relación con las causas subyacentes del subtipo ETC, la Artritis Reumatoide ocupó el primer lugar, seguida por la Esclerosis Sistémica y el Síndrome de Sjögren (Figura 6).

En un análisis para el grupo de 65 y más años, en los que 71,8% (n = 135) de los casos fue cla-

sificado en un subtipo de EPI, se determinó una prevalencia para la FPI de 129,1 casos por 100.000 habitantes, con una letalidad de 26,1%, mientras que para las EPI por ETC la prevalencia fue de 86,1 casos por 100.000 habitantes, con una letalidad de 8,7% (Tabla 4).

Discusión

El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia y letalidad de las EPI en la Región de Los Ríos entre los años 2018 y 2019. Los principales resultados indicaron una prevalencia superior en las comunas de Futrono y Paillaco, en adultos mayores y en el sexo femenino, mientras que los subtipos de enfermedad predominantes fueron las EPI por ETC y la FPI. En cuanto a la letalidad, las NII ocuparon el primer lugar, con más fallecidos por FPI y en personas mayores.

En relación con la prevalencia global de EPI, la tasa cruda obtenida fue superior a los valores presentados por Coultas y cols. en Nuevo México, Estados Unidos (67,2 a 80,9 casos por 100.000 habitantes por año), estudio epidemiológico con una serie de tiempo y distribución de casos similar a nuestros resultados, aunque con una codificación basada en la CIE-9⁴. Por otra parte, las variaciones en la distribución de prevalencias entre comunas de la región podrían explicarse por factores de riesgo específicos de cada territorio, mientras que la divergencia de valores entre ciudades aledañas como Futrono y Lago Ranco, puede estar asociada con la pesquisa o referencia, y para el caso de esta última, con la menor distancia geográfica a la provincia de Osorno en la Región de Los Lagos, situación que generaría una consulta en centros asistenciales de dicha ciudad y no en el PR-CE del HBV.

En cuanto a resultados en personas mayores, las cifras de FPI son semejantes a lo descrito en Estados Unidos⁸ y Canadá²⁰ cuando se utilizan definiciones de caso precisas. Sobre este punto, los casos de 65 o más años significaron un alto porcentaje respecto del total de individuos con la enfermedad y de todos los casos EPI confirmados en dicho grupo etario, hallazgos que están en línea con la habitual descripción de una enfermedad asociada a la senescencia^{4,9,20,21}; consecuentemente los incrementos en prevalencia^{8,9} e incidencia¹¹ de esta entidad en diferentes regiones del mundo, demandan especial atención para efecto de políticas locales, pues la Región de Los Ríos presenta un índice de envejecimiento que es superior al del total nacional¹⁵.

Con respecto a la variable sexo, la razón de número de mujeres por cada hombre con EPI determinada es de valor considerable. En el análisis por subtipos para este hallazgo, en las EPI por ETC

el predominio de la enfermedad en mujeres (Figura 5) es similar a lo publicado en otros países^{4,21-25}, aunque las asociaciones de riesgo para el sexo varían según la patología subyacente de la ETC²⁶⁻²⁸, mientras que en la FPI, enfermedad descrita mayoritariamente en hombres^{4,21-24}, nuestra serie no constató una diferencia importante por sexo (Figura 4). Tales resultados podrían explicarse por la prevalencia de enfermedades reumatológicas en la región, la severidad de la enfermedad al momento de consultar o el nivel de subdiagnóstico, pudiendo estas últimas variables también explicar la baja prevalencia de Neumonitis por Hipersensibilidad (NH), aspectos que debiesen ser analizados en futuras investigaciones.

Sobre la proporción de casos EPI según grupos y subtipos, nuestros datos coinciden con aquellos señalados en la "Encuesta de EPID en Latinoamérica - ALAT 2013"²³, la que considera a la FPI como la enfermedad intersticial más frecuente, seguida por las EPI por ETC. En comparación a publicaciones que han utilizado las recomendaciones actuales para la clasificación de EPI, aunque existe una amplia variación geográfica mundial^{21,23,24}, los subtipos predominantes encontrados se asemejan a resultados presentados en Norteamérica^{29,30}.

Por último, en cuanto a la letalidad y subtipos, si bien la Neumonía Intersticial Descamativa y la NH alcanzaron 50% y 20%, respectivamente, esto puede estar determinado por el número absoluto de muertes en cada subtipo. Respecto de los fallecidos por ETC, tanto en la Artritis Reumatoide como en la Esclerosis Sistémica se refiere a la EPI como una causa frecuente de mortalidad dada la presencia de patrones fibrosantes progresivos³¹, aspectos que orientan sobre la necesidad de avanzar hacia una clasificación por fenotipos que permita una mejor caracterización de la patogenia y evolución de la enfermedad^{31,32}. Respecto de la letalidad por FPI y la presencia de un patrón NIU, los resultados son coherentes con la descripción habitual de una enfermedad con mal pronóstico, donde la terapia farmacológica antifibrótica y el apoyo con rehabilitación respiratoria tienen roles significativos en la actualidad^{1,33}. En este ámbito, las tendencias de mortalidad en ascenso por FPI en Chile y sus regiones descritas por Mendoza y cols.¹⁴, indican que se deben acentuar los esfuerzos para establecer un diagnóstico temprano y otorgar cobertura terapéutica pertinente.

Nuestra investigación presenta sesgos que se

deben señalar. En primer lugar, se realizó una recopilación de datos acotado a dos años, considerando que dicho período podría reflejar de mejor forma la situación local, dadas las derivaciones de usuarios de diferentes comunas de la región, agenda de horas de atención de especialidades y servicios de exámenes de apoyo diagnóstico. En segundo término, podrían existir errores en la clasificación de los subtipos de EPI, aunque para reducir estos sesgos se verificaron los diagnósticos médicos en la ficha clínica para cada caso y se realizaron consultas a los especialistas tratantes cuando existieron dudas en el registro. En tercer lugar, los certificados de mortalidad según causa, verificados en línea a través del Registro Civil e Identificación, si bien son un medio público oficial de información, presentan una variación importante en el detalle de las descripciones de causalidad, motivo por el cual se agruparon los datos de acuerdo con la opinión de un experto, facilitando así la determinación de letalidad. Por último, aunque es probable que existan casos de EPI en el subsistema privado de salud no incorporados en nuestro análisis, la población beneficiaria adscrita al Fondo Nacional de Salud en la Región de Los Ríos durante el año 2018 fue 85% respecto del total³⁴, mientras que el HBV es el único centro de referencia regional para el estudio de las EPI en el subsistema público de salud.

En conclusión, las EPI en la Región de Los Ríos tienen una presencia mayoritaria en mujeres y en determinadas comunas, que en asociación con el envejecimiento de su población y el impacto en letalidad de subtipos tales como la FPI, orientan sobre la necesidad de revisar la cobertura diagnóstica y terapéutica local.

Agradecimientos: Los autores agradecen al equipo de funcionarios del Policlínico Respiratorio del Consultorio de Especialidades y del Departamento de Gestión e Información Clínica, del Hospital Base Valdivia, pues esta investigación no hubiese sido posible sin su valioso trabajo.

Referencias

- Asociación Latinoamericana de Tórax - ALAT. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Fibrosis pulmonar idiopática. *Respirar*. 2015; 7: 1-24.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188 (6): 733-48.
- Curbero P. Encuesta de EPID en Latinoamérica - ALAT 2013. *Respirar*. 2013; 5 (2): 5-8.
- Coultas D, Zumwalt R, Black W, Sobonya R. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150: 967-72.
- Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018; 378 (19): 1811-23.
- Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev*. 2012; 21 (126): 355-61.
- Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385 (9963): 117-71.
- Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: Incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*. 2014; 2 (7): 566-72.
- Strongman H, Kausar I, Maher TM. Incidence, Prevalence, and Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Adv Ther*. 2018; 35 (5): 724-36.
- Marshall DC, Saliccioli JD, Shea BS, Akuthota P. Trends in mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the European Union: An observational study of the WHO mortality database from 2001-2013. *Eur Respir J*. 2018; 51 (1): 1701603.
- Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015; 46 (3): 795-806.
- Selman M, Pardo A. The leading role of epithelial cells in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Signal*. 2020; 66: 109482.
- Undurraga A. Guías chilenas de fibrosis pulmonar idiopática, 2019. *Rev Chil Enferm Respir*. 2019; 35 (4): 254-56.
- Mendoza L, Cavada G, Valdés N, Matus P. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: mortality trends in Chile. *Eur Respir J*. 2019; 54: PA4717.
- Gobierno de Chile, Ministerio de Desarrollo Social y Familia, Servicio Nacional del Adulto Mayor - SENAMA [Internet]. SENAMA en Regiones: Los Ríos. Indicadores

- Socio-Demográficos Relativos a Las Personas Mayores, Región de Los Ríos. c2018 - [consultado el 29 de octubre de 2019]; [alrededor de 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.senama.gob.cl/14-los-rios>.
16. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (6): 788-824.
 17. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198 (5): e44-e68.
 18. Gobierno de Chile, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos, Servicio de Registro Civil e Identificación [Internet]. Certificados en Línea, Defunciones: Certificados de Defunción con Causa de Muerte. c2018 - [consultado 30 Junio de 2020]; [alrededor de 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.registrocivil.cl/principal/servicios-en-linea>.
 19. Gobierno de Chile, Ministerio de Economía, Fomento y Reconstrucción, Instituto Nacional de Estadísticas [Internet]. Demografía y Vitales: Estimaciones y proyecciones 2002-2035, región y área urbana y rural. c2019 - [consultado el 30 junio de 2020]; [alrededor de 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.ine.cl/estadisticas/sociales/demografia-y-vitales/proyecciones-de-poblacion>
 20. Hopkins RB, Burke N, Fell C, Dion G, Kolb M. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur Respir J.* 2016; 48 (1): 187-95.
 21. Duchemann B, Annesi-Maesano I, De Naurois CJ, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J.* 2017; 50 (2): 1602419.
 22. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K; VRGT Working Group on Interstitial Lung Diseases. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg.* 2001; 56 (3): 163-72.
 23. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J.* 2014; 8 (1): 55-62.
 24. Singh S, Collins BF, Sharma BB, Joshi JM, Talwar D, Katiyar S, et al. Interstitial Lung Disease in India. Results of a Prospective Registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195 (6): 801-13.
 25. Ban C, Yan W, Xie B, Zhu M, Liu Y, Zhang S, et al. Spectrum of interstitial lung disease in China from 2000 to 2012. *Eur Respir J.* 2018; 52 (3): 1701554.
 26. Spagnolo P, Cordier JF, Cottin V. Connective tissue diseases, multimorbidity and the ageing lung. *Eur Respir J.* 2016; 47 (5): 1535-58.
 27. Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, et al. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality. *J Rheumatol.* 2019; 46 (4): 360-69.
 28. Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev.* 2018; 27 (150): 180077.
 29. Patterson KC, Shah RJ, Porteous MK, Christie JD, D'Errico CA, Chadwick M, et al. Interstitial Lung Disease in the Elderly. *Chest.* 2017; 151 (4): 838-44.
 30. Fisher JH, Kolb M, Algamdi M, Morisset J, Johansson KA, Shapera S, et al. Baseline characteristics and comorbidities in the CANadian REgistry for Pulmonary Fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2019; 19 (1): 223.
 31. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019; 20 (1): 57.
 32. Wolters PJ, Blackwell TS, Eickelberg O, Loyd JE, Kaminski N, Jenkins G, et al. Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? *Lancet Respir Med.* 2018; 6 (2): 154-60.
 33. Raghu G, Richeldi L. Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2017; 129: 24-30.
 34. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud, Fondo Nacional de Salud [Internet]. Documentos Estadísticos Institucionales: Boletín Estadístico 2017-2018. c2020; [consultado el 20 de diciembre de 2020]; [alrededor de 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fofona/documentos>.

Fasting levels of appetite regulating hormones predict caloric intake at breakfast in a group of Chilean adolescents

FABIÁN LANUZA^{1,2,a}, MARCELA REYES³, ESTELA BLANCO^{4,5,b},
RAQUEL BURROWS³, PATRICIO PEIRANO³,
CECILIA ALGARÍN³, SHEILA GAHAGAN⁴

ABSTRACT

Background: Appetite regulation is integral to food intake and is modulated by complex interactions between internal and external stimuli. Hormonal mechanisms which stimulate or inhibit intake have been characterized, but the physiologic effects of serum levels of such hormones in short-term appetite regulation have received little attention. **Aim:** To evaluate whether fasting levels of orexigenic/anorexigenic hormones were associated with energy intake at breakfast, served soon after drawing a fasting blood sample, in a group of adolescents. **Material and Methods:** Anthropometry, body composition and fasting blood levels of leptin, insulin, ghrelin, and orexin-A were measured in 655 Chilean adolescents aged 16.8 ± 0.3 years (52% males). Energy intake was measured at a semi-standardized breakfast. Associations between hormone levels and energy intake were studied using multivariate linear models. **Results:** Thirty nine percent of participants were overweight/ obese. After an overnight fast, median values for leptin, insulin, ghrelin and orexin-A were 7.3 ng/mL, 6.7 IU/dL, 200.8 pg/mL, and 16.1 pg/mL, respectively. Participants ate on average 637 ± 239 calories at breakfast. In multivariable models, insulin levels were inversely and independently associated with caloric intake at breakfast ($\beta = -18.65$; $p < 0.05$), whereas leptin, ghrelin and orexin-A levels were positively and independently associated with intake: $\beta = 5.56$, $\beta = 0.34$ and $\beta = 8.40$, respectively, $p < 0.05$. **Conclusions:** Fasting leptin, ghrelin and orexin-A were positively associated with energy intake during breakfast provided soon after the blood draw. Insulin was negatively associated with energy intake. Modifiable factors influencing levels of appetite regulating hormones could be a potential target for influencing food intake.

(Rev Med Chile 2022; 150: 163-171)

Key words: Appetite Regulation; Ghrelin; Insulin; Leptin; Orexins.

Los niveles en ayunas de hormonas reguladoras del apetito predicen la ingesta energética en el desayuno en adolescentes

Antecedentes: La regulación del apetito es parte integral de la ingesta alimentaria y es modulada por complejas interacciones entre estímulos internos y externos. Se han caracterizado los mecanismos hormonales que estimulan

¹Biomarkers and Nutrimental Laboratory, Department of Nutrition, Food Sciences and Gastronomy, Nutrition and Food Safety Research Institute (INSA), Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, 08028 Barcelona, Spain.

²Centro de Epidemiología Cardiovascular y Nutricional (EPICYN), Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, 4781218 Temuco, Chile.

³Department of Public Health Nutrition, Institute of Nutrition and Food Technology (INTA), University of Chile, 7830489 Santiago, Chile.

⁴Child Development and Community Health Division, University of California San Diego, 92093-0927 La Jolla, California, USA.

⁵Department of Public Health, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile.

^aNutritionists, Master in Food and Nutrition, Major in Human Nutrition and PhD student of University of Barcelona.

^bBachelor of Arts, Master of Public Health, Master of Bachelor of Arts in Latin American Studies and PhD of Public Health, University of Chile.

Author contributions: All authors accept responsibility for the entire content of this submitted manuscript and approved submission.

Research funding: This study was supported by a grant from the National Institutes of Health, Heart, Lung, and Blood Institute (R01 HL088530-10, PI: Gahagan).

Competing interests: The funding organization(s) played no role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the report for publication.

o inhiben la ingesta, pero los efectos fisiológicos de los niveles séricos de tales hormonas en la regulación del apetito a corto plazo han recibido poca atención. **Objetivo:** Evaluar si los niveles en ayunas de hormonas orexigénicas/anorexigénicas se asocian con la ingesta energética en el desayuno, entregado inmediatamente después de una muestra de sangre en ayunas, en un grupo de adolescentes. **Material y Método:** Se efectuaron mediciones antropométricas, composición corporal y medición de niveles en ayunas de leptina, insulina, grelina y orexina-A en 655 adolescentes de $16,8 \pm 0,26$ años. La ingesta energética se midió en un desayuno semiestandarizado. Se estudiaron las asociaciones entre los niveles hormonales y la ingesta energética mediante modelos lineales multivariados. **Resultados:** Los valores de leptina, insulina, grelina y orexina-A fueron $7,3$ ng/mL, $6,7$ UI/dL, $200,8$ pg/mL y $16,1$ pg/mL respectivamente. Los participantes comieron un promedio de 637 ± 239 calorías en el desayuno. Los niveles de insulina se asociaron inversa e independientemente con la ingesta del desayuno ($\beta = -18,65$; $p < 0,05$), mientras que los niveles de leptina, grelina y orexina-A se asociaron positiva e independientemente con la ingesta: $\beta = 5,65$; $\beta = 0,34$; $\beta = 8,40$, ($p < 0,05$). **Conclusiones:** La leptina, grelina y orexina-A en ayunas se asociaron positivamente con la ingesta de energía durante el desayuno proporcionado poco después de la muestra de sangre. La insulina se asoció negativamente con la ingesta de energía. Los factores modificables que influyen en las hormonas reguladoras del apetito podrían ser un objetivo potencial para influir en la ingesta de alimentos.

Palabras clave: Insulina; Ghrelina; Leptina; Orexinas; Regulación del Apetito.

Recibido el 10 de junio de 2021, aceptado el 28 de septiembre de 2021.

Corresponding author: Marcela Reyes, Department of Public Health Nutrition, Institute of Nutrition and Food Technology (INTA), University of Chile, El Líbano 5524, Macul, Santiago, Chile. Santiago, Chile. mreyes@inta.uchile.cl

Appetite and satiety regulation are modulated by homeostatic pathways (i.e. gastro-enteropancreatic circuit, signals from adipose tissue, among others) and reward systems involving communication between hormones and the nervous system including the hypothalamus, cortical limbic system and the brain stem. In addition, environmental and social factors are involved. Thus, food intake is a complex response integrating both internal and external cues¹⁻³. The role played by orexigenic and anorexigenic hormones in appetite regulation is increasingly appreciated⁴⁻⁶ brain, and adipose tissue (AT).

Hormones including leptin, insulin and ghrelin have been extensively investigated in dietary intervention and experimental research (e.g., pharmacologic effect)⁷⁻⁹. In addition, observational studies have described the association between appetite regulating hormone levels and food intake¹⁰⁻¹² between habitual high-fat (HF). To date, most studies have shown negative associations between serum anorexigenic hormones (e.g. leptin and insulin) and energy intake, and

positive associations between serum levels of orexigenic hormone (e.g. ghrelin in the acylated form) and energy intake¹³⁻¹⁶. However, some studies have found no association or associations in the opposite direction^{17,21} it is possible that this system might be impaired by the sustained intake of highly palatable foods. Short-term feeding studies suggest that the appetite-stimulating hormone ghrelin is suppressed less effectively by dietary fat intake, and diets high in sucrose decrease levels of the adipose hormone leptin. We hypothesized that higher habitual intake of dietary fat and carbohydrate (CHO). Published studies used diverse methodology and did not always consider important covariates that might influence the association between hormone levels and intake²²⁻²⁴.

In addition to peripherally synthesized appetite hormones, several factors produced in central nervous system (CNS) are important in appetite regulation, but cannot be measured in blood. Orexin-A is an exception as an orexigenic factor released by orexin neurons in the lateral hypothalamus, which is measurable in blood²⁵⁻²⁷ discove-

red through positional cloning 15 years ago, is an adipocyte-secreted hormone with pleiotropic effects in the physiology and pathophysiology of energy homeostasis, endocrinology, and metabolism. Studies in vitro and in animal models highlight the potential for leptin to regulate a number of physiological functions. Available evidence from human studies indicates that leptin has a mainly permissive role, with leptin administration being effective in states of leptin deficiency, less effective in states of leptin adequacy, and largely ineffective in states of leptin excess. Results from interventional studies in humans demonstrate that leptin administration in subjects with congenital complete leptin deficiency or subjects with partial leptin deficiency (subjects with lipoatrophy, congenital or related to HIV infection, and women with hypothalamic amenorrhea. Orexin-A functions, including appetite modulation, are pivotal at the level of the CNS. However, questions remain about the role of Orexin-A in peripheral tissues and whether serum levels reflect brain levels; some reports have shown the existence of orexin type 1 receptors, and the ability to synthesize the peptide by extra CNS organs^{28,29}.

Given the limited data available regarding the physiologic role of different orexigenic and anorexigenic hormone levels on almost immediate food intake, our hypothesis was that fasting levels of the orexigenic hormones, ghrelin and orexin-A, are directly associated with the energy intake of breakfast, while the associations with leptin and insulin are inverse. Thus, the aim of the current study was to assess the independent association of fasting levels of these hormones on caloric intake during a semi-standardized breakfast offered shortly after a fasting blood draw in a sample of adolescents.

Methods

Participants belonging to longitudinal cohort, originally studies as part of an infancy iron deficiency anemia preventive trial were considered for this analysis. Participants were originally recruited at 4 months old, from low to middle income communities in Santiago, Chile³⁰. The preventive trial took place when the infants were 6 to 12 months old; 1657 infants completed the trial. Infants found to be anemic (n = 73) did not enter

the trial. They entered a parallel neuromaturation study along with the next non-anemic control (n = 62)³¹. All participants were comprehensively assessed for developmental functioning at 12 months and invited to participate in follow up studies at 5 years, 10 years, and at multiple time points during adolescence. Sample sizes varied at each wave of testing with the smallest recruitment at 5 years (n = 888) due to a decrease in funding. This group did not differ from the original cohort (sex, birth weight, 1-year anthropometry, age at first bottle, maternal education, or maternal depression). At 16-17 years, those assessed at 5 years were invited to participate in a study related to obesity and cardiovascular risk, and 679 were assessed from 2009-2012³². All participants had completed puberty. Age at menarche was 12,4^{1,4} in 95% females. The study was approved by the Ethics Committees at Institute of Nutrition and Food Technology (INTA), University of Chile, the University of California, San Diego, and the University of Michigan. Parents gave informed consent and participants signed informed assent. For this study, only participants with complete data for energy intake serum hormones in adolescence and with z-score for body mass index (BMI) >-2 were included (n = 655).

Anthropometry and Body Composition

Trained physicians assessed participant height and weight in the Frankfurt position, without shoes, wearing underwear. Weights and heights were measured twice, with Precision Hispana scales (SECA) and a stadiometer (Holtain) to 0.1 kg and 0.1 cm, respectively. Using the average of the two measurements, BMI was computed as weight [kg]/ height [m]²; BMI z-score was determined for sex and age using World Health Organization standards (AnthroPlus software). The participants were classified as underweight/ normal weight (z-score ≥ -2 to < 1), overweight (z-score ≥ 1 to < 2) and obese (z-score ≥ 2). Lean body mass [kg] and fat-free mass [kg] were quantified via the absorptiometry of dual energy X-rays (DEXA, Lunar Prodigy®) according to standard protocol in the same machine, calibrated every two days. Fat mass index (FMI: fat mass [kg]/ height [m]²) and fat-free mass index (FFMI: fat-free mass [kg]/ height [m]²) were computed, FMI was considered high if ≥ 6.6 kg/m² for males and ≥ 9.5 kg/m² for females³³.

Measurement of Leptin, Insulin, Ghrelin, and Orexin-A

Blood samples were obtained after an overnight fast (time elapsed since the evening meal was not recorded) and processed within two hours. Serum aliquots were kept at -80°C until analysis. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine serum leptin levels (DRG International, Inc., New Jersey, NJ, USA) and the radioimmunoassay (RIA) technique was used for a quantitative measurement of insulin (DCP Diagnostic Products Corporation LA, USA), ghrelin (Phoenix Pharmaceuticals, INC. Burlingame CA, USA.) and orexin-A (Phoenix Pharmaceuticals, INC. Burlingame CA, USA.).

Breakfast intake

Following anthropometry and the blood draw, participants were offered a breakfast tray including juice, fruit in syrup, sandwiches (ham and cheese or jam and butter), flavored milk (chocolate or strawberry) and tea or coffee (with or without sugar). Each participant ate breakfast, without other participants, in the presence of a researcher who invited them to eat as much as they wanted; they have no time limit for eating this meal (registered) and the process was considered ad-libitum. Participants confirmed verbally that they had eaten until satisfied. They were unaware that their breakfast intake was being recorded. After the meal was complete and the participant had left the room, a nutritionist calculated the intake of calories and macronutrients based on the nutritional information on the labels of each product and the difference between the original weight of each food and what was left after consumption³⁴.

Other covariates

Start time of the evaluation, which ranged from 08:07 to 11:50 AM, was transformed to hours elapsed since midnight the night prior and used as a covariate in multivariate models. Other covariates included nighttime sleep duration of the previous night (self-reported as bedtime and waking time), and whether the participant usually ate breakfast (self-reported as yes/no).

Statistical analysis

Variable distribution was evaluated through visual analysis of histograms and the Shapiro Wilk test. Descriptive statistics included mean

and standard deviation for normally distributed variables, or median and interquartile range or frequency for non-normally distributed variables. Descriptive statistics by sex were compared using appropriate parametric and nonparametric analyses (Student t-test, Mann-Whitney *U* test, or chi-square test). The potential association between fasting appetite-related hormone level and energy intake at breakfast was conducted using separate linear regression models. Potential confounders of the relationship between hormone levels and intake were considered. Final adjusted models included all relevant co-variates (i.e., $> 10\%$ change in β coefficient) for at least one of the associations between hormones and energy intake. Nighttime sleep duration and usual consumption of breakfast were not statistically significant in the models studied and removed for parsimony. Interactions between target hormones and sex or FMI categories were also tested in every model and removed if non-significant ($p\text{-value} > 0.1$); when appropriate, final models were stratified by sex and higher FMI. A model including fasting levels of the 4 studied hormones was also performed, adjusted for relevant variables; interactions were not studied. Similar models using log-transformed hormone levels as predictors were performed. All final models met the assumptions for linear regression.

Results

Participants (52.3% males) were 16.8 ± 0.2 years old, weighted 65.6 ± 14.0 (kg) and were 1.65 ± 0.1 height (m), respectively; 14.5% were obese, 24.9% were overweight, 60.6% were normal weight or underweight with, 6% having BMI z-score < -1 SD. Descriptive data for BMI z-score, body composition, intake and fasting hormone levels are shown in Table 1. Compared to males, females had higher FMI, lower caloric intake, and a greater percentage of calories from fats. Females also had higher leptin, insulin and ghrelin levels than males (Table 1).

Leptin and insulin were inversely associated with caloric intake at breakfast in unadjusted models, while ghrelin and orexin-A were positively associated with intake. All hormones were also significantly associated with energy intake at breakfast after accounting for relevant covariates

Table 1. Adiposity, intake at breakfast, and fasting hormone levels overall and by sex

	Total (N = 655)	Males (N = 341)	Females (N = 314)	P value^a
Adiposity				
BMI z-score	0.70 ± 1.1	0.63 ± 1.1	0.76 ± 1.1	0.13
Fat mass index [kg/m ³] ^b	7.3 ± 3.8	5.6 ± 3.2	9.1 ± 3.5	≤ 0.01
Free fat mass index [kg/m ²] ^b	15.7 ± 2.1	17.2 ± 1.5	14.1 ± 1.5	≤ 0.01
Elevated fat mass index [kg/m ²] ^{b,c,d}	225 (34.4)	105 (30.8)	120 (38.2)	0.04 ^e
Breakfast intake				
Energy [kcal]	637 ± 239	689 ± 265	581 ± 193	< 0.01
Proteins [% of energy]	12.7 ± 2.8	12.5 ± 2.7	12.9 ± 3	0.05
Carbohydrates [% of energy]	56.8 ± 10.3	57.8 ± 10.1	55.7 ± 10.4	0.01
Fat [% of energy]	31.4 ± 7.7	30.6 ± 7.3	32.3 ± 7.9	< 0.01
Hormone concentrations^f				
Leptin [ng/mL]	7.3 (1.2-19)	1.7 (1.0-6.8)	15.8 (8.8-25.7)	< 0.01 ^g
Insulin [U/dL]	6.7 (4.7-9.8)	6 (4.3-9.6)	7 (5.1-10)	0.01 ^g
Ghrelin [pg/mL]	200.8 (143.3-291.2)	189.5 (136.7-282.4)	210 (148.6±307)	0.02 ^g
Orexin-A [pg/mL] ^h	16.1 (13.7-18.5)	16.5 ± 4	16.4 ± 4.2	0.83 ^g

Values are mean ± standard deviation unless otherwise noted. ^ap-value assessing the difference between males and females, t-test unless otherwise noted. ^bn for body composition variables (total = 647, males = 339, females = 308). ^cn (percentages)^a. ^dElevated fat mass index: male ≥ 6.6 kg/m² and female ≥ 9.5 kg/m² (33). ^echi square. ^fHormone concentrations described as median (Q1-Q3). ^gMann Whitney. ^hn for orexin-A levels (total = 652, males = 339, females = 313).

(sex, FMI, FFMI, start time of the evaluation). The association between leptin and energy intake became positive, after adjusting for these covariates (Table 2). Given that the adjusted model using leptin as a predictor showed significant interaction with sex, the association was analyzed separately for males and females. As shown in Table 3, leptin levels were significantly and positively associated

with energy intake at breakfast among males (β : 3.35, 95IC: 0.19; 6.52) whereas no significant association was found among females. In the case of insulin, a significant interaction existed with FMI and thus the analyses were stratified by FMI category (i.e., normal vs elevated). Insulin levels were inversely associated with breakfast intake in both groups, but differed in magnitude, showing a

Table 2. Association between different predictor hormones and caloric intake at breakfast

	Leptin [ng/mL]	Insulin [μU/dL]	Ghrelin [pg/mL]	Orexin-A [pg/mL]
Unadjusted Model				
Hormone Conc.	-2.15 (-3.48; -0.82) ^a	-9.49 (-12.74; -6.24) ^a	0.28 (0.16; 0.4) ^a	8.87 (4.4; 13.2) ^a
R ²	0.01	0.04	0.03	0.02
Adjusted Model				
Hormone Conc.	5.65 (0.02; 11.27) ^a	-18.65 (-27.50; -9.80) ^a	0.34 (0.21; 0.47) ^a	8.40 (4.04; 12.77) ^a
Male sex	-10.22 (-85.59; 65;15)	-45.81 (-112.23; 20.59)	-47.96 (-114.46; 18.53)	-38.78 (-106.32; 28.76)
FMI [kg/m ²]	-9.43 (-16.71; -2.14) ^a	-5.68 (-14.77; 3.40)	-5.72 (-12.01; 0.56)	-7.94 (-14.29; -1.60) ^a
FFMI [kg/m ²]	14.53 (0.89; 28.18) ^a	17.77 (3.88; 31.66) ^a	15.38 (2; 28.76) ^a	13.03 (-0.55; 26.62)
Start time [h]	20.56 (-3.48; 44.6)	14.04 (-9.31; 37.39)	17.87 (-5.52; 41.27)	18.27 (-5.43; 41.97)
Hormone level x sex	-2.91 (-6.13; 0.33)	--	--	--
Hormone level x FMI	--	0.70 (-0.06; 1.46)	--	--
R ²	0.07	0.11	0.1	0.08

Values represent β coefficient (95% confidence interval). All models were built with the caloric intake at breakfast as dependent variable and only 1 hormone level as predictor. ^aIndicates p-value < 0.05; -- indicates not included in the model. Abbreviations: Concentration (Conc.); Fat Free Mass Index (FFMI); Fat Mass Index (FMI).

Table 3. Association between leptin and insulin and caloric intake at breakfast in stratified models

	Leptin [ng/mL]		Insulin [μ U/dL]	
	Males	Females	Normal FMI	Elevated FMI
Hormone Conc.	3.35 (0.19; 6.52) ^a	-1.67 (-3.78; 0.42)	-17.67 (-24.16; -11.18) ^a	-7.18 (-11.95; -2.40) ^a
Start time [h]	31.93 (-4.01; 67.87) ^a	5.97 (-24.67; 36.61)	22.30 (-5.54; 50.15)	-5.63 (-47.71; 36.43)
FFMI [kg/m ²]	20.17 (0.42; 39.93) ^a	2.69 (-15.77; 21.17)	36.32 (18.66; 53.99) ^a	1.46 (-17.37; 20.31)
FMI [kg/m ²]	-15.46 (-25.62; -5.31) ^a	1.89 (-8.50; 12.29)	NA	NA
Male sex	NA	NA	34.65 (-37.87; 107.17)	-127.22 (-208.84; -45.60) ^a
R ²	0.03	0.01	0.13	0.1

Values represent β coefficient (95% confidence interval). All models were built with the caloric intake at breakfast as dependent variable and only 1 hormone level as predictor. ^aIndicates p-value < 0.05; NA indicates non-available (given the stratification of the data). Abbreviations: Concentration (Conc.); Fat Free Mass Index (FFMI); Fat Mass Index (FMI).

greater decrease in breakfast intake for every unit of insulin increase among the normal FMI participants, compared with participants with elevated FMI (β : -17.67 to -7.18, respectively).

Discussion

Our results show that fasting levels of appetite-regulating hormones were independently associated with subsequent caloric intake at breakfast in a sample of healthy adolescents. The orexigenic hormones, ghrelin and orexin-A, were independently and positively associated with energy intake, whereas the anorexigenic hormone insulin had a negative association, which varied by adiposity category (i.e., greater association within participants with normal adiposity). In multivariate and sex-stratified models, leptin levels were positively associated with energy intake among males.

Few observational studies have reported on the association of appetite-related hormone levels and subsequent energy intake during a meal consumed immediately following hormone-level measurement. Most previous studies have assessed the relationship between appetite-related hormones and usual food intake (i.e., assessments of food intake over several days). Similar to our study, Buss et al., found a positive association between ghrelin levels and energy intake in overweight adult women³⁵. On the other hand, prior studies of insulin and food intake³⁶⁻³⁹ physical activity thermogenesis, diet-induced

thermogenesis, and energy intake, did not demonstrate the expected negative association. Important methodological differences between these studies and ours could explain the discrepancy. Two of the prior studies did not adjust for covariates^{36,37} physical activity thermogenesis, diet-induced thermogenesis, and energy intake. Two others focused on special populations or circumstances. He et al.³⁸, studied adult Pima Indians who had severe obesity (34.2 ± 9.4 kg/m²), and Mars et al.³⁹ most human studies have failed to observe such a relationship. We studied the acute effects of severe caloric restriction on the association between serum leptin concentrations and subjective appetite. Subjects: A total of 44 healthy adult men (aged: 43 ± 5 years; BMI: 27.3 ± 3.2 kg/m², studied this association among male participants under caloric restriction.

To our knowledge, there are no prior observational studies reporting a positive association between peripheral orexin-A levels and energy intake in humans. Recently, peripheral synthesis and functions of orexin-A have been characterized, rising the doubt whether the peripheral levels could be used as a surrogate marker of the CNS levels^{28,40}. Nevertheless, patients with type 1 narcolepsy, characterized by orexin deficiency, had increased energy intake than healthy controls⁴¹. More human clinical studies are needed to clarify the role of orexin in energy intake. Also, it should be studying eating behavior.

Regarding the association between leptin levels and caloric intake, four similar studies found negative associations between leptin levels and energy

intake^{14,15,19,20}. But, in two of these, the associations did not remain significant after considering sex and fat mass as covariates^{19,20}. In our study, an association between leptin levels and energy intake was found among males, but surprisingly, it was a positive association. In one other study, an independent positive association was found only among men⁴². These results may suggest that peripheral leptin levels do not represent the hormone action at the CNS, probably as a consequence of a central leptin resistance^{43,44}. An important sexual dimorphism was found in the leptin levels, which could be in turn influencing the fact that there was no association between leptin and caloric intake among females

Associations between fasting levels of appetite regulating-hormones and caloric intake at breakfast explained 15% of the variance, although other pathways or hormones of the gastrointestinal system are not studied either. Several factors not considered in our study could also be associated with the intake at breakfast, such as behavioural, emotional, hedonic and sociocultural influences. Different limitations can be noted. The assessments were performed at a nutrition research institute, which may have influenced the participants eating behaviour; however, information or comments to participants related to eating behaviour, weight status or other were avoided. Tanner stage was not assessed because at 16.8 years all females and the vast majority of males were expected to have completed pubertal development; incomplete development could have affected hormonal levels in a few male adolescents. In addition, the stage of the menstrual cycle female was not evaluated at the blood draw, and this can affect the insulin sensitivity. Another limitation is that evaluations were made at different times in the morning, with differences in the circadian cycles between participants. However, hours since last meal was adjusted for in the final model. Participants were not assessed for eating disorders, which could also influence levels of appetite-regulating hormones.

This study has also important strengths including the precise measurement of hormone levels, food intake and body composition at a nutrition research institute. Future studies are needed to assess the role of other factors related to appetite and appetite hormone levels including sleep duration and quality and physical activity. It would

also be interesting to assess day-to-day variability of fasting hormone levels in free-living individuals.

In conclusion, fasting blood levels of leptin, ghrelin, insulin, orexin-A, in a group of Chilean adolescents, were significantly and independently associated with caloric intake during an observed breakfast at will. Taking into account body composition, sex and the time of onset of the evaluation, orexigenic hormones, ghrelin and orexin-A, were positively associated with energy intake. Insulin was negatively associated with energy intake, and the degree of the association varied by adiposity category. Despite what was expected, fasting levels of leptin were independently and positively associated with energy intake among males. This study adds incremental knowledge about the role of appetite hormones in food intake in free living conditions.

Acknowledgments: We thank all participants and their families for their trust and ongoing participation. We also thank the research and health professionals who have worked on the different aspects of the longitudinal project over the last 25 years.

References

1. Hussain SS, Bloom SR. The regulation of food intake by the gut-brain axis: Implications for obesity. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:625-33.
2. Khanh D V., Choi YH, Moh SH, Kinyua AW, Kim KW. Leptin and insulin signaling in dopaminergic neurons: Relationship between energy balance and reward system. *Front Psychol* 2014;5:846.
3. Monteleone P, Piscitelli F, Scognamiglio P, Monteleone AM, Canestrelli B, Di Marzo V, et al. Hedonic eating is associated with increased peripheral levels of ghrelin and the endocannabinoid 2-arachidonoyl-glycerol in healthy humans: A pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E917-24
4. Crespo CS, Cachero AP, Jiménez LP, Barrios V, Ferreiro EA. Peptides and food intake. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:1-13.
5. Farooqi IS, O'Rahilly S. 20 Years of leptin: human disorders of leptin action. *J Endocrinol* 2014;223:T63-70.
6. Dulloo AG, Jacquet J, Miles-Chan JL, Schutz Y. Passive and active roles of fat-free mass in the control of energy intake and body composition regulation. *Eur J Clin Nutr* 2017;71:353-7.

7. Tups A, Benzler J, Sergi D, Ladyman SR, Williams LM. Central regulation of glucose homeostasis. *Compr Physiol* 2017;7:741-64.
8. Belgardt BF, Brüning JC. CNS leptin and insulin action in the control of energy homeostasis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1212:97-113.
9. Date Y, Kangawa K. Ghrelin as a starvation signal. *Obes Res Clin Pract* 2012;6:e263-46.
10. Cooling J, Barth J, Blundell J. The high-fat phenotype: Is leptin involved in the adaptive response to a high fat (high energy) diet? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:1132-5.
11. Mars M, De Graaf C, De Groot LCPGM, Kok FJ. Decreases in fasting leptin and insulin concentrations after acute energy restriction and subsequent compensation in food intake. *Am J Clin Nutr* 2005;81:570-7.
12. Somogyi V, Gyorffy A, Scalise TJ, Kiss DS, Goszleth G, Bartha T, et al. Endocrine factors in the hypothalamic regulation of food intake in females: A review of the physiological roles and interactions of ghrelin, leptin, thyroid hormones, oestrogen and insulin. *Nutr Res Rev* 2011;24:132-54.
13. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Blüher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1730-6.
14. Karhunen LJ, Lappalainen RI, Haffner SM, Valve RH, Tuorila H, Miettinen H, et al. Serum leptin, food intake and preferences for sugar and fat in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:819-21.
15. Larsson H, Elmståhl S, Berglund G, Ahrén B. Evidence for leptin regulation of food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4382-5.
16. Larsson H, Elmst hl S, Berglund G, Ahrén B. Habitual dietary intake versus glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in postmenopausal women. *J Intern Med* 1999;245:581-91.
17. Kong A, Neuhouser ML, Xiao L, Ulrich CM, McTiernan A, Foster-Schubert KE. Higher habitual intake of dietary fat and carbohydrates are associated with lower leptin and higher ghrelin concentrations in overweight and obese postmenopausal women with elevated insulin levels. *Nutr Res* 2009;29:768-76.
18. Blom WAM, Mars M, Hendriks HFJ, De Groot LCPGM, Stafleu A, Kok FJ, et al. Fasting ghrelin does not predict food intake after short-term energy restriction. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:838-46.
19. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3909-13.
20. Niskanen L, Haffner S, Karhunen LJ, Turpeinen AK, Miettinen H, Uusitupa MIJ. Serum leptin in relation to resting energy expenditure and fuel metabolism in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;24:309-14.
21. Keim NL, Stern JS, Havel PJ. Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women. *Am J Clin Nutr* 1998;68:794-801.
22. Chaput JP, Després JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Québec family study. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:253-61.
23. Reutrakul S, Van Cauter E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: Implications for risk and severity of diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1311:151-73.
24. Martins C, Morgan L, Truby H. A review of the effects of exercise on appetite regulation: An obesity perspective. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1337-47.
25. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim S-Y, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301:E567-84.
26. Heinonen M V., Purhonen AK, Mäkelä KA, Herzig KH. Functions of orexins in peripheral tissues. *Acta Physiol (Oxf)* 2008;192:471-85.
27. Rincón Jarero JP. Ghrelina, un péptido modulador del metabolismo energético. *Rev Endocrinol Nutr* 2007;15:138-48.
28. Chieffi S, Monda V, Villano I, Filippi N, Nuccio F, Monda M, et al. Orexin system: The key for a healthy life. *Front Physiol* 2017;8:357
29. Polito R, Nigro E, Messina A, Monaco ML, Monda V, Scudiero O, et al. Adiponectin and orexin-A as a potential immunity link between Adipose tissue and central nervous system. *Front Physiol* 2018;9:982.
30. Lozoff B, Andraca I De, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and Developmental Effects of Preventing Iron-Deficiency Anemia in Healthy Full-Term Infants. *Pediatrics* 2003;112:846-54.
31. Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr* 1998;68:683-90.
32. Burrows R, Correa-Burrows P, Reyes M, Blanco E, Albala C, Gahagan S. High cardiometabolic risk in healthy Chilean adolescents: Associations with anthropometric,

- biological and lifestyle factors. *Public Health Nutr* 2014;19:486-93.
33. Peltz G, Aguirre MT, Sanderson M, Fadden MK. The role of fat mass index in determining obesity. *Am J Hum Biol* 2010;22:639-47.
 34. Reyes M, Hoyos V, Martinez SM, Lozoff B, Castillo M, Burrows R, et al. Satiety responsiveness and eating behavior among Chilean adolescents and the role of breastfeeding. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:552-7.
 35. Buss J, Havel PJ, Epel E, Lin J, Blackburn E, Daubenmier J. Associations of ghrelin with eating behaviors, stress, metabolic factors, and telomere length among overweight and obese women: Preliminary evidence of attenuated ghrelin effects in obesity? *Appetite* 2014;76:84-94.
 36. Chowdhury EA, Richardson JD, Holman GD, Tsintzas K, Thompson D, Betts JA. The causal role of breakfast in energy balance and health: A randomized controlled trial in obese adults. *Am J Clin Nutr* 2016;103:747-56.
 37. Turner KM, Keogh JB, Clifton PM. Acute effect of red meat and dairy on glucose and insulin: A randomized crossover study. *Am J Clin Nutr* 2016;103:71-6.
 38. He J, Votruba S, Venti C, Krakoff J. Higher incremental insulin area under the curve during oral glucose tolerance test predicts less food intake and weight gain. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:1495-501.
 39. Mars M, De Graaf C, De Groot CPGM, Van Rossum CTM, Kok FJ. Fasting leptin and appetite responses induced by a 4-day 65%-energy-restricted diet. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:122-8.
 40. Monda V, Sperandeo R, Maldonato NM, Moretto E, Dell'Orco S, Gigante E, et al. Oressinergic system: Network between sympathetic system and exercise. In: Eposito A, Faundez-Zanuy M, Morabito FC, Pasero E, editors. *Quantifying and Processing Biomedical and Behavioral Signals*. Basel: Springer International Publishing. 2019:97-107.
 41. Van Holst RJ, Van Der Crujisen L, Van Mierlo P, Jan Lammers G, Cools R, Overeem S, et al. Aberrant food choices after satiation in human orexin-deficient narcolepsy type 1. *Sleep*. 2016;39(11):1951-9.
 42. Miller GD, Frost R, Olive J. Relation of plasma leptin concentrations to sex, body fat, dietary intake, and peak oxygen uptake in young adult women and men. *Nutrition* 2001;17:105-11.
 43. Jacquier M, Soula HA, Crauste F. A mathematical model of leptin resistance. *Math Biosci* 2015;267:10-23.
 44. Thon M, Hosoi T, Ozawa K. Possible integrative actions of leptin and insulin signaling in the hypothalamus targeting energy homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;20:138.

¹Departamento de Urología,
Pontificia Universidad Católica de
Chile. Santiago, Chile.

²Servicio de Urología, Hospital
Sótero del Río. Santiago, Chile.

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

Recibido el 12 de enero de 2021,
aceptado el 8 de octubre de
2021.

Correspondencia a:
Ignacio F. San Francisco.
Departamento de Urología.
Pontificia Universidad Católica
de Chile.
Diagonal Paraguay 362, Santiago,
Chile.
Código postal: 8330077.
isanfrancisco@med.puc.cl

Tabaquismo y tumores mayores de 2 centímetros son predictores de mortalidad en pacientes sometidos a nefro-ureterectomías por carcinoma de urotelio alto

PABLO A. ROJAS^{1,2}, JUAN CRISTÓBAL BRAVO¹, HÉCTOR GALLEGOS¹,
ÁLVARO ZÚÑIGA¹, IGNACIO SAN FRANCISCO¹

Prognostic factors in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma undergoing nephro-ureterectomy

Background: Upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC) represents 5-10% of urothelial carcinomas. It is managed with nephroureterectomy (NUR); however, kidney-sparing techniques are growingly used. **Aim:** To report the results of a 20-year series of NUR conducted in an academic center. **Patients and Methods:** Review of clinical and pathological characteristics of patients undergoing NUR between 1999 and 2020. Patients were followed for 63 months. Global survival curves (OS) and mortality predictors were established through Cox regression. **Results:** We included 90 patients with a median age of 68 years undergoing NUR, of whom 68 (75%) had a pelvic tumor and 22 (25%) had a proximal ureteral tumor. A laparoscopic NUR was performed in 60 patients (66%). Thirty-three patients (37%) had tumors confined to the urothelium (pTa), penetrating the lamina propria (pT1) or carcinoma in situ (CIS), 10 patients (11%) had a tumor spreading to the muscle layer (pT2) and 47 (52%) had a tumor spreading to nearby organs (pT3 / T4). Average tumor size was 3.69 cm, nodal disease (pN) was present 12 patients (13%). Twelve patients (13%) received adjuvant chemotherapy. A higher mortality was observed among smokers (Hazard ratio (HR) 8.79, 95% confidence intervals (CI) 1.5-49.0, $p = 0.01$), patients with tumors classified as $pT \geq 2$ (HR 1.09, 95% CI 0.01-1.0, $p = 0.04$) and those with tumors larger than 2 cm (HR 14.79, CI 95% 1.5-272, $p = 0.01$). **Conclusions:** Smoking patients, those with invasive tumors (T2-T4) and greater than 2 cm have higher mortality. Therefore, they should not be candidates for conservative management.

(Rev Med Chile 2022; 150: 172-177)

Key words: Carcinoma; Nephroureterectomy; Urothelium.

Los tumores de urotelio alto (UTUC), que incluyen lesiones desde los cálices renales hasta el uréter distal, comprenden 5-10% de los tumores de urotelio¹. Pese a ser una entidad rara, pareciera que ha aumentado su diagnóstico²,

y aunque se describe que 60% se pesquisa en etapas avanzadas³, actualmente ha aumentado el diagnóstico en etapas no-músculo invasoras, llegando hasta 56% entre 2005 y 2011⁴, lo que hace plantear alternativas de tratamiento más conservadoras.

El gold estándar de manejo de los UTUC de pelvis y uréter proximal corresponde a la nefro-ureterectomía (NUR) y extracción en bloque con resección de uréter distal⁴, que puede realizarse abierta o mínimamente invasiva. La NUR alcanza una sobrevida libre de recurrencia a 5 años de 75-84%^{5,6} y una sobrevida cáncer específica a 5 años de 78%⁵. Raman et al.⁵ describieron factores pronósticos de mortalidad en una serie de NUR, destacando el estadio T patológico (HR 25,58, IC95% 9,854-66,445, $p < 0,001$) y el grado histológico (HR 1,697, IC95% 1,100-2,617, $p = 0,017$). La localización (uréter proximal o pelvis) y los ganglios positivos no afectarían la mortalidad a largo plazo⁷.

Por su parte, la terapia preservadora renal (KSS) ha sido clásicamente una alternativa de manejo en pacientes monorrenos, con tumores bilaterales, enfermedad renal crónica o con múltiples comorbilidades⁷. Sin embargo, como mencionábamos previamente, la mayor frecuencia y diagnóstico en etapas tempranas, abriría la posibilidad de ofrecer KSS a más pacientes, sin afectar su pronóstico oncológico⁸.

Nuestro objetivo es presentar una serie de 20 años de NUR realizadas en nuestro centro y establecer si existen factores predictores de mortalidad, que pudieran definir qué pacientes son candidatos adecuados a NSS.

Material y Métodos

Pacientes

Se incluyeron pacientes con UTUC (por tumores de pelvis o uréter proximal) sometidos a NUR en un centro académico entre los años 1999 y 2020. Se incluyeron cirugías abiertas y laparoscópicas, con y sin linfadenectomía asociada. Estudio aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, red de salud UC-Christus.

VARIABLES EN ESTUDIO

Se describen variables clínicas, como edad, tabaquismo, hemoglobina, índices de neutrófilos/linfocitos (INL) y plaquetas/linfocitos (IPL), albúmina, creatinemia, filtración glomerular (VFG), uso de quimioterapia adyuvante, entre otros. Además, se describen variables anatómo-patológicas de la pieza operatoria como el estadio pTNM, grado histológico y el tamaño tumoral.

Análisis estadístico

Análisis descriptivo de variables clínico-patológicas. Sobrevida global (SG) mediante curvas Kaplan-Meier y *test log-rank*. Análisis multivariado para establecer predictores de mortalidad mediante curvas de Cox. Se consideraron significativos valores $p < 0,05$. Se utilizó el software SPSS v22.0.

Resultados

Se incluyeron 90 pacientes sometidos a NUR en el período descrito, de los cuales 68/90 pacientes (75%) tuvieron tumor de pelvis y 22/90 (25%) tumor de uréter proximal. La edad media de la cohorte fue de 68 años. El 44% de los pacientes tenía antecedente de tabaquismo (Tabla 1). Solo 1/90 paciente (1%) recibió neoadyuvancia con gemcitabina-cisplatino.

Respecto a la técnica quirúrgica (Tabla 1), en 60/90 pacientes (66%) se realizó NUR laparoscópica. La resección del uréter distal se realizó de manera extravesical en 54/90 pacientes (60%) y en 36/90 (40%) de manera intravesical. No se realizó manejo con desinserción endoscópica.

La Tabla 2 describe las variables anatómo-patológicas de la biopsia definitiva. La biopsia confirmó tumor en la totalidad de los pacientes, de los cuales 93% (82/90 pacientes) presentó tumores de células transicionales, mientras que solo 5/90 pacientes (5%) presentaron diferenciación espinocelular y 2/90 (2%) diferenciación sarcomatoide. Siete pacientes (7/90, 7%) presentaron pTa, 4/90 pacientes (4%) presentaron Cis y 22/90 (24%) pacientes presentaron pT1. Por su parte, respecto a tumores invasores, 10/90 pacientes (11%) presentaron pT2, mientras que más del 50% de los pacientes (47/90) presentó pT3-T4. Treinta y cuatro pacientes (37%) presentaron tumores de alto grado y 8/90 pacientes (9%) tenían tumor de bajo grado. Se desconoce el grado en 48/90 pacientes (54%). Doce pacientes (12/90, 13%) presentaron ganglios positivos en la biopsia.

Doce pacientes (12/90, 13%) recibieron quimioterapia adyuvante con gemcitabina-carboplatino (5/12) o gemcitabina-cisplatino (7/12).

El seguimiento promedio de la cohorte fue de 63 meses. Los pacientes tabáquicos tienen

Tabla 1. Variables clínicas de los pacientes sometidos a NUR y detalle de las cirugías

Variables clínicas	
Media Edad (años, SD)	68 (15,7)
Antecedente tabaquismo (%)	40 (44)
Media VFG (mL/min/1,73 m ² , SD)	62 (25,12)
Laparoscópica (n, %)	60 (66)
Resección uréter distal extravesical (n, %)	54 (60)
Neoadyuvancia (n, %)	1 (1)
Adyuvancia (n, %)	12 (13)

VFG: velocidad filtración glomerular.

Tabla 2. Variables anatómo-patológicas de la biopsia definitiva

Variables anatómo-patológicas	
Diferenciación espino-celular (n, %)	5 (5)
Diferenciación sarcomatoide (n, %)	2 (2)
pTa/ CIS/ T1 (n, %)	33 (37)
pT2 (n, %)	10 (11)
pT3/T4(n, %)	47 (52)
Media tamaño (cm, SD)	3,69 (2,73)
pN+ (n, %)	12 (13)

pTNM: de acuerdo a la *American Joint Committee on Cancer (AJC)*²⁰.

menor SG que los pacientes no tabáquicos (150 vs 50 meses respectivamente, $p = 0,01$, Figura 1). Del mismo modo, los pacientes con tumores localizados (pTa/CIS/pT1) tienen mayor SG que los con tumores avanzados (pT2-4) (180 vs 50 meses respectivamente, $p < 0,05$, Figura 2). Por su parte, los pacientes con tumores menores de 2 cm no tendrían diferencia significativa en SG

al compararlos con los pacientes con tumores ≥ 2 cm ($p = 0,09$, Figura 3).

De acuerdo a la regresión de Cox (Tabla 3), los pacientes con tabaquismo (HR 8,79, IC95% 1,5-49,0, $p = 0,01$), $pT \geq 2$ (HR 1,09, IC95% 0,01-1,0, $p = 0,04$) y con tumores mayores de 2 cm (HR 14,79, IC95% 1,5-272, $p = 0,01$) tienen mayor mortalidad.

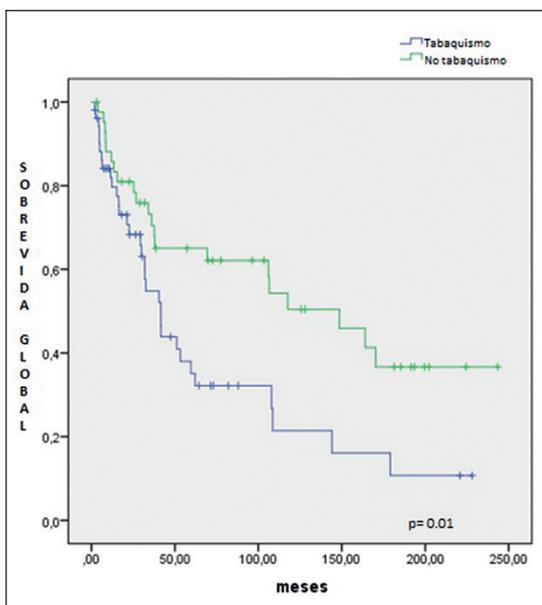


Figura 1. Curvas sobrevida para pacientes tabáquicos y no tabáquicos.

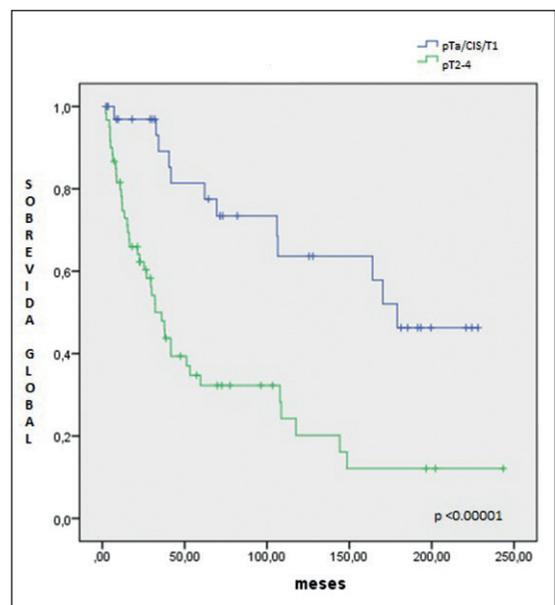


Figura 2. Curvas sobrevida para pacientes con tumores localizados (pTa/CIS/T1) o avanzados (pT2-4).

Tabla 3. Regresión de Cox para establecer predictores de mortalidad

	HR	IC 95%	Valor P
Edad	1,01	0,92-1,10	0,81
Tabaquismo no			
Tabaquismo sí	8,79	1,50-49,0	0,01
Hemoglobina preoperatoria	0,99	0,96-1,02	0,57
Índice neutrófilos/linfocitos	1,17	0,67-2,02	0,57
Índice plaquetas/linfocitos	1,00	0,98-1,02	0,62
Albúmina	1,06	0,22-4,98	0,94
Creatinemia	1,33	0,01-75,2	0,98
Velocidad filtración glomerular	0,95	0,82-1,10	0,52
pTa/CIS/pT1			
pT2-pT4	1,09	0,01-1,00	0,04
pN-			
pN+	0,28	0,03-2,08	0,21
Tumor < 2 cm			
Tumor ≥ 2 cm	14,8	1,50-2,72	0,01
Sin quimioterapia adyuvancia			
Con quimioterapia adyuvante	0,31	0,04-2,13	0,23

pTNM: de acuerdo a la *American Joint Committee on Cancer (AJC)*²⁰.

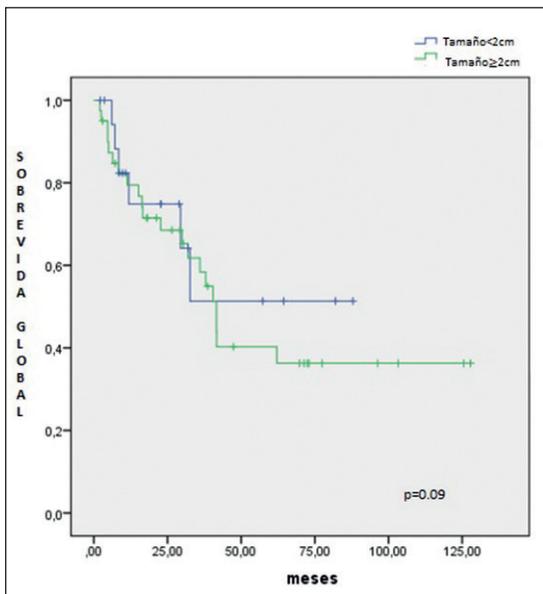


Figura 3. Curvas sobrevida para pacientes con tumores menores o mayores/iguales de 2 cm.

Discusión

Presentamos los resultados de una serie de 20 años de nefroureterectomías por UTUC en nuestro centro. De acuerdo a nuestros resultados, destaca que más de 60% de las cirugías se realizaron laparoscópicas con resección del uréter distal de manera extravesical. Actualmente, gracias a los beneficios de la cirugía mínimamente invasiva, la NUR ha dado un giro a la laparoscopia, siempre que las características del tumor y el paciente lo permitan. Desde su introducción en los 90's, la NUR laparoscópica ha demostrado menor pérdida sanguínea, menos dolor, estadías más cortas y menor tiempo de recuperación que la cirugía abierta⁴. Respecto a la resección de uréter distal, aún no existe consenso sobre la técnica más adecuada, ya que se describen técnicas extravesical, intravesical con vejiga abierta o endoscópicas. Sin embargo, una reciente revisión sistemática de Lai et al.⁹ con más de 4 mil pacientes, muestra que la técnica intravesical abierta tiene menor recurrencia vesical que las otras técnicas mencionadas (HR = 1,45, $p < 0,01$), pero no hay diferencia en sobrevida cáncer específica ni sobrevida global entre ellas.

Otro de los aspectos que destaca es la baja utilización de quimioterapia, tanto neoadyuvante (solo 1% de la serie) como adyuvante (13%), probablemente relacionado con la antigüedad de la cohorte. Actualmente no existen estudios randomizados que confirmen la utilidad de la neoadyuvancia, sin embargo, varias revisiones sistemáticas de estudios retrospectivos, demuestran respuestas patológicas entre 11-43%¹⁰, con un beneficio de 56% en sobrevida global^{8,10}, comparado con quienes no recibieron neoadyuvancia. Por su parte, respecto a la adyuvancia, el reciente estudio POUT¹¹ mostró que en pacientes sometidos a NUR con pT2-4 o pN+, no metastáticos, la quimioterapia con gemcitabina-cisplatino/carboplatino dentro de los primeros 90 días post operatorios, mejoraba la sobrevida libre de recurrencia (HR 0,45, IC95% 0,30-0,68; $p = 0,0001$) comparado con pacientes que no recibieron terapia adyuvante. De acuerdo a nuestros resultados, solo 13% de los pacientes presentaron pN+, los que fueron sometidos a adyuvancia, logrando, probablemente, los mayores beneficios en sobrevida, sin embargo, en el análisis multivariado, la adyuvancia no mostró disminuir la mortalidad (Tabla 3).

Del mismo modo, en nuestra serie no se des-

cribe el uso de quimioterapia intravesical post operatoria, ya que no se cuenta con registro de la información. Actualmente, existe una revisión Cochrane¹² que concluye que una aplicación de quimioterapia intravesical (mitomicina o epirubicina) luego de la NUR, reduce la recurrencia vesical (que puede llegar hasta 70%) comparado con no instilar (HR 0,51, IC95% 0,32-0,82, $p = 0,36$), con mínimos riesgos, por lo que debería ser una terapia de rutina luego de la cirugía.

Respecto a los predictores de mortalidad, se han descrito que ciertos marcadores sanguíneos como INL (HR 1,66, IC95% 0,34-2,06), IPL (HR 1,68, IC95% 1,30-2,17), y la VFG (HR 1,52, IC95% 1,19-1,94), entre otros¹³, se relacionan con sobrevida cáncer específica. En nuestra serie (Tabla 3), ninguno de los biomarcadores descritos en la literatura sería útil para predecir mortalidad por UTUC. Por su parte, en nuestros resultados destaca que la historia de tabaquismo es un predictor potente de mortalidad, con un HR 8,79 (IC95% 1,5 - 49,0, $p = 0,01$). Previamente, se ha descrito que la historia de tabaquismo aumenta hasta 7 veces el riesgo de tumores de urotelio, principalmente explicado por el efecto tóxico de las aminas aromáticas inhaladas¹⁴. Además, el tabaquismo se ha asociado con mayor recurrencia vesical luego de NUR (HR, 1,38; IC95%, 1,11-1,71; $p = 0,003$), sin embargo, de acuerdo a nuestro conocimiento, no se había asociado con mayor mortalidad, global ni cáncer-específica¹⁵.

Actualmente se ha intentado precisar los pacientes candidatos a KSS, de tal manera que pueda ofrecerse terapia preservadora a un mayor número de pacientes y no solo en las indicaciones clásicas⁷, ya que hasta 80% de los pacientes sometidos a NUR son finalmente de bajo grado y bajo pTNM¹⁶, que en nuestra serie solo alcanza 36% (Tabla 2). Así, se ha definido UTUC de bajo riesgo (y por tanto candidatos a KSS) a pacientes que cumplan todas las siguientes características: tumores únicos, menores de 2 cm, de bajo grado y que no sean invasores por tomografía computada¹⁷. Esta indicación concuerda con nuestros resultados: pacientes con tumores invasores (HR 1,09, IC95% 0,01-1,0, $p = 0,04$) y mayores de 2 cm (HR 14,79, IC95% 1,5-272, $p = 0,01$) tienen mayor mortalidad por lo que no serían buenos candidatos a KSS. Actualmente la alternativa de KSS es la ureteroscopia con resección del tumor, que ha demostrado una sobrevida cáncer específica de 92% a 5 años y

sobrevida libre de recurrencia de 30%, pero con preservación renal sobre 70%¹⁸, en pacientes que cumplan los requisitos previamente descritos. De manera adyuvante a la resección endoscópica, se ha descrito la utilización de instilaciones de BCG en la pelvis renal con recurrencias entre 40-60%, por lo que su utilidad aún se encuentra en discusión¹⁹. Por su parte, recientemente se ha publicado el estudio OLYMPUS¹⁶ en que se describe el uso de mitomicina en gel instilado en la pelvis renal, en pacientes con tumores de bajo grado menores de 15 mm, sin necesidad de resección, con respuesta completa en 59% de los pacientes, pero con tasas de estenosis ureteral sobre 40%.

A modo de conclusión, de acuerdo a nuestros resultados, los pacientes con historia de tabaquismo, con tumores invasores y mayores de 2 cm tienen mayor mortalidad, por lo que no deberían ser candidatos a manejo conservador, resultados que concuerdan con las recomendaciones de manejo actual.

Referencias

1. Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, and Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69: 7-34.
2. David KA, Mallin K, Milowsky MI, Ritchey J, Carroll PR, Nanus DM. Surveillance of urothelial carcinoma: stage and grade migration, 1993-2005 and survival trends, 1993-2000. *Cancer* 2009; 115: 1435-47.
3. Petros FG, Li R, Matin SF. Endoscopic Approaches to Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2018; 45: 267-86.
4. Braun AE, Srivastava A, Maffucci F, Kutikov A. Controversies in management of the bladder cuff at nephroureterectomy. *Transl Androl Urol* 2020; 9:1868-80.
5. Raman JD, Ng CK, Scherr DS, Margulis V, Lotan Y, Bensalah K. et al. Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy. *Eur Urol.* 2010; 57: 1072-9.
6. Matsumoto R, Abe T, Takada N, Minami K, Harabayashi T, Nagamori S, et al. Oncologic outcomes of laparoscopic radical nephroureterectomy in conjunction with template-based lymph node dissection: An extended follow-up study. *Urol Oncol.* 2020; S1078-1439(20)30217-9. In press.
7. Rouprêt, M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M et al. European association of urology

- guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. *Eur urol.* 2018; 73: 111-22.
8. Leow JJ, Liu Z, Tan TW, Lee YM, Yeo EK, Chong YL. Optimal Management of Upper Tract Urothelial Carcinoma: Current Perspectives. *Onco Targets Ther.* 2020; 13: 1-15.
 9. Lai S, Guo R, Seery S, Wu P, Liu J, Zhang Y, et al. Assessing the impact of different distal ureter management techniques during radical nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma on oncological outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2020; 75: 165-73.
 10. Leow JJ, Chong YL, Chang SL, Valderrama BP, Powles T, Bellmunt J. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A 2020 Systematic Review and Meta-analysis, and Future Perspectives on Systemic Therapy. *Eur Urol.* 2020; S0302-2838(20)30532-7. In press.
 11. Birtle A, Johnson M, Chester J, Jones R, Dolling D, Bryan RT, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 1268-77.
 12. Hwang EC, Sathianathen NJ, Jung JH, Kim MH, Dahm P, Risk MC. Single-dose intravesical chemotherapy after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 5: CD013160.
 13. Mori K, Janisch F, Mostafaei H, Lysenko I, Kimura S, Egawa S, et al. Prognostic value of preoperative blood-based biomarkers in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol.* 2020; 38: 315-33.
 14. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol.* 2017; 24: 730-4.
 15. Kim HS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Association between demographic factors and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8: 7464-76.
 16. Kleinmann N, Matin SF, Pierorazio PM, Gore JL, Shabsigh A, Hu B, et al. Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS): a prospective single-arm phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 776-85.
 17. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *Eur Urol.* 2020; S0302-2838(20)30427-9. In press.
 18. Scotland KB, Hubbard L, Cason D, Banks J, Leong JY, Healy K, et al. Long term outcomes of ureteroscopic management of upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol.* 2020; 38: 850.e17-850.e26.
 19. Foerster B, D'Andrea D, Abufaraj M, Broenimann S, Karakiewicz PI, Rouprêt M, et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol.* 2019; 37: 430-6.
 20. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind CH. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Oxford: John Wiley & Sons 2017.

Sobrevida a largo plazo de pacientes con infarto agudo del miocardio en presencia de oclusiones crónicas totales en vaso no culpable

JORGE GAJARDO¹, LUIS PÉREZ¹, GUILLERMO IBIETA¹,
EDUARDO LECANNELIER¹, REINALDO VENEGAS¹,
PAMELA GARCÉS^a, ALEXIS GONZÁLEZ¹, ALDO VERA^{2,b},
ISABEL ROBLES¹, VIRGINIA SEGALL¹

¹Laboratorio de Hemodinamia, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción y Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

²Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^aResidente de la especialidad Cardiología, Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^bEstadístico.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 1 de junio de 2021, aceptado el 12 de octubre de 2021.

Correspondencia a:
Dra. Pamela Garcés Henríquez
Servicio de Cardiología Hospital Guillermo Grant Benavente. San Martín 1436. Concepción, Chile.
carlotiwinky@hotmail.com

Prognostic value of the presence of a chronic total occlusion in patients with acute myocardial infarction

Background: The presence of a chronic total occlusion (CTO) in a non-infarct-related artery in patients with acute myocardial infarction (AMI), may be a sign of bad prognosis. **Aim:** To estimate the long-term survival of patients with AMI who were studied with coronarography during 2013- 2014 who had one or more CTO in a non- infarct-related artery. **Material and Methods:** Review of coronary angiograms performed between 2013 and 2014 to patients with an AMI. Patients were grouped as having or not a CTO in a non- infarct-related artery. Their medical records were reviewed, and mortality was determined requesting their death certificates. **Results:** Of 993 patients with AMI undergoing coronarography, 233 (23.5%) had at least one CTO. Patients with CTO were older (66 and 62 years respectively). They also had a higher prevalence of hypertension, diabetes mellitus (DM), kidney failure and moderate to severe systolic ventricular dysfunction. The independent predictors of mortality were CTO, age, DM and kidney failure. Survival at an average follow-up period of 57 months was significantly higher in patients without CTO (89.5 and 80.3% respectively, $p < 0.01$). **Conclusions:** The presence of CTO in patients with acute myocardial infarction is associated with a higher frequency of cardiovascular risk factors and lower long-term survival.

(Rev Med Chile 2022; 150: 178-182)

Key words: Coronary Occlusion; Myocardial Infarction; Survival.

Las oclusiones crónicas totales (OCT) representan un desafío en nuestra práctica clínica debido a sus implicancias pronósticas y la complejidad técnica en su abordaje percutáneo. La prevalencia de las OCT en los pacientes con infarto agudo del miocardio con y sin elevación del segmento ST (SDST) varía desde 15 al 52% según las distintas series^{1,2}.

Se ha demostrado que la presencia de OCT como vaso no culpable en el infarto agudo al miocardio (IAM) es un predictor independiente de deterioro de marcadores de reperfusión miocárdica, mayor mortalidad alejada³⁻⁵ y disfunción ventricular post angioplastia⁴. En los pacientes con IAM sin SDST y enfermedad multivascular, la presencia de OCT se ha asociado a mayor mortalidad

a los 12 meses de seguimiento⁶. Sin embargo, lo antes descrito, en nuestro medio no existen datos nacionales sobre la prevalencia de la OCT en este contexto de pacientes y su impacto en la sobrevida.

El objetivo primario de este estudio es describir la sobrevida promedio a largo plazo (4 años) en los pacientes que presentaron OCT durante un infarto agudo del miocardio (IAM) con o sin elevación del ST y que se manejan de manera invasiva precoz (angioplastia primaria en paciente con IAM con SDST y angioplastia diferida precoz en IAM sin SDST) en el Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción (HGGB). El objetivo secundario es determinar la prevalencia del grupo y describir sus características demográficas y clínicas.

Materiales y Método

Estudio descriptivo, retrospectivo en base al análisis de los registros del servicio de Hemodinamia del HGGB. Se incluyeron todos los pacientes con IAM con o sin SDST en los cuales se realizó coronariografía desde enero de 2013 a diciembre de 2014 siendo un total de 1.224 pacientes.

Se realizó una revisión sistemática de todas las hojas de registro de procedimiento del laboratorio de Hemodinamia de manera anual, se complementó con la ficha clínica (electrónica y en papel) y seguimiento telefónico. Se solicitó los certificados del registro civil para obtener la sobrevida a largo plazo.

Se excluyó a los pacientes con registros clínicos incompletos y aquellos pacientes con angioplastia frustra, para no alterar el resultado de factores pronósticos y sobrevida a largo plazo, obteniendo un total de 993 pacientes.

Los 993 pacientes fueron agrupados en dos categorías (con y sin OCT) y se comparó la edad, sexo, factores de riesgo, función sistólica ventricular izquierda, características angiográficas y la mortalidad alejada.

La coronariografía se efectuó según técnica estándar en su gran mayoría por vía radial. Se consideró como OCT a la presencia de una estenosis luminal de 100% con ausencia de flujo anterógrado en una arteria coronaria epicárdica mayor de 2,5 mm y diferente al vaso culpable.

El análisis exploratorio de los datos utilizó tablas de frecuencias, promedios y DS, con cálculo de frecuencias. Para comparar las variables cuan-

titativas se utilizó el test t Student para muestra independientes y para establecer asociaciones entre variables categóricas el test de Chi Cuadrado y la prueba exacta de Fisher. El nivel de significancia estadística consideró un valor $p \leq 0,05$.

Este procedimiento respetó las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2013) y fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética Científico del Servicio de Salud Concepción.

Resultados

De un total de 993 pacientes con IAM y estudio coronariográfico, 233 pacientes (23,5%) tenía al menos 1 OCT en un vaso no culpable. La edad promedio del grupo fue de $62,9 \pm 11$ años, de predominio sexo masculino (69%). Dentro de factores de riesgo cardiovascular se presentó HTA en 71% de los pacientes, diabetes mellitus en 35,5% y disfunción renal (MDRD < 60 ml/min) en 16,8%. El 54,9% presentó enfermedad multivaso. La fracción de eyección promedio del grupo fue de $50,9\% \pm 15$. La sobrevida global de la muestra en un período de seguimiento promedio de $56,6 \pm 7$ meses fue de 87,4%.

Las características demográficas y clínicas de ambos grupos se muestran en la Tabla 1. Los pacientes del grupo con OCT eran de mayor edad (66 ± 18 vs $61,9 \pm 12$, $p < 0,001$), de predominio sexo masculino (71,6% vs 68,1%) y presentaron mayor prevalencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus (DM) ($p 0,001$). La disfunción renal se presentó en 23,7% en el grupo con OCT vs 18,8% en grupo sin OCT ($p 0,07$). Con respecto a la fracción de eyección el grupo con OCT presentaba un promedio de 49,4% y el grupo sin OCT 51,5% ($p 0,16$), los pacientes con presencia de OCT presentaron mayor disfunción sistólica ventricular moderada a severa 26% vs 16,6% ($p < 0,01$) y mayor severidad de enfermedad coronaria (Lesión de 3 vasos coronarios 63,5% en grupo con OCT vs 17,4%).

Los predictores independientes de mortalidad fueron: la presencia de oclusión crónica total (OR = 1,58; IC95%, 1,01-2,5; $p 0,04$), la edad (OR = 1,06; IC95%, 1,03-1,08; $p < 0,001$), la DM (OR = 1,69; IC95%, 1,07-2,66; $p < 0,002$) y disfunción renal (OR = 2,12; IC95%, 1,32-3,42; $p < 0,002$) (Tabla 2).

Tabla 1. Frecuencia de variables y análisis bivariado en el grupo con y sin OCT

VARIABLES CLÍNICAS	CON OCT (n = 233)	SIN OCT (n = 760)	p
Edad (años)	66,41 ± 11,18	61,9 ± 12,00	p < 0,001
Sexo masculino	167 (71,6)	518 (68,1)	p < 0,001
Hipertensión arterial	189 (81,1)	525 (69,0)	p < 0,001
Diabetes mellitus	105 (45)	248 (32,6)	p < 0,001
Tabaquismo	59 (25,3)	224 (29,4)	p 0,21
Disfunción renal (MDRD < 60 ml/min)	51 (23,7)	116 (18,8)	p 0,07
Fracción de eyección (%)	49,4 ± 16,5	51,5 ± 15,23	p 0,16
Disfunción sistólica moderada a severa	26	16,6	p 0,01

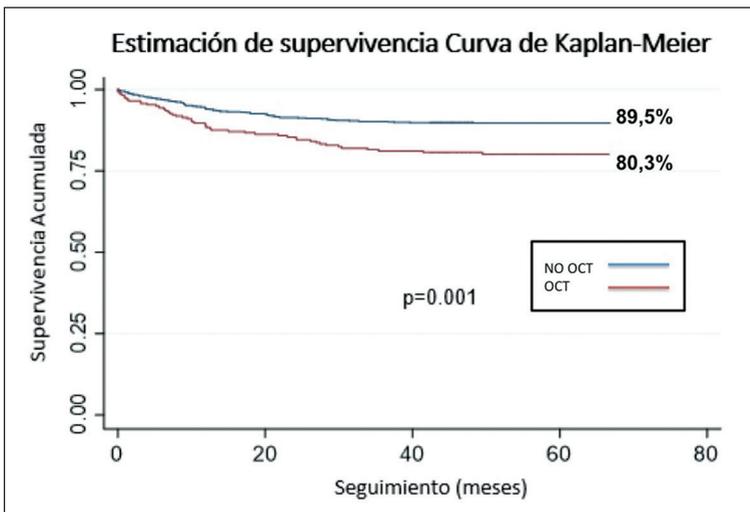
Tabla 2. Análisis multivariado de factores predictores de mortalidad

	Odds Ratio	IC 95%	p
Edad	1,067	(1,03-1,08)	< 0,001
Oclusión crónica total	1,58	(1,01-2,50)	0,04
Diabetes mellitus	1,69	(1,07-2,66)	0,002
Disfunción renal (MDRD < 60ml/min)	2,12	(1,32-3,42)	0,002

Con un promedio de $56,6 \pm 7$ meses de seguimiento la mortalidad global fue 12,6%. La supervivencia fue significativamente menor en el grupo con OCT 80,3% vs 89,5% en el grupo sin OCT ($p < 0,001$) (Figura 1).

Discusión

Este trabajo confirma una alta prevalencia de oclusión total crónica en el contexto de un IAM con o sin elevación del segmento ST y su presencia

**Figura 1.** Supervivencia en un promedio de seguimiento de $56,6 \pm 7$ meses en el grupo con y sin OCT.

se asoció a un peor pronóstico. Nuestros hallazgos son similares a lo reportado previamente en grandes series extranjera¹⁻³. En la serie de Claessen y cols.² que incluyó pacientes con IAM con supradesnivel del ST, 13% presentó una OCT y su presencia fue un predictor independiente de mortalidad a 30 días (HR 3,6; 95% [2,6-4,7]; $p < 0,01$). De igual forma, en el registro PL-ACS que sólo incluyó infartos sin elevación del ST y enfermedad multivaso se demostró que la OCT es indicador de mayor mortalidad a 30 días y 12 meses⁶.

Las razones para un peor pronóstico en este grupo de pacientes parecen ser multifactoriales. En primer lugar se trata de pacientes con mayor riesgo cardiovascular dado por la edad y la mayor prevalencia de hipertensión, diabetes mellitus y falla renal. En el registro SCAAR³, con 14.609 pacientes enrolados, los pacientes con OCT igualmente tenían un perfil clínico de mayor riesgo cardiovascular y enfermedad coronaria más severa. En segundo lugar, diversos estudios han demostrado que la reperusión tisular en IAM con angioplastia primaria es menor cuando existe una OCT en un vaso diferente al culpable. En el estudio HORIZONS-AMI, que incluyó más de 3.000 pacientes tratados con angioplastia primaria, se observó que aquellos con OCT tenían mayor frecuencia de ausencia de Blush y menor tasa de flujo TIMI 3 y de resolución completa del ST¹. La presencia de OCT se asoció de manera independiente a mayor mortalidad a 30 días y a 3 años en comparación con el grupo multivaso sin OCT (HR 2,88 y 1,98; $p < 0,009$ respectivamente)^{1,2,4}. Es probable, que la isquemia microvascular y la injuria de reperusión sea mayor debido a la ausencia de flujo colateral.

Sin duda, la reperusión subóptima y la presencia de una OCT pueden afectar la función ventricular residual y por ende la mortalidad. Cabe mencionar que pese a que los pacientes con OCT se han asociado a un mayor deterioro de fracción de eyección, en nuestro estudio el promedio de FE en ambos grupos se presentó en un rango similar, (OCT 49,4% vs 51,5% ($p 0,16$)), no logrando este valor significancia estadística. Sin embargo al evaluar la FE en el grupo con OCT se constató mayor disfunción sistólica moderada a severa 26% vs 16,6%.

Hoy en día, existe evidencia cada vez más contundente sobre el beneficio de revascularizar los vasos no culpables luego de abrir la arteria responsable del infarto⁷, pero en dichos estudios

no se hace mención al rol específico de una OCT. El estudio COMPLETE, recientemente publicado, demostró que la revascularización total resultó en una reducción de 26% en el riesgo de muerte o infarto a 3 años versus tratar sólo el vaso culpable (7,8% vs 10,5; HR0,74, $p = 0,004$)⁸.

La pregunta entonces es si la angioplastia de una OCT en el contexto de un infarto agudo al miocardio tiene o no un impacto clínico significativo. Con la evidencia actual no hay respuesta. El estudio EXPLORE, en el cual 304 pacientes con IAM con SDST y una OCT fueron randomizados a angioplastia versus terapia médica, no hubo diferencias en términos de fracción de eyección, volúmenes ventriculares ni en eventos clínicos⁹.

Cabe mencionar como principales limitaciones de este estudio su carácter descriptivo retrospectivo y de un sólo centro, y no incluir las tasas de éxito de la angioplastia como marcador pronóstico en el contexto del IAM.

En conclusión en base a lo antes expuesto, podemos afirmar que la presencia de una oclusión crónica total en un vaso diferente al culpable en el contexto de un infarto agudo del miocardio se asocia a un perfil de pacientes de mayor edad y riesgo cardiovascular, peores marcadores pronósticos, mayor severidad de enfermedad coronaria y menor sobrevida a largo plazo.

Referencias

1. Claessen BE, Dangas GD, Weisz G, Witzenbichler B, Guagliumi G, Möckel M et al. Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non- infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year results from the HORIZONS-AMI trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 768-75.
2. Claessen BE, Van der Schaaf RJ, Verouden NJ, Stegenga NK, Engstrom AE, Sjaun KD, et al. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2: 1128-34.
3. Råmunddal T, Høebers L, Henriques JPS, Dworeck C, Angerås O, et al. Chronic Total Occlusions in Sweden – A Report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *PLoS One.* 2014; 9(10): e112370.
4. Lexis CP, van der Horst I, Rahel BM, Lexis MA, Kampinga MA, Gu YL, et al. Impact of chronic total

- occlusions on markers of reperfusion, infarct size, and long-term mortality: a substudy from the TAPAS-trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77: 484-91.
5. Tajstra M, Gasior M, Gierlotka M, Pres D, Hawranek M, Trzeciak P, et al. Comparison of Five-Year Outcomes of Patients With and Without Chronic Total Occlusion of Noninfarct Coronary Artery After Primary Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2012; 109: 208.
 6. Gierlotka M, Tajstra M, Gąsior M, Hawranek M, Osadnik T, Wilczek K, et al. Impact of chronic total occlusion artery on 12-month mortality in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention (from the PL-ACS Registry). *Int J Cardiol*. 2013; 168 (1):250-4.
 7. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, Bhatt DL, Bavry AA. Complete or Culprit-Only Revascularization for Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017; 10: 315-24.
 8. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, et al. COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 381:1411-21.
 9. Henriques JP, Hoesbers LP, Råmunddal T, Laanmets P, Eriksen E, Bax M, et al; EXPLORE Trial Investigators. Percutaneous Intervention for Concurrent Chronic Total Occlusions in Patients With STEMI: The EXPLORE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (15): 1622-32.
 10. Bataille Y, Déry JP, Larose E, Déry U, Costerousse O, Rodés-Cabau J, et al. Prevalence, predictors and clinical impact of unique and multiple chronic total occlusion in non-infarct-related artery in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2012; 98: 1732-7.
 11. Ariza-Solé A, Teruel L, di Marco A, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Sánchez-Elvira G, et al. Valor pronóstico de la oclusión total crónica de una arteria no responsable en el infarto agudo de miocardio tratado con angioplastia primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67 (5): 359-66.
 12. Brilakis ES, Banerjee S, Karpaliotis D, Lombardi WL, Tsai TT, Shunk KA, et al. Procedural outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a report from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8 (2): 245-53.
 13. Suero JA, Marso SP, Jones PG, Laster SB, Huber KC, Giorgi LV, et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38 (2): 409-14.
 14. Claessen BE, van der Schaaf RJ, Verouden NJ, Stegenga NK, Engstrom AE, Sjaauw KD, et al. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2 (11): 1128-34.
 15. Tsai TT, Stanislawski MA, Shunk KA, Armstrong EJ, Grunwald GK, Schob AH, et al. Contemporary Incidence, Management, and Long-Term Outcomes of Percutaneous Coronary Interventions for Chronic Coronary Artery Total Occlusions: Insights From the VA CART Program. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10 (9): 866-75.
 16. Grantham JA, Marso SP, Spertus J, House J, Holmes DR Jr, Rutherford BD. Chronic total occlusion angioplasty in the United States. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2 (6): 479-86.
 17. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Oshero AB, Yalonetsky S, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 13;59(11):991-7.
 18. Grantham JA, Marso SP, Spertus J, House J, Holmes DR Jr, Rutherford BD. Chronic total occlusion angioplasty in the United States. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 479-86.
 19. Jeroudi OM, Alomar ME, Michael TT, El Sabbagh A, Patel VG, et al. Prevalence and management of coronary chronic total occlusions in a tertiary Veterans Affairs hospital. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84: 637-43.
 20. Tomasello SD, Boukhris M, Giubilato S, Marzà F, Garbo R, Contegiacomo G, et al. Management strategies in patients affected by chronic total occlusions: results from the Italian Registry of Chronic Total Occlusions. *Eur Heart J* 2015; 36: 3189-98.
 21. Jang WJ, Yang JH, Choi SH, Song YB, Hahn JY, Choi JH, et al. Long-term survival benefit of revascularization compared with medical therapy in patients with coronary chronic total occlusion and well-developed collateral circulation. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015; 8: 271-9.

Abordaje del implante valvular aórtico transcater durante la pandemia por COVID-19 con alta prevoz: reporte de una serie de casos

NICOLÁS VEAS^{1,4}, JOSÉ LUIS WINTER^{1,3}, MARTÍN VALDEBENITO^{1,2}, FLORENCIA HONORATO⁵, RODRIGO MUÑOZ^{1,3}, DANTE LINDEFJELD^{1,2}, MANUEL MÉNDEZ⁴

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) with conscious sedation and early discharge. Report of seven cases

COVID-19 pandemic generated multiple challenges for the health system. Cardiovascular disease is associated with a worse prognosis of infections. Moreover, most hospital resources and operative rooms were destined to patients with COVID-19 infection, deferring the treatment of most valvular patients requiring surgery. We report seven patients with symptomatic severe aortic stenosis who underwent transcatheter aortic valve implantation (TAVI) with conscious sedation and early discharge. No patient required intensive care unit admission or mechanical ventilation. After a 90-day follow-up, there were no complications or unplanned readmissions.

(Rev Med Chile 2022; 150: 183-189)

Key words: Aortic Valve Disease; Covid-19; Transcatheter Aortic Valve Replacement.

La pandemia por COVID-19 representa un desafío sin precedentes a los servicios de salud en el mundo entero. Las repercusiones cardiovasculares de esta enfermedad son múltiples¹ y aquellos pacientes con patología cardiovascular pre-existente tienen un pronóstico significativamente peor que aquellos sin ella². Con los objetivos de reducir el riesgo de expandir la infección; el de proteger pacientes y equipos de salud y preservar el acceso a tratamiento de emergencias, el American College of Cardiology y la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/SCAI) establecieron una guía especial para el manejo de pacientes cardiológicos durante esta pandemia³. Todos los hospitales fueron aconsejados de diferir los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, por ende, muchas de las cirugías

cardíacas electivas fueron suspendidas. Las rutas de acceso fueron modificadas para asegurar que los pacientes de mayor riesgo pudieran acceder a un tratamiento cardiovascular de urgencia si lo requiriesen.

El 3 de marzo de 2020 Chile confirmó su primer caso de COVID-19. De acuerdo a estadísticas del ministerio de salud⁴, en los meses siguientes vimos un incremento exponencial en casos llegando a tener a principios de octubre un total de 477.769 casos confirmados acumulados y 13.220 muertes. Durante este tiempo, cuarentenas dinámicas y totales fueron llevadas en el país, lo que llevó a cerrar pabellones de cirugía para procedimientos electivos, incluso cirugías cardíacas. Debido a una alta transmisión comunitaria de COVID-19, el objetivo principal fue minimizar el

¹Unidad de Cardiología Intervencional. Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile.

²Departamento de enfermedades cardiovasculares de Clínica Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

³Departamento de Cardiología Clínica Alemana. Santiago, Chile.

⁴Departamento de Cardiología. Clínica BUPA. Santiago, Chile.

⁵Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 3 de diciembre de 2020, aceptado el 12 de octubre de 2021.

Correspondencia a:
Dr Nicolás Veas
nicoveas@gmail.com

riesgo de exposición y preservar recursos limitados tales como los ventiladores mecánicos, unidad de cuidados intensivos, anestesia, y equipo de protección personal.

Por otro lado, la estenosis aórtica (EA) es una enfermedad frecuente y afecta a grupos de pacientes particularmente vulnerables a la infección por COVID-19. La prevalencia de EA clínicamente significativa en aquellos mayores de 70 años es de aproximadamente de 1-3%⁵. La EA severa sintomática (definida como aquella con gradiente transvalvular aórtica por sobre 40 mmHg y/o área valvular menor a 1 cm² y/o velocidad máxima sobre 4 metros por segundo al ecocardiograma de superficie y sintomática por presentar disnea, angina o síncope), tiene en general un mal pronóstico, ya que sin tratamiento se describe una mortalidad al año de hasta 40%⁶. No existe tratamiento médico que modifique su evolución, por lo que el único tratamiento que mejora el pronóstico es el implante/reemplazo valvular. La tasa de mortalidad en pacientes con EA severa en lista de espera para un reemplazo valvular es estimada en 11,6% a 6 meses⁷. La TAVI ha continuado su posicionamiento como una terapia válida para esta patología con resultados comparables a la cirugía a mediano plazo y se asocia a menor estadía hospitalaria por lo que es una forma atractiva para enfrentar las EA en tiempos en que existe una alta demanda de camas hospitalarias.

En nuestros centros de trabajo en Chile hemos decidido mantener nuestro programa de TAVI, a pesar de varias restricciones técnicas y administrativas. El propósito de nuestro trabajo, es describir esta experiencia, así como evaluar la eficacia y seguridad de nuestro programa de TAVI durante la pandemia por COVID-19.

Métodos

Estudio de serie de casos de implante de TAVI durante los meses de mayo y junio de 2020, en período de pandemia por COVID-19, en el Hospital Sótero del Río, Clínica Universidad de los Andes y Clínica BUPA Santiago. Los pacientes tenían el diagnóstico de EA severa sintomática y fueron enviados a nuestro programa de TAVI. Los pacientes fueron evaluados clínicamente (aplicando los score de fragilidad de KATZ y Rockwood) y se planificó el procedimiento con el apoyo scanner

multicorte de 64 y 128 canales gatillado (dependiente de cada institución) de tórax, abdomen y pelvis, para observar la factibilidad técnica y usar la vía femoral como primera alternativa.

Se utilizó el protocolo de sedación consciente, por lo que no se requiere anestesia general, cateter venoso central, línea arterial o ecocardiografía transesofágica⁸. El anestesta a cargo aplica sedación necesaria para mantener al paciente sedado, pero cooperador. Utilizamos la válvula autoexpandible Medtronic Evolut pro y Evolut R según correspondiera, sin ecografía transesofágica. Todos los pacientes tenían PCR (REVERSE TRANSCRIPTASE REAL-TIME POLYMERASE-CHAIN REACTION) de muestra nasofaríngea COVID-19 negativa previo al procedimiento⁴ y fueron evaluados ante la presencia de riesgo evidente de contagio, síntomas respiratorios o fiebre. Post procedimiento, los pacientes fueron monitorizados en la unidad de intermedio por una noche y se siguió un protocolo de alta precoz, definido como aquel que puede irse de alta al día siguiente de la intervención, dado que no presentó complicaciones del procedimiento, necesidad de marcapaso o cualquier situación que prolongue la hospitalización. La necesidad de ventilación mecánica invasiva, más de un día de hospitalización o ingreso precoz (1 semana post alta) fueron considerados como falla del alta precoz. Todos los pacientes fueron seguidos mediante el uso de telemedicina hasta 90 días para esta publicación. Este trabajo tiene la autorización del comité de ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente (SSMSO)

Resultados

En el período descrito se implantaron 7 TAVI en pacientes con EA severa sintomática de riesgo alto. El promedio de edad fue de 77 +/- 6 años, 2 pacientes fueron mujeres. Con respecto a los factores de riesgo 100% tenía hipertensión arterial, 57,1% diabetes tipo 2, 42,8% tabaquismo, 28,5% enfermedad coronaria previa conocida con 14,2% angioplastia previa, 14,2% cirugía de revascularización miocárdica previa y 14,2% tenía un marcapaso definitivo previo. Con respecto a los score de riesgo, el STS promedio fue de 4,6 ± 2,7 para mortalidad y el Euroscore II promedio fue de 4,6 ± 2,7 para mortalidad. La evaluación de fra-

gilidad con el *score* de KATZ y Rockwood dieron valores promedio de $5,8 \pm 0,3$ y $3,7 \pm 0,3$ puntos, respectivamente.

Los electrocardiogramas basales y datos de los ecocardiogramas de superficie de los 7 pacientes se describen en la Tabla 1. Destaca buena función ventricular en todos los casos y un paciente con alto riesgo de implante de marcapaso post por bloqueo de rama derecha y bloqueo atrio ventricular de primer grado.

Todos los pacientes fueron tratados con la válvula Medtronic, 6 de ellos con Evolut Pro y un paciente con Evolut R por ser un "valve in valve". En 2 pacientes realizamos angioplastia coronaria concomitante durante el mismo procedimiento. En todos se realizó el procedimiento con sedación consciente y en ninguno de los casos fue necesaria la anestesia general. El implante fue realizado por vía femoral en todos los pacientes, con un paciente que requirió terapia de litrotripsia intravascular para subir el dispositivo la cual se

realizó sin incidentes, lo que permitió completar el procedimiento sin la necesidad de un acceso alternativo. Todos los pacientes salieron a monitorización en intermedio y ninguno requirió ventilación mecánica o traslado a intensivo (Tabla 2). Post TAVI, 2 pacientes requirieron implante de marcapaso definitivo, siendo uno ellos catalogado como de alto riesgo a priori, por lo que el implante se realizó en el mismo día. El segundo paciente se observó por 12 h decidiéndose implante de marcapaso definitivo al día siguiente. De acuerdo a lo anterior, se logró el alta al día siguiente en 6/7 pacientes. No se evidenciaron complicaciones vasculares, accidente cerebrovascular, falla renal, necesidad de transfusión ni reingreso precoz (Tabla 3). A los 90 días de seguimientos, no se presentaron reingresos, complicaciones, accidentes cerebrovasculares, necesidad de marcapaso o muerte (Tabla 4). Todos los pacientes han sido contactados de manera cercana y periódica a través de telemedicina.

Tabla 1. Descripción de las alteraciones basales del electrocardiograma, función ventricular, gradiente medio, área valvular y presión de arteria pulmonar en los 7 pacientes sometidos a TAVI

Paciente	ECG basal	FE (%)	Gradiente medio (mmHg)	Área valvular (cm ²)	PSAP (mmHg)
1	Normal	70	73	0,6	45
2	HBIA	60	45	0,8	47
3	BAV 1	60	25	0,8	29
4	MPD	70	45	0,8	40
5	HVI	28	80	0,6	40
6	BCRI	58	51	0,8	30
7	BCRD	60	46	0,7	60

Tabla 2. Descripción del implante de TAVI en nuestros 7 pacientes

Paciente	Tipo válvula	VIV	PCI concomitante	Sedación consciente	Acceso principal	Conversión a VMI	Días UCI
1	Evolut R 23	Sí	No	Sí	Femoral	No	0
2	Evolut pro 26	No	No	Sí	Femoral	No	0
3	Evolut pro 29	No	Sí	Sí	Femoral	No	0
4	Evolut pro 26	No	No	Sí	Femoral	No	0
5	Evolut pro 29	No	No	Sí	Femoral	No	0
6	Evolut pro 29	No	Sí	Sí	Femoral	No	0
7	Evolut pro 29	No	No	Sí	Femoral	No	0

Tabla 3. Resultados intrahospitalarios, luego de implante de TAVI

Outcomes intrahospitalarios																
Pa- cien- te	NDD éxito	Días totales de hos- pitaliza- ción, d	Días de hospi- taliza- ción posim- plante	Morta- lidad intrahos- pitalaria	Compli- caciones vascula- res	Mayo- res	Meno- res	Compli- caciones de san- grado	Implante de MP post TAVI	ACV	Éxito del procedi- miento	PVL, ≥ mode- rado	Falla renal aguda	Gra- diente aórtica	Media	Delta hemo- globina g/L [†]
1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	15	
2	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	
3	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
4	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
5	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	5	
6	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	
7	1	2	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	5	

NDD: alta día siguiente. MP: marcapaso. ACV: Accidente cerebrovascular. PVL: leak paravalvular. Delta-hemoglobina (hb) calculada como: (hb de ingreso – hb egreso).

Tabla 4. Resultado a 90 días de seguimiento de los 7 pacientes con implante de TAVI

Outcomes a 90 días Seguimiento y eventos	n de pacientes
Mortalidad	0
Readmisión	0
Nuevo implante de MP en el seguimiento	0
ACV	0

Discusión

Esta serie de casos muestra que nuestro programa de TAVI ha podido ser mantenido a pesar de las limitaciones y restricciones aplicadas por la pandemia por COVID-19, con excelentes resultados, demostrando la efectividad técnica y la baja necesidad de terapias invasivas. Ningún paciente presentó infección por este virus durante la hospitalización.

Los desafíos principales para los sistemas de salud durante la pandemia por COVID-19 en relación al cuidado de pacientes portadores de enfermedades valvulares severas es: minimizar la exposición al COVID-19 de pacientes y el equipo de salud; mantener los resultados de alta calidad y durables en el tiempo; mantener recursos que puedan ser necesarios para pacientes con COVID-19;

y prevenir retrasos en intervenciones en pacientes con un mayor riesgo de deterioro clínico, insuficiencia cardíaca y muerte, siempre entendiendo que para cualquier paciente individual, el juicio clínico basado sobre el impacto de la pandemia en la región e institución debería primar sobre la ruta de evaluación y tratamiento.

La ACC/SCAI propuso criterios para no retrasar una intervención en pacientes hospitalizados con EA severa¹ a pesar de la pandemia, incluyendo: pacientes con fracción de eyección reducida; síntomas de insuficiencia cardíaca clase III-IV de la New York Heart Association (NYHA), o síncope secundario a EA. En pacientes con síntomas leves, la decisión debería ser hecha de acuerdo a medidas cuantitativas de la severidad valvular que indique una estenosis valvular crítica. Para pacientes con EA asintomática, es razonable posponer la TAVI por tres meses o hasta que el centro hospitalario reasuma procedimientos electivos. El monitoreo ambulatorio, posiblemente vía telemedicina, debería continuar para todos los pacientes con EA severa.

Los pacientes con estenosis aórtica severa, tienen una pobre sobrevida sin un tratamiento definitivo¹⁰. Los datos de los resultados del estudio PARTNER-1 cohorte B, mostró una mortalidad global de 50,7% en el grupo de tratamiento médico⁷. Incluso para aquellos pacientes asintomáticos, la sobrevida a largo plazo es pobre, con una

mortalidad de 21,1% a 3 años del diagnóstico^{11,12}, sugiriendo que la gran mayoría de los pacientes con EA severa tienen una evolución desfavorable en ausencia de alguna intervención.

La muerte cardíaca súbita puede ocurrir en pacientes con EA severa asintomática (sin intervención) en una tasa de aproximadamente 1 en 100 casos¹³, y puede ocurrir sin síntomas prodrómicos. Si existe desarrollo de síntomas, el deterioro clínico puede progresar rápidamente, y el riesgo de muerte súbita puede escalar si la EA es manejada conservadoramente (4% en 1 mes, 12% en 6 meses)¹⁴. En un estudio de pacientes con EA con deterioro ventricular izquierdo, más de 50% murieron o se hospitalizaron con insuficiencia cardíaca dentro de los dos primeros años¹⁵. El tiempo de intervención es crucial, ya que la morbilidad perioperatoria está marcadamente incrementada si una disfunción ventricular izquierda sistólica ocurre debido a un retraso en la intervención^{16,17}.

Algunos registros muestran una mortalidad mayor en el período pre-operatorio para pacientes con una ICC establecida y cicatriz miocárdica avanzada¹⁸. Existe una mayor conciencia que la intervención valvular aórtica es a menudo realizada de forma tardía, y varios estudios están evaluando los efectos de una intervención temprana en pacientes asintomáticos¹⁹.

Por otro lado, debido al aumento exponencial de pacientes críticos con COVID-19, hubieron desafortunadas experiencias en hospitales de Italia, España y los Estados Unidos con una depleción dramática de recursos hospitalarios, infección del personal de salud y agotamiento de recursos críticos incluidos el equipo de protección personal (PPE), ventiladores mecánicos y camas de tratamiento intensivo. La capacidad también se hizo limitada para atender pacientes con otras necesidades de cuidados de emergencia no relacionados con COVID-19. En orden de preservar PPE y para preparar para el potencial surgimiento de pacientes con COVID-19 en los hospitales, han surgido interrogantes de diferir procedimientos y cirugías no esenciales. Los pacientes quienes están en necesidad de alguna intervención valvular constituyen un grupo particularmente difícil, cuando muchos de ellos tienen condiciones que pueden ser de riesgo vital si la intervención es inapropiadamente retrasada. Por lo tanto, las decisiones de acuerdo con el tiempo de intervención deben considerar el riesgo de retrasar el procedimiento, el

riesgo de exposición a COVID-19, y la utilización de recursos hospitalarios limitados.

En nuestra experiencia descrita, fue posible continuar con el programa de TAVI durante este período. Sin embargo, hemos dado énfasis a una estrategia “minimalista” con alta precoz, y recomendaciones de la World Health Organization (WHO) para el uso racional de equipo de protección personal en cuidados de salud⁹. El monitoreo cercano de síntomas post-alta, fue logrado usando la telemedicina. Valdebenito et al.²⁰ publicó recientemente la experiencia de un hospital israelí de alto volumen en TAVI, mostrando seguridad de mantener los programas. Comparó el período previo a la pandemia (198 pacientes) y el implante de TAVI durante la pandemia (59 pacientes), no se demostraron diferencias en términos de seguridad durante la hospitalización y a 30 días post alta.

En esta etapa de pandemia, creemos que es especialmente importante focalizar el concepto de abordaje “minimalista” en el implante de esta prótesis, esto es el uso de anestesia local con sedación mínima, evitar el uso de líneas invasivas (como el catéter venoso central y una línea arterial) y una recuperación precoz con un protocolo de monitoreo con un reacondicionamiento acelerado con un continuo cuidado médico⁸. La implementación segura de un protocolo de TAVI “minimalista” necesita del énfasis programático de “hacer lo correcto en cada etapa de tiempo”, con el objetivo de atender todos los detalles de los pacientes con una corta estadía intrahospitalaria, evitando así tener complicaciones menores y logrando excelentes resultados sin comprometer la seguridad del paciente. La movilización precoz y reacondicionamiento, son los pilares para evitar una cascada de eventos intrahospitalarios adversos en pacientes de edad, incluyendo la pérdida de la función motora y el incrementado riesgo de caídas¹⁹. Similarmente, el evitar factores de riesgo modificables relacionados a la hospitalización, tales como el uso de anestesia general y monitoreo anestésico “profundo”, administración de opioides, infecciones del tracto urinario, inmovilidad, de acondicionamiento y larga estadía puede reducir la incidencia de delirium relacionada al procedimiento a su eliminación cercana en la era de TAVI contemporánea. El tener desarrollados programas de TAVI en nuestro país, genera optimización de los recursos, con una eficacia clínica para el paciente y disminuir los tiempos de hospitalización para los distintos

centros hospitalarios. En nuestros centros, logramos un alta precoz en todos los pacientes, lo que significó, en tiempos de COVID-19, una ventaja comparativa con una cirugía convencional. Es así como la adopción de esta estrategia de abordaje, con todos los beneficios inherentes, logra una menor exposición del paciente a un ambiente intrahospitalario con COVID-19.

Limitaciones

Este trabajo es una descripción de una serie de casos. Su naturaleza retrospectiva, así como el número de casos son limitaciones inherentes para tomar conclusiones mayores. Sin embargo, esperamos que esta experiencia inicial pueda ser útil en adoptar una estrategia de implante de TAVI en tiempos de COVID-19 y logremos entender la importancia de contar con programas TAVI en todo el país.

Conclusiones

Nuestra experiencia muestra que un implante de TAVI puede ser realizado de forma efectiva y segura durante la pandemia por COVID-19, tomando una estrategia de implante minimalista, alta precoz y recomendaciones internacionales para el uso racional de equipo de protección del personal. Es importante destacar, que la decisión final de intervenir o no a un paciente en este período de pandemia, debe ser determinada principalmente por el juicio clínico, por los recursos hospitalarios y la carga de ingresos de pacientes con COVID-19 en un tiempo dado.

Referencias

1. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2352-71.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13):1239-42.
3. Shah PB, Welt FP, Mahmud E, Phillips A, Kleiman NS, Young MN, et al. Triage Considerations for Patients Referred for Structural Heart Disease Intervention During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An ACC /SCAI Consensus Statement. *JACC Cardiovascular Interventions* 2020; 13 (12): 1484-8.
4. Ministerio de Salud de Chile. <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/casos-confirmados-en-chile-covid-19/>. (Última actualización 9 de octubre 2020).
5. Sengelov M, Cheng S, Biering-Sorensen T, Matsushita K, Konety S, Solomon SD, et al. Ideal cardiovascular health and the prevalence and severity of aortic stenosis in elderly patients. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e007234.
6. Carabelleo BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *The Lancet* 2009; 373: 956-66.
7. Malaisrie SC, McDonald E, Kruse J, Russell H, McCarthy P, Andrei AC. Mortality while waiting for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 1564-71.
8. Hameau R, Veas N, Winter JL, Valdebenito M, Muñoz R, Fuensalida A, et al. Enfoque minimalista en el implante de válvula aórtica percutánea. *Rev Chil Cardiol* 2019 Dic.
9. WHO | Personal protective equipment for COVID-19. https://www.who.int/medical_devices/priority/COVID-19_PPE/en. Last update September 19th 2020.
10. Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB, Gèneveux P. Medical treatment of aortic stenosis. *Circulation* 2016; 134: 1766-84.
11. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611-7.
12. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller D, Moses JW, Svensson LG, EM Tuzcu, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597-607.
13. Campo J, Tsoris A, Kruse J, Karim A, Andrei A, Liu M, et al. Prognosis of severe asymptomatic aortic stenosis with and without surgery. *Ann Thorac Surg* 2019; 108 (1): 74-9.
14. Greve AM, Gerdtts E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebo AB, Devereux RB, et al. Impact of QRS duration and morphology on the risk of sudden cardiac death in asymptomatic patients with aortic stenosis: the SEAS (simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1142-11.
15. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, et al. Sudden death in patients with severe aortic stenosis: observations from the CURRENT AS registry. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008397.
16. Flores-Marín A, Gómez-Doblas JJ, Caballero-Borrego

- J, Cabrera-Bueno F, Rodríguez-Bailón I, Melero J, et al. Long- Term predictors of mortality and functional recovery after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63 (1): 36-45.
17. Gillam LD, Marcoff L, Shames S. Timing of surgery in valvular heart disease: prophylactic surgery vs watchful waiting in the asymptomatic patient. *Can J Cardiol* 2014; 30: 1035-45.
 18. Everett RJ, Clavel MA, Pibarot P, Dweck MR. Timing of intervention in aortic stenosis: a review of current and future strategies. *Heart* 2018; 104 (24): 2067-76.
 19. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1271-9.
 20. Valdebenito M, Massalha E, Barbash IM, Maor E, Fefer P, Guetta V, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation During the COVID-19 Pandemic. *Am J Cardiol.* 2021 Apr 15;145:97-101. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.12.086. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33454341; PMCID: PMC7836376.
 21. Bing R, Everett RJ, Tuck C, Semple S, Lewis S, Harkess R, et al. Rationale and design of the randomized, controlled early valve replacement guided by biomarkers of left ventricular decompensation in asymptomatic patients with severe aortic stenosis (evolved) trial. *Am Heart J* 2019; 212: 91-100.

ARTE Y FOTOGRAFÍA



Kotor, Montenegro. Dr. Jorge Sapunar Zenteno

Adaptación y validación chilena de la escala de adaptación de la persona mayor a su residencia

NANCY PLAZA-TRONCOSO^{1,a}, ONÉSIMO JUNCOS-RABADÁN^{2,b},
CLAUDIA TRONCOSO-PANTOJA^{3,c}

Adaptation and validation of aged adults' adaptation scale to their residence (EAPAR) in Chile

Background: The adaptation of older people to nursing homes may be problematic. Scales to assess the degree of adaptation are required. **Aim:** To adapt and evaluate the psychometric characteristics of the Scale of Adaptation of the Older Adults to their Residence (EAPAR) in the Chilean population. **Material and Methods:** EAPAR and self-esteem scales were applied to 106 people aged 79 ± 7 years (57% women) living in nursing homes. Reliability was measured using Cronbach's alpha. **Results:** The instrument was adequately understood by the Chilean participants. In the content validity, the structure of the scale appears homogeneous and with an acceptable statistical significance. **Conclusions:** EAPAR is a reliable and valid instrument to be used by health professionals.

(Rev Med Chile 2022; 150: 190-198)

Key words: Aged; Nursing Homes; Psychometrics.

¹Departamento de Ciencia de Enfermería, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.

²Departamento de Psicología Evolutiva y de la Educación, Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, España.

³Centro de Investigación en Educación y Desarrollo (CIEDE-UCSC), Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.

^aEnfermera. Magíster en Enfermería.

^bPsicólogo. Doctor en Ciencias.

^cNutricionista. Magíster en Gerontología.

El presente trabajo ha sido financiado por la Dirección de investigación de la Universidad Católica de la Santísima Concepción del proyecto número INIDIN 08/2017 Sistema Internacional de unidades (SI).

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 28 de abril de 2020, aceptado el 19 de octubre de 2021.

Correspondencia a:
Nancy Plaza-Troncoso
Universidad Católica de la Santísima Concepción. Facultad de Medicina.
Campus San Andrés. Alonso de Ribera
2850. Concepción, Chile.
nplaza@ucsc.cl

Para el año 2050, uno de cada seis personas será adulto mayor, con una población octogenaria que se triplicará en el mundo¹. En Chile, las personas mayores sobrepasan los 2,8 millones, alcanzando 16,2% del total del país, proyectándose en el año 2025 un aumento de 25% de personas mayores de 65 años, en comparación con la población de esta edad en 2018, con una expectativa de vida de 89 años², y un índice de envejecimiento de 111, superior a menores de 15 años³. Por otra parte, 14,4% de esta población padece de dependencia funcional leve, moderada o grave (4,5%, 6,2%, 3,8%, respectivamente), siendo considerablemente mayor cuando sobrepasan los 80 años⁴.

Frente a esta situación, las residencias protegidas o establecimientos de larga estadía (ELEAM) son una solución para las personas con algún tipo de vulnerabilidad⁵⁻⁷. No obstante, el hecho de

pasar a vivir en una institución supone una crisis vital, por romper la rutina de vida y las relaciones sociales. En este sentido, evidencias sostienen la aparición de patologías como la depresión y otras comorbilidades cuando no se logra mantener un equilibrio físico y emocional⁸⁻¹².

Existen indicadores de una adecuada adaptación de personas mayores a esta situación, como las conductas psicoafectivas y sociales, la expectativa de vida, el uso del ocio y tiempo libre o aceptar las normas internas de la residencia y la calidad de vida^{5,8,9,13}. A pesar de ello, es compleja una evaluación integral, por ser un proceso multifactorial y cambiante en el tiempo. Además, los instrumentos generalmente presentan un número considerable de preguntas que puede influir en las respuestas.

Roy y Andrews¹⁴⁻¹⁷ proponen un modelo teórico de la adaptación, en el que la persona es considerada un sistema adaptativo en constante

interacción con su entorno, que responde a través de un sistema regulador por canales neurales, químicos y endocrinos con respuestas automáticas e inconscientes; y un sistema de canales cognitivos y emocionales manifestado por la percepción, el aprendizaje, el procesamiento de la información, el juicio y la emoción. Ambos sistemas son evaluados a través de la observación de la integridad del autoconcepto, de la identidad de grupo y de la conciencia de la interdependencia en las relaciones.

En base al modelo de Roy y cols.¹⁴, Castonguay y Ferron, en el año 1999, elaboraron la “Escala de adaptación de la persona mayor a su residencia” (EAPAR). Esta incluye la dimensión personal con los aspectos biológicos y emocionales del control que la persona ejerce en su vida, y las oportunidades brindadas para mantener el dominio de su entorno; la dimensión social, por el apoyo e interacción con residentes y funcionarios; y la dimensión del bienestar general, vinculada a la satisfacción por la seguridad, la utilización de sus recursos para satisfacer su bienestar y el aspecto físico¹⁸.

Considerando la relevancia de esta escala en la detección de factores de riesgo, se propone contar con un instrumento adecuado para ser utilizado en Chile, ya que no existe un instrumento cuantitativo de fácil interpretación y evaluación que pueda ser aplicado por cualquier profesional de salud en diferentes tiempos. Es por esto, que el objetivo del estudio fue adaptar y evaluar las características psicométricas de la Escala de Adaptación de la Persona Mayor a su Residencia (EAPAR) en la población chilena. Se obtuvo la autorización de la autora Genevieve Castonguay, el 06.09.2017.

Materiales y Método

Los datos fueron obtenidos de una muestra de 106 personas mayores, de siete ELEAM de las comunas de Concepción y Arauco (Chile), en el segundo semestre del año 2018, a través de una entrevista personalizada. Se consideraron diferentes estratos socioeconómicos de los participantes (ELEAM con o sin fines de lucro y dependientes del SENAMA). El criterio de inclusión fue el ser residentes de un ELEAM; no se consideró la edad ni el tiempo de estadía, ya que no afectan a las metas del estudio; los criterios de exclusión fueron el presentar una condición de salud alterada, como

malestar o dolor general o enfermedad aguda o crónica descompensada, limitaciones para comunicarse, tener más de cinco puntos en la Escala de depresión geriátrica (GDS-15) de Yessavage¹⁹ y una puntuación igual o menor a 12 puntos del Mini Examen del Estado Mental (mini-mental test) abreviado MMSS²⁰ (administrado por parte del equipo investigador). Tampoco se consideró a usuarios que en la ficha clínica presentaran diagnóstico médico de demencia o depresión. Además, se consultó a las enfermeras la condición de los participantes para responder.

Para la recolección de datos se utilizaron los siguientes instrumentos: la encuesta EAPAR para evaluar la adaptación. Consta de 17 ítems con respuestas dicotómicas (Sí-No), con una puntuación total de 0 a 17 puntos, considerando no adaptado o con una respuesta ineficaz el puntaje igual o inferior a 11 puntos. La dimensión personal presenta 5 ítems^{1,4,8,11,14}, el área social 7 ítems^{2,5,7,9,12,15,16} y el bienestar general tiene 5 ítems^{3,6,10,13,17}. Los ítems 2, 3, 6, 8, 11, 14 se recodifican a puntaje positivo para el procesamiento de los datos finales. El índice de fiabilidad con un alfa de Cronbach fue de 0,6918¹⁸.

Para indagar en los datos sociodemográficos, edad, sexo, tiempo de estadía en la residencia, número de hijos, religión, nivel educacional y estado civil, se realizó un cuestionario elaborado *ad hoc*.

Para la validez estadística se contrastó con la escala de autoestima de Rosenberg (EAR) adaptada por Rojas-Barahona, Zegers y Förster²¹, diseñada con 10 ítems y con una fiabilidad de 0,75 y clasifica la autoestima en baja y alta.

El estudio de diseño instrumental²²⁻²⁴, transversal, correlacional por muestreo no probabilístico por conveniencia^{25,26}. En el método de validación, en primer lugar, se comenzó con la validación de apariencia de la EAPAR, mediante las etapas de la validación teórica, selección de la escala y permiso de las autoras²².

En segundo lugar, se realizó la validación lingüística cultural^{23,24,27,28} a través de la retrotraducción y traducción inversa por tres expertos bilingües y una experta en la revisión semántica lingüística para los modismos culturales.

En tercer lugar, se logró la validación de contenido^{23,24,29} por un comité de cinco expertas en la disciplina de Enfermería, quienes aplicaron una matriz de criterios para evaluar claridad, congruencia y pertinencia de los ítems. Posteriormente, se realizó una prueba piloto de ajuste²⁶.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 19.0. Para la caracterización de la muestra se calcularon frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central y dispersión. Para la fiabilidad, se analizó la consistencia interna con la prueba alfa de Cronbach de la escala total y de cada dimensión, considerando la correlación promedio entre reactivos y el número de reactivos de un instrumento con valores de $-1,0$ y $+1,0$, con un valor óptimo entre $0,7$ y $0,923^{24,26}$.

Se utilizó un análisis bidireccional de correlaciones de Spearman entre las puntuaciones totales de la EAPAR y correlación de interítems de las puntuaciones en las distintas dimensiones, tal como se hizo en la versión original de Castonguay et al.¹⁸.

Para analizar la validez divergente³⁰, se realizaron correlaciones de Spearman entre el cuestionario de adaptación y el de autoestima. No se logró realizar la validez discriminante por no tener acceso a un instrumento que mida en forma cuantitativa la conducta de adaptación. El nivel de significancia considerado fue $p < 0,05$.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Dirección de Investigación de la Universidad Católica de la Santísima Concepción de Chile.

Resultados

El perfil de la muestra se destaca del total de 106 personas mayores, el predominio de mujeres (56,6%). El promedio de edad fue 79 años ($\pm DS = 7,4$), siendo las personas de 80 y más años quienes predominaban, seguido del grupo de 70 a 79 años y 60 a 69 años (53,1%, 36,3%, 10,6%, respectivamente). En el estado civil, el mayor porcentaje lo obtuvieron los solteros y viudos y en menor concentración los separados y casados (49,1%, 28,3%, 15,1%, 7,5%, respectivamente). El nivel educacional mostró una estimación similar entre la enseñanza básica y media, seguido del nivel universitario y sin educación (39,9%, 38,4%, 16,8%, 4,7% respectivamente). La mayoría de entrevistados tenía de preferencia un credo religioso (88,5%) a diferencia de las personas sin religión (9,7%) o personas mayores creyentes, pero sin identificarse con algún credo religioso (1,8%). Por su parte, el tiempo medio de permanencia en la residencia era de 54,48 meses ($\pm DS = 66,6$).

En la validación de apariencia no se presentaron dificultades. Para la validación lingüística-cultural y de contenido, tanto en la retrotraducción, traducción inversa y el análisis de expertas, se encontraron pocas diferencias (Tabla 1). Los ítems sin cambios fueron 3, 5, 15, 16. En general, 100% de las expertas consideró la escala un buen instrumento con relación al número de ítems, consistencia y pertinencia, ninguna consideró eliminar o agregar preguntas. Del mismo modo, en la prueba piloto no se presentaron problemas en la comprensión, facilitando el tiempo de aplicación (Tabla 1).

En el análisis descriptivo de la EAPAR, se observó un predominio de respuestas con tendencia de adaptación a residencia, de acuerdo con el valor del promedio de 13,20 ($\pm DT = 2,88$), valor por sobre los 11 puntos que indica una respuesta eficaz o adaptado del estudio de Castonguay et al.¹⁸.

En las Tabla 2 y 3 se muestran las medias y desviaciones típicas en el total de la escala y en cada una de las áreas. En la escala total, la media fue de 13,20 y en las dimensiones físicas, social y bienestar general de 3,64, 5,66 y 3,89, respectivamente, indicando buena adaptación.

El análisis de fiabilidad presentó una consistencia interna aceptable^{23,24,26}, con un alfa de Cronbach de 0,73, lo que indica que 73% de la variabilidad de las puntuaciones obtenidas representan diferencias verdaderas entre las personas y refleja la fluctuación al azar, indicando que los reactivos son homogéneos y que la escala mide de forma aceptable las características para la cual fue elaborada. Para las dimensiones personal, social y de bienestar, el alfa de Cronbach fue de 0,56, 0,66 y 0,49, respectivamente, puntuación débil, por lo que se estima que no hay suficiente homogeneidad en cada dimensión por separado. La consistencia interna del total de la escala se mantenía entre 0,69 y 0,74 cuando se eliminaba un ítem. Se observa la puntuación más baja (0,69) en la pregunta "*Nos ayudamos mutuamente con mis compañeros en la residencia*" que al eliminarse mejoró la confiabilidad.

Para las correlaciones interítems, la dimensión personal en tres de los ítems (4, 8 y 11) presentó una correlación significativa y positiva entre sí; el ítem 14 se correlaciona con el 8 y 11 y el ítem 1 no correlaciona con ninguno de los otros cinco. En la dimensión social, cinco de los

Tabla 1. Validación de apariencia de la Encuesta de Adaptación de Persona Mayor en su Residencia (EAPAR-Chile) 2020

Traducción y validación lingüística	Sugerencias de cambios de las expertas de la disciplina	Validación final de expertos de la disciplina
Preguntas área personal		
1. Mis días se organizan generalmente de forma similar	a) cambiar "organizan" a "pasan"	Mis días pasan generalmente de forma similar
4. Mi estilo de vida se ajusta bien con el funcionamiento de la residencia		Mi estilo de vida se ajusta bien con el funcionamiento de la residencia
8. Vivir en la residencia no me permite suficientes decisiones	a) cambiar "suficiente" a "me limita", agregar "que deseo"	Vivir en la residencia (hogar) me limita tomar las decisiones que deseo
11. Vivir en la residencia reduce mi libertad de acción	c) cambiar de "acción" a "realizar las cosas que deseo"	Vivir en la residencia (hogar) reduce mi libertad para realizar las cosas que deseo
14. Vivir en la residencia requiere que tome demasiadas decisiones	a) cambiar "que tome demasiado" a "tomar" - "cambiar de muchas" a "muchas"	Vivir en la residencia (hogar) requiere tomar muchas decisiones
Preguntas área social		
2. Vivo rodeado de varias personas que me molestan	b) cambiar "rodeado" a "rodeado/a"	Vivo rodeado/a de varias personas que me molestan
5. Me gusta participar en las actividades de la residencia		Me gusta participar en las actividades de la residencia
7. Tengo un buen contacto con las personas que trabajan en la residencia	e) cambiar "buen contacto" a "relaciones"	Tengo buenas relaciones con las personas que trabajan en la residencia
9. Yo soy respetado y valorado en la residencia	b) cambiar "yo soy" a "soy"	Soy respetado y valorado en la residencia
12. Me gusta participar en actividades en compañía de otros residentes	b) cambiar "en compañía de otros residentes" a "con otros compañeros"	Me gusta participar en actividades con otros compañeros de la residencia
15. Nos ayudamos mutuamente en la residencia	b) agregar "con otros compañeros"	Nos ayudamos mutuamente con mis compañeros en la residencia
16. Mantengo verdaderas relaciones de amistad con otros residentes		Mantengo verdaderas relaciones de amistad con otros residentes/compañeros
Preguntas área bienestar		
3. A menudo pienso en la forma en la que vivía antes de mi llegada a la residencia	b) cambiar "pienso en la forma en la que" a "recuerdo"	A menudo recuerdo como vivía antes de mi llegada a la residencia
6. Tengo menos ganas de vivir, que antes de mi llegada a la residencia	d) agregar "ahora"	Tengo menos ganas de vivir ahora que antes de mi llegada a la residencia
10. Este período que he vivido en la residencia es un momento de mi existencia	a) cambiar "ha sido un tiempo agradable" b) cambiar "momentos" c) cambiar a "ha sido" d) agregar "Este período en" cambiar "mi existencia" a "mi vida".	El tiempo que he vivido en la residencia (hogar) ha sido agradable para mi vida
13. Yo hablo de forma positiva de mis experiencias en la residencia	c) cambiar "yo hablo de forma positiva" a "hablo bien" de mis experiencias	Hablo bien de mis experiencias en la residencia
17. Todavía tengo muchas experiencias interesantes para vivir	b) cambiar a "Aún espero vivir", agregar "en la residencia"	Aún espero vivir muchas experiencias interesantes en la residencia

Tabla 2. Estadística descriptiva y consistencia interna de la EAPAR-Chile. 2020

Áreas	Escala total	N° ítems	Media (DT)	Alfa de Cronbach
Total	1. Mis días pasan generalmente de forma similar	17	13,20 (2,88)	0,73
Área Personal	4. Mi estilo de vida se ajusta bien con el funcionamiento de la residencia	5	3,64 (1,26)	0,56
	8. Vivir en la residencia (hogar) me limita tomar las decisiones que deseo			
	11. Vivir en la residencia (hogar) reduce mi libertad para realizar las cosas que deseo			
	14. Vivir en la residencia (hogar) requiere tomar muchas decisiones			
Área Social	2. Vivo rodeado/a de varias personas que me molestan	7	5,66 (1,55)	0,66
	5. Me gusta participar en las actividades de la residencia			
	7. Tengo buenas relaciones con las personas que trabajan en la residencia			
	9. Soy respetado y valorado en la residencia			
	12. Me gusta participar en actividades con otros compañeros de la residencia			
	12. Nos ayudamos mutuamente con mis compañeros en la residencia			
Área Bienestar	15. Mantengo verdaderas relaciones de amistad con otros residentes/compañeros	5	3,89 (1,07)	0,49
	3. A menudo recuerdo como vivía antes de mi llegada a la residencia			
	6. Tengo menos ganas de vivir ahora que antes de mi llegada a la residencia			
	10. El tiempo que he vivido en la residencia (hogar) ha sido agradable para mi vida			
	13. Hablo bien de mis experiencias en la residencia			
17. Aún espero vivir muchas experiencias interesantes en la residencia				

Tabla 3. Análisis de fiabilidad de la EAPAR - Chile 2020, si se elimina un elemento

N° de pregunta	Variables	α Cronbach si se elimina la pregunta
	Encuesta 17 preguntas	0,73
1	Mis días pasan generalmente de forma similar	0,73
2	Vivo rodeado/a de varias personas que me molestan	0,73
3	A menudo recuerdo como vivía antes de mi llegada a la residencia	0,73
4	Mi estilo de vida se ajusta bien con el funcionamiento de la residencia	0,70
5	Me gusta participar en las actividades de la residencia	0,73
6	Tengo menos ganas de vivir ahora que antes de mi llegada a la residencia	0,74
7	Tengo buenas relaciones con las personas que trabajan en la residencia	0,72
8	Vivir en la residencia (hogar) me limita tomar las decisiones que deseo	0,72
9	Soy respetado y valorado en la residencia	0,72
10	El tiempo que he vivido en la residencia (hogar) ha sido agradable para mi vida	0,70
11	Vivir en la residencia (hogar) reduce mi libertad para realizar las cosas que deseo	0,72
12	Me gusta participar en actividades con otros compañeros de la residencia	0,73
13	Hablo bien de mis experiencias en la residencia	0,71
14	Vivir en la residencia (hogar) requiere tomar muchas decisiones	0,74
15	Nos ayudamos mutuamente con mis compañeros en la residencia	0,69
16	Mantengo verdaderas relaciones de amistad con otros residentes/compañeros	0,71
17	Aún espero vivir muchas experiencias interesantes en la residencia	0,70

Tabla 4. Correlaciones de Spearman inter-ítems de la EAPAR- Chile. 2020

	P01	P04	P08	P11	P14	S02	S05	S07	S09	S12	S15	S16	B03	B06	B10	B13	B17
P04	0,024																
P08	0,111	0,275**															
P11	0,124	0,249**	0,524**														
P14	-0,034	0,008	0,195*	0,315**													
S02	0,182	-0,005	0,144	0,255**	0,024												
S05	0,216*	0,144	-0,023	-0,127	-0,095	-0,004											
S07	-0,074	0,300**	0,163	0,135	0,192*	0,105	0,013										
S09	0,031	0,305**	0,151	0,044	0,022	0,144	0,169	0,302**									
S12	0,126	0,224*	-0,095	-0,126	-0,085	0,005	0,630**	0,071	0,101								
S15	0,112	0,246**	0,274**	0,235**	0,027	0,280**	0,183	0,157	0,253**	0,184							
S16	0,011	0,230*	0,027	-0,058	-0,008	0,079	0,330**	0,130	0,218*	0,381**	0,644**						
B03	-0,065	0,268**	0,129	0,194*	0,016	0,061	-0,088	0,003	-0,011	-0,008	0,186*	0,103					
B06	0,034	-0,022	0,033	-0,016	0,104	0,061	-0,113	-0,084	0,008	-0,051	-0,124	0,068	0,112				
B10	0,107	0,517**	0,165	0,214*	0,092	0,173	0,078	0,406**	0,212*	0,226*	0,319**	0,213*	0,130	0,066			
B13	0,178	0,328**	0,022	0,158	-0,025	0,131	0,161	0,075	0,411**	0,217*	0,333**	0,224*	0,151	0,135	0,295**		
B17	0,190*	0,334**	0,267**	0,265**	0,092	0,111	0,011	0,406**	0,317**	0,111	0,433**	0,267**	0,130	-0,009	0,418**	0,380**	
Adap. T.	0,310**	0,542**	0,524**	0,515**	0,206*	0,355**	0,320**	0,277**	0,345**	0,377**	0,625**	0,528**	0,400**	0,175	0,503**	0,428**	0,514**

*p < 0,05; ** p < 0,01).

siete ítems correlacionan significativa y positivamente entre sí (5, 9, 12, 15 y 16); el ítem 2 solo correlaciona con el 15 y el 7 con el 9. En la dimensión bienestar general, tres de los cinco ítems correlacionan significativa y positivamente entre sí (10, 13 y 17), los ítems 3 y 6 no correlacionan con ninguno. Se observaron correlaciones entre algunos ítems pertenecientes a dimensiones diferentes. Los ítems para la adaptación total están relacionados por separado con una correlación positiva y significativa con $p \leq 0,05$ y $0,001$, excepto el ítem 6 (Tabla 4).

La correlación bidireccional, por dimensiones, presentó significancia estadística relevante entre la puntuación total y las dimensiones personal, social y bienestar general, con una correlación positiva (0,717; 0,719; 0,677 respectivamente). También fueron significativas con $p \leq 0,05$ y $0,001$ las correlaciones entre las dimensiones personal y social (0,218), personal y bienestar (0,404) y social y bienestar (0,274).

Sin embargo, los resultados de las correlaciones por dimensión no aseguran una homogeneidad por dimensión. Para la validez divergente se correlacionaron los totales de las escalas de EAPAR y la escala de autoestima. No se obtuvo correlación significativa (0,015; $p = 0,895$) lo que indica que miden dos constructos completamente distintos. No se analizó la validez convergente por no contar con un instrumento de adaptación cuantitativa.

Discusión

Aunque estudios de EAPAR son escasos, existe similitud entre el presente estudio y las investigaciones previas de Castonguay et al.¹⁸ en Canadá, y Altintas et al.³² y Dubuc et al.³³ en Francia, en el predominio del sexo y la edad. De la misma manera, es semejante el número muestral, la educación y el tiempo de permanencia en la residencia con Altintas et al.³². En el estudio de Castonguay et al.¹⁹ y Dubuc et al.³³ la permanencia en la residencia es menor, al igual que número de participantes.

Con respecto la conducta de adaptación es similar a los resultados de las puntuaciones medias con Castonguay et al.¹⁸, Dubuc et al.³³ con una conducta eficaz de adaptación; sin embargo, las puntuaciones obtenidas en Altintas et al.³²

fueron menores. En las diferentes dimensiones, la dimensión personal y social es mayor la adaptación de las personas mayores en Castonguay et al.¹⁸. No obstante, la dimensión de bienestar general es semejante. No hay evidencia de las dimensiones de la EAPAR en Altintas et al.³² y Dubuc et al.³³.

La consistencia interna, alfa de Cronbach total, es mayor en la presente investigación (0,73) comparada con Castonguay et al.¹⁸, y Altintas et al.³². En el ámbito personal, el puntaje es mayor en el estudio Castonguay et al.¹⁸ correspondiente a 0,66 versus 0,56, a pesar de que en la dimensión social es más consistente el presente estudio (0,66 versus 0,29) así como también en la dimensión de bienestar general (0,49 versus 0,43).

Las correlaciones entre las dimensiones personal, social y bienestar y el total de la escala son mayores en el presente estudio (0,717; 0,719; 0,677, respectivamente) a diferencia de Castonguay et al. (0,37; 0,62; 0,13, respectivamente)¹⁸.

Como limitantes del estudio, futuras aplicaciones del instrumento deben considerar una adaptabilidad en residencia de a lo menos 3 meses e incluir personas mayores con daño cognitivo o depresión leve que puedan contestar esta escala, además de incrementar el número de participantes de distintas zonas geográficas de país.

Se puede concluir que la EAPAR es válida para ser utilizada en Chile. Presenta una adecuada consistencia interna y validez. Los resultados obtenidos son más robustos que los obtenidos en la población canadiense y similares a la población francesa. Por tanto, se afirma que la EAPAR presenta correspondencia con la realidad del fenómeno que se estudió.

La EAPAR es un recurso para detectar riesgo o dificultad de adaptación, ofreciendo un registro sistemático para asegurar la calidad de vida y atención de los usuarios, con la cautela de excluir a personas con eventos o enfermedades que conlleven una situación de alteración brusca en su homeostasis y lo más importante, bajo el contexto de un envejecimiento positivo y las políticas de atención de las personas mayores institucionalizadas⁸.

Se hace necesario continuar con el análisis psicométrico del instrumento con relación a la validez y confiabilidad más específicos de las dimensiones y determinar los factores asociados a la adaptación de la persona mayor en su residencia.

Agradecimientos: María Figueroa F., Patricia Cid H., Mónica Tapia L., Margarita Poblete T., Mercedes Zavala G., Milady Valderrama A., Maritza Muñoz P., Bárbara Espinoza O., Javiera Gómez M., Daniela Monsalves N., Anita Pérez S., Enrique Azócar Santos.

Referencias

- Naciones Unidas. Envejecimiento. [Internet]. Available from: <https://www.un.org/es/sections/issues-depth/ageing/index.html>. 2019.
- Instituto Nacional de Estadística. Memoria CENSO 2017 [Internet]. Available from: <http://www.censo2017.cl/descargas/proyecciones/sintesis-estimaciones-y-proyecciones-de-la-poblacion-chile-1992-2020.pdf>.
- Convención Interamericana sobre la Protección de los Derechos Humanos de las Personas Mayores: Análisis de brechas legislativas y propuesta para su implementación en Chile. [Internet]. Available from: http://www.senama.gob.cl/storage/docs/SENAMA_libro_DDHH_final_FINAL.pdf 2018.
- Ministerio de Desarrollo Social. Informe de Desarrollo Social. [Internet]. Available from: http://www.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/storage/docs/Informe_de_Developmento_Social_2018.pdf. 2018.
- Massad C, Herrera F. Condiciones de vida de las personas mayores al interior de los establecimientos de larga estadía para adultos mayores. SENAMA. Santiago. http://www.senama.gob.cl/storage/docs/Estudio_ELEAM_SENAMA_FINAL_JULIO.pdf. 2017.
- García-Valdez M, Sánchez-González D, Román-Pérez R. Envejecimiento y estrategias de adaptación a los entornos urbanos desde la gerontología ambiental. *Estud Demogr Urbanos* 2019; 34 (1): 101-128. <http://dx.doi.org/10.24201/edu.v34i1.1810>.
- Nieto S. Adaptación de las personas mayores a las Residencias de la tercera edad: Propuesta de intervención. 2017. [Internet]. Available from: <http://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/26811/TFG-G2549.pdf;jsessionid=4C8CCCD0F0C4819924982B491D9972E6?sequence=1>
- Azocar M, Mohor C, Ponce V, Rija R, Vargas M. Estándares de Calidad para Establecimiento de Larga Estadía. *Protocolos Senama*. Santiago. [Internet]. Available from: http://www.senama.gob.cl/storage/docs/Estandares_Calidad-ELEAM.pdf. 2016
- Leturia-Arrazola FJ. El proceso de adaptación en centros residenciales para personas mayores. *Rev Esp de Geriatr y Gerontol*. 1999; 34 (2): 105-112.
- Andrade J, Lozano L, Rodríguez A, Campos J. Vulnerabilidad biopsicosocial y suicidio en adultos mayores colombianos. *Cult de los Cuid* 2016; 13 (1): 70-89.
- Estrada A, Cardona D, Segura A, Molina J, Osorio J, Chavarriaga L. Síntomas depresivos en adultos mayores institucionalizados y factores asociados. *Universitas Psychologica*. 2013; 12 (1): 81-94. <http://doi.org/10.11144/Javeriana.upsy12-1.sdam>.
- Roesler E, Resende S, Ferreira L, Brandão L, Peixoto H. Prevalência e fatores associados à depressão entre idosos institucionalizados: subsídio ao cuidado de enfermagem. *Rev Esc Enferm USP*. 2012; 46-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342012000600015>.
- Espinoza I, Osorio P, Torrejón M, Lucas-Carrasc R, Bunout D. Validación del cuestionario de calidad de vida (WHOQOL-BREF) en adultos mayores chilenos. *Rev Med Chile* 2011; 139: 579-86. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000500003>.
- Roy C, Andrews H. *The Roy adaptation model: The definitive statement*. Norwalk, CT: Appleton et Lange. 1999.
- Roy C, Andrews H. *The Roy Adaptation Model*. Stanford: Connecticut: Appleton y Lange. 1991.
- Roy C. *The Roy adaptation model*. Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall [3rd ed.]. 2009.
- Roy C. Research based on the Roy adaptation model: Last 25 years. *Nurs Sci Q* 2011; 24(4): 312-20. <http://dx.doi.org/10.1177/0894318411419218>.
- Castonguay G, Ferron S. Élaboration et validation d'un instrument évalue la degré d'adaptation de la personne âgée à sa résidence. *Universidad de Québec, Montreal: Can J Aging* 1999; 18 (3): 363-75. <http://dx.doi.org/10.1017/S0714980800009922>.
- Gómez-Angulo C, Campo-Arias A, Escala de Yesavage para Depresión Geriátrica (GDS-15 y GDS-5): estudio de la consistencia interna y estructura factorial. *Universitas Psychologica*. 2011; 10(3): 735-43. [Internet]. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=64722377008>.
- Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades. *Manual de Aplicación del Examen de Medicina Preventiva del adulto mayor*. Santiago; Ministerio de Salud, Chile. [Internet]. Available from: <http://www.minsal.cl/portal/url/item/ab1f81f43ef0c2a6e04001011e011907.pdf>. 2010.
- Rojas-Barahona C, Zegers B, Förster C. La escala de autoestima de Rosenberg: Validación para Chile en una muestra de jóvenes adultos, adultos mayores. *Rev Med Chile* 2009; 137: 791-800. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034988720>.
- Carretero-Dios H, Pérez CR. Normas para el desarrollo y revisión de estudios instrumentales *Int J Clin Health*

- Psychol 2005; 5 (3): 521-51. [Internet]. Available from: <http://www.redalyc.org/pdf/337/33705307.pdf>.
23. Melita A, Jara P, Pereira D, Machuca L. Adaptación transcultural y validación de un cuestionario de cuidado humanizado en enfermería para una muestra de población chilena. *Rev Cuid* 2018; 9 (2): 2245-56. <http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.v9i2.531>.
 24. Cid P, Orellana A, Barriga O. Validación de la escala de autoeficacia general en Chile. *Rev Med Chile* 2010; 138: 551-7. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010000500004>.
 25. Luján-Tangarife J, Cardona-Arias J. Construcción y validación de escalas de medición en salud: revisión de propiedades psicométricas. *Arch Med* 2015; 11 (3:1) [Internet]. Available from: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/construccion-y-validacion-de-escalasde-medicin-en-salud-revisin-depropiedades-psicomtricas.php?aid=6694>.
 26. Hernández S, Fernández-Collado C, Baptista-Lucio P. Recolección de datos cuantitativos. En: Hernández Sampieri R, ed. *Metodología de la Investigación*. 6.ª ed. México: McGraw-Hill; 2014. p. 196-267. 29.
 27. Aguilar L, Castellanos M. Adaptación Lingüístico-Cultural de una Escala Argentina de Perfeccionismo Infantil al Contexto Venezolano. *Revista de Universidad de Oviedo*, versión electrónica. 2016; 21 (2): 1. <http://dx.doi.org/10.17811/rema.21.2.2016.1-32>
 28. Rivero E, González L, Bayarre H. Validación y adaptación lingüística-cultural del Instrumento World Health Organization Quality of Live Bref (WHOQOL) en mujeres de edad mediana. Párraga, La Habana. 2013-2014. *Rev Cubana Enfermer*. 2017; 32(4): 126-39.
 29. Vargas M, Máñez A, Cavazos J, Cervantes L. Validez de contenido de un instrumento de medición para medir el liderazgo transformacional. *RGN* 2016; 4(1): 35-45. [Internet]. Available from: <ftp://ftp.repec.org/opt/ReDIF/RePEc/ibf/rgnego/rgn-v4n1-2016/RGN-V4N1-2016-3.pdf>.
 30. Cardona-Arias J, Ospina-Franco L, Eljadue-Alzamora A. Validez discriminante, convergente/divergente, fiabilidad y consistencia interna, del whoqol-bref y el mossf-36 en adultos sanos de un municipio colombiano. *Rev Fac Nac Salud Pública* 2015; 33(1): 50-7.
 31. Caycho-Rodríguez T. Consideraciones para la determinación del tamaño muestral en investigaciones instrumentales en geriatría y gerontología. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.09.006>.
 32. Altintas E, Guerrien A, Vivicorsi B, Clément E, Vallerand RJ. Leisure Activities and Motivational Profiles in Adaptation to Nursing Homes. *Can J Aging* 2018; 37(3): 333-44. <https://dx.doi.org/10.1017/S0714980818000156>.
 33. Dubuc N, et al. Alternate housing models for older people with disabilities: their clientele, structures and resources in relation to the quality of and satisfaction with care delivery. *Ageing Soc* 2014; 34,9: 1575-1600. <http://dx.doi.org/10.1017/S0144686X13000354>.

Aportes de la tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa/ tomografía computada en el diagnóstico de compromiso extramedular por mieloma múltiple en Uruguay

EUGENIA LISSARRAGUE^a, MARÍA SOL FREGEIRO^a,
YEMILE BINSTOK^a, CAMILA BARLA^a, MANUEL CAVANI^a,
FELIPE FRACHIA^a, SABRINA RANERO¹,
LILIANA SERVENTE², ELOÍSA RIVA¹

^{18}F -fluorodesoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in extramedullary multiple myeloma

Background: ^{18}F -fluorodesoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET-CT) has a high sensitivity and specificity to detect medullary and extramedullary lesions in multiple myeloma (MM). **Aim:** To describe the findings of PET-CT in extramedullary multiple myeloma (EMM) at diagnosis and at relapse, and correlate its results with clinical variables, response to treatment and survival. **Materials and Methods:** Review of medical records and PET-CT reports of 39 patients with multiple myeloma (MM) who had at least one PET-CT study, treated between January 1, 2015, and January 1, 2019 at a clinical hospital. **Results:** The Standard Uptake Values for each hypermetabolic lesion were not described in PET-CT reports. Fifteen patients had an EMM and in eight, without a previous clinical suspicion, PET-TC lead to the diagnosis. The mortality rate in the 39 patients with MM was 46%. Sixty seven percent of deaths occurred in patients with EMM. **Conclusions:** PET-TC was useful to diagnose EMM. However, a standardization in PET-CT reports would be required to unify criteria. As previously reported, EMM had a greater aggressiveness and lower survival.

(Rev Med Chile 2022; 150: 199-205)

Key words: Fluorodeoxyglucose F18; Magnetic Resonance Imaging; Multiple Myeloma; Positron Emission Tomography Computed Tomography.

El mieloma múltiple (MM) representa 1% de las neoplasias a nivel mundial, y, aproximadamente, 10% de las enfermedades hematológicas malignas¹. Se calcula una incidencia estimada de 4 casos cada 100.000 personas por año para Estados Unidos de Norteamérica, con un aumento en la sobrevida global, que alcanza actualmente los 6 a 8 años^{1,2}.

El mieloma múltiple extramedular (MME) se define como la diseminación o depósito de células neoplásicas clonales hacia sitios anatómicos alejados de la médula ósea (MO)³. Su incidencia varía entre 6 y 20%, siendo superior en la recaída de la enfermedad⁴. La importancia de reconocer y diagnosticar el MME radica en que, por su agresividad y pronóstico adverso,

¹Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

²Departamento Clínico de Imagenología. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

^aEstudiante de la carrera de Doctor en Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 14 de septiembre de 2020, aceptado el 19 de julio de 2021.

Correspondencia a:

Dra. Eloisa Riva.

Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. UDELAR. Montevideo, Uruguay. eloisariva@hotmail.com

requiere un tratamiento y control de respuesta distinto^{4,5}.

La supervivencia general de los pacientes con MM ha aumentado significativamente en la última década debido a las nuevas estrategias terapéuticas. En consecuencia, ha habido un incremento sustancial en la detección de recaídas, incluyendo los sitios extramedulares⁶.

La correcta evaluación de la infiltración de la médula ósea, la identificación de lesiones óseas y de enfermedad extramedular son cruciales en la valoración del MM⁷.

En la evaluación ósea, la radiografía convencional (Rx) ya no es una técnica recomendada, por su baja sensibilidad en la detección de lesiones líticas. La tomografía computada (TC) posee mayor sensibilidad y especificidad que la Rx para detectar lesiones osteolíticas de pequeño tamaño, así como de partes blandas⁸. Como desventaja, utiliza radiaciones ionizantes a mayores dosis que la Rx y no es útil para evaluar la respuesta al tratamiento^{8,9}. La resonancia magnética (RM) es la técnica de elección para el diagnóstico de plasmocitoma solitario y para evaluar el compromiso neurológico de la enfermedad. Tiene como ventaja, la mayor resolución espacial y de contraste, mayor capacidad de detección de lesiones en MO y no uso de radiaciones ionizantes. La tomografía por emisión de positrones/tomografía computada (PET-CT) es una técnica no invasiva que combina información anatómica y funcional en un mismo equipo, PET y TC. De esta forma se pueden detectar lesiones óseas, extraóseas y de la MO en un tiempo razonable y en un único procedimiento⁸. Existen varios radiotrazadores. El más utilizado en MM es el ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDC), un marcador análogo de la glucosa, que detecta tanto

lesiones tumorales como tejidos o lesiones benignas con alta captación de glucosa. En este texto, siempre que se alude a PET-TC nos referimos al radiotrazador ¹⁸F-FDG, a menos que se indique lo contrario. Para evaluar el grado de captación de las lesiones se utiliza el índice semicuantitativo de captación del trazador en una determinada lesión (SUV) y un análisis cualitativo visual, comparando la captación de la lesión con la de otros tejidos, fundamentalmente el hígado¹⁰.

En la Tabla 1 se resumen las principales características de cada técnica de imagen.

PET-TC tiene una sensibilidad (59-85%) y una especificidad (75-92%) relativamente alta para la detección de enfermedad medular y extramedular, teniendo una sensibilidad significativamente más alta para la detección de esta última¹¹. A su vez, proporciona mayor información para detectar compromiso óseo (lesiones líticas), infiltración de MO, predecir el pronóstico y evaluar la respuesta al tratamiento comparado con la Rx convencional. Es el estudio de referencia para evaluar y monitorear la respuesta al tratamiento, por su capacidad para distinguir entre los sitios metabólicamente activos de los inactivos¹². Su utilidad postrasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH) se debe a que muestra de manera temprana la normalización de los hallazgos imagenológicos, asociándose con mayor supervivencia libre de enfermedad¹¹. La positividad en PET-TC puede ser usada como marcador de actividad de la enfermedad, reduciendo potencialmente la necesidad de biopsias de MO seriadas para monitorizar la respuesta terapéutica y predecir fracturas patológicas¹¹.

En la actualidad, el nuevo consenso de imagen del *International Myeloma Working Group*

Tabla 1. Comparación entre las diferentes técnicas de imagen

Variable	Radiografía convencional	Tomografía computarizada	Resonancia nuclear magnética	PET-TC
Disponibilidad del estudio	+++++	+++	+	+
Seguimiento de la enfermedad	NO	NO	++	++++
Radiación	+	++	NO	+++
Detección temprana de lesiones	+	+++	++++	++++
Detección de lesiones óseas	++	+++++	+++++	+++++
Detección de lesiones de partes blandas (MME)	+	++	+++	++++
Seguridad en paciente con falla renal*	++++	+	+	++++

*Relacionado a uso de medio de contraste.

(IMWG) del año 2019 propone realizar el PET-TC en MM cuando la TC de cuerpo entero o la RM no identifican signos de lesiones líticas u osteoporosis, o existen contraindicaciones para las mismas o estas no son factibles. En el seguimiento, permite evaluar la respuesta al tratamiento y la progresión y evolución de la enfermedad. En pacientes con lesiones residuales detectadas por PET-TC, se recomienda su realización anual para detectar progresión precozmente¹³. Las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan realizar la evaluación imagenológica inicial por TC de cuerpo entero de baja dosis o PET-TC⁶.

Desde el año 2010, en Uruguay, la realización de PET/TC es exclusivamente en el Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM) lo que posee un efecto unificador en términos de calidad. Sin embargo, no hay datos publicados sobre la utilidad del PET-TC en pacientes con MM en nuestro país.

Objetivos

Describir los hallazgos de la ^{18}F -FDG PET/TC en el compromiso extramedular por mieloma múltiple, tanto en la estadificación al debut como en la recaída, y correlacionarlos con variables clínicas, de respuesta al tratamiento y sobrevida.

Materiales y Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de la Unidad de Gammapatías Monoclonales del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años con MM activo a los que se realizó PET-TC en el período comprendido entre 1° de enero de 2015 y 1° de enero de 2019.

En Uruguay, las indicaciones del PET-TC en MM con cobertura por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) según la normativa de septiembre de 2017 son: Plasmocitoma solitario o gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), en quienes los estudios de imagen convencionales no permitan descartar con seguridad el MM y en los pacientes con MM en que luego de la evaluación convencional persisten dudas y este estudio determine modificar la conducta terapéutica¹⁴.

Se analizaron los resultados de PET en cuanto a frecuencia de lesiones hipercaptantes, lugar afectado, localización extramedular, SUV y número de lesiones.

Se compararon los hallazgos de pacientes con MM no extramedular (MMNE) y pacientes con MME. Si bien el objetivo del trabajo se centra en la técnica PET-TC, se comparó al debut el resultado de los distintos métodos imagenológicos utilizados.

Se creó una planilla de recolección de datos *ad hoc*, identificando a los pacientes según una codificación numérica aleatoria e incluyendo las variables clínicas y paraclínicas necesarias, con respuestas previamente codificadas

Para el análisis de datos se utilizó el *software* estadístico Epi info 7.2 para Windows (CDC inc, Atlanta, GA, USA). Se aplicaron test no paramétricos como chi cuadrado para comparar variables cualitativas y test de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas que no presentan distribución normal.

Respecto al protocolo PET-TC, todos los estudios se realizaron en un único centro PET, en equipos híbridos marca General Electric, modelos STE y 690 Discovery, de 16 y 64 cortes respectivamente. Los pacientes debieron cumplir al menos 6 horas de ayuno antes de la realización del estudio. Luego de la medida de la glucemia capilar se procedió a la inyección de 4,07 Mbq/Kg de ^{18}F -FDG. Una hora después de la inyección, se adquirieron imágenes de PET en combinación con una TC según el protocolo de cuerpo entero. En ningún paciente se administró contraste oral o intravenoso.

Las imágenes fueron evaluadas en estaciones de trabajo. La revisión de los estudios se hizo en conjunto entre especialistas de medicina nuclear e imagenología. Se realizó análisis cualitativo y semicuantitativo (SUV).

Este proyecto fue aprobado el 4 de julio de 2019 por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas siguiendo los lineamientos de la quinta revisión de la Declaración de Helsinki de 2000 por la Asamblea Médica Mundial, en concordancia con el decreto 379/008.

Resultados

En el período mencionado se realizó PET-TC a 60 pacientes con planteo de MM. De ellos, 21 se excluyeron por diagnóstico de otras enfermedades hematológicas y no hematológicas (gammapatía monoclonal de significado incierto, MM latente, secundarismo óseo) o por no cumplir otros criterios de inclusión. En la Tabla 2 se resumen las características de la población estudiada.

Tabla 2. Características clínicas y paraclínicas de la población estudiada

Variable	Población global (n = 39)	MME (n = 15)	MMNE (n = 24)	Valor-p (comparación entre MME y MMNE)
Edad (años)				
Media	55	53	57	0,4497
Desvío estándar	14,0	14,9	13,4	
Rango	31-85	31-80	32-85	
Sexo N (%)				
Femenino	17 (43,6)	6 (40)	11 (45,8)	
Masculino	22 (56,4)	9 (60)	13 (54,2)	
Hemoglobina g/dl				
Media	10,0	10,0	10,0	0,6247
Desvío estándar	2,5	2,7	2,7	
Creatininemia mg/dL				
Media	1,5	1,7	1,3	0,4497
Desvío estándar	1,5	1,9	1,3	
Calcemia mg/dL				
Media	9,8	10,4	9,5	0,3864
Desvío estándar	1,4	1,9	0,8	
Tipo de MM N (%)				
Cadena liviana K	2 (5,1)	1 (6,7)	1 (4,2)	NS
Cadena liviana λ	2 (5,1)	2 (13,3)		NS
IgA K	2 (5,1)	2 (13,3)		NS
IgA λ	3 (7,7)	2 (13,3)	1 (4,2)	NS
IgG K	19 (48,7)	7 (46,7)	12 (50)	NS
IgG λ	10 (25,6)	1 (6,7)	9 (37,5)	NS
No secretor	1 (2,6)		1 (4,2)	NS
Estadio Durie-Salmon N (%)				
IA	7 (18)	3 (20)	4 (16,7)	NS
IIA	2 (5,1)	1 (6,7)	1 (4,2)	NS
IIIA	24 (61,5)	8 (53,3)	16 (66,7)	NS
IIIB	6 (15,4)	3 (20)	3 (12,5)	NS
ISS N (%)				
I	11 (28,2)	3 (20)	8 (33,3)	NS
II	12 (30,7)	4 (26,7)	8 (33,3)	NS
III	12 (30,7)	7 (46,7)	5 (20,8)	NS
Sin dato	4 (10,3)	1 (6,7)	3 (12,5)	NS
R-ISS N (%)				
I	7 (18)	1 (6,7)	6 (25)	NS
II	17 (43,6)	6 (40)	11 (45,8)	NS
III	7 (18)	4 (26,7)	3 (12,5)	NS
Sin dato	8 (20,5)	4 (26,7)	4 (16,7)	NS
FISH N (%)				
Alto riesgo	4 (10,3)	2 (13,3)	2 (8,3)	NS
No alto riesgo	26 (66,7)	9 (60)	17 (70,8)	NS
No realizado	3 (7,7)	1 (6,7)	2 (8,3)	NS
Sin dato	6 (15,4)	3 (20)	3 (12,5)	NS
Sospecha clínica de compromiso extramedular N (%)				
Sí	7 (18)	7 (46,7)		
No	32 (82,1)	8 (53,3)	24 (100)	
Compromiso extramedular confirmado por biopsia N (%)				
Sí	6 (15,4)	6 (40)		
No	1 (2,6)	1 (6,7)		
No corresponde	32 (82,1)	8 (53,3)	24 (100)	

MME: Mieloma Múltiple Extramedular/ MMNE: Mieloma Múltiple No Extramedular/ MM: Mieloma Múltiple/ ISS: *International Staging System*/ RISS: *Revised International Staging System*/ FISH: Características de alto riesgo por hibridación *in situ* con fluorescencia. NS: No significativo.

Con respecto a PET-TC, se realizaron 51 estudios en 39 pacientes, 29 tuvieron un estudio y 10 más de uno; 20 (39,2%) se realizaron al debut, 19 en la recaída (37,3%) y 12 (23,5%) para valorar respuesta al tratamiento.

De los 39 pacientes finales en estudio, 15 (38%) presentaban MME, dentro de ellos, 8 fueron diagnosticados mediante el estudio PET-TC, sin sospecha clínica previa. Del total de pacientes con MME, solo 2 (5%) tenían compromiso extramedular al debut de la enfermedad, siendo diagnosticado el resto durante la recaída.

Se observó compromiso del esqueleto axial en 25,5% (n = 13). El compromiso del esqueleto apendicular se vio en 17,7% (n = 9). Hubo compromiso simultáneo de esqueleto axial y apendicular en 25,5%.

El compromiso extramedular múltiple (asociación de más de un sitio de compromiso extramedular) fue evidenciado en 6 casos (11,8%). El compromiso extramedular aislado se topografió en partes blandas en 4 pacientes (7,8%), compromiso ganglionar en 3 (5,9%), en tanto localización gástrica, hepática, pulmonar o renal, 1 caso cada uno (2%).

Se describieron un total de 194 lesiones óseas hipercaptantes, de las cuales solo en 83 (42,8%) se informó el SUV. Se hallaron un total de 82 lesiones extramedulares hipercaptantes, de las cuales en 44 (53,7%) se reportó el SUV. Del total de estudios analizados, 26 (51%) presentaron lesiones con un SUV mayor a 4. La media del SUV óseo fue de 5,2 y la del compromiso extramedular de 3,2.

Con una media de seguimiento de 42,7 meses, fallecieron 18 pacientes (46,2%), 10 de ellos presentaban MME y 8 MMNE.

Con respecto a los estudios de valoración imagenológica al debut, cabe destacar que 66,7% (n = 26) de las Rx óseas fueron patológicas, mostrando lesiones líticas, fracturas o ambas. Los datos de las demás técnicas de imagen se encuentran resumidos en la Tabla 3.

Discusión

El análisis de los datos recabados evidenció que 24 pacientes tuvieron diagnóstico de MMNE, mientras que los restantes 15 presentaron MME. El porcentaje de pacientes con diagnóstico de MME fue superior al descrito en la bibliografía.

Tabla 3. Hallazgos en los estudios de valoración imagenológica al debut

Variable	Población global (n = 39)
Tomografía n (%)	
Lesiones óseas	15 (38,5)
Plasmocitoma extramedular	1 (2,6)
Plasmocitoma óseo	2 (5,1)
Compromiso combinado	5 (12,8)
Normal	2 (5,1)
No realizado	8 (20,5)
Sin dato	5 (12,8)
No concluyente	1 (2,6)
Resonancia magnética n (%)	
Lesiones óseas	9 (23,1)
Plasmocitoma óseo	1 (2,6)
Compromiso combinado	3 (7,7)
Normal	1 (2,6)
No realizado	24 (61,5)
Sin dato	1 (2,6)
PET-TC al diagnóstico n (%)	
Lesiones óseas	7 (18)
Plasmocitoma extramedular	2 (5,1)
Plasmocitoma óseo	1 (2,6)
Compromiso combinado	5 (12,8)
Normal	5 (12,8)
No realizado	19 (48,7)

MM: Mieloma Múltiple/ PET-TC Tomografía por emisión de positrones.

La mayor incidencia encontrada en nuestra población probablemente se deba al sesgo dado por los criterios de autorización de PET-TC por el FNR¹⁴.

Se observó una predominancia del sexo masculino sobre el femenino, concordando con lo reportado a nivel mundial¹⁵. Sin embargo, en referencia a la edad media de diagnóstico, la misma fue 10 años menor a la reportada mundialmente¹⁵. No se encontraron diferencias de edad significativas entre el MME y MMNE en los pacientes a los que se les indicó PET-TC, a diferencia de publicaciones internacionales que informan menor edad en pacientes con MME¹⁶. Las características de la población global incluida en este estudio no difieren de lo reportado a nivel internacional considerando

subtipo de MM, frecuencia de criterios de daño de órgano blanco al diagnóstico y estratificación según el sistema de clasificación Durie-Salmon (DSS) y el *International Staging System* (ISS).

Dentro del subgrupo con MME (n = 15), en 8 pacientes PET-TC permitió el diagnóstico incidental de compromiso extramedular. Los restantes (7) presentaron manifestaciones clínicas que hacían sospechar el compromiso extramedular, y de ellos, 6 fueron confirmados con biopsia. Esta baja cantidad de biopsias es concordante con lo reportado mundialmente¹⁷.

No se observaron diferencias significativas entre MME y MMNE según los sistemas de estadificación DSS, ISS y *Revised International Staging System* (R-ISS)¹⁶. Este hecho puede ser consecuencia del bajo número de pacientes incluido en nuestro estudio. En relación a la detección de alteraciones genéticas de alto riesgo realizadas por hibridación *in situ* fluorescente (FISH), tampoco se hallaron diferencias significativas entre las subpoblaciones en relación a la sobrevida y agresividad, en contraposición a lo que se reporta a nivel mundial¹. En nuestro país, la mayoría de los estudios FISH se realizan sin previa selección de células plasmáticas, por lo cual la estratificación de riesgo es deficitaria.

Pese a la conocida superioridad de las otras técnicas de imagen¹¹, la Rx convencional continúa siendo ampliamente indicada. Esto se debe a su bajo costo y amplia disponibilidad. En los casos de nuestra serie, un gran porcentaje de pacientes presentaron Rx patológicas. Esto es reflejo de la fase tardía de detección del MM en nuestro país, con lesiones óseas extensas al diagnóstico. La TC mostró lesiones óseas en un porcentaje considerable de pacientes siendo además útil para evaluar la presencia de lesiones extramedulares.

La RM, dada su menor accesibilidad y disponibilidad, costo, toxicidad renal y tiempo de realización, se realiza en menor número que la TC, reservándose para situaciones particulares como la compresión medular. Por este motivo, en el presente estudio no es posible extraer conclusiones acerca del rendimiento de la RM.

El estudio con PET-TC fue indicado en porcentaje similar al diagnóstico y la recaída, y un porcentaje no despreciable de pacientes contaba con más de un estudio PET-TC. De este punto cabe destacar que muchos de los pacientes fueron diagnosticados previo al cambio en la normativa

de cobertura del Fondo Nacional de Recursos, por lo que pueden haber sido diagnosticados en una época en la cual el PET-TC no era subsidiado, lo que influye en estos resultados.

Respecto al rendimiento de esta técnica en el subgrupo de pacientes con diagnóstico de MME, el sitio de compromiso extramedular múltiple fue el más frecuente, destacándose el compromiso de partes blandas y ganglionar.

Limitaciones del trabajo

El número de casos es reducido, lo que dificulta realizar análisis con una significancia estadística. También las propias limitaciones por tratarse de un trabajo retrospectivo realizado en pacientes no consecutivos y en diferentes estadios de la enfermedad. Ya se comentó el sesgo que implica la normativa de autorización de PET-TC.

La descripción y análisis de los estudios de imagen se obtuvieron a través de informes, sin contar con una revisión independiente de las imágenes. A su vez, los informes no fueron analizados e informados por los mismos especialistas, lo que pudo generar diferencias de interpretación y redacción. Es necesario implementar una forma sistematizada de informar el PET-TC, para que los resultados puedan ser objetivables independientemente.

Conclusiones

El estudio con PET-TC logró detectar compromiso extramedular en pacientes con MM que no tenían sospecha clínica. El MME tuvo un comportamiento más agresivo, con mayor mortalidad, en comparación con pacientes con enfermedad confinada a la médula ósea.

Este trabajo constituye el primer reporte nacional de resultados de PET-TC en pacientes con MM, siendo un punto de partida para futuras líneas de investigación. La estandarización de los reportes es esencial para lograr conclusiones sólidas.

Referencias

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018; 3 (8): 981-1114.
2. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson L, Balje-

- vic M, Campagnaro E, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18 (12): 1685-717.
3. Amini B, Yellapragada S, Shah S, Rohren E, Vikram R. State-of-the-Art Imaging and Staging of Plasma Cell Dyscrasias. *Radiol. Clin. North Am*. 2016; 54 (3): 581-96.
 4. Weinstock M, Ghobrial IM. Extramedullary multiple myeloma, *Leuk Lymphoma*; 54 (2013): 1135-41.
 5. Kyle R. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003; 121 (5): 749-57.
 6. Tirumani SH, Sakellis C, Jacene H, Shinagare AB, Munshi NC, Ramaiya NH, et al. Role of FDG-PET/CT in Extramedullary Multiple Myeloma: Correlation of FDG-PET/CT Findings With Clinical Outcome. *Clin Nucl Med*. 2016; 41 (1): e7-13.
 7. Nanni C, Zamagni E, Versari A, Chauvie S, Bianchi A, Rensi M, et al. Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. *IMPETUs (Italian Myeloma criteria for PET USe)*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43 (3): 414-21.
 8. Alonso O. Impacto clínico de la tomografía de emisión por positrones (PET) en pacientes oncológicos y su potencial aplicación en el contexto sanitario y académico nacional. *Revista Médica del Uruguay* 2006; 22: 169-78.
 9. Calzado A, Geleijns J. Computed Tomography . Evolution, technical principles and applications. *Rev Fis Med*. 2010; 11 (3): 163-80.
 10. Delbeke D, Coleman RE, Guibertau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med*. 2006; 47 (5): 885-95.
 11. Ferraro R, Agarwal A, Martin-Macintosh EL, Peller PJ, Subramaniam RM. MR Imaging and PET/CT in Diagnosis and Management of Multiple Myeloma. *Radio Graphics* 2015; 35 (2): 438-54.
 12. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017 Apr; 18 (4): e206-e217.
 13. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (6): e302-12.
 14. http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/tecnicas/n_pet_scan.pdf. [Accessed: 30-Oct-2019].
 15. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78 (1): 21-33.
 16. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol*. 2010; 21 (2): 325-30.
 17. Lu YY, Chen JH, Lin WY, Liang JA, Wuang HY, Tsai SC, Kao CH. FDG PET or PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple Myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2012; 37(9): 833-7.

Apps y Medicina: una visión global y la situación chilena

ÁLVARO TALA¹, EDUARDO VÁSQUEZ¹,
ERIC ROJAS^{2,3,a}, RIGOBERTO MARÍN^{4,b}

¹Departamento de Psiquiatría y Salud Mental Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Laboratorios Clínicos, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Área de Calidad, Centro Nacional en Sistemas de Información en Salud, CENS.

⁴Departamento de Educación en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^aPhD en Ingeniería con mención Ciencias de la Computación. ^bPhD en Educación.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 11 de abril de 2020, aceptado el 29 de noviembre de 2021.

Correspondencia a: Álvaro Tala Tajmuchi
Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile, Av. La Paz 1003. Santiago, Chile.
alvarotalat@gmail.com

An appraisal of healthcare mobile applications

Mobile applications (Apps) may become effective aids in health care. Health Apps could reduce barriers such as access and costs and could be used to monitor symptoms, behaviors and even treatments. There is more evidence of their usefulness in nutrition, cardiovascular and mental health. Despite this, its current use is predominantly for information purposes. Healthcare App quality evaluation should consider both clinical and technological aspects since the evidence on its clinical effectiveness is still incipient and they have associated risks. In Chile, the use of mobile technology and Apps is increasing, but there are no regulations for their use. There are few national institutions oriented to the creation and development of Apps for healthcare, highlighting the Digital Transformation Committee, part of the Corporation for the Promotion of Production (CORFO) and the National Center for Health Information Systems (CENS). General recommendations for healthcare App development and use have been established. In this process, it would be beneficial to include actors involved in care. Given the progress of healthcare Apps worldwide and nationally, it is important that health professionals develop digital skills to maximize the potential benefit of these technologies.

(Rev Med Chile 2022; 150: 206-215)

Key words: Health: Mobile Applications; Smartphone; Telemedicine.

La masificación de internet ha cambiado la forma en la que nos comunicamos y vivimos, siendo los dispositivos móviles una revolución al aumentar la portabilidad y el acceso a ésta, sin importar el lugar o el momento¹. En este sentido, la tecnología móvil ha ido penetrando diversas áreas de la sociedad, existiendo actualmente más dispositivos móviles que personas en el mundo². Este fenómeno incluye a los sistemas de salud y a todos sus actores desde los pacientes hasta las instituciones³.

La falta de recursos en términos de instituciones, infraestructura y personal, los costos asociados a los sistemas de salud y el estigma asociado a algunas enfermedades se han descrito como barreras para la atención, lo que ha hecho que

surjan estrategias dirigidas a superar estas barreras aprovechando los avances tecnológicos disponibles, como la salud móvil (mHealth), entendida como la práctica de la medicina y la salud pública apoyada en los dispositivos móviles⁴. En el marco del mHealth se encuentran las aplicaciones móviles o Apps, entendidas como cualquier software diseñado para funcionar en un Smartphone o Tablet⁵. Este es un mercado que empezó a cobrar fuerza a finales de la primera década del 2000, y ha ido creciendo exponencialmente en los últimos años³ existiendo más de 325.000 aplicaciones relacionadas con la salud, de las cuales cerca de 35% se orientan al manejo de enfermedades⁶.

Se ha descrito que más de un tercio de los médicos recomendarían Apps relacionadas con

la salud a sus pacientes y que aproximadamente 40% consideran que podrían mejorar resultados en sus pacientes, existiendo incluso Apps como Appscript que podrían orientar a los clínicos sobre qué Apps indicar⁷. Esto es de particular importancia cuando se toma conciencia de que estudios recientes han mostrado que el uso de las Apps podría conducir a cambios en conductas relacionadas con la salud⁸ y que eventualmente éstas podrían ser utilizadas como medios eficaces para realizar intervenciones⁹. De esta forma, estas Apps podrían enmarcarse dentro de lo que se conoce como Terapias Digitales, concepto que alude a utilizar tecnologías digitales, frecuentemente online, para abordar una condición médica o psicológica¹⁰.

El rápido avance de la tecnología supera con creces el ritmo de la investigación científica sobre su aplicación clínica³, por lo que cobra relevancia de forma periódica revisar el estado del conocimiento asociado a su uso, incluyendo en esto las Apps en salud.

Potenciales beneficios de las Apps en medicina

Las Apps se enmarcan habitualmente dentro de la tecnología de comunicación asincrónica, la cual facilita la relación con pacientes que tienen dificultades físicas o geográficas para el acceso, dificultades temporales para poder acudir oportunamente a una prestación y para quienes presentan dificultades interpersonales generadas en las instancias presenciales, existiendo aplicaciones que monitorean síntomas, conductas y que incluso pueden utilizarse para tratamientos^{11,12}. Las Apps se presentan además como una alternativa de fácil acceso para monitorear de forma no invasiva la salud e implementar intervenciones de forma escalonada y a bajo costo¹³, permitiendo que los usuarios puedan eventualmente monitorearse y/o tratarse sin tener que preocuparse por el estigma⁵, reduciendo la carga y los costos asociados a la atención⁷, junto con la posibilidad de promover y monitorear la adherencia a los tratamientos ya establecidos¹⁴, facilitando que los pacientes tengan un rol más activo en su propio cuidado². Pese a lo anterior, cabe destacar que la mayoría de las Apps relacionadas en salud tienden principalmente a la entrega de información¹.

Existen numerosas aplicaciones enfocadas

en diversas áreas de la medicina, como la reumatología¹⁵, la urología¹⁶, la dermatología¹⁷ y la neumonología¹⁸, entre otras, con resultados alentadores, sin embargo, la mayoría se encuentran enfocadas en salud cardiovascular, nutricional y mental.

Con respecto a aquellas con orientación nutricional y cardiovascular, se han encontrado resultados favorables en cuanto al peso, calidad de vida, reducción del colesterol, grasa corporal y presión arterial, sin embargo, se requiere de estudios clínicos controlados y aleatorizados, con muestras mayores y períodos de seguimiento más largos para evaluar el efecto de las intervenciones con mayor seguridad¹⁹. También se han orientado a patologías específicas, por ejemplo, para diabetes mellitus se han desarrollado aplicaciones enfocadas en motivar a los usuarios a adoptar estilos de vida saludable, a partir del registro de la ingesta calórica diaria, los tipos de alimentos consumidos, el ejercicio realizado y los niveles de glicemia capilar; y también a optimizar el tratamiento farmacológico, a través de calculadoras de dosis de insulina, con resultados alentadores como la disminución de la hemoglobina glicosilada en hasta 1,95% versus 0,79% en el grupo control ($p < 0,001$) en un seguimiento de tres meses con el uso de la aplicación Welltang²⁰.

En salud mental, temáticas como tabaquismo²¹, esquizofrenia²², trastorno de estrés post traumático, trastornos ansiosos, trastorno obsesivo compulsivo y trastornos del ánimo cuentan con estudios con resultados favorables, sobre todo en este último ámbito⁵, aunque existen resultados más controversiales en áreas como en el manejo atencional, de distorsiones cognitivas²³, de las autoagresiones y de la suicidalidad^{24,25}. Ejemplos del potencial de las Apps en salud mental podemos observarlas en iniciativas como el Addiction-Comprehensive Health Enhancement Support System para el trastorno por uso de alcohol, que ofrece información médica, autoevaluaciones, apoyo de consejeros e incluso alerta si se acercan a una ubicación de alto riesgo de recaída, a través de un seguimiento por GPS, cuya efectividad se evaluó en pacientes en tratamiento del alcoholismo, mostrando una disminución significativa de los días de consumo de riesgo (diferencia promedio 1,37; IC 95%, 0,46-2,27; $p = 0,003$) y un incremento del tiempo de abstinencia al compararlo con la intervención habitual²⁶.

¿Cómo evaluar la calidad de una App en salud?

Dado el gran volumen y diversidad de Apps que existen, puede ser un desafío seleccionar los métodos e indicadores correctos para evaluarlas, siendo especialmente relevante conocer cómo discriminar la calidad entre ellas⁴³. En este sentido, existen revisiones recientes^{27,28}, que han resaltado al menos dos aspectos: por un lado, la necesidad de tener un criterio estandarizado y universal para valorar las Apps en salud, y por otro, la importancia de que estas evaluaciones contemplen

tanto elementos tecnológicos, como pueden ser la accesibilidad y la interfaz, como elementos relacionados con la calidad de la información que contienen en términos clínicos y empíricos, extrapolándose en gran medida formas de valoración de la información de artículos o sitios web. En este escenario, se han diseñado distintos indicadores, por ejemplo, los que se presentan en la Tabla 1. Incluso se han creado indicadores para evaluar Apps dirigidas a poblaciones específicas como los adultos mayores⁴⁴.

Tabla 1. Ejemplo de instrumento para valorar la calidad de una App

<p>Base científica/clínica</p> <p>¿Cuál es la calidad científica de la información?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concordancia con meta análisis o revisiones sistemáticas de alta calidad • Comprensividad • Presencia de citas • Involucramiento de clínicos • Afiliación con una organización creíble • Valoración por expertos <p>¿Cuál es el valor clínico del propósito declarado por la App?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudios de la necesidad del usuario • Concordancia con la teoría de salud conductual • Valoración por expertos 	<p>Funcionalidad</p> <p>¿Qué tan bien funciona la App para su propósito?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de alta calidad sobre su efectividad en resultados de salud • Pruebas de confiabilidad de sus calculadoras/algoritmos • Validación y verificación del <i>software</i> • Niveles de seguridad y privacidad en relación al riesgo: análisis de políticas de privacidad, naturaleza del intercambio de datos y protección de la contraseña • Grado de interoperabilidad • Número de características 	<p>Usabilidad</p> <p>¿Qué tan bien compromete la App al usuario?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calidad de la interface de usuario: <ul style="list-style-type: none"> o Pruebas de usabilidad o Satisfacción usuaria (autoreporte) o Compromiso usuario (objetivo) o Nivel de alfabetización o Basada en la teoría o Grado de ajuste al público objetivo o Evaluación de usabilidad basada en expertos o Análisis de los comentarios de la tienda de apps o Número de comentarios en la tienda de apps
<p>Responsabilidad</p> <p>¿Qué tan creíble es el desarrollador de la App?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aprobación regulatoria • Atribución: información sobre el copyright, presencia de citas • Vigencia de la información: fecha de la última actualización • Responsabilidad: información de contacto, presencia de declaración de responsabilidad <p>¿Cuáles son los riesgos de sesgo?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transparencia: declaración de autoría, afiliaciones y credenciales • Presencia de intereses comerciales o conflictos de interés 	<p>Impacto</p> <p>¿Qué tipo de trabajo hace la App?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis sociológico crítico: análisis de discurso, análisis lingüístico o imágenes, análisis de la cobertura en medios • Análisis de "valor": Monto y naturaleza de la inversión financiera, análisis de materiales promocionales, análisis de documentos de inversores y accionistas 	<p>Popularidad</p> <p>¿Qué tan querida es la App?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estadísticas de uso • Ranking en la tienda de apps • Número de descargas • Número de estrellas • Valoración promedio de los usuarios

*Extraído y adaptado de Grundy QH, Wang Z, Bero LA. Challenges in assessing mobile health app quality: a systematic review of prevalent and innovative methods. *Am J Prev Med.* 2016;51(6):1051-9.

También existen sitios *web* que podrían orientar al clínico, como aquellos que presentan las revisiones de las Apps hechas por otros profesionales o pacientes como *iMedicalApps* y *MedicalApp Journal*²⁸.

¿Por qué no se usan las Apps de forma más masiva?

Pese a los beneficios descritos, existen aprensiones para el uso clínico de las Apps. Por ejemplo, su efectividad clínica no ha sido concluyente en muchos casos, existiendo amplia heterogeneidad en los estudios que las involucran en términos del tipo de muestra, mediciones realizadas y resultados medidos^{11,27,29}. A esto se agrega que muchos estudios incentivan la continuidad en la participación con recompensas, utilizan la aplicación como complemento a otra terapia, lo que dificulta aislar su verdadero efecto, el que muchas de las que han sido estudiadas empíricamente no se encuentran disponibles para la descarga por el público general y el que utilizan instrumentos que han sido validados en otras modalidades, pero que no han sido validados para su uso en aplicaciones⁵. Cabe destacar que incluso aunque existan Apps clínicamente relevantes, la forma de encontrarlas sigue siendo un desafío, dado el cómo se organizan y se gestionan las Apps en las plataformas disponibles³⁰. Además, existen barreras que son compartidas con otros componentes de la *mHealth*, como la resistencia a la innovación, el costo de incorporación de la tecnología y la falta de infraestructura².

Se ha descrito también desde la perspectiva de los usuarios la falta de compromiso con su uso, ya que incluso en el marco de estudios sobre Apps casi 60% ni siquiera descarga la App involucrada, pudiendo ser el porcentaje que lleva un uso continuo de esta aún menor¹³. En esta línea, se han creado indicadores para evaluar el compromiso de los usuarios, por ejemplo, número de funciones a las que se accedió o el tiempo dedicado a la interacción con la App⁴⁵. Entre los motivos del escaso compromiso se ha señalado la dificultad para su uso, una interfaz poco atractiva, la falta de un diseño centrado en los pacientes, la preocupación por la privacidad de los datos que se entregan, falta de confianza en que les ayudará y la falta de utilidad en crisis¹³. También se han considerado en algunos casos los costos, las limitaciones idiomáticas y/o de plataforma (*iOS* – *Android*) y la

falta de competencias digitales para su uso⁷. Todos estos elementos podrían ayudar a comprender el reducido uso que tienen las Apps en salud.

Riesgos y regulaciones

Las Apps han atraído las miradas de entidades como la *Food and Drug Administration* y la *Health Canada*, que han generado guías que orientan sobre cómo catalogar y evaluar Apps en salud, con la idea de establecer una regulación sobre todo en los casos de Apps que sean consideradas como dispositivos médicos, que sean potencialmente dañinas o que apunten a alguna enfermedad específica^{1,27}. Una aplicación puede proporcionar información inexacta o recomendaciones erróneas sobre cómo tratar una enfermedad, causando un impacto negativo en la salud del paciente. Esto podría ocurrir cuando los usuarios seleccionan un tratamiento inapropiado para su condición, por ejemplo, una persona con esquizofrenia no diagnosticada que intenta un tratamiento dirigido al trastorno depresivo mayor. También podría ocurrir cuando el tratamiento que se ofrece simplemente no funciona, incluso cuando se aplica en condiciones ideales. Pese a lo anterior, la mayoría de las Apps quedarían fuera de un marco regulatorio, como aquellas que declaran abordar síntomas inespecíficos, a lo que se agrega que esta regulación suele no ir de la mano de un proceso fiscalizador³¹. La mayor preocupación por su regulación no viene dada solo por su aumento en cantidad o su masificación, sino también porque existen problemáticas éticas. Entre estas se encuentran el deterioro que podrían causar en la relación médico-paciente, en el ejercicio de la autonomía dado los sesgos en la información entregada³², el conflicto de interés que pueden tener los desarrolladores, la privacidad de los datos sin una adecuada legislación que la regule, y problemáticas clínicas como ser dañinas si se considera que algunos usuarios con bajos niveles de síntomas podrían atribuirse etiquetas diagnósticas basadas en las Apps y autostigmatizarse, no consultar oportunamente o ser perjudicados por indicaciones no avaladas por la evidencia^{7,12}. Esta regulación es un desafío sobre todo considerando que muchas Apps tienen un apartado de “*Términos y Condiciones*” que menciona riesgos y responsabilidades, que casi todos aceptan, pero que casi nadie lee³³.

Situación chilena

A nivel mundial, Chile es uno de los países con los mayores avances en lo que se refiere al uso de internet, mayor que el promedio de América Latina, llegando incluso a niveles similares a los de Europa en cuanto a conexiones a internet. Los datos entregados por la Subdirección de Telecomunicaciones³⁴ indican que la Banda Ancha Fija sigue siendo el principal tipo de conexión a internet desde los hogares (63,0%), sin embargo, el internet móvil le sigue de cerca con 56,6% llegando a ser el principal tipo de acceso en los sectores rurales de nuestro país (68,9%). En esta misma dirección, el teléfono móvil se ha consolidado como el principal dispositivo utilizado para acceder a internet desde el hogar (95,1%).

En el tema legislativo, no existe una regulación clara del marco sobre el desarrollo e implementación de Apps en el área de la salud. En el año 2012 fue promulgada la Ley 20.584 que regula los derechos y deberes de los pacientes y que referencia la Ley 19.628 con respecto a sus datos almacenados en las bases de datos de carácter clínico en los registros clínico electrónicos. La Ley indica que los datos pertenecen a sus titulares o sus representantes legales y que estos deben autorizar su almacenamiento y uso. Es relevante indicar acá que los datos no deben ser compartidos sin el consentimiento del paciente, siendo este el único dueño y teniendo derecho a solicitar acceso a éstos, a su modificación o a su eliminación cuando desee³⁵.

Desde el punto de vista de organizaciones que han promovido y participado en el desarrollo de innovaciones en salud, se pueden mencionar dos importantes en el desarrollo de Apps en esta área durante los últimos años. Primero, el Comité de Transformación Digital, que cerró en agosto de 2020 y que formaba parte de la Corporación de Fomento de la Producción (CORFO), cuyo objetivo fue promover procesos de implementación de las tecnologías digitales incluyendo salud y Apps. El Comité brindaba vínculos con áreas estratégicas del Ministerio de Salud para proveer ambientes en donde se facilite el desarrollo de aplicaciones³⁶. A la fecha de realización de este estudio no hay un comité de este tipo que haya sustituido al Comité de Transformación Digital.

El segundo ente relevante en el país es el Centro Nacional en Sistemas de Información en Salud

(CENS), corporación sin fines de lucro que promueve el desarrollo de actividades relacionadas con el uso de los sistemas de información en salud, dentro de estos las Apps³⁷, y al cual pertenece uno de los autores del presente estudio. El CENS está formado por expertos en el área de la informática clínica de cinco universidades del país (Universidad de Chile, Universidad de Concepción, Universidad de Talca, Universidad de Valparaíso y la Pontificia Universidad Católica de Chile), que apoyan la implementación de procesos de innovación y desarrollo en el ámbito de la salud. Proporciona capacitación, asesoramiento y sellos de calidad en áreas de interés técnico y clínico como son la interoperabilidad entre sistemas y Apps, aseguramiento de la calidad técnica en las soluciones implementadas, además de capacitación del capital humano involucrado. Este centro, en conjunto con el apoyo de CORFO y lo que fue el Comité de Transformación Digital, desarrollaron instrumentos que permiten analizarlas, por ejemplo, el Niveles de Madurez en Innovación Tecnológica en Salud (<https://redcap.cens.cl/surveys/?s=M4TDRXP9PX>). Primero analizarlas desde el punto de vista técnico, garantizando una solución de calidad desde el ámbito tecnológico; segundo el regulatorio, velando por el cumplimiento de las leyes; tercero el de mercado, impulsando adecuados procesos de estudio del mercado y estrategias de incorporación al mismo; y desde el punto de vista clínico, siendo este donde se valida el impacto clínico de toda transformación digital en salud en la atención de los pacientes.

Además de lo anterior, en los últimos años han aparecido emprendimientos que consisten en el desarrollo de aplicaciones en el ámbito de la salud digital, por medio de incubadoras de emprendedores y de intereses personales. A raíz de este aumento en la aparición de nuevas aplicaciones se creó ASDISAL, la primera Comunidad de startups en Salud Digital que agrupa las aplicaciones que están disponibles desde Chile. Esta comunidad tiene dentro de sus objetivos en convertirse en un Venture Capital que les permita a los emprendedores en Salud Digital obtener fondos para su crecimiento y permitirles aumentar su presencia en el mercado chileno de las Apps en salud.

Algunos ejemplos de aplicaciones desarrolladas en Chile, que se han identificado de forma exploratoria y con base en la experiencia de los autores, se listan la Tabla 2. Este listado muestra en orden

Tabla 2. Ejemplos de Aplicaciones Desarrolladas en Chile en el área de Salud Digital

Nombre aplicación	Funcionalidad
Acticare Senior (www.acticare.cl)	Pulsera GPS para Adultos Mayores
AhoraDoctor (www.ahoradoctor.com)	Telemedicina
Babybe Medical (www.babybemedical.com)	Cuidado Neonatal
Biomotions; BoxMed (www.boxmedapp.com)	Enseñanza de la Medicina
Care You (www.careyou.cl)	Telemonitoreo
Comsalud 360 (www.comsalud360.com)	Registro y Seguimiento Historial Médico
DeepLab Tech (www.deeplab.cl)	Laboratorios Clínicos
DocForYou (www.docforyou.cl)	Geolocalización de Atenciones Médicas
ECCgo (www.ecgo.cl)	Cardiología
Efedoc (www.efedoc.com)	Monitoreo de Pacientes
FacilMedica (www.facilmedica.com)	Agendamiento de Servicios Médicos
Gleengo (www.gleengo.com)	Cuidado Terapéutico Infantil
Guard You (G Care) (www.gcare.cl)	Monitoreo de Adultos Mayores
Habits.AI (www.habits.ai/es)	Bienestar Personal
HandsApp (www.handsapp.cl)	Emergencias Médicas
Healthchain (www.healthchainhq.com)	Control de Registros de Pacientes y Procesos de Facturación
Iubi (www.iubi.me)	Robot de Apoyo a Pacientes Pediátricos
Kaibaz (www.kaibaz.com)	Terapia Física Virtual
Kaenz (www.kaenz.com)	Terapia Física Acuática
Kekko (http://www.kekko.cl)	Monitoreo de Adultos Mayores
Khapto (www.khapto.com)	Kinesiología
Kinemotion (www.kinemotion.cl)	Rehabilitación de Pacientes
Medismart (www.medismart.live)	Telemedicina
Merainn (www.merainn.cl)	Apoyo Cuidado Adultos Mayores
Mera Plataforma Geriátrica	Gestión de Residencias de Adultos Mayores
Mind Care Lab (www.mindcarelab.cl)	Salud Mental
Mirai 3D (www.modelosmedicos.com)	Visualización Digital 3D Imágenes Médicas
NeeKids (www.neekids.com)	Psicopedagogía
OrthoKeys (www.orthokeys.com)	Pacientes Ortopédicos
Ortherapy (www.orthotherapy.cl)	Pacientes Ortopédicos
Pegasi (www.pegasi.io)	Consultorio Virtual y Telemedicina
Phonendo (www.phonendo.cl)	Fonendoscopia electrónica
Plan 3D (www.plan3d.cl)	Biomodelos 3D

Press & Say (www.pressandsay.com)	Rehabilitación Pacientes con problemas Auditivos
Psyalive (www.psyalive.com)	Terapia Psicológica En Línea
Retidiag (www.retidiag.com)	Retinopatía Diabética
R-Mas (www.rmas.cl)	Salud y Autocuidado
SaludInnova (www.saludinnova.cl)	Telemedicina
Saturno+ (www.ensaturno.com)	Gestión de Turnos Clínicos
Shifter (www.shifter.cl)	Gestión de Turnos Clínicos
Skinnet; Smart Doctor (www.smartdoctor.pe)	Telemedicina
SmartFES (www.smartfes.cl)	Tratamiento de Pie Caído
Snabb (www.snabb.cl)	Telemedicina
Softdent (www.softdent.cl)	Dental
Telediagnósticos (Dart) (www.teledx.org/dart)	Retinopatía Diabética
Teledoc (www.teledoc.cl)	Telemedicina
TrainFes (www.trainfes.com)	Telemedicina

alfabético algunas de las aplicaciones sin estar estas catalogadas bajo ninguna prioridad, criticidad, uso u otro atributo. A partir de la Tabla 2, se puede observar que existen múltiples Apps en muchas áreas como la telemedicina y la rehabilitación. Como trabajo futuro se debe realizar una revisión sistemática de todas las aplicaciones desarrolladas en Chile, para comprender la diversidad de las mismas y sus múltiples funcionalidades.

En la misma línea, pero desde el punto de vista de los dispositivos médicos, en 2017 se funda la Asociación Gremial de Dispositivos Médicos de Chile (ADIMECH), que busca aportar al bienestar de las personas a través de la fabricación de dispositivos médicos innovadores, seguros y de calidad⁴⁶.

Recomendaciones a futuro para el desarrollo de Apps en medicina

Se han establecido recomendaciones generales para el desarrollo de Apps para su uso en salud, como el que puedan adecuarse automáticamente a las necesidades de los individuos³⁸, que mantengan registros del uso y logros en la App¹², que incluyan notificaciones que refuercen el uso de la App^{39,40}, que tengan una interfaz simple e intuitiva⁴¹, que

se ligen a otros servicios de salud¹², que se lleven a cabo ensayos experimentales para establecer su eficacia, que incluyan mediciones para objetivar elementos clínicos y que registren el uso de datos de la App de forma continua¹², que promuevan la realización de actividades no tecnológicas¹², que no se asocien solamente a diagnósticos específicos, sino también a poblaciones no clínicas con una mirada de promoción y prevención⁴². También que sería beneficioso capacitar e involucrar más a los diversos pacientes, profesionales e instituciones de salud en el desarrollo⁷, junto con mejorar la integración de los datos e interoperabilidad entre las distintas plataformas tecnológicas¹. En la Tabla 3, se muestra un conjunto de recomendaciones para diseñar una aplicación, particularmente de salud mental¹².

Finalmente, se puede señalar que la incorporación de diversas Apps en la práctica clínica es un proceso que ya se ha instalado en el mundo y que probablemente seguirá creciendo, por lo que es importante que no solo ciudadanos, sino también los profesionales de la salud se interioricen más en estas temáticas y desarrollen competencias digitales para que así puedan ser protagonistas y participar en la producción y uso de estas tecnologías como potenciales herramientas para su quehacer clínico.

Tabla 3. Recomendaciones para el desarrollo de una App en salud mental y su nivel de evidencia

Evidencia	Recomendación	Especificación
Eficacia demostrada, pero requiere más investigación en el campo de las aplicaciones en salud mental	1. Basado en terapia cognitivo conductual	Comenzar con una estructura basada en la evidencia, para maximizar la efectividad
	2. Abordar la ansiedad y el ánimo bajo	Aumentar la accesibilidad y abordar la comorbilidad entre ansiedad y depresión
Probablemente eficaz, pero requiere más investigación en el campo de las aplicaciones en salud mental	3. Diseñado para su uso en poblaciones no clínicas	Evitar etiquetas diagnósticas reduce el estigma, aumenta la accesibilidad y permite el uso preventivo
	4. Adaptación automática	Las intervenciones personalizadas son más eficaces que la autoayuda rígida
	5. Reporte de pensamientos, sentimientos y comportamientos	Autocontrol y autorreflexión para promover el crecimiento psicológico y permitir la evaluación del progreso
	6. Recomendar actividades	Activación conductual para aumentar la autoeficacia y el repertorio de habilidades de afrontamiento
	7. Información sobre salud mental	Desarrollar conocimiento práctico en salud mental
	8. Uso en tiempo real	Permite a los usuarios usar en momentos en los que experimentan angustia para obtener los beneficios óptimos de las conductas de afrontamiento y las técnicas de relajación
Con el apoyo de la teoría y evidencia indirecta, pero se necesita investigación focalizada	9. Actividades explícitamente relacionadas a problemas específicos de ánimo	Mejora la comprensión de la relación de causa y efecto entre acciones y emociones
	10. Fomentar actividades no tecnológicas	Ayuda a evitar posibles problemas de atención, aumenta las oportunidades para mindfulness, y limita el tiempo dedicado a los dispositivos
	11. Gamificación y motivación intrínseca para participar	Fomentar el uso de la aplicación a través de recompensas y gatillantes internos, refuerzo positivo y condicionamiento conductual
	12. Registro del uso previo de la aplicación	Fomentar el uso de la aplicación con gatillantes internos para el uso repetido
	13. Recordatorios para participar	Disparadores externos para fomentar su uso
	14. Interfaz e interacciones simples e intuitivas	Reducen la confusión y la salida de los usuarios
Necesaria para la validación de principios	15. Enlaces a servicios de apoyo ante crisis	Ayuda a los usuarios en crisis a buscar ayuda
	16. Estudios experimentales para establecer la eficacia	Es importante establecer la propia eficacia de la aplicación antes de recomendarla como una intervención efectiva

Referencias

- Vallespin B, Cornet J, Kotzeva A. Ensuring evidence-based safe and effective mHealth applications. *Evidence-Based Health Informatics* 2016; 222: 248-61.
- Alonso-Arévalo J, Mirón-Canelo JA. Aplicaciones móviles en salud: potencial, normativa de seguridad y regulación. *Rev Cuba Inf en Ciencias la Salud* 2017; 28 (3): 1-13.
- Coffey MJ, Coffey CE. The emerging story of emerging technologies in neuropsychiatry. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016; 18 (2): 127-34.
- Recio GM, Garcia-Hernandez L, Luque RM, Salas-Morera L. The role of interdisciplinary research team in the impact of health apps in health and computer science publications: a systematic review. *Biomed Eng Online*. 2016; 15 (1): 77.
- Van Ameringen M, Turna J, Khalesi Z, Pullia K, Patterson B. There is an app for that! The current state of mobile applications (apps) for DSM-5 obsessive-compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, anxiety and mood disorders. *Depress Anxiety*. 2017; 34 (6): 526-39.
- Ramey L, Osborne C, Kasitinon D, Juengst S. Apps and Mobile Health Technology in Rehabilitation: The Good, the Bad, and the Unknown. *Phys Med Rehabil Clin*. 2019; 30 (2): 485-97.
- Cook VE, Ellis AK, Hildebrand KJ. Mobile health applications in clinical practice: pearls, pitfalls, and key considerations. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2016; 117 (2): 143-9.
- Zhao J, Freeman B, Li M. Can mobile phone apps influence people's health behavior change? An evidence review. *J Med Internet Res*. 2016; 18 (11): e287.
- Rathbone AL, Prescott J. The use of mobile apps and SMS messaging as physical and mental health interventions: systematic review. *J Med Internet Res*. 2017; 19 (8): e295.
- Chung, JY. Digital therapeutics and clinical pharmacology. *Translational and Clinical Pharmacology*. 2019; 27 (1): 6-11.
- Chan S, Li L, Torous J, Gratzler D, Yellowlees PM, Chan S. Review of Use of Asynchronous Technologies Incorporated in Mental Health Care. *Curr Psychiatry Rep*. 2018; 20 (10): 85.
- Bakker D, Kazantzis N, Rickwood D, Rickard N. Mental health smartphone apps: review and evidence-based recommendations for future developments. *JMIR Ment Heal*. 2016 ;3 (1): e7.
- Torous J, Nicholas J, Larsen ME, Firth J, Christensen H. Clinical review of user engagement with mental health smartphone apps: evidence, theory and improvements. *Evid Based Ment Heal*. 2018; 21 (3): 1-4.
- Haase J, Farris KB, Dorsch MP. Mobile applications to improve medication adherence. *Telemed e-Health*. 2017; 23 (2): 75-9.
- Yen P-Y, Lara B, Lopetegui M, Bharat A, Ardoin S, Johnson B, et al. Usability and workflow evaluation of "RhEumAtic Disease activitY" (READY). *Appl Clin Inform*. 2016; 7 (04): 1007-24.
- Small AC, Thorogood SL, Shah O, Healy KA. Emerging Mobile Platforms to Aid in Stone Management. *Urol Clin*. 2019; 46 (2): 287-301.
- Tongdee E, Markowitz O. Mobile app rankings in dermatology. *Cutis*. 2018; 102 (4): 252-6.
- Farzandipour M, Nabovati E, Sharif R, Arani M, Anvari S. Patient Self-Management of Asthma Using Mobile Health Applications: A Systematic Review of the Functionalities and Effects. *Appl Clin Inform*. 2017; 08 (04): 1068-81.
- Bort-Roig J, Gilson ND, Puig-Ribera A, Contreras RS, Trost SG. Measuring and influencing physical activity with smartphone technology: A systematic review. *Sport Med*. 2014; 44 (5): 671-86.
- Ersotelos NT, Margioris AN, Zhang X, Dong F. Review of mobile applications for optimizing the follow-up care of patients with diabetes. *Hormones*. 2018; 17 (4): 541-50.
- Haskins BL, Lesperance D, Gibbons P, Boudreaux ED. A systematic review of smartphone applications for smoking cessation. *Transl Behav Med*. 2017; 7 (2): 292-9.
- Torous J, Firth J, Mueller N, Onnela J-P, Baker JT. Methodology and reporting of mobile health and smartphone application studies for schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry*. 2017; 25 (3): 146-54.
- Zhang M, Ying J, Song G, Fung DSS, Smith H. Attention and cognitive bias modification apps: review of the literature and of commercially available apps. *JMIR mHealth uHealth*. 2018; 6 (5): e10034.
- Witt K, Spittal MJ, Carter G, Pirkis J, Hetrick S, Currier D, et al. Effectiveness of online and mobile telephone applications ('apps') for the self-management of suicidal ideation and self-harm: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017; 17 (1): 297.
- Larsen ME, Nicholas J, Christensen H. A systematic assessment of smartphone tools for suicide prevention. *PLoS One*. 2016; 11 (4): e0152285.
- Tofighi B, Abrantes A, Stein MD. The Role of Technology-Based Interventions for Substance Use Disorders in Primary Care: A Review of the Literature. *Med Clin North Am*. 2018; 102 (4): 715-31.
- Grundy QH, Wang Z, Bero LA. Challenges in assessing

- mobile health app quality: a systematic review of prevalent and innovative methods. *Am J Prev Med.* 2016; 51 (6): 1051-9.
28. Fiore P. How to Evaluate Mobile Health Applications: A Scoping Review. *Stud Health Technol Inform.* 2017; 234: 109-14.
 29. Buechi R, Faes L, Bachmann LM, Thiel MA, Bodmer NS, Schmid MK, et al. Evidence assessing the diagnostic performance of medical smartphone apps: a systematic review and exploratory meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7 (12): e018280.
 30. Wiechmann W, Kwan D, Bokarius A, Toohey SL. There's an app for that? Highlighting the difficulty in finding clinically relevant smartphone applications. *West J Emerg Med.* 2016; 17 (2): 191.
 31. McNeil DE, Binder R. Current regulation of mobile mental health applications. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2018; 46: 204-11.
 32. Langarizadeh M, Moghbeli F, Aliabadi A. Application of ethics for providing telemedicine services and information technology. *Med Arch.* 2017; 71 (5): 351.
 33. Sharp M, O'Sullivan D. Mobile medical apps and mHealth devices: a framework to build medical apps and mHealth devices in an ethical manner to promote safer use-a literature review. *Stud Heal Technol Inf.* 2017; 235: 363-7.
 34. Subsecretaría de Telecomunicaciones. Santiago, Chile. (Citado el 5 de septiembre). Disponible en: <https://www.subtel.gob.cl/estudios/internet-y-sociedad-de-la-informacion/>
 35. Ministerio de Justicia de Chile; Ley no. 20.584, Santiago, Chile. 2012.
 36. Comité de Transformación Digital. Corporación de Fomento de la Producción (CORFO). Santiago, Chile. (Citado el 11 de septiembre de 2019). Disponible en: <https://ctdigital.cl/>
 37. Centro Nacional en Sistemas de Información en Salud-CENS. Santiago, Chile. (Citado el 11 de septiembre de 2019). Disponible en: <https://cens.cl/>
 38. Carlbring P, Maurin L, Törngren C, Linna E, Eriksson T, Sparthan E, et al. Individually-tailored, Internet-based treatment for anxiety disorders: A randomized controlled trial. *Behav Res Ther.* 2011; 49 (1): 18-24.
 39. Patrick K, Raab F, Adams MA, Dillon L, Zabinski M, Rock CL, et al. A text message-based intervention for weight loss: Randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2009; 11 (1): e1.
 40. Rodgers A, Corbett T, Bramley D, Riddell T, Wills M, Lin R, et al. Do u smoke after txt? Results of a randomised trial of smoking cessation using mobile phone text messaging. *Tob Control.* 2005; 14 (4): 255-61.
 41. Kerr C, Murray E, Stevenson F, Gore C, Nazareth I. Internet interventions for long-term conditions: Patient and caregiver quality criteria. *J Med Internet Res.* 2006; 8 (3): e13.
 42. Gellatly J, Bower P, Hennessy S, Richards D, Gilbody S, Lovell K. What makes self-help interventions effective in the management of depressive symptoms? Meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med.* 2007; 37 (9): 1217-28.
 43. Bradway M, Gabarron E, Johansen M, Zanaboni P, Jardim P, Joakimsen R, et al. Methods and Measures Used to Evaluate Patient-Operated Mobile Health Interventions: Scoping Literature Review. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020; 8 (4): e16814.
 44. Matthew-Maich N, Harris L, Ploeg J, Markle-Reid M, Valaitis R, Ibrahim S, et al. Designing, Implementing, and Evaluating Mobile Health Technologies for Managing Chronic Conditions in Older Adults: A Scoping Review. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2016; 4 (2): e29.
 45. Pham Q, Graham G, Carrion C, Morita P, Seto E, Stinson J, et al. A Library of Analytic Indicators to Evaluate Effective Engagement with Consumer mHealth Apps for Chronic Conditions: Scoping Review. 2019; 7 (1): e11941.
 46. Asociación Gremial de Dispositivos Médicos de Chile-ADIMECH. Santiago, Chile. Citado el 14 de Agosto 2020. Disponible en <http://adimech.cl>.

El rol de la simulación en el aprendizaje de habilidades procedimentales en estudiantes de enfermería: historia y desafíos

CAROLINA GUERRA F.^{1,2a}, PAOLA CARRASCO A.^b,
NOEMI GARCÍA J.³

History and challenges of clinical simulation in the learning of procedural skills by nursing students

Procedural skills are essential in the nursing profession and should be acquired during undergraduate training according to new regulations. Clinical simulation is a good alternative to teach such skills. During COVID pandemic, face-to-face learning activities were reduced to a minimum amount, thus hampering the use of clinical simulations. Since simulations should adapt to the new scenario, their virtual implementation appears as an alternative. The latter should become an important teaching tool while restrictions in mobility last. We herein review the evolution of clinical simulation as a teaching tool and to determine its future challenges.

(Rev Med Chile 2022; 150: 216-221)

Key words: Computer Simulation; Motor Skills; Nursing; Simulation Training.

¹Departamento de Salud del Adulto y Senescente, Escuela de Enfermería, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Oficina de Educación en Enfermería, Escuela de Enfermería, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Salud de la Mujer y el Recién Nacido, Escuela de Enfermería, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^aEnfermera. Magister en Educación Médica. Instructor Adjunto Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bEnfermera Matrona. Estudiante de Doctorado en Ciencia de Enfermería. Docente adjunto Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

^cEnfermera Matrona. Estudiante de Magister de Salud Pública. Instructor Adjunto Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 2 de junio de 2021, aceptado el 15 de octubre de 2021.

Correspondencia a:
E.U. Carolina Guerra F.
Departamento de Salud del Adulto y Senescente, Escuela de Enfermería, Pontificia Universidad Católica de Chile. Av. Vicuña Mackenna 4860, Macul. Santiago, Chile.
ccguerra@uc.cl

El aprendizaje de las habilidades procedimentales es un contenido básico y central de los planes de estudio de todas las escuelas de Enfermería del mundo y, en general, de las carreras de la salud¹⁻⁴. Shumway-Cook & Woollacott (2007) definen el aprendizaje procedimental o motor como: “un proceso asociado con el entrenamiento o experiencia, que conduce a cambios relativamente permanentes en la capacidad de crear funciones de movimientos eficientes”, es decir, para que estos movimientos sean adquiridos debe existir un entrenamiento repetido y constante por parte del estudiante^{3,5}. En este sentido, enseñar habilidades procedimentales no es fácil, ya que se deben considerar variables que están relacionadas tanto con el proceso de enseñanza-aprendizaje de los estudiantes,

como con la salud y calidad de la atención de los pacientes⁶.

Las variables que se vinculan con los estudiantes principalmente son tres. La primera es la modificación del paradigma educativo⁷. Ronald Harden, en el año 1984, propone un nuevo modelo educacional⁷. Este modelo centra al estudiante como el gran protagonista de su aprendizaje y el docente como un facilitador, por lo tanto, el estudiante se convierte en un ente activo del proceso educativo⁷. La segunda, es el recambio generacional. Las actuales generaciones poseen características y formas de instruirse distintas a las que existían años anteriores^{8,9}. Algunas de sus particularidades son: necesitan más acompañamiento y orientación, feedback constante y refuerzo permanente de la percepción de autoeficacia, porque

no logran visualizar el error como parte de la formación^{8,9}. Esto sumado a que tienen diferentes estilos de aprendizaje, según lo señalado por Kolb (1984), supone un reto para los educadores, dado que se deben buscar estrategias que integren estos factores en la planificación de la enseñanza de las habilidades procedimentales^{8,9}. Finalmente, la brecha que existe entre la teoría y la práctica también influye en la destreza motora^{1,2,4,6,10-12}. Un procedimiento clínico no puede ser aprendido en una sala de clases tradicional, sino que necesariamente debe ser entrenado en un ambiente clínico, puesto que no es suficiente conocer solo el contenido teórico de este, sino que se debe realizar y repetir varias veces para que se incorpore en el quehacer de enfermería^{1,10-12}.

Desde la perspectiva del paciente, existen dos aspectos importantes a considerar. El primero es que el perfil epidemiológico de la población ha cambiado¹³⁻¹⁴. La mayoría de los países en desarrollo y en vías de serlo, poseen una población mayoritariamente adulta, lo que ha provocado un aumento significativo de las enfermedades no transmisibles (ENT) o enfermedades crónicas¹³⁻¹⁴. Esta situación determina que los pacientes son más complejos en el manejo de sus patologías y sus necesidades son más difíciles de abordar por el personal de salud, lo que se traduce en que los estudiantes presentan menos oportunidades de aprendizaje^{1,2,6,10-12}. El segundo tiene relación con la seguridad del paciente¹⁵⁻²⁶. Antaño las habilidades procedimentales se enseñaban a través del modelaje de un profesional de enfermería, sin un entrenamiento previo, directamente con un paciente real¹⁵⁻²⁶. Según Grantcharov & Reznick (2008), la frase “ve uno, haz uno”, no es la mejor manera de enseñar las habilidades motoras, ya que supone riesgos en la seguridad de la población. Al mismo tiempo, la percepción de los pacientes que se encuentran hospitalizados es que los estudiantes “practican” con ellos, sin una debida instrucción¹⁵. En este contexto, cada país ha promulgado regulaciones ético-legales para resguardar este tema, lo que genera tensión entre estas nuevas realidades y la necesidad de formación de los profesionales de la salud. Este nuevo escenario, se transforma en un desafío constante para la formación de profesionales de enfermería, debido a que se restringe el acceso de los estudiantes a los campos clínicos y, por ende, el aprendizaje de las habilidades procedimentales se torna más complejo^{2,6,15-18}, aspecto que

se ha hecho más evidente en época de pandemia por COVID-19.

Considerando este escenario desafiante, Estados Unidos y otros países desarrollados, desde el año 2003, comenzaron a incluir en sus planes de estudios la metodología de simulación clínica para enseñar habilidades procedimentales^{19,20}. La simulación clínica es definida como la imitación o reemplazo de situaciones clínicas de la vida real²³⁻²⁵. La ventaja de esta representación es que se efectúa en un entorno seguro y controlado, lo que permite que los estudiantes tengan la oportunidad de practicar y desarrollar las habilidades psicomotoras de forma segura y sin dañar la integridad de los pacientes¹⁵⁻²⁶.

Este enfoque es concordante con las variables que se analizaron anteriormente, ya que, por una parte, la simulación es una metodología “activa” que se centra en el aprendizaje del estudiante, y considerando sus características y estilos. Por otra, el estudiante al entrenar las habilidades motoras antes de tener contacto directo con los pacientes está más preparado para enfrentar una situación clínica real y así se resguarda la calidad de la atención¹⁵⁻²⁶.

El objetivo de esta revisión de la evidencia es identificar el rol de la simulación en el aprendizaje de las habilidades procedimentales a través del tiempo y determinar sus desafíos futuros.

Habilidades procedimentales: antes y después de la simulación clínica

Antiguamente la enseñanza de las habilidades procedimentales de Enfermería se desarrollaba principalmente en una sala de clases tradicional¹⁵. El alumno aprendía el aspecto teórico del procedimiento, sin embargo, el quehacer práctico de este se “ensayaba” durante las prácticas clínicas^{6,15,18}. El dilema de este aprendizaje era que el alumno “entrenaba” con el paciente directamente, sin haber adquirido la destreza motora para ejecutar la técnica de manera segura^{15,18}. Es así como, derivado de esa problemática y otras que fueron emergiendo con el tiempo (dificultad cada vez mayor en el acceso a los campos clínicos, pacientes más deteriorados, aumento del número de matriculados y falta de docentes capacitados en docencia clínica), los países desarrollados integran la metodología de simulación clínica en sus planes de estudio¹⁵⁻²⁶.

El rol de la simulación clínica en el aprendizaje de las habilidades procedimentales es entregar una oportunidad concreta al estudiante de practicar la competencia motora sin temor a dañar a un paciente, ya que el entrenamiento se efectúa en un ambiente controlado que imita el entorno clínico real¹⁵⁻²⁶. En este sentido, el aprendizaje de una destreza clínica basado en simulación se estructura de una forma diferente a la de antaño. La literatura en general define cuatro pasos a seguir, y cada paso debe ser certificado para lograr la adquisición de la habilidad procedimental^{6,15,18-26}. Ahora bien, si un estudiante reprueba cualquiera de las etapas, este debe repetir dicha etapa hasta lograr su aprobación^{15,26}.

El primer paso corresponde al aprendizaje cognitivo del procedimiento clínico. El alumno analiza el contenido teórico mediante la revisión de libros y/o artículos y es evaluado a través de pruebas escritas. El segundo paso es la visualización de videos de demostración de la técnica. Esta fase se caracteriza por la identificación de puntos claves y de errores que se efectúan en la ejecución de un procedimiento. Los videos de demostración pueden ser presentados en una sala de clases tradicional o pueden estar contenidos en módulos de simulación virtual. El tercer paso es el entrenamiento en los centros o laboratorios de simulación, donde el alumno ensaya múltiples veces la técnica en variadas modalidades de simuladores y de fidelidad. Esto permite que el estudiante adquiera la destreza motora necesaria y aumente su percepción de auto-eficacia^{1,10,17,21}. Por ende, la simulación clínica prepara al alumno cognitiva, motora y actitudinalmente en la ejecución de un procedimiento clínico, resguardando la seguridad asistencial^{1,10,15-26}. No obstante, para que esta preparación sea efectiva no basta con “entrenar” innumerables veces, sino que también debe existir un proceso reflexivo de identificación de fortalezas y debilidades que es llevado a cabo por el docente y el estudiante. Este análisis del desempeño se denomina practica deliberada que es el eje central de la simulación clínica^{15,18,26}. Finalmente, el cuarto paso es la ejecución del procedimiento en el ambiente clínico real. El alumno efectuará la técnica correspondiente supervisado por su docente con la confianza de tener ya la destreza adquirida, lo que se traduce en una reducción de las complicaciones relacionadas con una mala técnica²⁷.

Simulación clínica en Enfermería

La historia de la simulación clínica en Enfermería se remonta a la creación del primer maniquí (simulador) llamado “Mrs. Chase” fabricado por Martha Jenkins Chase en el año 1911²⁸⁻²⁹. Este modelo, en sus primeras versiones, se utilizaba para “colocar inyecciones”, técnica básica de Enfermería²⁸⁻²⁹. Posteriormente, comienza a aumentar la fabricación de simuladores, y ya en el año 1960 se confecciona el primer fantoma de ventilación boca a boca, denominado “Rescue Annie”²⁸. A la luz de estos avances, es que en la actualidad existen variados tipos de simuladores dependiendo de su grado de realismo (fidelidad)²⁸⁻³⁰. Los modelos de baja fidelidad son partes específicas del cuerpo (part task trainers) usados habitualmente para el entrenamiento de habilidades motoras básicas. Luego se encuentran los fantasmas de fidelidad intermedia que son más avanzados que los anteriores y propician la ejecución de más de un procedimiento. Finalmente, los modelos de alta fidelidad representan aspectos de la anatomía y fisiología humana a la perfección, complementados con programas computacionales que replican condiciones de salud complejas, como por ejemplo, un paro cardiorrespiratorio²⁸⁻³⁰.

El rol de estos simuladores se vincula directamente con el entrenamiento de habilidades procedimentales de Enfermería, debido a que el ensayar una técnica sin provocar un daño en un paciente, sin duda que favorece la adquisición de la competencia motora, no solo de procedimientos básicos, sino que también de aquellos más complejos²⁸⁻³⁰.

Junto con el progreso de los simuladores, los profesionales de Enfermería empiezan a cuestionarse sobre esta metodología y su impacto en el aprendizaje de los estudiantes. Por este motivo, en el año 2002, se crea la *International Nursing Association for Clinical Simulation and Learning* (INACSL). El objetivo de esta agrupación es desarrollar y difundir estándares basados en evidencia en relación a la metodología de simulación clínica en Enfermería³⁰. De esta manera, las escuelas de los países desarrollados presentan planes de estudio con cursos de entrenamiento de habilidades procedimentales actualizados en evidencia^{27,29}. Estos programas son obligatorios y cada estudiante debe completar un número determinado de horas de adiestramiento^{27,29}. Se utilizan variadas modalida-

des de simulación y la asistencia está organizada a través de horarios “libres” similares a los usados en los gimnasios deportivos. Un ejemplo de ello es la *Lawrence S. Bloomberg Faculty of Nursing* de la Universidad de Toronto, que señala: “En Sim Lab, nuestros estudiantes pueden estudiar, practicar y repetir técnicas con la frecuencia necesaria para perfeccionar sus habilidades y optimizar los resultados clínicos en un entorno que les permita desarrollar su confianza y competencia antes de utilizar esas habilidades en el campo”. Esta realidad demuestra que un estudiante antes de tener contacto real con un paciente entrena muchas horas en las salas de simulación, por lo que esa experiencia la transfiere al ambiente clínico mejorando la calidad asistencial²⁷.

En Latinoamérica y en Chile, en los últimos años, existe un crecimiento exponencial de la simulación clínica que ha fortalecido el aprendizaje de las habilidades procedimentales de los estudiantes de Enfermería^{19,32-33}. Sin embargo, no todas las escuelas de Enfermería presentan la infraestructura, la planificación y la integración que poseen los grandes centros de simulación de países como Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido, por los altos costos económicos que esto implica^{19,32-33}. En consecuencia, el entrenamiento en los simuladores es mucho menor, lo que se traduce en que los estudiantes afianzan sus habilidades psicomotrices en la práctica clínica real.

Desafíos futuros de la simulación clínica

Los educadores de Enfermería deben certificar que sus estudiantes cuando ejecutan una habilidad procedimental lo hacen de manera segura²⁷. Por este motivo, las academias más prestigiosas fundan programas de licenciatura basados en simulación^{2,17,29}. El progreso de la simulación clínica es tal que existen investigaciones que demuestran que esta metodología bien implementada reemplaza hasta el 50% las horas de práctica clínica real²⁵.

La realidad de Latinoamérica y de Chile, aún no es comparable con la de los países más avanzados. Si bien hay recintos educacionales que tienen cursos basados en simulación, no es la mayoría, por lo tanto, la práctica en los ambientes clínicos sigue siendo importante en el aprendizaje de las habilidades procedimentales, a pesar del dilema ético que conlleva esta situación³²⁻³³. Este escenario se

torna más crítico aún en el año 2020, donde se declara la pandemia por COVID-19. En Chile, para evitar la propagación del virus, las autoridades sanitarias, llevaron a cabo medidas de restricción de deambulación lo que provocó que muchos estudiantes no pudieran ingresar a los campos clínicos y a los laboratorios de simulación³⁴. Dada estas circunstancias es que se comienza a implementar la simulación clínica remota. Esta modalidad de simulación ya estaba presente, sin embargo, su auge mayor se ha evidenciado actualmente. En este sentido, la simulación clínica virtual posee un rol clave en un horizonte de incertidumbre, ya que ofrece la ventaja de mantener el proceso de enseñanza-aprendizaje de los alumnos de Enfermería sin arriesgar la salud de estos³⁵⁻³⁸. Además, adaptarse a esta modalidad es fácil para los estudiantes del siglo XXI que han crecido utilizando las tecnologías de la información y que son muy hábiles en el manejo de dispositivos electrónicos³⁵⁻³⁸. Es por ello, que los docentes deben considerar que estos estudiantes son capaces de interactuar en una plataforma virtual de manera adecuada y favorecer este tipo de encuentros que son provechosos para el aprendizaje de las habilidades psicomotrices³⁵⁻³⁸. La simulación clínica virtual utiliza una variedad de softwares que pueden reemplazar a los escenarios clínicos reales. También dispone de la realidad virtual en tres dimensiones que imita la ejecución de procedimientos clínicos complejos, por ende, todo este mundo virtual favorece la continuidad del aprendizaje en estos tiempos³⁵⁻³⁸.

Considerando este panorama es que los desafíos actuales en simulación apuntan a tres ejes centrales. El primero es a integrar la simulación clínica en los currículums de las escuelas que aún no cuentan con ello, con toda la gama de modalidades en formato presencial y remoto. El segundo es investigar y publicar sobre el impacto de esta metodología en el aprendizaje de los estudiantes y su transferencia en la salud de los pacientes; y el tercero es potenciar la simulación clínica remota dadas las limitaciones que ha provocado la pandemia por COVID-19. Por consiguiente, los directivos de Enfermería debieran invertir en incorporar más softwares de realidad virtual y capacitar a los docentes en este tipo de tecnología, con el fin de asegurar que los estudiantes completen efectivamente sus estudios de pregrado, porque las limitaciones a los campos clínicos van a seguir perdurando.

Referencias

- Johannesson E, Silén C, Kvist J, Hult H. Students' experiences of learning manual clinical skills through simulation. *Adv Heal Sci Educ*. 2013; 18 (1): 99-114.
- Ricketts B. The role of simulation for learning within pre-registration nursing education - A literature review. *Nurse Educ Today* [Internet]. 2011; 31 (7): 650-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nedt.2010.10.029>.
- Vogel D, Harendza S. Basic practical skills teaching and learning in undergraduate medical education - a review on methodological evidence. *GMS J Med Educ*. 2016; 33 (4): doc64.
- Sue Rourke. How does virtual reality simulation compare to simulated practice in the acquisition of clinical psychomotor skills for pre-registration student nurses? A systematic review. *International Journal of Nursing Studies* [Internet]. 2020; 102. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.103466>
- Cook A, Woollacott MJ. Motor control. Translating research into clinical practice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2017.
- Ross JG. Simulation and Psychomotor Skill Acquisition: A Review of the Literature. *Clinical Simulation in Nursing*. 2012; 8 (9): e429-e435.
- Harden RM, Sowden S, Dunn DR. The-SIPCES-Model. *Med Educ*. 1984; 18: 284-322.
- Eckleberry-Hunt J, Tucciarone J. The challenges and opportunities of teaching "generation y". *J Grad Med Educ* [Internet]. 2011; 3 (4): 458-61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3244307&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Newble D, Entwistle N. Learning styles and approaches: implications for medical education. *Med Educ* 1986; 20: 162-75. Iqbal Hydrie MZ, Zulfiqar Hyder Naqvi SM. Assessing learning styles of medical students using Kolb's learning style inventory and their association with preferred teaching methodologies. *J Pak Med Assoc*. 2021; 71 (4): 1157-61.
- Omer T. Nursing students' perceptions of satisfaction and self-confidence with clinical simulation experience. *Journal of Education and Practice*. 2016; 7 (5): 131-8.
- Hansen J, Bratt M. Effect of Sequence of Simulated and Clinical Practicum Learning Experiences on Clinical Competency of Nursing Students. *Nurse Educator*. 2017; 42 (5): 231-5.
- Fisher D, King L. An integrative literature review on preparing nursing students through simulation to recognize and respond to the deteriorating patient. *J Adv Nurs*. 2013; 69 (11): 2375-88.
- OMS: Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; c1946-2018. Nuevo impulso a la lucha contra las Enfermedades No Transmisibles con participación de líderes mundiales; 2017 [cited 2018 Mar 01]; [about 2 screens]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/world-leaders-ncds/es/>.
- Departamento de Estrategia Nacional de Salud. Resumen Análisis Crítico Temáticas Estrategia Nacional de Salud 2011-2020. 2020:6-20.
- Grantcharov TP, Reznick RK. Teaching procedural skills. *Bmj*. 2008; 336 (7653): 1129-31.
- Hayden J, Gross L, Smiley R. Simulation in Nursing Education: Current Regulations and Practices. *Journal of Nursing Regulation*. 2014;5:25-30.
- Hope A, Garside J, Prescott S. Rethinking theory and practice: Pre-registration student nurses experiences of simulation teaching and learning in the acquisition of clinical skills in preparation for practice. *Nurse Educ Today* [Internet]. 2011; 31 (7): 711-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nedt.2010.12.011>.
- Aggarwal R, Grantcharov TP, Darzi A. Framework for Systematic Training and Assessment of Technical Skills. *J Am Coll Surg*. 2007; 204 (4): 697-705.
- Urta Medina E, Sandoval Barrientos S, Irribarren Navarro F. El desafío y futuro de la simulación como estrategia de enseñanza en enfermería. *Investig en Educ Médica* [Internet]. 2017; 6 (22): 119-25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2007505717301473>.
- Robyn P. Cant & Simons J. Coopers. Simulation-based learning in nurse education: systematic review. *Journal of Advanced Nursing* [Internet]. 2010; 66 (1): 3-15. doi: 10.1111/j.1365-2648.2009.05240.x
- Kimhi E, Reishtein JL, Cohen M, Friger M, Hurvitz N & Avraham R. Impact of simulation and clinical experience on self-efficacy in nursing students: Intervention study. *Nurse Educator*. 2016; 41 (1): E1-E4.
- Kim J, Park JH, Shin S. Effectiveness of simulation-based nursing education depending on fidelity: A metaanalysis. *BMC Med Educ* [Internet]. 2016; 16 (1): 1-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12909-016-0672-7>.
- Zitzelsberger H, Coffey S, Graham L, Papaconstantinou E, Anyinam C. Exploring Simulation Utilization and Simulation Evaluation Practices and Approaches in Undergraduate Nursing Education. *J Educ Pract*. 2017; 8 (3): 155-64.
- McCaughy CS, Traynor MK. The role of simulation in nurse education. *Nurse Educ Today* [Internet]. 2010; 30 (8): 827-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nedt.2010.03.005>.

25. Hayden JK, Smiley RA, Alexander M, Kardong-Edgren S & Jeffries PR. The NCSBN National Simulation Study: A longitudinal, randomized, controlled study replacing clinical hours with simulation in prelicensure nursing education. *Journal of Nursing Regulation* 2014; 5 (2S): S1-S63.
26. Jeffries PR, Clochesy J. Clinical simulation: An experiential, student-centered pedagogical approach. En: Billings DM, Hals-tead JA, editores. *Teaching in nursing. A guide for faculty*. 4.a ed. Elsevier 2012; 352-68.
27. Remia Bruce, Tracy Levett-Jones, Helen Courtney-Pratt. Transfer of Learning From University-Based Simulation Experiences to Nursing Students' Future Clinical Practice: An Exploratory Study. *Clinical Simulation in Nursing* [Internet]. 2019; 35: 17-24. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187613991930091X>
28. Aebersold M. The History of Simulation and Its Impact on the Future. *AACN Adv Crit Care*. 2016; 27 (1): 56-61.
29. Wilford A, Doyle TJ. Integrating simulation training into the nursing curriculum. *Br J Nurs*. 2006; 15 (17): 926-30.
30. Sittner BJ, Aebersold MI, Paige JB, Graham LL, Schram AP, Decker SI, Lioce L. INACLS Standards of Best Practice for Simulation: Past, Present, and Future. *Nurs Educ Perspect*. 2015; 36 (5): 294-8.
31. Lawrence S. Bloomberg Faculty of Nursing University Toronto. Simulation Lab. 2020. Available from: <https://bloomberg.nursing.utoronto.ca/future-students/our-facilities/nursing-simulation-lab>.
32. Koukourikos K, Tsaloglidou A, Kourkouta L, Papathanasiou IV, Iliadis C, Fratzana A, Panagiotou A. Simulation in Clinical Nursing Education. *Acta Inform Med*. 2021; 29 (1): 15-20.
33. Escudero Z. EX, Fuentes CM, Gonzalez V. MJO, Corvetto A. MA. Simulación en educación para ciencias de la Salud: ¿Qué calidad hemos alcanzado en Chile?. *ARS med* [Internet]. 26 de enero de 2017 [citado 27 de mayo de 2021]; 41 (3): 16-20. Disponible en: <https://arsmedica.cl/index.php/MED/article/view/394>
34. MINSAL. Memorandum 103. Lineamientos RAD en contexto de Pandemia COVID-19. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Subdivisión de gestión y desarrollo de personas 2020.
35. Padilha J, Machado P, Ribeiro A, Ramos J, Costa P. Clinical Virtual Simulation in Nursing Education: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. [Internet] 2019; 21 (3): e11529. Disponible en: <https://www.jmir.org/2019/3/e11529>
36. Shin H, Rim D, Kim H, Park S, Shon S. Educational Characteristics of Virtual Simulation in Nursing: An Integrative Review. *Clinical Simulation in Nursing*; 2019; 37: 18-28.
37. Margaret Verkuyl, Michelle Hughes. Virtual Gaming Simulation in Nursing Education: A Mixed-Methods Study. *Clinical Simulation in Nursing*. [Internet]. 2019; 19: 9-14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecns.2019.02.001>
38. van Keys, Marian Luctkar-Flude, Jane Tyerman, Kim Sears, Kevin Woo. Developing a Virtual Simulation Game for Nursing Resuscitation Education. *Clinical Simulation in Nursing* [Internet]. 2020; 39: 51-4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecns.2019.10.009>.

¹Sub-departamento de Vigilancia de Laboratorio, Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Santiago, Chile.

²Programa de Salud Ambiental, Escuela de Salud Pública y Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 21 de abril de 2021, aceptado el 14 de enero de 2022.

Correspondencia a:
Dr. Mauricio Canals.

Programa de Salud Ambiental,
Escuela de Salud Pública y
Departamento de Medicina,
Facultad de Medicina,
Universidad de Chile.
Independencia 939, Santiago
Zip code 8380453.
www.mauriciocanals.cl.
mcanals@uchile.cl

Riesgo y distribución geográfica de neurocisticercosis en Chile según egresos hospitalarios (2002-2019)

ALAN OYARCE¹, SALVADOR AYALA¹, MAURICIO CANALS²

Epidemiology of cysticercosis in Chile

Background: Neurocysticercosis is the most prevalent parasitic disease of the central nervous system in Chile, where sporadic cases are reported, without information about the epidemiology or distribution of the disease. **Aim:** To identify the main risk zones for cysticercosis in Chile. **Material and Methods:** Analysis of hospital discharge databases between 2002 and 2019, available at the website of the Chilean Ministry of Health. Cases with B69 code of the tenth international classification of diseases were identified. **Results:** In the study period, there were 1752 discharges with the diagnoses of neurocysticercosis, ocular cysticercosis and cysticercosis of other sites. The ages of patients ranged from 0 to 89 years with a clustering between 30 and 59 years. Sixty two percent were males. The zone between the regions of Maule and Araucania concentrated 82% of cases. **Conclusions:** We identified the zone with the greatest concentration of cysticercosis in Chile, where preventive strategies should eventually be directed.

(Rev Med Chile 2022; 150: 222-231)

Key words: Cysticercosis; Epidemiology; Neurocysticercosis; Risk; Geographic Locations.

Las enfermedades zoonóticas son una amenaza constante para la salud pública en todo el mundo. Al relacionarse muchas con la pobreza y al no ser consideradas emergencias epidemiológicas, permanecen desatendidas e invisibilizadas, representando un freno para el desarrollo social, económico y cultural de los países¹⁻².

La cisticercosis humana es una zoonosis desatendida cuya manifestación más grave, la neurocisticercosis (NCC) es considerada la principal enfermedad parasitaria que afecta al sistema nervioso central en humanos, además de una importante causa de epilepsia^{3,4}. Sus manifestaciones más graves se relacionan con discapacidad, discriminación, altos costos médicos, pérdida de productividad, complejos procedimientos quirúrgicos, deterioro de la calidad de vida e

incluso la muerte⁵. Solo en 2010 la carga global de la enfermedad asociada a las complicaciones neurológicas por NCC se valoró en 2,8 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)⁶.

El agente responsable de la cisticercosis es el estado larval del cestodo *Taenia solium*, un parásito zoonótico cuyo ciclo de vida comprende al ser humano como único hospedero definitivo, quien alberga al parásito adulto en el intestino, infección conocida como teniasis. Este adquiere la infección mediante la ingestión de carne de cerdo contaminada. La persona con teniasis elimina en sus heces los segmentos terminales repletos de huevos, llamados proglótidas. Estos huevos de *T. solium*, ya en el medio ambiente, si son ingeridos por cerdos liberan los embriones hexacantos en el intestino delgado, penetran-

do la pared de este y migrando a otros tejidos desarrollan el estado larval con una membrana transparente, líquido y el escólex, formando un quiste llamado cisticerco en sus tejidos. Se genera así, la cisticercosis porcina, fuente de infección por carnivorismo para nuevos casos de teniasis. El ser humano también puede desarrollar este ciclo tras la ingesta accidental de huevos, desarrollando una cisticercosis. Cuando el órgano afectado corresponde al sistema nervioso central se le denomina una neurocisticercosis³.

El impacto de *T. solium* hoy en día se concentra principalmente en comunidades rurales y marginadas de países en desarrollo, donde es común la crianza y consumo de cerdos sin las medidas de seguridad apropiadas y en donde el acceso a adecuadas condiciones sanitarias, de educación y atención en salud siguen siendo deficientes. América Latina es uno de los continentes más afectados, estimándose entre 450.000 y 1,35 millones las personas que padecerían de epilepsia debido a NCC y donde unos 75 millones de personas vivirían en riesgo de contraerla^{7,8}. En este territorio, por su condición de desatendida, la cisticercosis ha visto dificultada la estimación de su real magnitud, la cual sigue siendo desconocida en muchas comunidades, permaneciendo invisibilizada y perpetuando así los determinantes que propician su aparición⁹. Factores como la migración surgen además como nuevos determinantes, señalando a la NCC como una enfermedad emergente en países desarrollados^{10,11}.

En Chile se reportan casos esporádicos de cisticercosis, siendo considerado un país con posible transmisión activa de *T. solium* en algunas comunidades, pero sin información precisa respecto de su real magnitud, epidemiología y distribución¹². Desde el año 2020 la cisticercosis es una enfermedad de notificación obligatoria en el país, sin embargo, la información disponible corresponde principalmente a análisis patológicos realizados en autopsias humanas ocurridos entre los años 1940 y 1984. Estos estudios muestran, en general, una morbilidad menor a las de otros países endémicos de la región, con una disminución progresiva de la incidencia en las últimas décadas, pasando de 25-38 casos por 100 mil habitantes (período 1940 -1970) a 19 por 100 mil habitantes (período 1980-1984) en distintas zonas de Chile¹³. En 2006, el impacto de neurocisticercosis en el país se estimó en

8.000 enfermos¹⁴. Se requiere, por lo tanto, de información actualizada que refleje aspectos epidemiológicos del estado actual del control de *T. solium* en el país y que permitan avanzar en la identificación de las principales zonas endémicas de transmisión¹⁵.

El presente estudio tiene como objetivo identificar las principales zonas de riesgo de cisticercosis y su distribución espacial en Chile.

Métodos

Se realizó un estudio ecológico para modelar el riesgo relativo de la cisticercosis en Chile. Se estudiaron los egresos hospitalarios por cisticercosis entre 2002-2019 disponibles por el Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS). Los casos fueron buscados bajo la codificación B69 del sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Para la estimación del riesgo relativo se utilizó un modelo jerárquico de Besag-York-Mollie (BYM)¹⁶⁻¹⁹ utilizando el software WinBUGS con y sin considerar los inmigrantes en nuestro país. El riesgo relativo (r_{it}) estima la razón entre los eventos observados con respecto a los esperados por tamaño poblacional y las variaciones aleatorias temporales y espaciales, permitiendo una representación del exceso de casos ocurridos por comuna con respecto esperado para la población y considerando además el riesgo de las zonas vecinas. Los casos esperados (e_{it}) fueron estimados como la suma del producto entre la tasa de incidencia específica por estrato de edad para la población de referencia y la población expuesta en la región de interés para ese mismo estrato¹⁷. La población de referencia para cada localidad fue obtenida a partir de la base de datos de proyecciones poblacionales del Instituto Nacional de Estadísticas (INE) de Chile y los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el programa Stata 15.1. Para el análisis descriptivo se incluyeron además otras variables como días de permanencia en el hospital, la condición de egreso y nacionalidad, las cuales no fueron consideradas en el modelamiento del riesgo relativo. Con las estimaciones del modelo BYM y utilizando herramientas de sistemas de información geográfica, se mapeo el comportamiento del riesgo de cisticercosis en las 343 comunas de Chile continental.

Se estudió además la relación entre el riesgo de cisticercosis por comuna con el número de cerdos por comuna y el número de criaderos informantes por comuna, basados en el Censo Nacional Agropecuario y Forestal 2007²⁰ utilizando el coeficiente de correlación de Spearman.

El trabajo fue revisado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Se basa en datos secundarios de los informes públicos oficiales del Ministerio de Salud de Chile, no requirió un acta de aprobación.

Resultados

En el período de estudio se registraron 1.752 egresos hospitalarios bajo el código B69. En su mayor proporción los casos afectaron al sistema nervioso central: neurocisticercosis (Tabla 1), seguido de casos de cisticercosis no clasificada en otra parte y finalmente los casos de cisticercosis de localización ocular.

La mayor frecuencia fue en hombres (62%)

Tabla 1. Características del grupo de estudio

Variable	Frecuencia (%) n = 1.752	
Diagnóstico		
Neurocisticercosis	1 481	(84,5%)
Cisticercosis NCOP*	265	(15,1%)
Cisticercosis ocular	6	(0,4%)
Sexo		
Hombre	1 088	(62%)
Mujer	664	(38%)
Rango de Edad (años)		
Niños (0-14)	104	(5,9%)
Jóvenes (15-29)	276	(15,8%)
Adultos (30-59)	1 010	(57,7%)
Adulto mayor (60-89)	362	(20,7%)

*No clasificada en otra parte.

afectando a un amplio rango de edad, desde niños menores de un año hasta personas de 89 años. La mayor frecuencia de casos se observó en adultos entre los 30 y 59 años (57,7%), con una media de 44 años. Todos los eventos observados significaron un total de 24.114 días cama, con una media de 13 días de hospitalización y una proporción de fallecidos de 2,3% (n = 40). El 22,5% (n = 16) de los casos entre 2018 y 2019 correspondieron a pacientes extranjeros, provenientes de Haití, Bolivia, Perú y Venezuela, donde 14 de ellos presentaban residencia en la Región Metropolitana, uno en la región de Tarapacá y otro en la región de Valparaíso

La cisticercosis presentó una disminución progresiva de egresos, pasando de una tasa de 1,1 egresos por 100 mil habitantes en 2002 hasta una tasa de 0,2 egresos por 100 mil habitantes en 2019, con un promedio anual de 0,6 egresos por 100 mil habitantes. Las tasas de egresos fueron superiores en hombres durante todo el período y con una tendencia a la disminución. Este comportamiento también se presentó en los distintos rangos etarios, con mayor número de eventos en personas adultas de más 30 años, estabilizándose en los últimos años de estudio (Figura 1).

Se destaca la zona comprendida entre las regiones del Maule y La Araucanía las cuales presentan un riesgo relativo por sobre el valor de la unidad (Tabla 2). En la zona del centro sur del país, 94% (n = 116) de las comunas presentaron un riesgo relativo mayor al valor 1 (Figura 2).

Las comunas con riesgo sobre el valor de la unidad en el país ascienden a 136, 85% de ellas entre las regiones del Maule y La Araucanía. De las 10 comunas que presentaron los mayores valores de riesgo relativo de cisticercosis en el país, 8 pertenecen a la región de Ñuble (Tabla 3).

Se obtuvo un coeficiente de correlación Spearman de 0,361 ($p < 0,001$) entre el riesgo de cisticercosis y el número de cerdos por comuna. La mayor concentración de cerdos se encuentra en la Región Metropolitana (44%) y O'Higgins (29%) donde se concentra la industria porcina intensiva (Tabla 4). Al considerar el número de informantes por comuna, se obtiene un coeficiente de correlación de Spearman de 0,560 ($p < 0,001$). Es decir que el riesgo de cisticercosis, más que con el número de cerdos por comuna, se relaciona con la cantidad de criaderos por comuna (informantes).

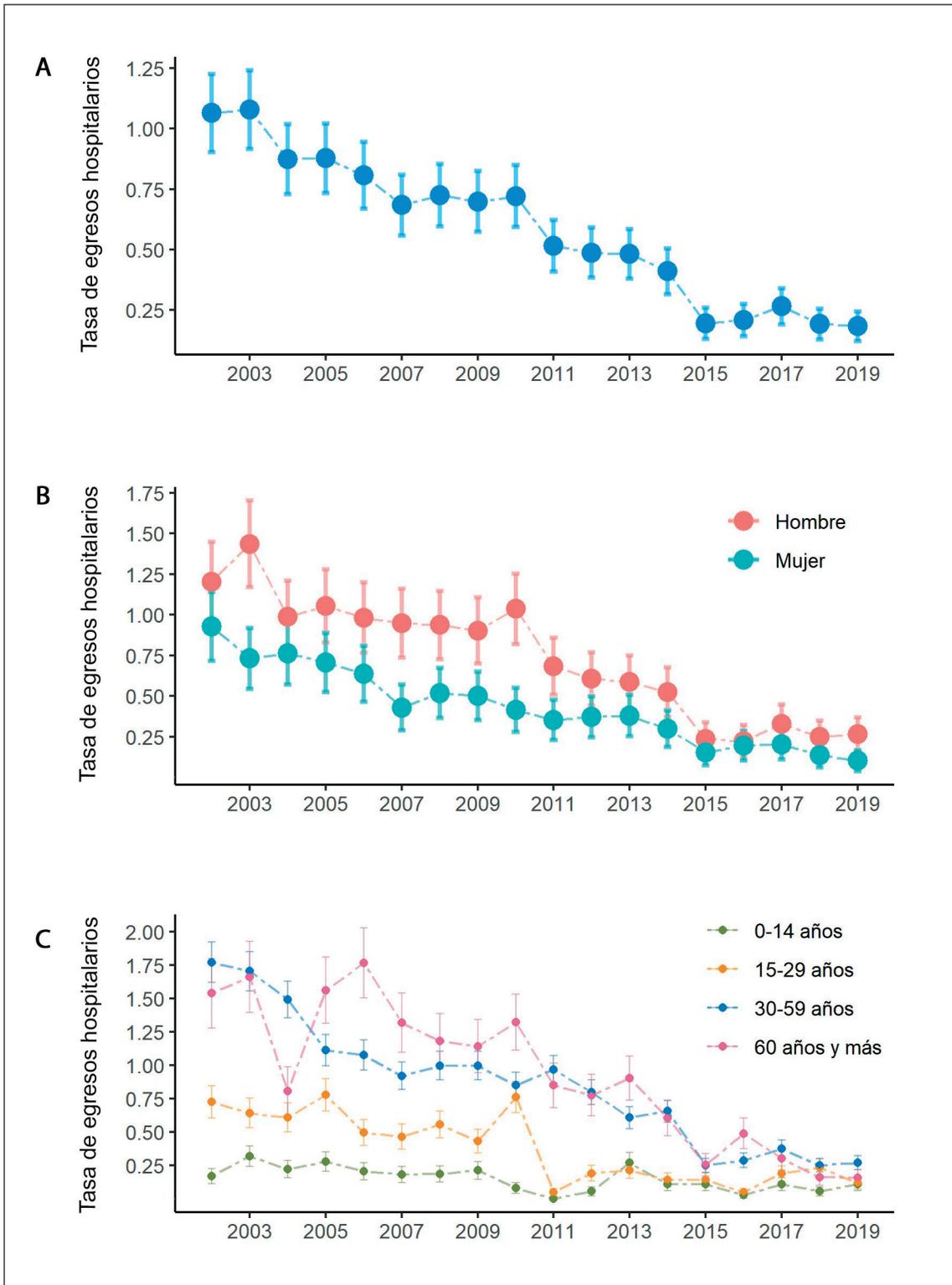


Figura 1.

Tabla 2. Número de egresos reportados, tasa y riesgo relativo para cisticercosis, Chile, 2002-2019

Región	Egresos reportados	Tasa* (IC 95%)	Riesgo relativo (IC 95%)
Arica y Parinacota	5	0,13 (0,04-0,31)	0,50 (0,26-0,73)
Tarapacá	10	0,19 (0,09-0,36)	0,49 (0,33-0,64)
Antofagasta	7	0,07 (0,03-0,15)	0,37 (0,26-0,48)
Atacama	11	0,22 (0,11-0,39)	0,50 (0,35-0,64)
Coquimbo	31	0,24 (0,16-0,34)	0,58 (0,46-0,70)
Valparaíso	52	0,16 (0,12-0,21)	0,47 (0,41-0,53)
Metropolitana	450	0,36 (0,33-0,39)	0,63 (0,58-0,67)
L. B. O'Higgins	63	0,39 (0,30-0,50)	0,84 (0,74-0,94)
Maule	227	1,22 (1,07-1,39)	1,74 (1,56-1,92)
Ñuble	306	3,48 (3,10-3,89)	3,66 (3,28-4,05)
Biobío	284	1,01 (0,89-1,13)	1,81 (1,64-1,98)
La Araucanía	203	1,19 (1,03-1,37)	1,55 (1,39-1,71)
Los Ríos	50	0,72 (0,53-0,95)	0,96 (0,77-1,14)
Los Lagos	48	0,33 (0,24-0,43)	0,72 (0,61-0,83)
Aysén	2	0,11 (0,01-0,42)	0,66 (0,46-0,85)
Magallanes	3	0,10 (0,02-0,30)	0,62 (0,41-0,83)
Chile	1.752	0,62 (0,50-0,78)	1

*Tasa ajustada de egresos hospitalarios por 100 mil habitantes.

Discusión

La cisticercosis es una enfermedad considerada un testimonio del subdesarrollo que, a pesar de los avances alcanzados, se mantiene presente en Chile comportándose con una desigual distribución territorial del riesgo. Existe una extensa zona geográfica, comprendida por al menos cuatro regiones del país, que concentra a las comunas con mayor riesgo. Comunas con niveles de riesgo relativo con más de 10 veces lo esperado, nos debería alertar sobre la posibilidad de que se hayan establecido, o que se sigan manteniendo, las condiciones para la existencia de transmisión activa de la enfermedad en algunas comunidades.

Debido a la posibilidad de reingresos hospitalarios por cisticercosis, y a la proporción desco-

nocida de casos asintomáticos sin diagnóstico, no es posible estimar la incidencia real de esta enfermedad. No obstante, la disminución progresiva de egresos por cisticercosis humana durante el período de estudio confirma la tendencia durante las décadas pasadas, tanto en estudios patológicos en humanos^{13,21-23} como en la cisticercosis porcina^{24,25}. Esto se atribuye principalmente al progreso histórico en las condiciones sanitarias del país, además de la mejora en las condiciones de crianza y en la inspección de la carne porcina en mataderos¹³.

Actualmente, Chile cuenta con un sistema de producción porcina intensivo con cerca de 2,6 millones de cerdos para el año 2018, de los cuales el 84% de la población se concentra en las regiones de O'Higgins, Valparaíso y la Región Metropolitana.

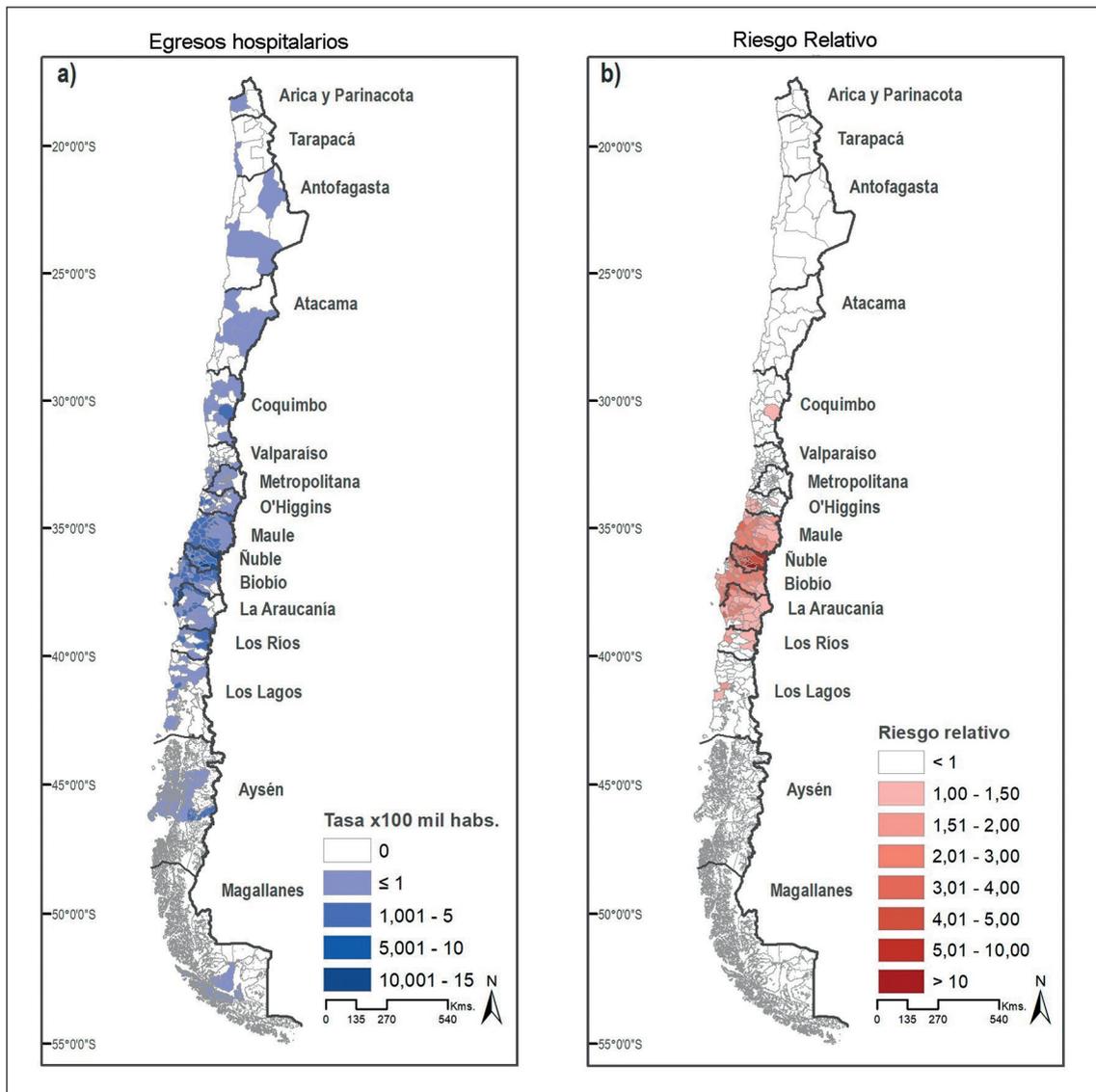


Figura 2.

na²⁶. Este mercado se caracteriza por ser altamente tecnificado y con elevados estándares de seguridad, garantizando la inocuidad de los alimentos, no obstante, la coexistencia de los llamados sistemas de crianza de traspatio, de los cuales existe escasa información respecto de su número y condiciones de manejo, podrían ser una de las limitantes en el avance hacia la eliminación de la enfermedad²⁷⁻²⁹. De acuerdo con informes del SAG aún se mantienen tasas muy reducidas de cerdos con cisticercosis, significando contaminación ambiental

por huevos de *T. solium* en algunos lugares de crianza. La tasa de cisticercosis porcina para el año 2016 se registró en 3,9 por 100 mil porcinos³⁰. La correlación del riesgo de NCC fue mayor con la concentración del número de informantes por comuna que con el número de cerdos por comuna. Se puede observar que una alta cantidad de cerdos (73,5%) se concentra en una pequeña proporción de informantes (1,5%) entre la Región Metropolitana y O'Higgins, los cuales no se correlacionan directamente a cisticercosis. En cambio, existe una

Tabla 3. Listado de las 10 comunas con mayor riesgo relativo de cisticercosis en Chile, 2002-2019

Comuna	Región	Riesgo relativo (IC 95%)
El Carmen	Ñuble	12,88 (8,72-17,86)
San Ignacio	Ñuble	8,89 (6,13-12,33)
San Fabián	Ñuble	5,78 (3,03-9,79)
Pinto	Ñuble	5,49 (3,24-8,49)
Chillán	Ñuble	5,20 (4,29-6,21)
Coelemu	Ñuble	4,76 (2,90-7,19)
Purén	La Araucanía	4,51 (2,54-7,23)
Coihueco	Ñuble	4,08 (2,57-6,01)
Bulnes	Ñuble	4,06 (2,48-6,17)
Saavedra	La Araucanía	3,95 (1,93-6,79)

*Tasa ajustada de egresos hospitalarios por 100 mil habitantes.

alta cantidad de explotadores de cerdos (63%) que se encuentran entre el Maule y La Araucanía, que, si bien no poseen la mayor proporción de cerdos, si se correlacionan mejor con la cisticercosis. Esto se puede explicar porque los criaderos de cerdos en Chile que se encuentran entre la Región Metropolitana y O'Higgins concentran cerdos criados de manera intensiva, con buenas condiciones de crianza y seguridad. En cambio, en la zona centro sur se concentrarían la mayor proporción de pequeños y medianos productores, muchos sin la tecnología y recursos necesarios para las mejores condiciones de crianza, transformándose en un factor de riesgo de cisticercosis. Por ejemplo, en la Araucanía existen 25.189 personas que informan tener al menos un cerdo para explotación agropecuaria y que esta gran cantidad de informantes podría dificultar las capacidades de inspección y control de las condiciones de crianza. Esto resulta importante de evaluar considerando que la cisticercosis porcina corresponde precisamente a la

Tabla 4. Población de porcinos y establecimientos informantes por región (resumida de referencia 20)

	Informantes		Cabezas de porcino	
	n	%	n	%
Arica y Parinacota	169	0,2	2.312	0,1
Tarapacá	162	0,2	1.448	0,0
Antofagasta	286	0,4	1.878	0,1
Atacama	281	0,4	1.388	0,0
Coquimbo	1.001	1,3	3.782	0,1
Valparaíso	410	0,5	173.788	5,9
Metropolitana	530	0,7	1.292.662	44,1
O'Higgins	1.323	1,8	860.023	29,4
Maule	4.316	5,8	93.445	3,2
Bío-Bío	17.661	23,6	179.806	6,1
La Araucanía	25.189	33,6	199.631	6,8
Los Ríos	5.903	7,9	34.297	1,2
Los Lagos	17.063	22,8	79.760	2,7
Aysén	393	0,5	2.719	0,1
Magallanes y Antártica	188	0,3	1.667	0,1
Chile	74.875	100	2.928.606	100

*Criaderos que informan tener cerdos.

fuelle de infección para teniasis, y que, a la vez, ser portador del parásito *T. solium* adulto ha sido considerado como el principal factor de riesgo para la transmisión de cisticercosis humana. Es entonces de gran importancia frente a cualquier caso de cisticercosis, complementar el estudio con un examen parasitológico seriado de deposiciones incluyendo al grupo familiar o sus convivientes. Se estima que aproximadamente entre un 5-40% de los portadores de *Taenia* adulta desarrollan finalmente cisticercosis, no obstante, la escasa o nula sintomatología asociada a esta patología dificulta su sospecha y diagnóstico³¹.

Las crecientes tasas de migración en Chile y el mundo, hacen probable un futuro cambio en la epidemiología de la cisticercosis en el país hacia una proporción cada vez mayor de casos importados, tal como se ha observado en este estudio y tal como está ocurriendo en países que ya han logrado controlar el agente. De acuerdo con información del INE entre los principales colectivos de las personas extranjeras residentes en Chile para 2019 se encuentran justamente los países de Venezuela (30,5%), Perú (15,8%), Haití (12,5%) y Bolivia (8,0%) identificados como el origen de los pacientes extranjeros con cisticercosis en el presente estudio³². Países que además son considerados actualmente endémicos para la transmisión de *T. solium*^{12,8}. Hoy en día, cualquier ambiente podría estar potencialmente contaminado con huevos de *T. solium* y no solo existe este riesgo al vivir en una zona tradicionalmente endémica, frecuentar el consumo de cerdo o ser portador de teniasis. Por ejemplo, existe reporte de casos de NCC en zonas urbanas, no expuestas a ninguno de los tradicionales factores de riesgo de la enfermedad, pero donde si existe contacto con personas provenientes de zonas endémicas^{9,10}.

Los hallazgos del presente estudio aportan antecedentes para el control y eliminación de *T. solium* en Chile, ya que posee una serie de características que lo hacen uno de los agentes potencialmente erradicables del mundo. Entre estas, destacan la disponibilidad de tratamiento, la existencia de un solo hospedero definitivo, la ausencia de un reservorio silvestre importante y la posibilidad de manejo de los hospederos intermedios³³. La cisticercosis en Chile sigue siendo un problema no resuelto. Es probable que, a pesar de las actuales mejores condiciones sanitarias del país, se conserven las condiciones para la mantención

del ciclo de *T. solium* en algunas comunidades. Este estudio contribuye con la identificación de las principales zonas de riesgo de cisticercosis en Chile, ayudando a focalizar la búsqueda de posibles zonas de transmisión activa de *T. solium* y las intervenciones para comprender los determinantes de la transmisión de la enfermedad y a proponer estrategias integradas de intervención con miras a su eliminación.

Referencias

1. Bueno-Marí R, Almeida AP, Navarro JC. Editorial: Emerging Zoonoses: Eco-Epidemiology, Involved Mechanisms, and Public Health Implications. *Front Public Health*. 2015; 3: 157. Published 2015. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00157>
2. Brown C. Emerging zoonoses and pathogens of public health significance--an overview. *Rev Sci Tech*. 2004; 23 (2): 435-42. <https://doi.org/10.20506/rst.23.2.1495>
3. Garcia HH, Del Brutto OH, Cysticercosis Working Group in Peru. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol*. 2005; 4 (10): 653-61. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(05\)70194-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(05)70194-0)
4. Gripper, Lucy B, Susan C. Welburn. The Causal Relationship between Neurocysticercosis Infection and the Development of Epilepsy - a Systematic Review. *Infectious Diseases of Poverty*. 2017; 6 (1): 31. <https://doi.org/10.1186/s40249-017-0245-y>
5. De Boer, Hanneke M, Mula Marco, Sander Josemir W. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy & behavior* 2008; 12 (4): 540-6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.12.019>
6. Torgerson PR, Devleeschauwer B, Praet N, Speybroeck N, Willingham AL, Kasuga F, et al. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 11 Foodborne Parasitic Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS Med*. 2015; 12 (12): e1001920. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001920>
7. 1992; 327 (10): 692-5. <https://doi.org/10.1056/nejm199209033271004>
8. Coyle CM, Mahanty S, Zunt JR, Wallin MT, Cantey PT, White AC, et al. Neurocysticercosis: Neglected but Not Forgotten. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6 (5): e1500. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001500>
9. Bruno E, Bartoloni A, Zammarchi L, Strohmeier M, Bartalesi F, Bustos J, et al. Epilepsy and Neurocysticercosis in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7 (10): e2480. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002480>

10. World Health Organization. Landscape analysis: management of neurocysticercosis with an emphasis on low- and middle-income countries. *World Health Organization* 2015; 62. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/152896>.
11. Symeonidou I, Arsenopoulos K, Tzilves D, Soba B, Gabriël S, Papadopoulos E. Human taeniasis/cysticercosis: a potentially emerging parasitic disease in Europe. *Ann Gastroenterol.* 2018; 31 (4): 406-12. <https://dx.doi.org/10.20524%2Faog.2018.0260>
12. Schantz PM, Moore AC, Muñoz JL, Hartman BJ, Schaefer JA, Aron AM, et al. Neurocysticercosis in an Orthodox Jewish community in New York City. *N Engl J Med.*
13. WHO. Endemicity Map *Taenia Solium* 2015. Control of Neglected Tropical Diseases (NTD). 2015. Available from: https://www.who.int/taeniasis/Endemicity_Taenia_Solium_2015.jpg?ua=1
14. Fica CA, Castro SM, Soto SA, Flores MC, Oelker BC, Weitzel T. Neurocysticercosis - una enfermedad desatendida en Chile. *Rev Chilena Infectol.* 2012; 29 (1): 72-81. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000100012>.
15. Canals M, Cattán P. Zoología médica II Invertebrados: una visión de las especies potencialmente peligrosas desde la perspectiva de la biodiversidad. Generalidades y protozoos. Editorial Universitaria 2006; 63.
16. CystiTeam Group for Epidemiology and Modelling of *Taenia solium* Taeniasis/Cysticercosis. The World Health Organization 2030 goals for *Taenia solium*: Insights and perspectives from transmission dynamics modelling: CystiTeam Group for Epidemiology and Modelling of *Taenia solium* Taeniasis/Cysticercosis. *Gates Open Res.* 2019; 3: 1546. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13068.2>.
17. Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Math.* 1991; 43 (1): 1-20. <https://doi.org/10.1007/BF00116466>.
18. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume I - The analysis of case-control studies. *IARC Sci Publ.* 1980; (32): 5-338. PMID: 7216345.
19. Canals M, Canals A, Ayala S, Valdebenito J, Alvarado S, Cáceres D. Changes in Age and Geographic Distribution of the Risk of Chagas Disease in Chile from 1989 to 2017. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2021; 21 (2): 98-104. <https://doi.org/10.1089/vbz.2020.2647>.
20. Reyes R, Yohannessen K, Ayala S, Canals M. Estimates of the spatial distribution of the relative risk of mortality of the main zoonoses in Chile: Chagas disease, hidatidosis, hantavirus cardiopulmonary syndrome and leptospirosis. *Rev Chilena Infectol.* 2019; 36 (5): 599-606. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182019000500599>.
21. INE: Censo Nacional Agropecuario y Forestal 2007. Instituto Nacional de Estadísticas. https://www.ine.cl/docs/default-source/censo-agropecuario/cuadros-estadisticos/2007/existencia-de-ganado-en-las-explotaciones-agropecuarias-y-forestales-por-especie-region-provincia-y-comuna.xls?sfvrsn=295fad23_7
22. Guerra F, M Cortes T, Araneda F, Núñez J, Catalán R, Muñoz LCYHS. Algunas características epidemiológicas de la hidatidosis y de la cisticercosis en cadáveres de personas autopsiadas en la Región Metropolitana, Chile. 1980-1984. *Bol Chil Parasitol.* 1985; (40): 38-41.
23. Larralde C, Aluja AS De. Cisticercosis: Guía para Profesionales de la Salud. *J Parasitol.* 2007; 93 (4): 975-6. <https://doi.org/10.1645/GE-1379.1>
24. Schenone H, Ramírez R, Rojas A. Aspectos epidemiológicos de la neurocisticercosis en América Latina. *Bol Chile Parasit.* 1973; 28: 61-72.
25. Schenone H, Rojas A. Epidemiología de la cisticercosis en bovinos y porcinos en Chile. Tendencia de las tasas de prevalencia, por regiones, en animales beneficiados en mataderos del país. *Bol Chil Parasitol.* 1988; 43:66-7.
26. Gorman T, Plaza J, Cartes J. Tendencia de algunas zoonosis parasitarias en porcinos y bovinos de la zona centro-sur de Chile. *Arch Med Vet.* 1980; 12: 30-43.
27. Acuña D, Pizarro MJ. La industria porcina en Chile: oportunidades y desafíos para su sustentabilidad. Abril de 2019. ODEPA. Oficina de estudios y políticas agrarias. Ministerio de Agricultura. Gobierno de Chile.
28. Hamilton-West C, Di Pillo F, Ruiz S, Rivera D, Gómez E, Jiménez D. Rol de los sistemas de producción de aves y cerdos de traspatio en la emergencia y mantención de patógenos zoonóticos en Chile. *Avances en Ciencias Veterinarias* 2012; 27 (2). <http://dx.doi.org/10.5354/0716-260X.2012.25975>
29. Hamilton-West C, Rojas H, Pinto J, Orozco J, Hervé-Claude LP, Urcelay S. Characterization of backyard poultry production systems and disease risk in the central zone of Chile. *Res Vet Sci.* 2012; 93 (1): 121-4. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2011.06.015>.
30. Pinto J, Urcelay S. Biosecurity practices on intensive pig production systems in Chile. *Prev Vet Med.* 2003; 59 (3): 139-45. [https://doi.org/10.1016/s0167-5877\(03\)00074-6](https://doi.org/10.1016/s0167-5877(03)00074-6).
31. SAG. Informe beneficio y hallazgos patológicos en mataderos división de protección pecuaria departamento de sanidad animal subdepartamento de vigilancia y control de enfermedades servicio agrícola y ganadero. 2017. http://www.sag.cl/sites/default/files/informe_de-comisos_mataderos_2016.pdf.

32. Schantz PM, Wilkins PP, Tsang VCW. Immigrants, Imaging, and Immunoblots: The Emergence of Neurocysticercosis as a Significant Public Health Problem. *Emerg Infect* 2. 2014; 213-42. <https://doi.org/10.1128/9781555816957.ch12>.
33. Instituto Nacional de Estadísticas (INE) y Departamento de Extranjería y migración (DEM). Estimación de personas extranjeras residentes habituales en Chile al 31 de diciembre 2019. Informe técnico. Marzo 2020. www.ine.cl
34. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication. *MMWR* 1993; 42 (RR-16): 1-38. PMID: 8145708. <https://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4216.pdf>

La serendipia en torno la fracción de eyección: una revisión de la historia, la casualidad y la cuasi-funcionalidad de una métrica aplaudida

PETER LM. KERKHOF¹, RIENZI DÍAZ-NAVARRO^{2,3},
GUY R. HEYNDRIX⁴, NEAL HANDLY⁵

A critical analysis of ejection fraction

Ejection fraction (EF) is defined by the ratio of end-systolic volume (ESV) and end-diastolic volume (EDV). The resulting fraction is a dimensionless number whose interpretation is ambiguous and most likely misleading. Despite this limitation, EF is widely accepted as a clinical marker of cardiac function. In this article we analyze the role of ESV, a fundamental variable of ventricular mechanics, compared with the popular EF. Common physiology-based mathematics can explain a simple association between EF and ESV. This concept is illustrated by a detailed analysis of the information obtained from angiocardiology, echocardiography and cardiac magnetic resonance studies. EF versus ESV produces a non-linear curve. For a small ESV, the EF approaches 100%, while for a large ESV, the EF gradually decreases toward zero. This elemental relationship is commonly observed in innervated natural hearts. Thus, the popularity of EF mostly derives from a fortuitous connection with the pivotal variable ESV. Alongside this finding, we unfold historical events that facilitated the emergence of EF as a result of serendipity. Our physiology-based approach denounces the circumstantial theories invoked to justify the importance of EF as an index of cardiac function, which are critically discussed. EF appears to be nothing more than a blessing in disguise. For this reason, we propose the ESV as a more logical metric for the analysis of ventricular function.

(Rev Med Chile 2022; 150: 232-240)

Key words: Heart Ventricles; Heart Failure; Physiology; Ventricular Dysfunction; Ventricular Function.

¹Dept. Radiology and Nuclear Medicine, Amsterdam University Medical Centers, VUmc. Amsterdam, The Netherlands.

²Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

³Centro de Investigaciones Biomédicas, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

⁴Cardiovascular Center. Aalst, Belgium.

⁵Dept. Emergency Medicine, Drexel University College of Medicine. Philadelphia PA, USA.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 8 de junio de 2021, aceptado el 12 de enero de 2022.

Correspondencia a:

Dr. Rienzi Díaz Navarro
Magíster en Ciencias Médicas
Mención Biología Celular y Molecular, Departamento de Medicina Interna
Universidad de Valparaíso, Calle Angamos 655. Viña del Mar, Chile
diaz.rienzi@gmail.com

La fracción de eyección (FE), es la métrica clínica más ampliamente utilizada para evaluar la función ventricular, aunque el fundamento para ello haya sido escasamente explorado^{1,2}. Advertencias tempranas sobre la naturaleza problemática de la FE, no han sido consideradas^{3,4}. En cambio, se han realizado esfuerzos para “probar” que la FE está vinculada a la sobrevida y a los resultados de diferentes intervenciones terapéuticas. Sin una sólida base científica previa, surgió una proporción de la nada, y luego los investigadores

comenzaron a buscar su aplicación. Por lo tanto, la aparición de la EF no cumplió con la *tradición científica*. Este hecho es sorprendente, toda vez que, por motivos puramente matemáticos, la FE tiene limitaciones intrínsecas⁵. Así, la información potencialmente útil se pierde, al transformar los dos componentes, a saber, el volumen de fin de sístole (VFS) y el volumen de fin de diástole (VFD), en una variable derivada única que se define como $FE = (1 - VFS / VFD)$. Al ser un número simple (entre 0 y 1, o, entre 0 y 100, cuando se expresa

como porcentaje), esta métrica deja de tener una dimensión física.

Algunas discusiones críticas sobre la FE, se han publicado recientemente en la literatura^{6,7}, y es de esperar que tales advertencias se mantengan, hasta que el defecto fundamental de la FE sea reconocido. En el presente artículo, se analiza la estructura matemática de la relación FE y se discuten sus implicancias. Con el fin de explicar los principios subyacentes, diseñamos un gráfico de regulación de volumen (GRV), estableciendo el concepto de *puntos de trabajo* dentro de este modelo⁸⁻¹⁰.

Historia de la estimación del tamaño cardíaco relativo

La medición e interpretación del tamaño anormal del corazón, proporciona valiosa información sobre la severidad y progresión de la enfermedad cardíaca. Ya que la calificación de corazón grande es subjetiva, en 1919 se introdujo el índice cardiorácico (ICT), que representa una relación anatómica interna entre el tamaño del corazón y del tórax, que se calcula en una radiografía. Un ICT superior al 50%, se considera cardiomegalia. Si bien, el ICT se refiere a una relación adimensional de dos diámetros, se comprobó, a través del tiempo, que el denominador de esta relación es bastante constante en adultos. Esto significa que, para cada individuo, la variación del ICT está determinado casi exclusivamente por el cambio del tamaño del corazón. Investigaciones posteriores no solo estudiaron el diámetro del corazón, sino también el volumen total de la silueta cardíaca. En 1939, se estudió separadamente el volumen del ventrículo izquierdo (VI) y del ventrículo derecho, estimándose inicialmente el volumen residual, y posteriormente la fracción residual (FR)¹¹. Actualmente, el volumen residual se denomina VFS y el volumen al final del llenado ventricular, se denomina VFD. La diferencia entre ambos volúmenes es el volumen sistólico (VS). Por lo tanto, la FR (VFS/VFD) representa el precursor de la FE, siendo igual a $(1 - FR)$. La FR, existe en los registros de indicadores de dilución que eran los estándares de la época y sigue siendo una métrica popular de la capacidad de reserva relativa¹². Desde entonces, el concepto de relación adquirió fuerza en la cardiología. No existe una explicación clara, por qué la FR fue gradualmente reemplazada

por la FE. De todos modos, el cambio de nombre no resolvió el problema subyacente, a saber, la participación de dos variables cambiantes en esta relación, en comparación con la aplicación del ICT, donde el denominador es suficientemente constante¹³. Mediante angiocardiografía, Miller y Swan¹⁴ estudiaron la FE en niños con cardiopatía congénita, encontrando una FE de menor en presencia de función miocárdica deprimida, estableciéndose así una conexión entre la función del VI y la FE. Este hecho promovió el uso clínico universal de la FE.

Para comparar volúmenes en individuos de diferente tamaño corporal, estos son indexados (i) al área de la superficie corporal, lo que no tiene efecto sobre la FE. Sin embargo, producto de la enorme plasticidad del corazón¹⁵ y el amplio rango de adaptación que se observa durante el ejercicio (ej., corazón de atleta), o en estados patológicos (ej., miocardiopatía dilatada), los valores, tanto del numerador como del denominador, abarcan un amplio rango en la fórmula de la FE, por lo tanto, el resultado tiende a ser bastante “impredecible” cuando dos componentes variables como el VFS y el VFD, están involucrados en esta relación. Por ejemplo, un aumento de 5 ml del VFS tiene un impacto diferente en la FE en comparación al aumento de 5 ml del VFD. Por lo tanto, si la FE como indicador de la función ventricular es teóricamente “desalentador” ¿cómo se puede entender que esta métrica sea utilizada desde hace décadas?

En las próximas secciones, se explicará porque el VFS es la variable fundamental para el análisis de la función ventricular, y como la FE tiene una asociación casual con el VFS¹⁶.

Concepto de punto de trabajo en el GRV

La representación gráfica de la regulación de volumen, se refiere a una manera lógica de visualizar la ubicación y la trayectoria de un conjunto de datos pareados del VFS y VFD, para una cohorte, o, un paciente individual^{8,9}. El concepto de *punto de trabajo*, se refiere a un conjunto único de condiciones de funcionamiento predominantes (Figura 1). Es importante destacar que el GRV, exhibe todas las variables ventriculares dimensionales, clínicamente relevantes, y sus interrelaciones dentro de un solo diagrama: VFSi, VFDi, VSi, la FE y el compañero (C) de la FE indexado (CFEi), esta

última, variable que será abordada más adelante. La Figura 1, muestra el comportamiento dinámico del VI en un paciente con determinaciones de volumen secuenciales pareadas; cada par del VFD y del VFS, se refiere a un *punto de trabajo* en un momento particular, durante un período de varios años. La FE asociada con cada *punto de trabajo* puede ser derivada, considerando la pendiente de la línea que conecta el origen con cada punto específico. Como se observa en la Figura 1, las FE pueden ser similares, pero los *puntos de trabajo* son diferentes para los puntos A y B. Esto, pone de

manifiesto que la FE no refleja de manera exclusiva un *punto de trabajo* en particular, razón por la cual la FE es un índice ambiguo.

Para especificar adecuadamente el *punto de trabajo* mientras se usa la FE, se requiere una información adicional que hemos llamado “compañero”. El compañero de la FE, ha sido previamente descrito en la literatura⁵ y corresponde a la hipotenusa, que se calcula como la distancia desde el origen del sistema de coordenadas {0,0}, a un *punto de trabajo* en particular, como el punto A y B en la Figura 1.

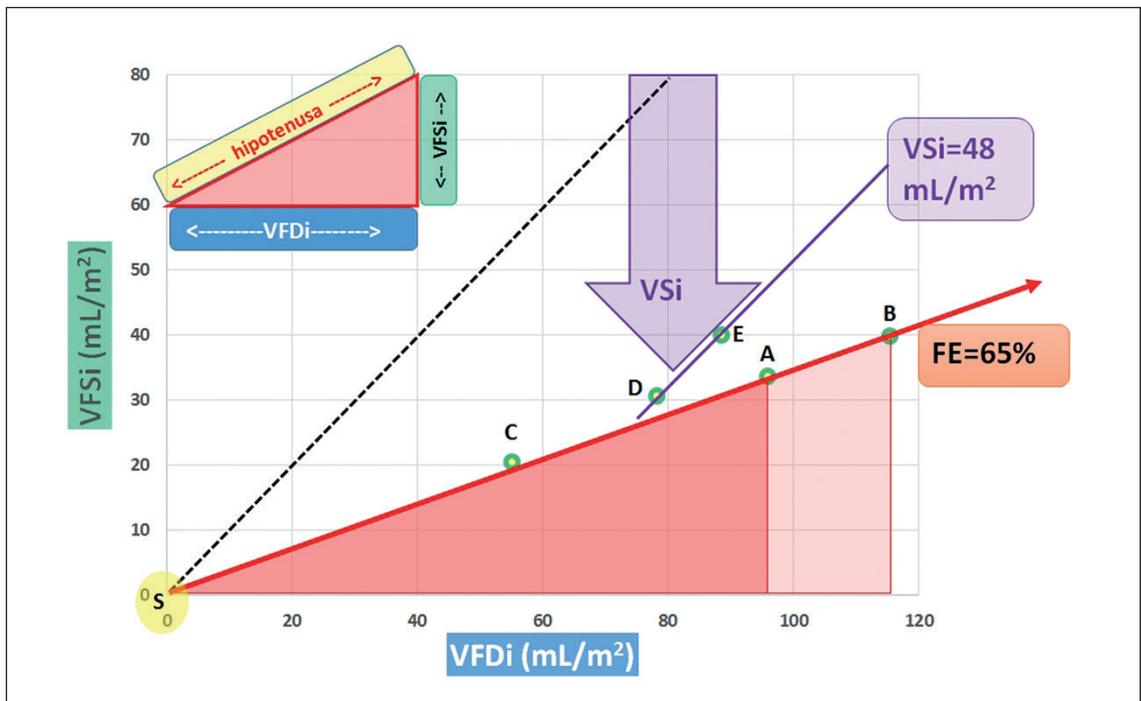


Figura 1. Gráfico de regulación de volumen: Concepto de puntos de trabajo y variables esenciales. La combinación del volumen final de sístole indexado (VFSi) y del volumen final de diástole indexado (VFDi) define la posición de un punto de trabajo particular cada uno marcado por un círculo de color verde. En este gráfico se muestran cinco pares de datos de VFDi y VFSi obtenidos a través del tiempo en un paciente con insuficiencia cardíaca mediante angiocardiografía. El gráfico muestra todas las variables ventriculares dimensionales clínicamente relevantes dentro del diagrama: VFSi, VFDi, volumen sistólico indexado (VSi), fracción de eyección (FE) y el compañero de la FE indexado (CFEi) que se refiere a la distancia desde el origen (S) del sistema de coordenadas {0, 0} hasta el punto de trabajo predominante (para el punto A, el CFEi es igual a SA y para el punto B, el CFEi es igual a SB). La línea negra discontinua es la línea de identidad e indica todos los puntos de trabajo donde VFSi = VFDi (es decir, corazón isovolumétrico). La línea violeta corre paralela a la línea de identidad y contiene 2 puntos de trabajo que tienen el mismo VSi (aquí 48 mL/m²). La distancia vertical (flecha violeta) indica el valor constante del VSi. La línea roja muestra una trayectoria de FE constante (en este caso, FE = 65% para los puntos de trabajo A y B, calculada utilizando [1-pendiente] expresada como porcentaje). Un tercer punto (C) está justo por encima de esta línea con FE 63%; para los puntos restantes la FE es 60% para el punto D y 55% para el punto E. Además, se pueden identificar los CFEi ilustrados por las dos hipotenusas de las áreas triangulares de color rojo claro y oscuro, correspondientes a dos puntos de trabajo diferentes (A y B) que tienen casi la misma FE. En el recuadro arriba a la izquierda se muestra el triángulo de Pitágoras, donde la hipotenusa está basada en el VFDi y el VFSi.

Papel fundamental del VFS

Previamente se ha documentado que, el VFS es la piedra angular para el análisis de la función ventricular¹⁷. En particular, el concepto de elasticidad sistólica se basa principalmente en el impacto del VFS, mientras que la posición del bucle presión-volumen, está determinado primordialmente por el VFS predominante. Además, el VFS parece exhibir un valor óptimo en términos de energía y eficiencia cardíaca, entre los 15 a 20 ml/m², como se puede observar en la curva de la Figura 2¹⁸. El GRV permite la derivación de una expresión analítica robusta para la FE, dependiente de la variable clave VFS, como se mostrará más adelante.

¿Qué se sabe sobre las propiedades básicas de la FE?

Si bien más de 75.000 publicaciones se refieren a la aplicación de la FE, solamente una docena de estudios abordan los aspectos matemáticos subyacentes, de la relación entre la FE y el VFD^{16,19}, o entre la FE y el VFS^{8,16,20,21}. La FE, se rige por la delicada interacción entre el VFD y el VFS (Figura 3), donde, en ausencia de regurgitación valvular, la diferencia VFD-VFS es igual al VS. La Figura 3A, muestra lo que ocurre con la FE cuando el VFD y el VFS varían su magnitud, lo que ilustra la complejidad del problema. Si la FE aumenta

o disminuye, depende de la posición del nuevo punto {VFD, VFS} en relación con el *punto de trabajo* inicial. Además, para que la FE se eleve, por ejemplo, del 50 al 70%, se requieren diferentes aumentos de la precarga (VFD) según el nivel del VFS predominante (Figura 3B).

Los errores más frecuentes en la interpretación de la FE, tienen relación con la idea de que en el corazón normal (mediante un mecanismo de control aún no identificado), la FE está estrictamente *regulada* en todas las especies de mamíferos en lugar de referirse simplemente a relaciones alométricas^{2,22}. Más aún, los valores en los corazones de los atletas son diferentes, encontrándose, también, diferencias específicas vinculadas al sexo con una FE promedio de 69% en mujeres y de 65% en hombres²³. La diferencia relacionada con el sexo, está asociada con un VFS relativamente más pequeño en las mujeres^{18,24,25}. Asimismo, existen dos puntos de vista que son opuestos respecto de la “fortaleza” de la FE: uno afirma que una métrica basada en proporciones, elimina la heterogeneidad (cancelando los errores del VFD y el VFS), y la otra considera que una proporción actúa como una *espada de doble filo*, porque supone que el numerador y el denominador varían solo en direcciones opuestas²⁶. En realidad, la situación es más compleja (Figura 3A). Entonces, ¿qué es exactamente la FE? y ¿qué revela esta métrica sobre la fisiología del corazón? La respuesta deriva de la relevancia de uno de sus componentes.

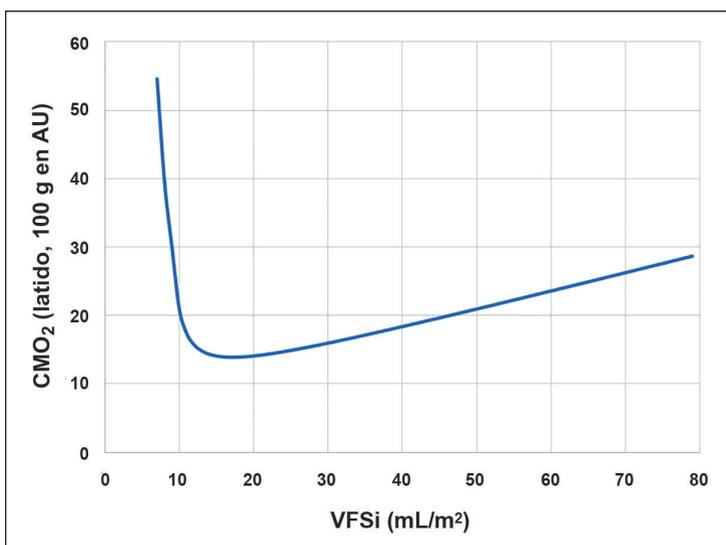


Figura 2. Relación entre el consumo de oxígeno del miocardio (CMO₂) y el volumen final de sístole indexado (VFSi) con una curva que emula el logo de Nike. La zona entre los 15 a 20 mL/m² representa el estado óptimo desde el punto de vista energético y eficiencia energética, basado en datos de Beringer & Kerkhof⁸.

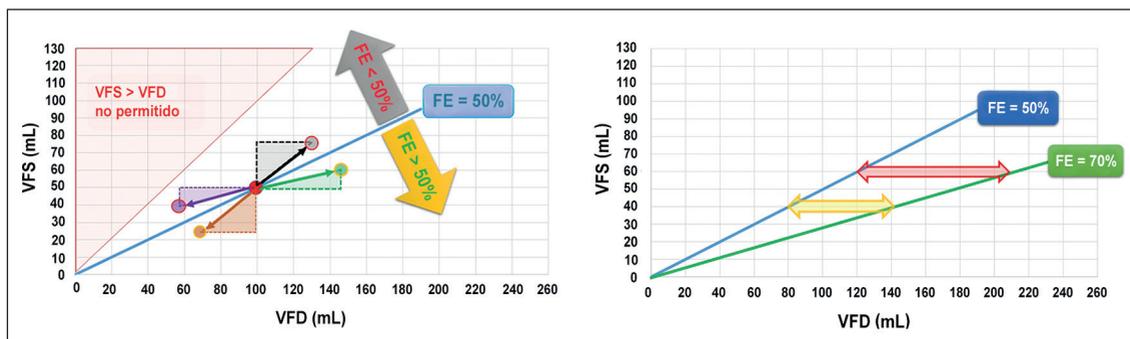


Figura 3. Izquierda: representación del dominio del volumen de fin de sístole (VFS) versus el volumen de fin de diástole (VFD). La línea azul se refiere a la fracción de eyección (FE) en la ubicación del punto rojo en una trayectoria para una FE = 50%. Todos los puntos por encima de la línea azul (también debajo del triángulo rojo) tienen una FE < 50%, y todos los puntos por debajo de ella tienen una FE > 50%. Las variaciones del VFS y del VFD dan como resultado un cambio de la FE, a menos que ocurran a lo largo de la línea azul. Las flechas negra y verde indican aumentos del VFS y del VFD, que resultan en una disminución y un aumento de FE, respectivamente. Las flechas naranja y púrpura, muestran una disminución del VFS y del VFD, lo que produce una disminución y un aumento de la EF, respectivamente. Por lo tanto, los posibles errores en el VFS y el VFD solo se anulan en los casos excepcionales cuando los puntos de desviación se encuentran exactamente sobre la línea azul. **Derecha:** para aumentar la FE, por ejemplo, de 50% a 70% se requiere una mayor elevación del VFD (barra roja) cuando el VFS es mayor, en comparación con un VFS menor (barra amarilla).

Expresiones analíticas para la FE vs VFD y FE vs VFS

El primer artículo sobre un análisis matemático de la FE y el VFS, se publicó en 1981¹⁶. En este estudio, se describió una asociación bastante lineal entre la FE y el VFS, siempre y cuando la región asintótica (donde la FE < 20%) no sea tomada en cuenta. Basándose en ese concepto, Thormann et al.²⁰, consideraron la pendiente de la relación FE vs VFS como un índice de contractilidad. Esta idea, se aplicó posteriormente en otro estudio, demostrándose que el grado de inclinación de esta pendiente, se asocia con sobrevida en pacientes con infarto de miocardio^{9,20}. Sin embargo, en una reciente publicación, se muestra que este enfoque linealizado puede conducir a resultados erróneos, cuando un conjunto de datos es comparado²¹. Una expresión analítica robusta entre la FE y el VFS^{1,8}, se basa en dos constantes de población (a y b), derivadas del GRV y la correlación de Pearson (R):

$$FE = 1 + C_1 \text{ VFS} / (C_2 - \text{VFS})$$

donde C_1 y C_2 dependen de a, b, VFD promedio y R. La correlación entre la FE y el VFD, es bastante pobre en comparación con la FE y el VFS^{1,16,21}.

La Figura 4, muestra datos de ecocardiografía

tridimensional de 25 pacientes con insuficiencia cardíaca estratificados en tres fenotipos según la FE tal como se presentan en el gráfico de regulación de volumen, y la relación de la FE derivada vs VFSi.

La Figura 5, muestra un GRV con la relación entre el VFSi vs VFDi, con una línea de regresión típica. También, se muestra la FE frente al VFS y al VFD, para el mismo conjunto de datos, observándose una correlación menor de la FE vs VFD, en comparación con la FE vs VFS.

Implicaciones de la relación no lineal entre la FE y VFS

Nuestros estudios indican que la FE y el VFS tienen una relación no lineal inversa. En la Figura 5 (panel central) presentamos un ejemplo para el VI basado en datos de resonancia magnética cardíaca. La no linealidad implica que un cambio particular del VFS, por ejemplo, de 100 a 90 ml, resulta en un cambio de la FE que es considerablemente diferente, al cambio que ocurre de 40 a 30 ml, aunque el volumen sea similar (Figura 6). Esto significa que las variaciones en la FE, no deberían compararse simplemente, ya que un incremento del 5% en la FE de un paciente, puede resultar de mayores o

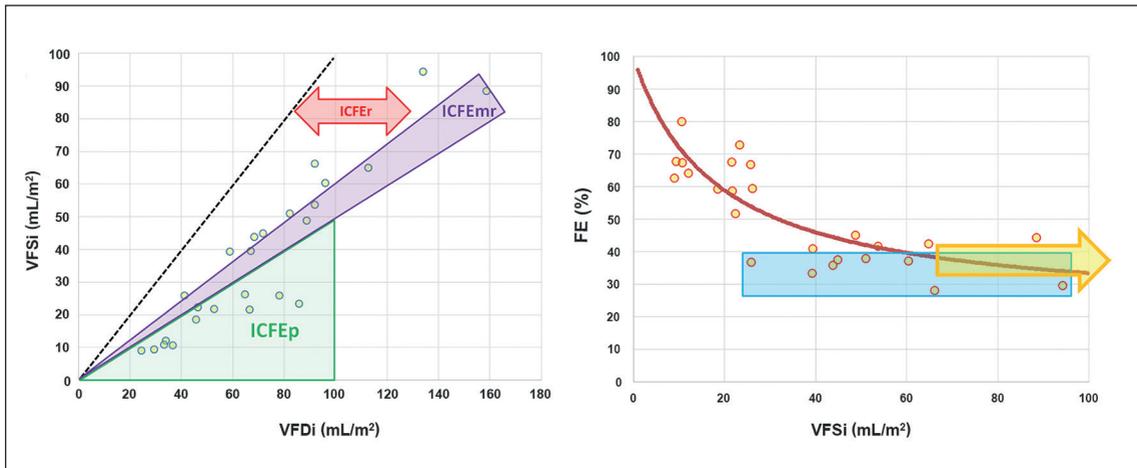


Figura 4. Izquierda: datos de ecocardiografía tridimensional correspondientes a 25 pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). El gráfico representa la relación del volumen de fin de sístole indexado (VFSi) vs el volumen de fin de diástole indexado (VFDi), comparando tres fenotipos de insuficiencia cardíaca: IC con fracción de eyección preservada (ICFEp), IC con fracción de eyección moderadamente reducida (ICFEmr), e IC con fracción de eyección reducida (ICFER). Derecha: el gráfico muestra la relación de la fracción de eyección derivada (FE) vs el volumen de fin de sístole indexado (VFSi) con la curva de regresión estimada mediante la fórmula robusta presentada en el texto; $R = -0,86$. La región asintótica está indicada por la flecha amarilla. Nótese que en un rango pequeño de la FE ($> 28 < 38\%$), los valores de VFSi ocupan más del 75% del rango completo del VFSi (área azul), es decir, de 26 a 94 ml/m².

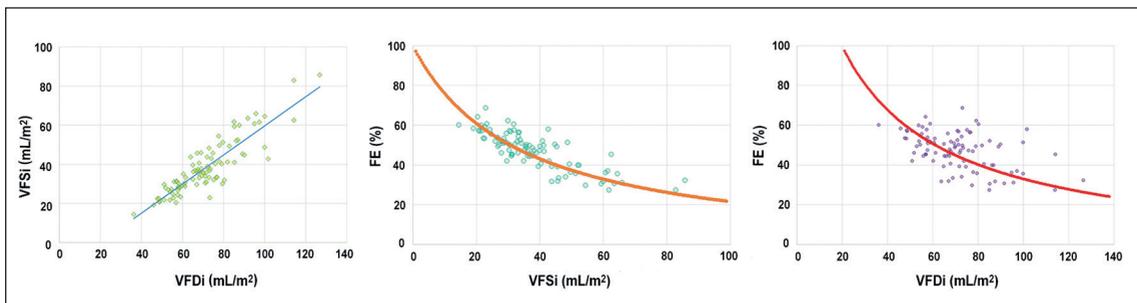


Figura 5. Estudio de resonancia magnética cardíaca en 96 pacientes. Izquierda: gráfico que muestra la relación del volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo indexado (VFSi) vs el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo indexado (VFDi) (lineal). Centro: gráfico con la relación de la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) vs el VFSi. Derecha: relación de la FE del VI vs el VFDi. $R (FE, VFSi) > R (FE, VFDi)$ para la expresión analítica robusta mencionada en el texto.

menores cambios del VFS, en comparación a un beneficio similar de la FE en otro paciente. Este concepto es sustantivo para la interpretación del metabolismo cardíaco, puesto que el VFSi es la variable principal en el consumo de oxígeno del miocardio¹⁷.

El compañero olvidado de la FE

Como la FE se refiere a un solo número mien-

tras que el *punto de trabajo* está definido por dos variables, parece necesario considerar también el compañero inherente de la FE (Figura 7), que se expresa como el CFE ya explicado en una publicación previa⁵. Brevemente, el CFE complementa a la FE y está representado por la distancia, desde el origen del sistema de coordenadas $\{0, 0\}$ hasta el *punto de trabajo* individual en el GRV. El cálculo está basado en el teorema de Pitágoras⁵: $CFE = \sqrt{(VFS^2 + VFD^2)}$.

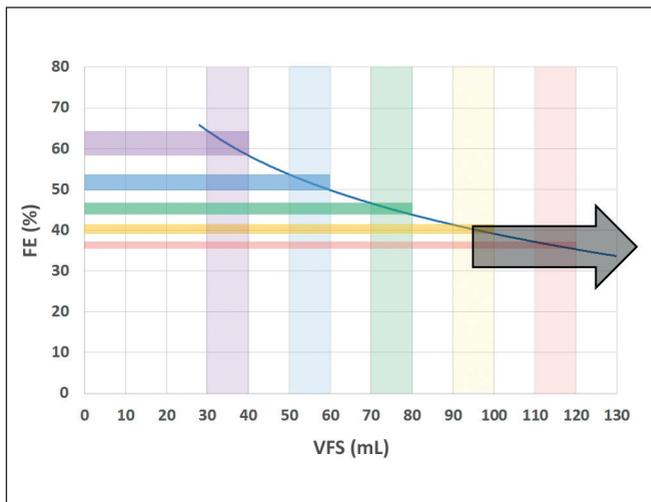


Figura 6. Relación no lineal entre FE y VFS. La curva de color azul resulta del análisis de regresión logarítmica de la FE vs el VFS cuyos valores fueron obtenidos mediante resonancia magnética cardíaca en 96 pacientes. La no linealidad significa que diferencias similares del VFS (barras rectangulares verticales coloreadas) se asocian con variaciones disímiles de la EF (barras horizontales de colores coincidentes). Por lo tanto, cambios similares del VFS no se traducen en cambios proporcionales de la FE como queda demostrado por el ancho de las barras horizontales. Para un valor del VFS cercano a cero, la curva azul teóricamente intersecaría una FE = 100% (predecida por la ecuación). Los cambios en el rango asintótico de la FE (ver flecha gris) tienden a ser el resultado de variaciones relativamente mayores del VFS lo que sugiere que el VFS puede ser un indicador más sensible en esta región.

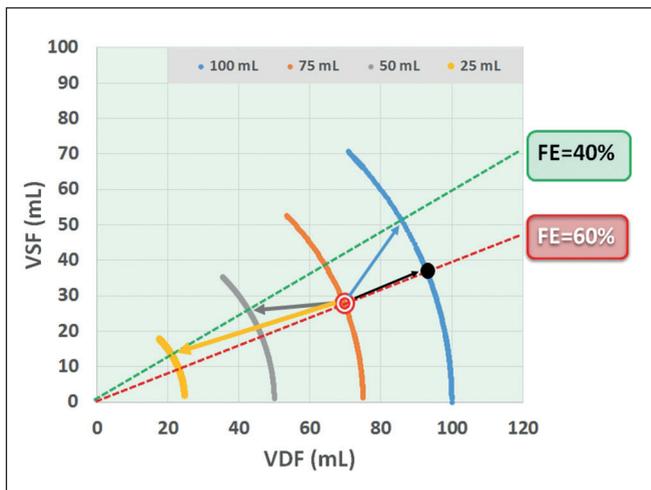


Figura 7. Representación completa del volumen de fin de sístole (VFS) vs el volumen de fin de diástole (VDF), con iso-líneas de fracción de eyección (FE) de 40% y 60% y cuatro iso-trayectorias del compañero de la fracción de eyección (CFE) con valores de 25, 50, 75 y 100 mL. La FE mantiene un valor fijo cuando permanece sobre una iso-línea de FE, como se observa para los puntos de trabajo rojo y negro. Varias vías pueden conducir a una reducción patológica de la FE. Por ejemplo, del 60% al 40% dejando el punto rojo como vía para cualquiera de las flechas de colores. Las flechas amarilla, gris y azul se refieren a nuevos puntos de trabajo, todos con FE = 40%, pero valores diferentes del CFE (es decir, 25, 50 y 100 ml, respectivamente).

Discusión

Las debilidades de la FE se pueden reconocer, al apreciar la naturaleza adimensional de esta métrica. Por el contrario, el VFS tiene un rol claramente establecido en la cardiofisiología, representa la piedra angular del modelo de elastancia sistólica universalmente aceptado¹⁷, y constituye el principal factor del consumo de oxígeno del miocardio (Figura 2). El cálculo de la FE está basado en la determinación del VDF y VFS. Por lo tanto, algunos investigadores han

reintroducido una variable básica relacionando la FE con el VDF¹⁹, o, el VFS²⁰. Claramente, la inclusión de cualquier variable clínicamente relevante, compensa la pérdida inherente al uso focalizado de la FE. Algunos ejemplos, se refieren al uso del acoplamiento ventrículo-arterial⁷, el VFS²⁷, o la masa miocárdica²⁸. Incluso, cuando se estudia pacientes con insuficiencia cardíaca con FE de rango medio, entre 40-50% (ver triángulo de color púrpura en la Figura 4), se ha documentado una enorme heterogeneidad, lo que desvía la atención a otros factores, más allá del uso de la

clasificación centrada en la FE²⁹. Recientemente, una recomendación de consenso de la asociación de insuficiencia cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología, señala que el problema con la FE es que la estimación de la función global no informa sobre el volumen ventricular o el VS³⁰. Esta formulación parece un razonamiento inverso, ya que la propia definición de la FE implica la eliminación, autoimpuesta, de las dimensiones físicas. Nosotros adoptamos otro enfoque, al estudiar principalmente el VFS en combinación con el VFD, lo que permite el análisis en términos del concepto de *puntos de trabajo*⁸. El GRV resultante, ofrece un marco de referencia claro para comprender el impacto de los dos parámetros determinantes de la FE. La representación del GRV, documenta que la FE depende no solo del VFD y del VFS, sino que se requiere, además, conocer el CFE para describir cada *punto de trabajo* (ver Figura 1). Por ejemplo, en una situación equivalente en meteorología: la FE indicaría la dirección desde donde viene el viento (por ejemplo, noroeste), mientras que el CFE refleja la fuerza (o velocidad) del viento (como en la escala de Beaufort). Asimismo, un informe meteorológico tendría importancia limitada, si solo anunciara vientos del sureste sin especificar que el mensaje tiene relación con una fuerte tormenta. En consecuencia, para una interpretación válida de la función ventricular, es necesario conocer ambos valores, la FE y el CFE.

La mayoría de los argumentos planteados en discusiones recientes sobre la FE⁷⁻³⁰, al no abordar el defecto sustantivo de una relación adimensional, se ven superados por el conciso análisis matemático aquí presentado. La mayoría de las publicaciones que describen la FE vs el VFS, emplean arbitrariamente una relación lineal¹⁸, por lo tanto, sus conclusiones pueden ser erróneas. Como la FE, se refiere a una escala ordinal, la comparación de los cambios en la FE, en registros sucesivos, no es válida. Por lo tanto, los resultados de los ensayos clínicos que estudian, por ejemplo, los cambios de la FE como resultado de un tratamiento farmacológico o quirúrgico, bien podrían merecer un nuevo análisis.

Adicionalmente, las mediciones del VFD y del VFS, además de su dependencia relacionada con el método de imagen utilizado, pueden ser también específicos para la edad, raza y sexo, en consecuencia, tener impacto en los cálculos de la FE²⁵⁻²⁸.

Conclusiones

El defecto más importante de la FE, se refiere a su propiedad adimensional, lo que dificulta su interpretación. La FE proporciona menos información que sus componentes y, por lo tanto, debería siempre interpretarse en el contexto del CFE.

Numerosos estudios documentan que el VFS, es una variable fundamental para el análisis de la función ventricular, sin necesidad de considerar la FE. El VFD y el VFS, tienen una buena relación lineal y la dispersión alrededor de la línea de regresión, es causada por la variación natural del VS. Una expresión analítica para la FE vs el VFS, predice una relación inversa no lineal con una buena correlación. Esta simple conexión explica de manera fortuita la relevancia indirecta de la FE como métrica, pero no está vinculada de manera robusta a la fisiología. La FE, ha tenido un curso histórico fascinante sin habersele prestado atención suficiente, a su esencia matemática, dando lugar a una cuasi-funcionalidad en aproximadamente diez mil publicaciones, y finalmente adoptada como una métrica popular y aplaudida. El VFS tuvo la suerte de ser el protagonista de esta serendipia.

En lugar de la FE, proponemos el VFS como el parámetro más lógico para analizar la función ventricular.

Referencias

1. Kerkhof PLM. Importance of end-systolic volume for the evaluation of cardiac pump performance, in: "Cardiology, An International Perspective", EI Chazov, VN Smirnov and RG Oganov (Eds), Plenum Press, New York 1984; 1339-52.
2. Kerkhof PLM, Peace RA, Handly N. Ratiology and a complementary class of metrics for cardiovascular investigations. *Physiology (Bethesda)* 2019; 34 (4): 250-63.
3. Krayenbühl HP, Bussmann WD, Turina M, Lüthy E. Is the ejection fraction an index of myocardial contractility? *Cardiologia* 1968; 53 (1): 1-10.
4. Bowyer AF, Asato H. Left ventricular function curves by ultrasound in normal and cardiomyopathy subjects (abstract # 1187). VIII World Congress Cardiology, Tokyo 1978; 388.
5. Kerkhof PLM, Mérillon JP, Yoo BW, Peace RA, Parry G, Heyndrickx GR, et al. The Pythagorean theorem reveals

- the inherent companion of cardiac ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018; 270: 237-43.
6. Antohi EL, Chioncel O, Mihaileanu S. Overcoming the limits of ejection fraction and ventricular-arterial coupling in heart failure. *Front. Cardiovasc. Med.* doi: 10.3389/fcvm.2021.750965.
 7. Mihaileanu S, Antohi EL. Revisiting the relationship between left ventricular ejection fraction and ventricular-arterial coupling. *ESC Heart Fail* 2020; (5): 2214-22.
 8. Beringer JY, Kerkhof PL. A unifying representation of ventricular volumetric indexes. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1998; 45 (3): 365-71.
 9. Kerkhof PL, Kresh JY, Li JK-J, Heyndrickx GR. Left ventricular volume regulation in heart failure with preserved ejection fraction. *Physiol Rep.* 2013; 1 (2): e0007.
 10. Kerkhof PL. Characterizing heart failure in the ventricular volume domain. *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 2015; 9 (S1) 1: 11-31.
 11. Bing RJ, Heimbecker R, Falholt W. An estimation of the residual volume of blood in the right ventricle of normal and diseased human hearts in vivo. *Am Heart J.* 1951; 42 (4): 483-502.
 12. Bruce TA, Chapman CB. Left ventricular residual volume in the intact and denervated dog heart. *Circ Res* 1965; 17 (5): 379-85.
 13. White PD. The cardiothoracic ratio. *JAMA* 1973; 225 (5): 525.
 14. Miller GA, Swan JH. Effect of chronic pressure and volume overload on left heart volumes in subjects with congenital heart disease. *Circulation* 1964; 30 (2): 205-16.
 15. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med.* 2008; 358 (13): 1370-80.
 16. Kerkhof PL, Baan J, Buis B, Arntzenius AC. Relations between ejection fraction and ventricular volume, and their alteration by chronic beta-blockade. *Br Heart J.* 1981; 46 (1): 17-22.
 17. Kerkhof PLM, Kuznetsova T, Ali R, Handly N. Left ventricular volume analysis as a basic tool to describe cardiac function. *Adv Physiol Educ.* 2018; 42 (1): 130-9.
 18. Kerkhof PLM, Handly N. Insights from physiology applied to interpretation of supranormal ejection fraction in women. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21 (4): 375-7.
 19. Hugenholtz PG, Wagner HR. Assessment of myocardial function in congenital heart disease, in: FH Adams, HJC Swan and VE Hall, Editors: *Pathophysiology of congenital heart diseases.* Univ Calif Press, Berkeley. 1970; 201-30.
 20. Thormann J, Kramer W, Kindler M, Neuss H, Bahawar H, Schlepper M. Analysis of the efficacy of the new cardiotoxic agent TA-064. *Am Heart J.* 1985; 110 (2): 426-38.
 21. Kerkhof PL, van de Ven PM, Yoo BW, Peace RA, Heyndrickx GR, Handly N. Ejection fraction as related to basic components in the left and right ventricular volume domains. *Int J Cardiol* 2018; 255: 105-10.
 22. Li JK-J. *Comparative cardiovascular dynamics of mammals.* CRC Press, Boca Raton, 1996.
 23. Kennedy JW, Baxley WA, Figley MM, Dodge HT, Blackmon JR. Quantitative angiocardiology. I. The normal left ventricle in man. *Circulation* 1966; 34 (2): 272-8.
 24. Asch FM, Miyoshi T, Addetia K, Citro R, Daimon M, Desale S, et al. Similarities and Differences in Left Ventricular Size and Function among Races and Nationalities: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019; 32 (11): 1396-406.e2.
 25. Kerkhof PLM, Peace RA, Macfarlane PW. Sex- and age-related reference values in cardiology, with annotations and guidelines for interpretation, in: PLM Kerkhof & VM Miller, editors: *Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function,* Cham, Springer 2018; 677-706
 26. Ford LE. Heart size. *Circ Res* 1976; 39 (3): 297-303.
 27. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J.* 2020; 41 (12): 1249-57.
 28. Diaz-Navarro RA, Kerkhof PLM. Left Ventricular Global Function Index and the Impact of its Companion Metric. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 695883.
 29. Boulet J, Massie E, Rouleau JL. Heart Failure with Midrange Ejection Fraction-What Is It, If Anything? *Can J Cardiol.* 2021; 37 (4): 585-94
 30. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Frase AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020; 22 (3): 391-412.

Educación médica y bienestar: orientaciones para el desarrollo de una educación médica positiva

ÁLVARO TALA^{1,2,3}, CECILIA PLAZA⁴,
TAMARA GALLEGUILLOS⁵, EUGENIO DONAIRE⁶,
CAMILA TAGLE^{7,8}, ISABEL GONZÁLEZ^{9,10},
RODRIGO FONSECA¹¹, MARÍA PAZ SAAVEDRA¹²,
JAVIERA CRUZ^a, NATALIA FUENTES^b, ÁLVARO IBARRA^c,
CONSTANZA LEMUS^d, ANDRÉS VERGARA^e,
MARÍA CRISTINA SOTOMAYOR^f, AGUSTÍN NÚÑEZ^g

Medical education and well-being: orientations towards the implementation of a positive teaching

The transition to and through college can affect the mental health of college students. The situation in medical students is particularly worrisome, considering that they have high rates of psychopathology. These mental health problems can be associated with worse academic and professional outcomes and worse patient care. In this scenario, it is relevant to look at how this problem can be addressed considering variables of both mental health and educational systems in medicine. Therefore, initiatives to promote well-being during the career are proposed. The importance of well-being at an institutional level should be defined. Also, the foundations of learning neurosciences from the point of view of well-being should be incorporated. Considering that well-being goes beyond the absence of discomfort, the role of educational environment both in learning and in mental health should be recognized. Proven effective interventions should be incorporated. It must be considered that not every initiative linked to well-being is necessarily positive and that discomfort to a certain extent can be exploited educatively as well. The well-being of medical students is a complex, dynamic and multidimensional issue. These principles are orientations for different actors of the educational process, to define how they will approach this problem in their contexts.

(Rev Med Chile 2022; 150: 241-247)

Key words: Education, Medical; Health Promotion; Mental Health; Psychopathology; Students, Medical.

¹Unidad de Educación en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Educación en Ciencias de la Salud, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Hospital Militar de Santiago. Santiago, Chile.

⁴Unidad de Medicina Familiar y Cuidados Integrales Oncológicos, Clínica Alemana. Santiago, Chile.

⁵Departamento de Psiquiatría, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁶Departamento de Medicina Interna, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

⁷Servicio de Geriatría, Hospital San José. Santiago, Chile.

⁸Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

⁹Servicio de Psiquiatría y Unidad de Salud Mental del Hospital Provincial del Huasco. Vallenar, Chile.

¹⁰Universidad de Atacama. Copiapó, Chile.

¹¹Departamento de Medicina Interna, Universidad San Sebastián. Concepción, Chile.

¹²Departamento de Cirugía, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^aEstudiante de medicina, Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile.

^bEstudiante de medicina, Universidad de Talca. Talca, Chile.

^cEstudiante de medicina, Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

^dEstudiante de medicina, Universidad San Sebastián. Santiago, Chile.

^eEstudiante de medicina, Universidad de Valparaíso. San Felipe, Chile.

^fEstudiante de medicina, Universidad de Los Andes. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 4 de octubre de 2021, aceptado el 27 de diciembre de 2021.

Correspondencia a:

Alvaro Tala Tajmuchi,

Unidad de Educación en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma, Av. Pedro de Valdivia 425, Santiago, Chile.

alvarotalat@gmail.com

La transición a la universidad y el paso por esta pueden afectar la salud mental de los estudiantes universitarios, ya que es una etapa en donde los estudiantes suelen buscar mayor autonomía de sus padres, establecer nuevas

relaciones y ajustarse a un nuevo ambiente social. Deben acostumbrarse a un nuevo currículum y los desafíos que este significa, con frecuencia presentan serios problemas económicos, se preocupan por su futuro y deben aprender a manejar las múltiples

demandas a las que se ven sometidos, por lo que, en general, se considera que la población universitaria tiene mayor riesgo de presentar problemas de salud mental en comparación con la población general y la población del mismo rango etario en otros contextos^{1,2}, lo cual no solo se replica en nuestra realidad chilena³, sino que también se ha visto exacerbado con la pandemia SARS-CoV-2⁴.

La situación en estudiantes de medicina es particularmente preocupante, considerando que presentaban tasas prepandemia de hasta 27,2% de síntomas depresivos y de 11,1% de ideación suicida^{5,6}, e incluso peores, en nuestro país⁷. La carrera de medicina es conocida por ser exigente, demandante y con una elevada carga académica, que interfiere en el bienestar de los estudiantes⁸, lo que tiende a aumentar aun más cuando en los niveles superiores se suman las complejidades y dificultades de la docencia clínica⁹. Los estudiantes de medicina experimentan una carga de estrés importante, que si bien muchas veces puede promover un aprendizaje necesario para abordar situaciones difíciles propias del quehacer en medicina, en otras genera un detrimento de su salud, desarrollo profesional y humano¹⁰.

Factores ambientales que pueden promover daños en la salud mental de los estudiantes dicen relación con la alta exigencia académica y la competitividad entre pares, además de situaciones de maltrato presentes en entornos académicos, como agresiones y abandono, descritas en Chile en hasta 98% en este grupo de estudiantes¹¹, lo que resulta preocupante cuando se considera que incluso intervenciones dirigidas a disminuirlo no han sido muy exitosas¹², y que también se sumarían las agresiones en los ambientes clínicos¹³.

Estos problemas de salud mental no solo afectarían la salud de los estudiantes, sino que también se asociarían a mayores tasas de deserción, peores resultados académicos y profesionales^{14,15}. Otras consecuencias serían menor empatía, peor cuidado a los pacientes¹⁶, mayores tasas de abuso de sustancias y de suicidalidad¹⁷.

A todo lo anterior se agrega que la mayoría de los estudiantes que podría beneficiarse de alguna intervención en salud mental no utiliza los servicios universitarios o clínicos disponibles¹. Se ha descrito que los estudiantes pueden no percibirse como enfermos, o incluso si lo hacen, no consultar, debido al estigma asociado a los trastornos mentales^{18,19}. Esto es consistente con reportes de

que los estudiantes suelen descuidar su bienestar con el fin de priorizar su rendimiento académico y que muchas veces no valoran las intervenciones institucionales enfocadas en mejorar su salud mental como útiles para su bienestar o atingentes a su contexto local²⁰.

En este escenario, como grupo de académicos y estudiantes que participan de diferentes instituciones universitarias y clínicas, consideramos que cobra relevancia dar una mirada a cómo se puede abordar esta problemática, tomando en cuenta variables tanto de la salud mental como de los sistemas educativos en medicina, por lo que decidimos plantear principios basados en la evidencia existente en ambas disciplinas que permitan orientar iniciativas ligadas a mejorar el bienestar en la carrera de medicina.

Definir la importancia del bienestar a nivel institucional

La educación médica ha sufrido grandes cambios en aspectos curriculares, didácticos y evaluativos en relación con la pandemia del COVID-19²¹, forzando a las diferentes escuelas a tomar decisiones en circunstancias más adversas que las habituales acerca de qué priorizar en la docencia²². Si se quiere promover una educación médica centrada en el bienestar, esto debe estar explicitado desde el modelo educativo, la misión, la visión y el plan de desarrollo estratégico de la institución, hasta la construcción del currículum, las mallas, las asignaturas, las didácticas y las evaluaciones²³. Esto implica que las instituciones, los académicos y los docentes deben decidir qué priorizar, dejando de lado algunas competencias o contenidos para dar espacio al bienestar y decidir invertir en iniciativas de esta naturaleza en lugar de replicar a permanencia las que son más habituales en educación médica, o, incluso, hacer reformas profundas que impliquen cambios a nivel de políticas y legislación universitaria, como reemplazar el sistema de calificaciones en su globalidad a uno basado en aprobar/reprobar, apuntando a los beneficios en aprendizaje y salud mental que estos cambios producirían en el tiempo. Además, se deben incorporar en las intervenciones no solo a los estudiantes, sino también a los docentes, clínicos, directivos y equipos de gestión, teniendo en cuenta el impacto que tienen el modelamiento y el currículum oculto en los aprendizajes²⁴.

Integrar los fundamentos de las neurociencias del aprendizaje en la mirada del bienestar

Las neurociencias aplicadas a la educación médica han aportado varias orientaciones sobre cómo debiesen desarrollarse los procesos de enseñanza/aprendizaje para optimizar su consolidación²⁵, destacando en este sentido el rol de la repetición espaciada del contenido, el uso pedagógico de refuerzos, la visualización, el involucramiento activo en el proceso, el aprovechamiento de niveles bajos de estrés, la relevancia de mantener un adecuado estado psicofisiológico en términos de sueño, actividad y alimentación, y el uso de diversas modalidades sensoriales y estrategias de enseñanza/aprendizaje que consideren diversas individualidades y estilos de aprendizaje. En este sentido, el bienestar debiese ser algo que se promueva no solo como iniciativas, talleres o cursos aislados, sino más bien a lo largo del currículum, tanto en el explícito como en el real y en el oculto, en diferentes niveles formativos, con diversos tipos de actividades y que sea reforzado positivamente a lo largo de la carrera. Por otro lado, también es importante comprender cómo el bienestar puede influir en capacidades cognitivas relacionadas con el aprendizaje. Por ejemplo, se ha estudiado que las emociones positivas pueden influir en las funciones ejecutivas, como la planificación y la memoria de trabajo, favoreciendo una mayor creatividad y flexibilidad cognitiva, probablemente mediante el aumento de la actividad dopaminérgica a nivel del circuito de recompensa y la corteza prefrontal²⁶, lo cual podría ser deseable a la hora de utilizar metodologías didácticas activas, como el aprendizaje basado en problemas o el aprendizaje servicio y de promover la motivación intrínseca.

Considerar que el bienestar va más allá de la ausencia de malestar

Es frecuente observar que los estudios referentes a bienestar en medicina se realizan desde la perspectiva del *burnout*, depresión, estrés y suicidalidad, estrechando la mirada del bienestar y limitando las posibles estrategias para promoverlo²⁷⁻²⁹. Desde estos paradigmas, los estudios han mostrado que las intervenciones que producirían mejores resultados para su adecuado abordaje, serían aquellas más bien estructurales, institu-

cionales, que involucran a diferentes actores de la institución, no solo al individuo, sino también recursos y políticas asociadas con miradas de largo plazo^{19,28,30-34}.

Si bien estas perspectivas han sido un aporte a la salud mental universitaria, un foco proporcionalmente menos abordado ha sido el bienestar más allá de la reducción o eliminación de la psicopatología. Aunque los sistemas biológicos relacionados con el bienestar y el malestar podrían compartir mecanismos fisiológicos, interactuar entre sí y ser influidos por las relaciones con otros³⁵, es relevante comprender que el bienestar integralmente comprendido involucraría la incorporación de conceptos como el bienestar hedónico, eudaimónico, las fortalezas, la gratitud, el optimismo, el crecimiento postraumático, entre otros, como potenciales focos de evaluación e intervención³⁶. Desde esta mirada, se han realizado intervenciones y estudios que han demostrado su utilidad para la reducción de psicopatología, aumento del bienestar³⁷⁻³⁹, mejores resultados en salud física⁴⁰ y en productividad⁴¹.

El conocimiento surgido del estudio del bienestar también ha contribuido a la comprensión de por qué intervenciones que han mostrado buenos resultados en estudios aleatorizados, tienden a tener un impacto menor en el mundo real, mediante conceptos como las actividades intencionadas⁴² y el *matching*^{43,44}, dando espacio a la amplia individualidad que pueden presentar los estudiantes de medicina a la hora de definir qué aumenta su bienestar²⁰. Estos conceptos podrían servir para orientar el diseño de entornos universitarios positivos, plantear de mejor forma las posibles intervenciones en salud mental en estudiantes medicina e, incluso, ayudar a los estudiantes en el diseño de sus propias intervenciones centradas en el bienestar para enfrentar de manera efectiva las situaciones de estrés y adversidad⁴⁵.

Reconocer el rol del ambiente educativo tanto en el aprendizaje como en la salud mental

El ambiente de aprendizaje en medicina, entendido como el contexto físico, social y psicológico en el cual aprende un estudiante, y el clima de aprendizaje, entendido como la percepción que tienen los educandos del ambiente de aprendizaje, impactan en el aprendizaje y en la salud mental⁴⁶.

Se ha observado que, en la medida que los estudiantes se sienten en ambientes psicológicamente seguros, pueden aprender mejor y obtener mejores resultados académicos, lo cual se puede estimular mediante programas/instancias formales de apoyo continuo a los estudiantes, alineando los objetivos/procesos educativos con los clínicos, capacitando a los docentes en elementos como el modelaje y el *feedback*, promoviendo el proceso de aprendizaje como un valor central por sobre los resultados, reconociendo y agradeciendo a los estudiantes su quehacer, promoviendo el sentido de comunidad entre los diferentes actores del proceso docente y clínico^{46,47}. La creación de este ambiente puede facilitarse mediante la cocreación de los procesos de enseñanza/aprendizaje, incluyendo el diseño curricular, la didáctica y la evaluación, en conjunto con los estudiantes⁴⁸, junto con el abordaje del estigma que presenta la salud mental en la carrera de medicina⁴⁹.

Privilegiar intervenciones con evidencia sobre su efectividad

Si bien existen muchas instituciones y equipos docentes que llevan a cabo iniciativas ligadas al bienestar, considerando el uso óptimo de los habitualmente escasos recursos en educación, se debiese priorizar el desarrollo e incorporación de estrategias con efectividad ya demostrada en ambientes no solo clínicos, sino también educativos, como el comprometer a los líderes institucionales académicos y directivos para que destinen recursos y responsables orientados al bienestar de la institución, empoderar y equipar a los equipos docentes con herramientas pedagógicas y dirigidas al bienestar, generar una carga académica estudiantil adecuada, optimizar las experiencias clínicas para que estas sean mediadas por una reflexión pedagógica, con espacios de apoyo y acogida a los errores y problemáticas de los estudiantes, el promover las relaciones sociales entre los diferentes actores del proceso educativo mediante mentorías, espacios comunes, actividades extracurriculares y comunidades de aprendizaje, el disminuir la competitividad en el ambiente educativo, por ejemplo, cambiando el sistema evaluativo de uno basado en notas y comparaciones a uno centrado en aprobación-reprobación, considerar variables psicosociales

como la situación económica de los estudiantes y promover los estilos de vida saludables¹⁴. Esto último, incorporando metodologías como el *mindfulness*, estrategias cognitivo conductuales para manejo del estrés, intervenciones centradas en la gratitud^{50,51} y docencia en la naturaleza⁵². Esto sin perder de vista que se debe procurar que los estudiantes puedan satisfacer sus necesidades físicas y psicológicas básicas, como el sueño, la alimentación, la autonomía, la competencia y el sentido de pertenencia^{53,54}. Finalmente, resulta importante comprender que la posibilidad de que los estudiantes tengan más tiempo a disposición podría, en ciertos escenarios, llegar a ser tan efectivo como otras medidas habitualmente utilizadas para el bienestar, como la meditación⁵⁵. En este sentido, existe experiencia internacional⁵⁶ y nacional⁵⁷ de que puede disminuirse la carga académica, sin necesariamente producir un impacto negativo en resultados de aprendizaje y favorecer que los estudiantes tengan más tiempo a su disposición para orientarse hacia su bienestar. Pese a todo lo anterior, el que una iniciativa no tenga evidencia, o esta sea incipiente, no debiese ser necesariamente algo que inhiba su implementación, sino más bien se debiese revisar que ese sea efectivamente el caso y, de ser así, favorecer la adecuada documentación y análisis reflexivo de la experiencia para su eventual uso como orientación para otras de similar naturaleza.

Considerar que no toda iniciativa ligada al bienestar es necesariamente positiva y que el malestar en cierta medida puede aprovecharse educativamente también

Si bien la mayoría de los reportes en la literatura muestran resultados favorables ante las intervenciones de bienestar, no se debe perder de perspectiva el sesgo de publicación, y que incluso intervenciones que parecen inocuas pueden tener efectos adversos, como las prácticas centradas en la meditación⁵⁸. También, las iniciativas centradas en el bienestar que son obligatorias, mal posicionadas curricularmente, centradas solo en el nivel individual o en el conocimiento, pueden aumentar el estrés y el rechazo de los estudiantes^{59,60}.

Tradicionalmente en educación se tiende a utilizar los conceptos de estrés o distrés con una

connotación negativa, habitualmente asociándolo a resultados negativos en términos académicos y de salud, sin considerar la posibilidad de aprovechar el eustrés, comprendido como una respuesta benéfica a un estresor, que podría resultar de la combinación del estresor, con el ambiente y con la vivencia del estudiante, lo que podría asociarse a mayor motivación, mejor funcionamiento mental, memoria y velocidad de procesamiento⁶¹. Poder aprovechar esta posibilidad, inevitablemente, requiere que los educadores tomen conciencia de la magnitud, cantidad y diversidad de estresores, del ambiente de aprendizaje y de la realidad de los diferentes estudiantes. Además, se ha considerado que el distrés y el malestar probablemente son inevitables en cierta medida durante la formación médica, por ejemplo, la angustia que podría sentir un estudiante la primera vez que realizará una historia clínica o un procedimiento solo, siendo este malestar catalizador de herramientas de afrontamiento y resiliencia para el futuro profesional²⁹, el cual tendrá situaciones de incertidumbre, ambigüedad y resultados desfavorables que el médico deberá sobrellevar.

El bienestar de los estudiantes de medicina es una temática compleja, dinámica y multidimensional. En este sentido, los principios descritos no pretenden ser abarcativos de todas las posibilidades existentes para abordar el bienestar en esta población, sino que más bien servir como orientaciones a los diferentes actores del proceso educativo a la hora de definir cómo abordarán esta problemática en sus contextos particulares, considerando la gran importancia que tiene en la actualidad. Además, se debe considerar que los procesos formativos no empiezan ni terminan en la educación superior, por lo que en la medida que bienestar sea incorporado como un foco central en otros ámbitos como las políticas públicas, la formación escolar y los ambientes laborales, se podrá avanzar hacia una sociedad con un mayor foco en las personas y su felicidad.

Referencias

1. Conley CS, Durlak JA, Kirsch AC. A meta-analysis of universal mental health prevention programs for higher education students. *Prev Sci.* 2015; 16(4): 487-507.
2. Evans TM, Bira L, Gastelum JB, Weiss LT, Vanderford NL. Evidence for a mental health crisis in graduate education. *Nat Biotechnol.* 2018;36(3):282-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.4089>.
3. Rossi JL, Jiménez JP, Barros P, Assar R, Jaramillo K, Herrera L, et al. Sintomatología depresiva y bienestar psicológico en estudiantes universitarios chilenos. *Rev Med Chile* 2019; 147(5): 579-88.
4. Carvacho R, Morán-Kneer J, Miranda-Castillo C, Fernández-Fernández V, Mora B, Moya Y, et al. Efectos del confinamiento por COVID-19 en la salud mental de estudiantes de educación superior en Chile. *Rev Med Chile* 2021; 149: 339-47.
5. Tam W, Lo K, Pacheco J. Prevalence of depressive symptoms among medical students: overview of systematic reviews. *Med Educ* 2019; 53(4): 345-54.
6. Rotenstein LS, Ramos MA, Torre M, Segal JB, Peluso MJ, Guille C, et al. Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students. *JAMA.* 2016.
7. Villacura L, Irrarrazabal N, López I. Evaluation of depressive and anxiety symptomatology in medical students at the University of Chile. *Ment Health Prev.* 2017; 7: 45-9.
8. Hill MR, Goicochea S, Merlo LJ. In their own words: stressors facing medical students in the millennial generation. *Med Educ.* 2018; 23(1): 1530558.
9. Steinert Y, Basi M, Nugus P. How physicians teach in the clinical setting: The embedded roles of teaching and clinical care. *Med Teach.* 2017; 39(12): 1238-44.
10. Hope V, Henderson M. Medical student depression, anxiety and distress outside North America: a systematic review. *Med Educ.* 2014;48(10):963-79.
11. Bastías-Vega N, Pérez-Villalobos C, Alvarado-Figueroa D, Schilling-Norman M-J, Espinoza-Riffo M, Parra-Ponce P, et al. Maltrato en el pregrado de la carrera de Medicina: percepción de los estudiantes. *Rev Med Chile* 2021; 149: 617-25.
12. Buery-Joyner SD, Ryan MS, Santen SA, Borda A, Webb T, Cheifetz C. Beyond mistreatment: Learner neglect in the clinical teaching environment. *Med Teach.* 2019; 41(8): 949-55.
13. Wheeler DJ, Zapata J, Davis D, Chou C. Twelve tips for responding to microaggressions and overt discrimination: When the patient offends the learner. *Med Teach.* 2019; 41(10): 1112-7.
14. Dyrbye LN, Lipscomb W, Thibault G. Redesigning the learning environment to promote learner well-being and professional development. *Acad Med.* 2020; 95(5): 674-8.
15. Reavley N, Jorm AF. Prevention and early intervention to improve mental health in higher education students: a review. *Early Interv Psychia.* 2010; 4(2): 132-42.
16. Weingartner LA, Sawning S, Shaw MA, Klein JB. Com-

- passion cultivation training promotes medical student wellness and enhanced clinical care. *BMC medical education*. 2019; 19(1): 139.
17. Seo C, Corrado M, Fournier K, Bailey T, Haykal K-A. Addressing the physician burnout epidemic with resilience curricula in medical education: a systematic review. *BMC medical education*. 2021; 21(1): 1-25.
 18. Yamaguchi S, Wu SI, Biswas M, Yate M, Aoki Y, Barley EA, et al. Effects of short-term interventions to reduce mental health-related stigma in university or college students: A systematic review. *J Nerv Ment Dis*. 2013; 201(6): 490-503.
 19. Moir F, Yelder J, Sanson J, Chen Y. Depression in medical students: current insights. *Adv Med Educ Pract*. 2018; 323.
 20. Ayala EE, Omorodion AM, Nmecha D, Winseman JS, Mason HRC. What Do Medical Students Do for Self-Care? A Student-Centered Approach to Well-Being. *Teach Learn Med*. 2017; 29(3): 237-46.
 21. Gordon M, Patricio M, Horne L, Muston A, Alston SR, Pammi M, et al. Developments in medical education in response to the COVID-19 pandemic: A rapid BEME systematic review: BEME Guide No. *Med Teach*. 2020; 42(11): 1202-15.
 22. Tolsgaard MG, Cleland J, Wilkinson T, Ellaway RH. How we make choices and sacrifices in medical education during the COVID-19 pandemic. *Med Teach*. 2020; 42(7): 741-3.
 23. Slavin S. Reflections on a Decade Leading a Medical Student Well-Being Initiative. *Acad Med*. 2019; 94(6): 771-4.
 24. Lawrence C, Mhlaba T, Stewart KA, Moletsane R, Gaede B, Moshabela M. The hidden curricula of medical education: a scoping review. *Acad Med*. 2018; 93(4): 648.
 25. Friedlander MJ, Andrews L, Armstrong EG, Aschenbrenner C, Kass JS, Ogden P, et al. What can medical education learn from the neurobiology of learning? *Acad Med*. 2011; 86(4): 415-20.
 26. Mitchell RLC, Phillips LH. The psychological, neurochemical and functional neuroanatomical mediators of the effects of positive and negative mood on executive functions. *Neuropsychologia*. 2007; 45(4): 617-29.
 27. Brady KJS, Trockel MT, Khan CT, Raj KS, Murphy M, Bohman B, et al. What Do We Mean by Physician Wellness? A Systematic Review of Its Definition and Measurement. *Acad Psychiatry*. 2018; 42(1): 94-108.
 28. Erschens R, Keifenheim KE, Herrmann-Werner A, Loda T, Schwille-Kiuntke J, Bugaj TJ, et al. Professional burnout among medical students: Systematic literature review and meta-analysis. *Med Teach*. 2019; 41(2): 172-83.
 29. Bynum IV WE, Varpio L, Teunissen P. Why impaired wellness may be inevitable in medicine, and why that may not be a bad thing. *Med Educ*. 2021; 55(1): 16-22.
 30. Panagioti M, Panagopoulou E, Bower P, Lewith G, Kontopantelis E, Chew-Graham C, et al. Controlled interventions to reduce burnout in physicians a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017; 177(2): 195-205.
 31. West CP, Dyrbye LN, Erwin PJ, Shanafelt TD. Interventions to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016; 388(10057): 2272-81.
 32. Hoare E, Callaly E, Berk M. Can depression be prevented? If so, how? *JAMA psychiatry*. 2020; 77(11): 1095-6.
 33. Heiman N, Davis R, Rothberg B. A deeper understanding of depression and suicidality among medical students. *Med Teach*. 2019; 41(6): 711-3.
 34. Goldman ML, Shah RN, Bernstein CA. Depression and suicide among physician trainees: Recommendations for a national response. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(5): 411-2.
 35. Ryff CD, Love GD, Urry HL, Muller D, Rosenkranz MA, Friedman EM, et al. Psychological well-being and ill-being: do they have distinct or mirrored biological correlates? *Psychother Psychosom*. 2006; 75(2): 85-95.
 36. Jeste DV, Palmer BW, Rettew DC, Boardman S. Positive psychiatry: Its time has come. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(6): 14729.
 37. Chakhssi F, Kraiss JT, Sommers-Spijkerman M, Bohlmeijer ET. The effect of positive psychology interventions on well-being and distress in clinical samples with psychiatric or somatic disorders: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2018; 18(1).
 38. Geerling B, Kraiss JT, Kelders SM, Stevens AWMM, Kuppka RW, Bohlmeijer ET. The effect of positive psychology interventions on well-being and psychopathology in patients with severe mental illness: A systematic review and meta-analysis. *J Posit Psychol*. 2020; 572-87.
 39. Bolier L, Haverman M, Westerhof GJ, Riper H, Smit F, Bohlmeijer E. Positive psychology interventions: A meta-analysis of randomized controlled studies. *BMC Public Health*. 2013; 13(1): 119.
 40. Diener E, Pressman SD, Hunter J, Delgado-Gil D. If, Why, and When Subjective Well-Being Influences Health, and Future Needed Research. *Appl. Psychol.: Health Well-Being*. 2017; 9(2): 133-67.
 41. DiMaria CH, Peroni C, Sarracino F. Happiness Matters: Productivity Gains from Subjective Well-Being. *J Happiness Stud*. 2020; 21(1): 139-60.
 42. Lyubomirsky S, Sheldon KM, Schkade D. Pursuing

- happiness: The architecture of sustainable change. *Rev. Gen. Psychol.* 2005; 9(2): 111-31.
43. Schueller SM. Preferences for positive psychology exercises. *J Posit Psychol.* 2010; 5(3): 192-203.
 44. Schueller SM. To each his own well-being boosting intervention: Using preference to guide selection. *J Posit Psychol.* 2011; 6(4): 300-13.
 45. Pawelski JO. The elements model: toward a new generation of positive psychology interventions. *J Posit Psychol.* 2020; 15(5): 675-9.
 46. Harper BD, Buchanan AO, Cramton REM, Gourishankar A, King M, Molas-Torrealblanca K, et al. Developing an effective inpatient learning climate. *Clin Teach.* 2020; 17(4): 366-72.
 47. Caverzagie KJ, Goldenberg MG, Hall JM. Psychology and learning: The role of the clinical learning environment. *Med Teach.* 2019; 41(4): 375-9.
 48. Könings KD, Mordang S, Smeenk F, Stassen L, Ramani S. Learner involvement in the co-creation of teaching and learning: AMEE Guide No. 138. *Med Teach.* 2020; 1-13.
 49. Bynum IV WE, Sukhera J. Perfectionism, Power, and Process: What We Must Address to Dismantle Mental Health Stigma in Medical Education. *Acad Med.* 2021; 96(5): 621-3.
 50. Kreitzer MJ, Klatt M. Educational innovations to foster resilience in the health professions. *Med Teach.* 2017; 39(2): 153-9.
 51. Melnyk BM, Kelly SA, Stephens J, Dhakal K, McGovern C, Tucker S, et al. Interventions to Improve Mental Health, Well-Being, Physical Health, and Lifestyle Behaviors in Physicians and Nurses: A Systematic Review. *Am J Health Promot.* 2020; 34(8): 929-41.
 52. Klee D, Hirko K. Outdoor walking rounds: combining resident education and wellness. *Clin Teach.* 2021; 18(1): 51-4.
 53. Wald HS. Optimizing resilience and wellbeing for healthcare professions trainees and healthcare professionals during public health crises-Practical tips for an 'integrative resilience' approach. *Med Teach.* 2020; 42(7): 744-55.
 54. Neufeld A, Mossière A, Malin G. Basic psychological needs, more than mindfulness and resilience, relate to medical student stress: A case for shifting the focus of wellness curricula. *Med Teach.* 2020; 42(12): 1401-12.
 55. May CJ, Ostafin BD, Snippe E. The relative impact of 15-minutes of meditation compared to a day of vacation in daily life: An exploratory analysis. *J Posit Psychol.* 2020; 15(2): 278-84.
 56. Choi-Lundberg DL, Al-Aubaidy HA, Burgess JR, Clifford CA, Cuellar WA, Errey JA, et al. Minimal effects of reduced teaching hours on undergraduate medical student learning outcomes and course evaluations. *Med Teach.* 2020; 42(1): 58-65.
 57. Sánchez I, Riquelme A, Moreno R, Mena B, Dagnino J, Grebe G. Revitalising medical education: the School of Medicine at the Pontificia Universidad Católica de Chile. *Clin Teach.* 2008; 5(1): 57-61.
 58. Farias M, Maraldi E, Wallenkampf KC, Lucchetti G. Adverse events in meditation practices and meditation based therapies: a systematic review. *Acta Psychiatr. Scand.* 2020; 142(5): 374-93.
 59. Young C, Ben-Ari R. Requiring wellness: implementation of a comprehensive wellness curriculum. *Med Educ.* 2019; 53(11): 1136-7.
 60. Slavin S. Reimagining Well-Being Initiatives in Medical Education: Shifting From Promoting Wellness to Increasing Satisfaction. *Acad Med.* 2020; 96(5): 632-4.
 61. Rudland JR, Golding C, Wilkinson TJ. The stress paradox: how stress can be good for learning. *Med Educ.* 2020; 54(1): 40-5.

Pendiente resbaladiza de la muerte asistida en los Países Bajos, Bélgica y Colombia

ANGELA MARÍA GUEVARA B.^{1,a}, PAULINA TABOADA R.^{2,b}

An analysis of the “slippery slope” of assisted death

The study analyzes the phenomenon of the “slippery slope” of assisted death in The Netherlands, Belgium, and Colombia after the depenalization or legalization of this practice. Data analysis was performed reviewing the evidence published in scientific journals and in the governments’ official reports. We verified a progressive broadening of the limits initially established by the law for the practice of assisted death in these three countries. This confirms the occurrence of the “slippery slope”. Also, the exponential increase in the number of assisted deaths in these three countries after the legalization indirectly suggests the presence of the “slippery slope”. An analysis of the anthropological and ethical implications of assisted death highlights that its moral assessment should not be exclusively based on consequentialist arguments. Also, a prudential interpretation of the slippery slope argument in the legal debate about assisted death should be incorporated. We conclude that the moral evaluation of assisted death cannot be exclusively grounded on its negative social consequences, but rather on the lack of respect for basic human values such as life and the intrinsic dignity of a person. The verification of the “slippery slope” in these three countries should be regarded as an alarm for an eventual legalization of euthanasia in Chile.

(Rev Med Chile 2022; 150: 248-255)

Key words: Belgium; Bioethics; Colombia; Netherlands; Suicide, Assisted.

¹Programa de Magíster en Bioética, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Centro de Bioética, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^aBióloga, Magíster en Bioética.
^bPhD.

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

Apoyo financiero: ninguno.

Recibido el 3 de diciembre de 2020, aceptado el 11 de mayo de 2022.

Correspondencia a:
Angela María Guevara B.
Cerro Franciscano 1163, Las Condes. Santiago, Chile.
amguevara@uc.cl

Reflexionar sobre las consecuencias sociales de la despenalización/legalización de la muerte asistida (MA) cobra especial actualidad en Chile después de la aprobación de un proyecto de ley sobre la llamada “muerte digna”¹. El término “muerte asistida” abarca tanto la eutanasia, como el suicidio médicamente asistido. El Diccionario de la Lengua Española define “eutanasia” como una intervención deliberada para poner fin a la vida de un paciente sin perspectiva de cura². El “suicidio médicamente asistido” es el acto por el que el paciente mismo pone fin a su vida, siguiendo los consejos y aplicando los procedimientos y/o medicamentos indicados por un médico³.

El objetivo de este trabajo es investigar si el fenómeno de la “pendiente resbaladiza” (PR) se ha verificado después de la despenalización/legalización de la MA en los Países Bajos, Bélgica y Colombia. Se eligió los dos primeros, por ser pioneros en despenalizar/legalizar la MA y disponer de amplia evidencia, y a Colombia, por tener un contexto histórico, socioeconómico, cultural y religioso semejante al nuestro.

El fenómeno de la PR ha sido estudiado en diferentes ámbitos de la bioética^{4,5} y se refiere a la ampliación progresiva de los requisitos legales establecidos al legitimar una práctica previamente catalogada como ilegal. En el caso de la MA, el argumento de la PR postula que el

incumplimiento de los requisitos y las sanciones establecidas inicialmente en la legislación conduciría a una ampliación gradual de las causales permitidas por la ley.

El argumento de la PR ha sido criticado por algunos autores como falaz o “imperfecto”, pues –apoyándose en hechos pasados– recurriría a imágenes fatalistas para provocar temor sobre eventuales consecuencias negativas de nuestras decisiones en el futuro⁶. Otros rebaten la lógica exclusivamente consecuencialista de este tipo de argumentación⁷. En este trabajo, la investigación sobre los datos empíricos disponibles acerca del fenómeno de la PR y su lógica interna se realiza desde una mirada prudencial, que busca reflexionar sobre las iniciativas legislativas relacionadas con la MA en nuestro país, a la luz de lo que ha ocurrido *de facto* en otros países que han dado ese paso.

Metodología

Se utilizó una metodología doble: a) la revisión de la evidencia empírica disponible y b) el análisis de los fundamentos ético-antropológicos.

a) Se realizó una búsqueda en Google Académico y *ResearchGate* de artículos publicados entre 1991 (primer informe de Países Bajos) y 2020, con las palabras “pendiente resbaladiza”, “muerte asistida”, “eutanasia”, “Países Bajos”, “Holanda”, “Bélgica”, “Colombia”; en castellano e inglés, revisándose 19 artículos científicos. Además, se analizaron: Reporte de la Real Asociación Médica Neerlandesa (KNMG); Informe de la “Comisión Federal del Control y Evaluación de la Eutanasia de Bélgica” (CFCEE); 3 Protocolos y resoluciones de Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) de Colombia; y Texto refundido de 4 proyectos de ley de MA en Chile¹. Para analizar la evidencia se conceptualizó la PR en cuatro pasos consecutivos, correspondientes a una versión modificada del modelo de Ortega⁸. Según este esquema modificado (Figura 1), el paso inicial (paso A) sería la despenalización de la MA con los requisitos de: 1° Voluntariedad plena; 2° Enfermedad terminal; y 3° Dolor o sufrimiento insoportable. El paso B correspondería al incumplimiento del primer requisito (voluntariedad), autorizándose

la MA no-voluntaria e involuntaria (p. ej. pacientes en coma, estado vegetativo persistente, demencia avanzada, depresión severa, recién nacidos con malformaciones graves). El paso C sería el incumplimiento del segundo requisito: terminalidad (ej. enfermedades crónicas, discapacidad permanente). El paso D permitiría la MA por razones diferentes a dolor o sufrimiento insoportable (ej. sentimiento de pérdida de dignidad, mala calidad de vida, soledad, sentirse carga económica o emocional).

b) El análisis de las implicancias ético-antropológicas de los datos empíricos recolectados se hizo a partir de las contribuciones de Keown y Gómez-Lobo, elegidos por su reconocida autoridad en esta temática.

La aplicación de esta doble metodología – descriptiva y normativa – se fundamenta en la necesidad de evitar la llamada “falacia naturalista”, error lógico consistente en pretender extraer conclusiones normativas (i.e. propiedades morales) a partir de datos descriptivos (i.e. hechos o propiedades naturales). Este sesgo cognitivo, descrito por Moore⁹, es frecuente en el ámbito de la medicina y lleva a suponer que se pueden sacar conclusiones éticas a partir de resultados de investigaciones empírico-descriptivas. De ahí la importancia de distinguir y complementar los alcances de la información aportada por cada una de estas perspectivas.

Resultados

La aplicación del esquema de conceptualización de la PR (Figura 1) permitió agrupar la evidencia disponible en los países estudiados, identificando pasos sucesivos que modifican los requisitos legales previstos inicialmente.

MA en los Países Bajos

- Paso A: En 1984, la Corte Suprema despenalizó *de facto* la eutanasia al absolver de la acusación de asesinato a un médico que practicó la eutanasia (caso Schoonheim)⁵. El Tribunal fundamentó dicha sentencia en una actuación del médico en situación de “fuerza mayor o necesidad”, enfrentado a un conflicto de deberes: aliviar el sufrimiento vs. no dañar. El

Paso A (despenalización de la MA)		
Requisitos o límites:		
1° Plena voluntariedad	si no se cumple -->	Paso B
2° Enfermo terminal	si no se cumple -->	Paso C
3° Dolor o sufrimiento intolerable	si no se cumple -->	Paso D

Figura 1. Esquema modificado de la pendiente resbaladiza de Ortega.

Parlamento propuso despenalizar la eutanasia y el suicidio asistido si se cumplían los requisitos propuestos por la asociación médica: 1° Petición libre, voluntaria, reflexionada, estable y persistente por parte del paciente; 2° Existencia de sufrimiento intolerable, sin perspectivas de mejora (eutanasia como último recurso); y 3° Consulta del médico tratante a un colega independiente, con experiencia.

- Paso B: En 1991, el primer estudio oficial del gobierno evidenció que cerca de 6.000 de las muertes por eutanasia activa habían ocurrido sin consentimiento de los pacientes (i.e. eutanasia no-voluntaria o involuntaria)^{10,11}.
- Paso C: En 1997, 45% de los neonatólogos y

31% de los intensivistas habían administrado fármacos con la intención de terminar la vida de recién nacidos con malformaciones o defectos congénitos, con autorización de sus padres¹¹. Asimismo, se reportan casos de eutanasia en pacientes en coma y con condiciones clínicas no-terminales, incumpliendo el requisito de terminalidad.

- Paso D: En 1994, la Corte Suprema emitió una sentencia (caso Chabot), que sentó el precedente de la admisibilidad de practicar la MA en pacientes con patología psiquiátrica o por el sentimiento de “vida completada”¹². Asimismo, las cifras¹³ muestran el incremento de las MA vinculadas a enfermedades psiquiátricas.

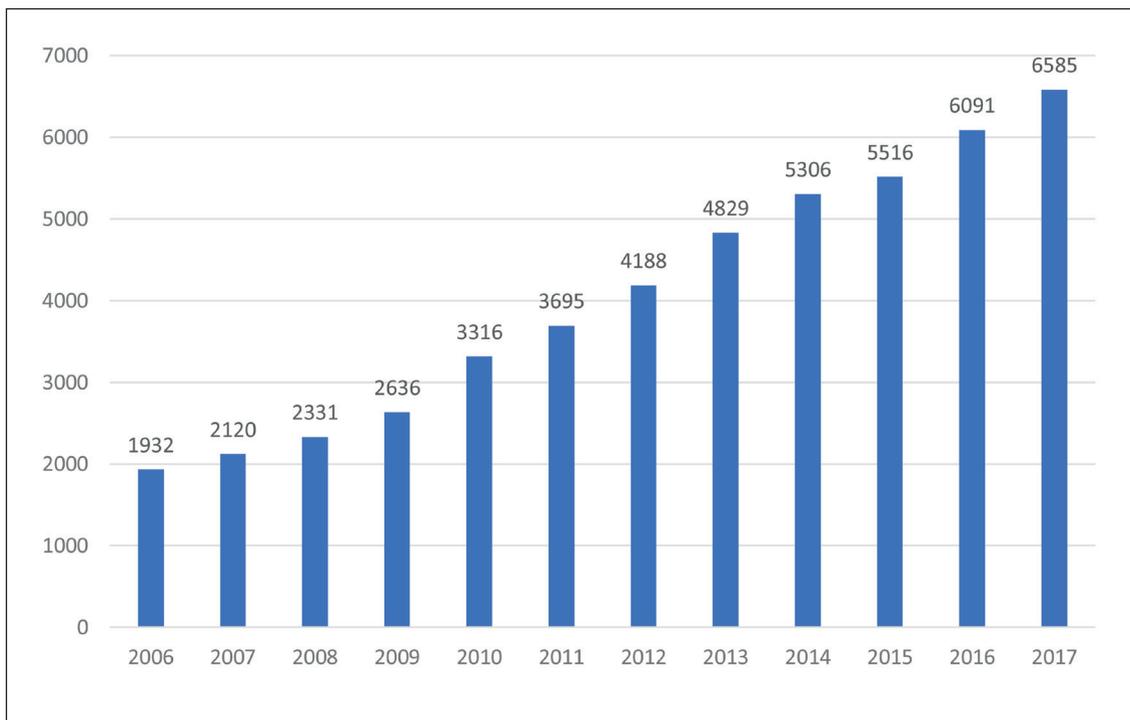


Figura 2. Número de defunciones por MA en los Países Bajos según el reporte anual de la KNMG¹³.

Los datos oficiales, evidencian un aumento exponencial del número (Figura 2) y porcentaje (Figura 3) de casos de MA a través de los años¹³. Entre 2006-2017, las defunciones por MA se triplicaron (Figura 2).

MA en Bélgica

- Paso A: En 2002 se aprobó la “Ley relativa a la eutanasia”, estableciendo como requisitos: 1º. Persona mayor de edad o menor emancipado, capaz, consciente; solicitud voluntaria, escrita y reiterada durante un mes. 2º Condición crónica (no necesariamente terminalidad) y ofrecimiento de cuidados paliativos. 3º Sufri-

miento físico o psíquico intolerable; eutanasia como último recurso¹⁴.

- Paso B: En 2007 se reportaron 14 casos de eutanasia sin petición escrita, ni cumplimiento de los plazos establecidos por la ley, i.e. eutanasias involuntarias¹⁵.
- Paso C: Desde su legalización (2002), no se exige el requisito de terminalidad, permitiéndose la eutanasia para enfermos incurables no terminales.
- Paso D: A partir del 2016 se reportan casos de eutanasia por razones como “desesperanza”, “pérdida de dignidad o de autonomía”, “baja calidad de vida”, etc.¹⁶.

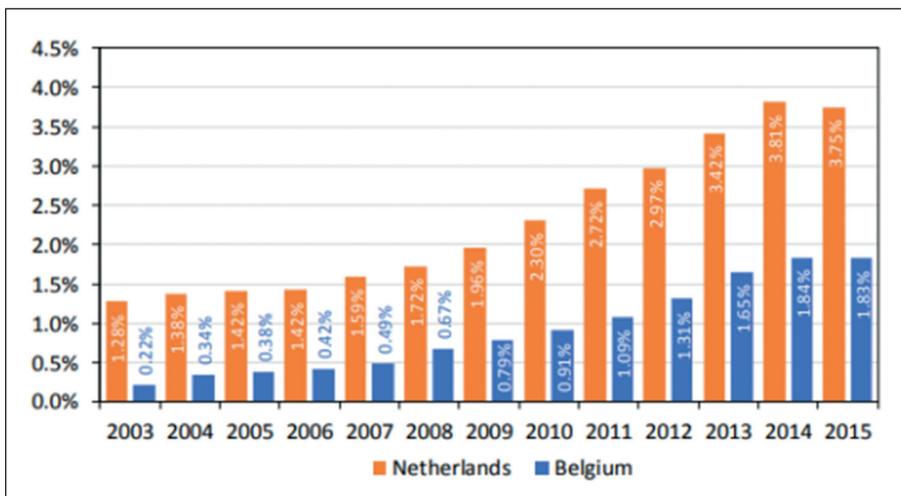


Figura 3. Comparación en porcentajes de las defunciones por MA en los Países Bajos y Bélgica expresado en porcentajes¹⁶.

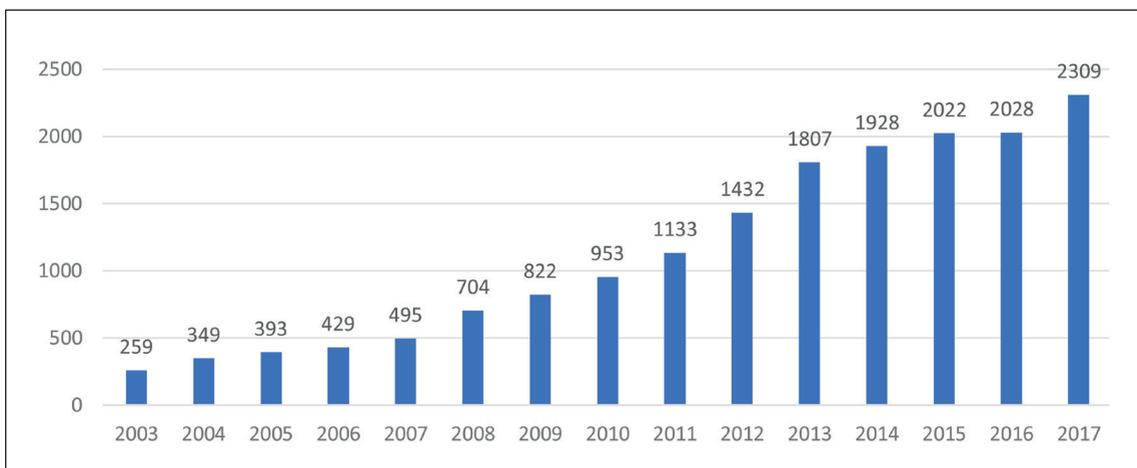


Figura 4. Número de defunciones por eutanasia en Bélgica¹⁶.

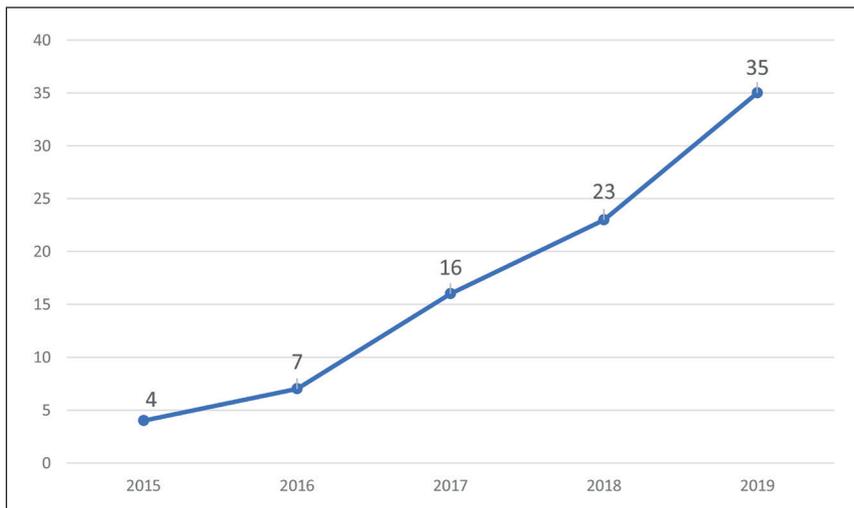


Figura 5. Defunciones por eutanasia en Colombia desde su legalización²¹.

Los datos oficiales muestran que el porcentaje de defunciones por MA en relación con el número total de muertes se ha octuplicado entre 2003-2017 (Figura 4).

MA en Colombia

La MA se despenalizó en 1997, calificándose como “homicidio por piedad” si cumplía con los siguientes requisitos: 1° enfermo terminal; 2° intenso sufrimiento o dolor; 3° solicitud libre y en pleno uso de las facultades mentales; y 4° procedimiento realizado por un médico calificado¹⁷. En 2014 se legaliza la eutanasia mediante Sentencia de la Corte Constitucional (CC)¹⁸. En 2015 se promulga el “Protocolo para la aplicación del procedimiento de eutanasia en Colombia”¹⁹. En 2018 se reglamenta la MA para menores de 0 a 18 años²⁰.

Los datos publicados muestran el aumento de casos de eutanasia desde la promulgación de dicho protocolo (Figura 5).

Discusión

3.1. Verificación de la PR

Los resultados revelan que, en los tres países estudiados, las leyes que regulan la MA se han modificado, ampliando los requisitos exigidos inicialmente. La aplicación de un modelo de conceptualización de la PR (Figura 1) permite

poner en evidencia que las legislaciones de los Países Bajos y Bélgica han transitado a través de los cuatro pasos, lo que verifica la existencia de la PR.

En Colombia la legislación también ha ido ampliando sucesivamente los requisitos exigidos para la MA. Esa evolución no ha seguido estrictamente los pasos del modelo de conceptualización de la PR utilizado en este trabajo. Pero la ampliación de la MA en caso de recién nacidos y la declaración de que el “valor y protección [de la vida] debe sopesarse en relación con otros bienes y principios, como la libertad y la dignidad individuales”²¹, representan dos pasos inéditos en otras legislaciones.

Los datos oficiales evidencian que las defunciones por MA se han triplicado en los Países Bajos y octuplicado en Bélgica, en 11 y 14 años respectivamente. Es posible que ese número sea mayor, pues estudios denuncian la omisión de reportes por parte de los médicos⁹. Dicho aumento exponencial podría interpretarse como evidencia indirecta del cumplimiento de la PR. Sin embargo, para confirmarlo sería necesario tener datos sobre las causas de esas MA, los cuales no están disponibles.

Fundamentos ético-antropológicos que explicarían la PR

Keown²² presenta dos argumentos para demostrar que la despenalización/legalización de la MA lleva implícita una tendencia a la ampliación de sus causales, es decir, la PR. El primero, deno-

minado ‘empírico’, se refiere a la imposibilidad práctica de controlar y hacer cumplir los requisitos establecidos por la ley. Dicha falta de fiscalización adecuada conlleva el incumplimiento progresivo de los límites inicialmente establecidos por la ley para regular esta práctica. El segundo es de carácter ‘lógico’ y sostiene que, una vez autorizada la MA para personas que la soliciten libre y voluntariamente, no habría argumentos válidos para negarla a pacientes incompetentes, pues ello supondría una discriminación arbitraria de estos últimos. Si se acepta la legitimidad de la MA fundada en el respeto por la autonomía del paciente y en una supuesta ‘compasión’ por parte de los médicos, no es posible sostener su ilegitimidad en caso de personas incapaces de ejercer su autonomía, pues se debería asumir que – en igualdad de condiciones de sufrimiento insoportable – esas personas también la solicitarían. Desde esa perspectiva, terceras personas (médicos y/o familiares) podrían considerar que tienen el deber de actuar, porque esas personas son incapaces de solicitar la MA. Keown concluye que, cada vez que una sociedad despenaliza/legaliza la MA, la PR ocurrirá por las razones empíricas y lógicas mencionadas²³.

La PR apunta a las consecuencias sociales de la despenalización/legalización de la MA. Una reflexión más profunda evidencia que su evaluación moral no se basa exclusivamente en sus consecuencias negativas. Según Gómez-Lobo: “la moralidad de una acción no depende de sus consecuencias, sino del cumplimiento de la norma que la rige”²⁴. La MA representa un tipo de acto cuyo fin central inmediato es poner fin a la vida de un ser humano, con la intencionalidad subjetiva de eliminar sufrimientos insoportables^{24,25}. Como la vida es el más básico de los bienes humanos, y condición de posibilidad para el ejercicio de cualquier otro bien humano, un acto que la dañe voluntariamente no podría tener una evaluación moral positiva. Por tanto, la valoración moral de la MA no se fundamenta solamente en la verificación de sus consecuencias sociales negativas, sino primariamente en la evaluación de un tipo de acto que no respeta un bien humano básico. La vida es el primer bien que se debe respetar a todo ser humano, en virtud de su dignidad intrínseca e inalienable³.

La prudencia exige ponderar también – aunque no exclusivamente – las posibles consecuencias sociales de las decisiones que se adopten en una

sociedad libre. La legalización de la MA afectaría el ejercicio de la libertad de las personas más vulnerables y desprotegidas, que podrían sentirse presionadas a solicitarla para no convertirse en una carga para sus seres queridos o para la sociedad. La despenalización de la MA introduce también cambios profundos en los valores éticos de la profesión médica en lo referente a los fines propios del acto médico y al respeto por la inviolabilidad de toda vida humana.

Es sabido que las leyes cumplen un rol pedagógico. Una vez legalizada la MA, su práctica pasa a formar parte de la cultura del pueblo, llegando a ‘normalizarse’. Un cambio tan profundo respecto del principio de inviolabilidad de la vida humana podría llevar a legitimar prácticas de “eutanasia social” (en poblaciones vulnerables). En el otro extremo, podría llegarse al denominado “turismo de muerte” (viajar para ‘acceder a’ y/o ‘huir de’ la eutanasia), fenómeno que ya se ha constatado.

3.3. Limitaciones de este trabajo

- a) La validez del argumento de la PR podría cuestionarse, arguyendo que se trata de un razonamiento falaz e imperfecto que, apoyándose en experiencias del pasado, pretende sacar conclusiones sobre el futuro, que es incierto. Sin embargo, si el argumento de la PR es entendido y aplicado en un sentido prudencial, podría ayudar a evitar resultados negativos previsibles.
- b) Nuestra revisión sobre la PR podría interpretarse como la propuesta de un modelo ético consecuencialista para abordar el debate sobre la despenalización de la MA en nuestro país. Sin embargo, la intención de este trabajo ha sido invitar a una reflexión prudencial sobre sus posibles repercusiones sociales, a la luz de lo que ha ocurrido en otros países.
- c) La demostración de la PR no puede basarse solo en el incremento exponencial del número de casos de MA después de su despenalización/legalización en los países estudiados. Para confirmar que el aumento se debe al traspaso de los límites establecidos por la ley sería necesario conocer las causas de esas MA, dato que no está disponible.
- d) El análisis del fundamento ético-antropológico aquí realizado se apoya en el realismo filosófico, cuyos argumentos son cuestionados desde otras perspectivas filosóficas, como el Utilita-

rismo o Libertarismo. Una comparación entre las diversas corrientes de fundamentación ética excede los límites de este trabajo y puede encontrarse en la literatura²⁶.

Conclusiones

La revisión de los datos empíricos realizada en este trabajo verifica la existencia de la PR en los tres países estudiados y el análisis ético-antropológico explica la lógica interna de la sucesiva ampliación de los requisitos legales de la MA. El aumento exponencial de las defunciones por MA en esos países después de su despenalización/legalización también sugiere la existencia de la PR.

Sin embargo, lo que está en juego al despenalizar/legalizar la MA no son solamente consecuencias sociales negativas, sino el respeto a uno de los principios éticos fundantes de toda sociedad democrática: la inviolabilidad de la vida humana. Por tanto, cabría esperar que nuestros legisladores actúen con prudencia, responsabilidad y justicia social al considerar un paso con tan profundas implicancias para nuestra convivencia nacional.

Referencias

1. Cámara de Diputados de Chile. Proyectos de ley de Eutanasia. Disponible en: <https://www.camara.cl/legislacion/ProyectosDeLey/tramitacion.aspx?prmID=12093&prmBL=11577-11> [Consultado el 23 de abril de 2021].
2. Real Academia de la Lengua Española. Diccionario de la Lengua Española. Disponible en: <https://dle.rae.es/eutanasia>. [Consultado el 21 de enero de 2022].
3. Gómez-Lobo A. Bienes Humanos y Eutanasia frente a frente. *Revista Humanitas*, 2008; 52: 772-89. Disponible en: <https://www.humanitas.cl/bioetica/bienes-humanos-y-eutanasia-frente-a-frente>. [Consultado el 21 de enero de 2022].
4. Ortega I. La “pendiente resbaladiza” en la eutanasia: ilusión o realidad? *Annales Theologici*: 2003; 17: 77-124.
5. Rietjens JA, van der Maas PJ, Onwuteaka-Philipsen BD, van Delden JJ, van der Heide A. Two Decades of Research on Euthanasia from the Netherlands. What Have We Learnt and What Questions Remain? *J Bioeth Inq*. 2009; 6(3): 271-83.
6. López de la Vieja M T (2007). Los argumentos resbaladizos. El uso práctico de razonamientos imperfectos. *Contrastes. Revista Internacional de Filosofía* 2007; XII: 151-67.
7. Alvarez Galvez I. Sobre el argumento de la pendiente resbaladiza en la eutanasia. *Dilemata*, 2013; 11: 83-111. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4195394> [Consultado el 14 de abril de 2021]
8. Moore GE. *Principia Ethica*. Cambridge: Cambridge University Press, 1903.
9. Vega J, Ortega I. La “pendiente resbaladiza” en la eutanasia en Holanda. *Cuad Bioet*. 2007/1º; (XVII); 89-04.
10. van der Maas PJ, van der Wal G, Haverkate I, De Graaff C, Raaff MA, Kester JGC, et.al. Euthanasia, physician-assisted suicide, and other medical practices involving the end of life in the Netherlands, 1990-1995. *NEJM*.1996; 335(22): 1699-05.
11. van der Heide A, van der Maas PJ, van der Wal G, Kolle CAA, de Leeuw R, Holl RA. Medical end of life decisions made for neonates and infants in the Netherlands, *Lancet*. 1997; 350: 251-5.
12. Schnabbel Commission Report. Disponible en: <https://protestantedigital.com/opinion/40795/holanda-propone-el-suicidio-asistido-a-quien-este-cansado-de-vivir> [Consultado el 20 de octubre de 2020].
13. KNMG. Reporte anual Eutanasia en cifras. Disponible en: <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/euthanasie.htm> [Consultado el 19 de febrero de 2019]
14. Saad T. Euthanasia in Belgium: Legal, Historical and Political Review. *Issues Law & Medicine*. 2017; 32 (2): 183-04.
15. Vega J. La práctica de la eutanasia en Bélgica y la “pendiente resbaladiza”. *Cuadernos de Bioética*. 2007/1º; (XVIII); 71-87.
16. Comisión general para el control de la eutanasia de Bélgica. (2016-2017). Disponible en: http://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/8_rapporteutanasie_2016-2017-fr.pdf [Consultado el 20 de febrero de 2019].
17. Díaz Amado E. La despenalización de la eutanasia en Colombia: contexto, bases y críticas. *Revista Bioética y Derecho*. 2017; 40: 125-40.
18. MSPS. “Resolución 1216 (20 de abril)”. “Directrices para la organización y funcionamiento de los Comités para hacer efectivo el derecho a morir con dignidad”. Bogotá, Ministerio de Salud y Protección Social. 2015. Disponible en: https://www.icbf.gov.co/cargues/avance/docs/resolucion_minsaludps_1216_2015.htm [Consultado el 18 de febrero de 2019].
19. MSPS. “Protocolo para la aplicación del procedimiento de eutanasia en Colombia”. Bogotá, Ministerio de Salud y Protección Social. 2015. Disponible en: <https://www>

- minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/Protocoloaplicacion-procedimiento-eutanasia-colombia.pdf [Consultado el 18 de febrero de 2019]
20. MSPS. “Resolución 825 (9 de marzo)” Sobre “Derecho a morir con dignidad de los niños, niñas y adolescentes”. 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion825-de-2018.pdf> [Consultado el 18 de febrero de 2019].
 21. MSPS. Información sobre muerte digna y cumplimiento de sentencias. Radicado 202042400517252. Disponible en: https://imgcdn.larepublica.co/cms/2020/10/05125525/20202100171_36028_1589470868.pdf [Consultado el 11 de noviembre de 2020].
 22. Keown J. The slippery slope arguments. Euthanasia, Ethics and Public Policy: An Argument Against Legislation. Cambridge: Cambridge University Press; 2018 (2da Ed). p. 67-89.
 23. Keown J. The law and Ethics in Medicine. Essays on the Inviolability of Human Life. Oxford; Oxford University Press, 2012.
 24. Gómez-Lobo A. Los bienes humanos. Ética de la ley natural. Santiago, Chile: Editorial Mediterráneo Ltda.; 2006.
 25. Gómez-Lobo A. Keown J. Bioethics and the human goods. Georgetown University Press; Washington, 2018.
 26. Salas S, et al. Argumentos éticos a favor y en contra de la participación del profesional médico en la muerte asistida. Análisis del Departamento de Ética del Colegio Médico de Chile. Rev Med Chile 2020; 148: 542-7.

ARTE Y FOTOGRAFÍA



Kotor, Montenegro. Dr. Jorge Sapunar Zenteno

Amicrobial pustulosis of the folds: report of two cases

CLAUDIO ESCANILLA-FIGUEROA¹,
FERNANDO VALENZUELA-AHUMADA²,
JOSÉ LUIS GATICA-MONSALVE³, DENISE TABAK-CABRERA⁴,
CAMILO BARRAZA-ETCHEVERRY²,
DOUGLAS DEL CASTILLO-PACHECO², IVO SAZUNIC-YÁÑEZ⁵

¹Department of Dermatology,
Hospital Barros Luco Trudeau.
Santiago, Chile.

²Department of Dermatology,
University of Chile Clinical
Hospital. Santiago, Chile.

³Clínica Orlandi, Santiago, Chile.

⁴Department of Dermatology,
Universidad de Santiago de Chile.
Santiago, Chile.

⁵Department of Dermatology,
Faculty of Medicine, University of
Chile. Santiago, Chile.

⁵Laboratorio Histodiagnóstico
Málaga. Santiago, Chile.

Authors declare no conflict of
interests for this article and
received no specific grant from
any funding agency in the public,
commercial, or not-for-profit
sectors.

Recibido el 20 de diciembre de
2021, aceptado el 15 de marzo
de 2022.

Corresponding author:
Denise Tabak
(Orcid ID: 0000-0002-9232-
6547)
dtabak@gmail.com

ABSTRACT

Amicrobial Pustulosis of the Folds is a relapsing, chronic and rare neutrophilic dermatosis, characterized by papulopustular, eczematous and aseptic lesions on skin folds. This disorder usually occurs predominantly in females (30 years of age average) with a history of an autoimmune disorder, especially systemic lupus erythematosus. There is no standard therapy, but systemic corticosteroids, alone or in combination with other immunosuppressive drugs, are usually the first-line therapy. We report two females aged 37 and 20 years with the disease but without associated autoimmune diseases. They were successfully treated with non-steroidal treatments.

(Rev Med Chile 2022; 150: 256-260)

Key words: Autoimmune Diseases; Doxycycline; Skin Diseases.

Pustulosis amicrobiana de los pliegues. Informe de dos casos

La pustulosis amicrobiana de los pliegues es una dermatosis neutrofilica crónica, recurrente y poco común. Se caracteriza por lesiones pápulo-pustulosas, eczematosas y asépticas de los pliegues cutáneos. Este cuadro se presenta predominantemente en mujeres de alrededor de 30 años con enfermedades autoinmunes, especialmente lupus eritematoso sistémico. No existe un tratamiento estándar pero los corticoides solos o con inmunosupresores se usan de primera línea. Informamos dos mujeres de 27 y 20 años sin patología autoinmune, con la enfermedad. Ellas fueron tratadas exitosamente sin usar esteroides.

Palabras clave: Enfermedades de la Piel; Enfermedades Autoinmunes; Inmunología.

Amicrobial Pustulosis of the Folds (APF) is a relapsing, chronic and rare neutrophilic dermatoses, characterized by papulopustular, eczematous and aseptic lesions on skin folds, perioral region, scalp and external auditory meatus^{1,2}. It occurs commonly in female patients, with an average age of 30 years. Its association with various autoimmune diseases is frequent, mainly with systemic lupus erythematosus (SLE)³.

Case Reports

Case 1

A 37-year-old female patient, without personal or family medical history, who refers a 5-year history of recurrent outbreaks of erythematous papulopustular lesions that converge forming painful eczematous plaques (burning) in the axillae scalp, external ear canal, retroauricular area, inguinal and submam-

mary folds. She also presented isolated pustular lesions in the anterior trunk, abdomen (with navel involvement), neck, face and thighs. Nail pitting was observed. The mucous membranes were not affected, there were no systemic symptoms or fever. Prior to the consultation, she had received multiple systemic corticosteroids treatments, with partial and temporary remission, presenting new outbreaks when treatment was stopped (Figure 1a-c).

Patient's immune profile, blood count, and liver function tests were normal. Histopathological evaluation showed spongiotic psoriasiform dermatitis, epidermal lichenification, and prominent neutrophil epitheliotropism (Figure 1f-g). Direct immunofluorescence, bacterial and mycological culture were negative. Based on the clinical and histological characteristics of the lesions, the diagnosis of amicrobial pustulosis of



Figure 1. **A.** Erythematous crusted plaques in the scalp and left retroauricular region. **B** and **C.** Erythematous papules and pustules coalescing into plaques on the submammary folds and right axilla. **D** and **E.** After 3 month treatment with doxycycline. Almost full resolution of the lesions in right axilla and left retroauricular region. **F** and **G.** Punch biopsy, hematoxylin-eosin staining (x 40 and x 200 respectively). Spongiotic and pustular psoriasiform dermatitis, with marked neutrophilic epitheliotropism and a mixed perivascular infiltrate of neutrophils and lymphocytes in the upper dermis.

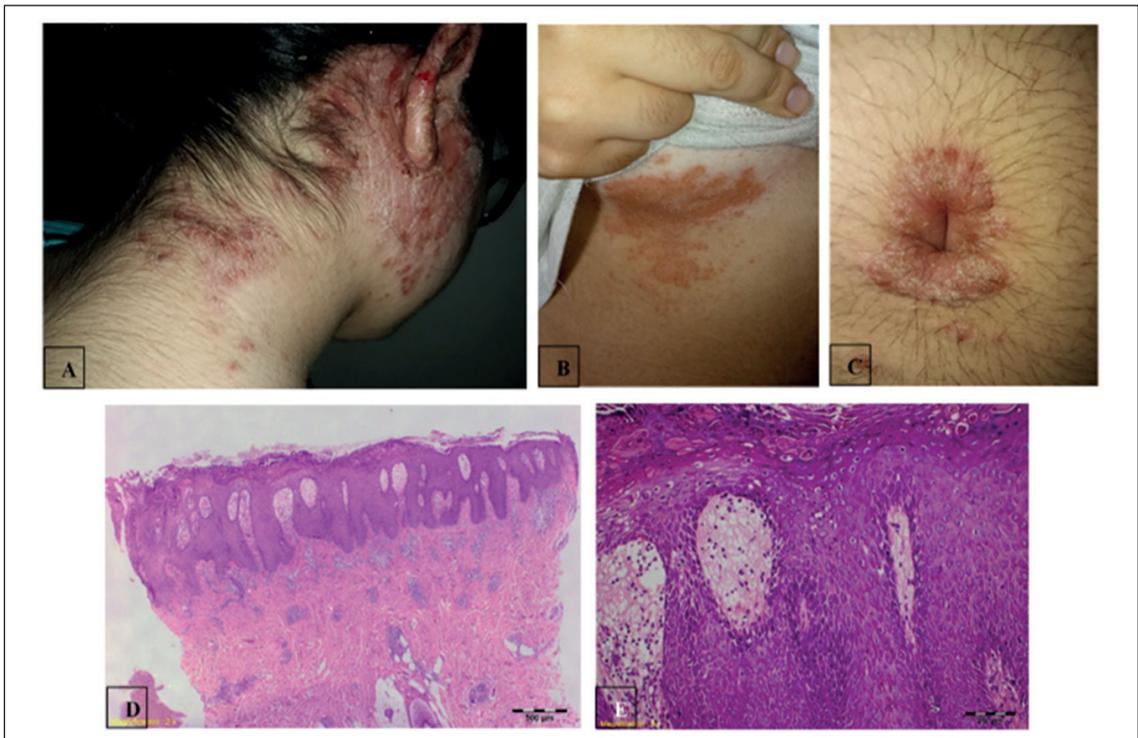


Figure 2. **A.** Large erythematous confluent plaques with superficial fissures, crusting and scattered pustules on the periphery involving the right temporal scalp, ear and cheek, with a smaller similar plaque involving the posterior neck. **B** and **C.** Papulopustular lesions and crusted plaques localized on the right submammary fold and navel. **D** and **E.** Punch biopsy, hematoxylin-eosin staining. Psoriasiform epidermal hyperplasia, focal spongiosis, parakeratosis and intraepidermal and subcorneal pustules. Moderate superficial and deep perivascular lymphocytic infiltrate, with intense perivascular edema in the papillary dermis. The pustules were negative for fungal and bacterial microorganisms on stain testing.

the folds was established. It was decided to restart oral corticosteroids (daily dose of prednisone at 0.5 mg/kg/day with gradual suspension). After 3 months of treatment, the patient showed a partial remission, therefore it was indicated doxycycline 100 mg every 12 hours. After a 3 month of this treatment, the patient showed a significant reduction of lesions (Figure 1d-1e).

The patient has consented to the submission of the case report and pictures to the journal.

Case 2

20-year-old, otherwise healthy female, consulted for a 7-year history of small pustules in an erythematous surface in her occipital scalp, retroauricular area and external ear meatus, submammary fold, umbilicus, and groin area, with erosions and exudation (Figure 2a-c). Most of these lesions were painful. No nails or mucous

membranes were compromised, and no other symptoms were reported. She was treated with systemic corticosteroids with partial response but full rebound after suspension. Multiple lesion cultures were negative. Biopsy was compatible with APF (Figure 2d-e) and no other findings were reported in blood tests. Dapsone 50 mg/d was started and after 1 months the dose was increased to 50 mg BID with good clinical response and no significant side effects.

The patient has consented to the submission of the case report and pictures to the journal.

Discussion

APF is a recently described neutrophilic dermatosis, with few case reports in the literature⁴. Its etiology is unknown, but it has been suggested

that autoinflammation would be part of the pathogenesis, as in other neutrophilic dermatoses. Marzano et al. showed the overexpression of various pro-inflammatory cytokines, chemokines, and inflammation-amplifying molecules in skin samples from patients with APF, such as Interleukin (IL-1 β) IL8, IL-7, CXCL 1/2/3, TNF alpha and its receptors, RANTES (regulated on activation, normal T cell, expressed and secreted), matrix metalloproteinases (MMP)-2 and MMP9, which would support the autoinflammatory and the inflammasome component of this disease⁵.

It is frequently associated with several autoimmune diseases (generally diagnosed prior to APF), particularly with SLE⁶, but its association with Hashimoto's thyroiditis, mixed connective tissue disease, celiac disease, myasthenia gravis, autoimmune hepatitis, rheumatoid arthritis, among others. Recently, cases of amicrobial pustulosis have been reported as secondary complications to the use of anti-TNF alpha (infliximab and adalimumab) in patients with inflammatory bowel disease^{6,7}. The mechanisms of this is unknown, but it is believed that the inhibition of TNF alpha, increases the concentration of INF alpha on the skin making it prone to the apparition of lesions because of its role in neutrophil recruitment and chemotaxis¹⁰.

From the clinical point of view, it is characterized by the sudden appearance of aseptic papulopustular lesions on skin folds, with symmetrical distribution, which coalesce to form extensive eczematous, eroded and crusted plaques, usually painful³. Other frequently involved areas are the anogenital region, scalp, external ear canal, navel and interdigital region. Nail involvement is frequently observed as onychodystrophy with vegetative paronychia. Although systemic compromise is rare, cases of generalized pustulosis associated with compromise of general condition and fever have been described^{3,8}. It tends to present a chronic evolution, with periods of remission and frequent relapses, generally associated with the decrease or suspension of therapy^{3,6} but not with the activity of the underlying autoimmune disease.

Microbiological examination of the pustules is negative, but secondary bacterial colonization of erosive and macerated lesions is frequent^{3,6}. Regarding biochemical alterations, elevation of acute phase reactants such as HSV and CRP is usually found^{4,6}.

Histopathology reveals the presence of spongiform intraepidermal or subcorneal pustules with a predominantly polymorphonuclear dermal inflammatory infiltrate, without vasculitis elements. In respect of direct immunofluorescence (DIF), Schissler et al. described the presence of positive DIF in 8 cases, in which a lupus band was observed, while in 26 cases it was negative and in 29 cases it was indeterminate³.

The diagnosis of APF is based on clinical and histopathological criteria. Differential diagnosis should be made with other pustular disorders, such as pustular psoriasis, subcorneal pustular dermatosis, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), pemphigus foliaceus, pemphigus IgA, vegetative pyoderma, and infectious pathologies such as impetigo and folliculitis^{1,3,4}.

Due to the limited number of cases in the literature and the rarity of APF, there is no standard therapy to date. Systemic corticosteroids (prednisone) in doses of 0.5-1 mg/kg/day are effective in most cases and are generally considered to be the mainstay of treatment, but they usually have recurrences when the dose is reduced, or the treatment is suspended. Other treatments described (associated or not with systemic corticosteroids) with variable efficacy are cyclosporine, colchicine, dapsone, mycophenolate mofetil, methotrexate, hydroxychloroquine, and systemic antibiotics. Among the latter, the use of doxycycline in doses of 100 mg every 12 hours has been described with a good response, as in our first case⁹. The use of cimetidine, ascorbic acid and zinc supplements have been anecdotally described^{3,8}. More recently, the use of biological therapies such as the antagonist of the receptor of interleukin (IL)1 (Anakinra), anti-TNF (infliximab, adalimumab) and anti-IL 12/23 (ustekinumab) has been described with good response^{3,4,7}. In the cases described, both dapsone and doxycycline were used because of their anti-inflammatory rather than its antimicrobial properties: doxycycline acts reducing pro-inflammatory cytokines like TNF alpha, IL-1b, IL-6¹¹ and dapsone by acting against neutrophilic functions inhibiting its chemotaxis¹².

References

1. Márquez-Balbás G, Iglesias M, Herrera-Acosta E, Vidal-Olmo I, Guilabert A, Masacaré-Galy JM, et al.

- Amicrobial pustulosis of the folds: report of a new case and review of literature. *Actas Dermo-sifiliográficas*. 2009; 100(8): 710- 2.
2. Pena-Robichaux V, Hasan A, McHargue C. Amicrobial pustulosis of the folds. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1228-9.
 3. Schissler C, Velter C, Lipsker D. Amicrobial pustulosis of the folds: Where have we gone 25years after its original description? *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144(3):169-75.
 4. Machado-Chavelas A, Puebla-Miranda M, Gálvez-Juárez YA, Cuesta-Mejías TC, Vásquez-Ramírez M, Ruiz-Matta JM, et al. Amicrobial pustulosis of the folds. *Dermatol Rev Mex* 2019;63(1):85-9.
 5. Marzano AV, Tavecchio S, Berti E, Gelmetti C, Cugno. Cytokine and Chemokine Profile in Amicrobial Pustulosis of the Folds: Evidence for Autoinflammation. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50): e2301.
 6. Marzano AV, Borghi A, Wallach D, Cugno M. A comprehensive review of neutrophilic diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54(1):114-30.
 7. Schneider M, Cardones AR, Selim MA. Amicrobial Pustulosis of the Folds and Autoimmunity. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(4):e57-8.
 8. Marzano AV, Ramoni S, Caputo R. Amicrobial pustulosis of the folds. Report of 6 cases and a literature review. *Dermatology*. 2008;216(4):305-11.
 9. Amed Filho A, Wu I, Lee DJR, Orlandi R, ReisV. Amicrobial pustulosis of the folds: Report of case successfully treated with doxycycline. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(6): AB39.
 10. Zirwas M, Dobkin HE, Krishnamurthy S. Amicrobial pustulosis of the folds and palmoplantar pustulosis simultaneously induced by different tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Demonstration of a shared pathophysiology. *JAAD Case Rep* . 2017, 3(5): 401-3.
 11. HenehanM, Montuno M, De Benedetto A. Doxycycline as an anti-inflammatory agent: updates in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(11): 1800-8.
 12. Din RS, Tsiaras WG, Li DG, Mostaghimi A. Efficacy of Systemic Dapsone Treatment for Pyoderma Gangrenosum: A Retrospective Review. *J Drugs Dermatol* 2018; 17(10): 1058-60.

Aterosclerosis en puente venoso aorto-coronario: hallazgos del OFDI.

Caso clínico

LUIS PÉREZ¹, REINALDO VENEGAS¹,
GUILLERMO IBIETA¹, FELIPE SEPÚLVEDA¹,
JORGE GAJARDO¹, EDUARDO LECANNELIER¹,
ISABEL ROBLES¹, MARICELA PROBOSTE¹,
VIRGINIA SEGALL¹, CONTANZA SANDOVAL¹

Findings of optical coherence tomography in saphenous grafts failure. Report of one case

Atherosclerosis is the main cause of late saphenous vein graft (SVG) failure. Intracoronary images using optical coherence tomography (OCT) in addition to angiography allow a detailed analysis of the lesion beyond the degree of stenosis. We report a 67 years old diabetic male who underwent coronary surgery in 2009, consulting for an acute coronary syndrome. Angiography showed two different lesions on one aortocoronary venous grafts. OCT demonstrates atherosclerosis in different stages identifying the culprit lesion. Stent placement were successfully carried out.

(Rev Med Chile 2022; 150: 261-265)

Key words: Atherosclerosis; Saphenous Vein; Tomography; Transplants.

La permeabilidad de los puentes venosos (PV) ha sido el “talón de Aquiles” de la cirugía revascularización miocárdica. Se ha demostrado que, a 10 años, sólo 40-50% están permeables¹. El mecanismo responsable de la falla de un PV es diferente según el momento en que aparece. La falla dentro del primer mes habitualmente se debe a trombosis secundaria al trauma quirúrgico o trastornos hemodinámicos que gatillan una gran disfunción endotelial del injerto; entre 1 y 24 meses, debido a hiperplasia neointimal principalmente en la línea de sutura y sobre los 2 años, la aterosclerosis (ATE) es el principal mecanismo de obstrucción de los PV¹⁻³. Al igual que en las arterias nativas, en los PV podemos encontrar placas ateroscleróticas en sus diferentes etapas, las que pueden romperse y promover la oclusión trombótica del mismo.

La angiografía ha sido siempre el “patrón de oro” en el estudio anatómico de las arterias co-

ronarias, así como de los puentes, sin embargo, al ser un estudio contrastado del lumen vascular tiene grandes limitaciones en determinar la naturaleza y composición de la obstrucción. El uso complementario de imágenes intravasculares ha demostrado ser de gran utilidad en definir los mecanismos patogénicos de la obstrucción coronaria. El análisis tomográfico del vaso permite conocer las características de la pared vascular, el volumen y composición de la placa aterosclerótica e identificar la indemnidad o no de la íntima entre otros aspectos^{4,5}.

El estudio intravascular con tomografía de coherencia óptica (OFDI, Fastview® TERUMO), se basa en una luz infrarroja para generar las imágenes, posee una mayor resolución que el ultrasonido y permite identificar de manera muy exacta los diferentes componentes de una placa aterosclerótica.

En esta oportunidad presentamos los hallazgos

¹Laboratorio de Hemodinamia, Centro Cardiovascular, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 6 de agosto de 2021, aceptado el 12 de mayo de 2022.

Correspondencia a:

Dr. Luis Pérez

Laboratorio de hemodinamia, Centro Cardiovascular, Hospital Guillermo Grant Benavente, San Martín 1436. Concepción, Chile.

l.perezp@yahoo.es

de un estudio con OFDI (Fastview®) en un paciente con cirugía de revascularización miocárdica (CRM) antigua que se presenta con un síndrome coronario agudo (SCA) secundario a un accidente de placa de un PV.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, 67 años, hipertenso, diabético no insulinorequiriente con CRM en el año 2009, consistente en puente con arteria mamaria izquierda (LIMA) a la arteria descendente anterior y tres PV aortocoronarios hacia las arterias marginal rama de la circunfleja, ramo intermedio (RI) y coronaria derecha (ACD). Ingresa con un SCA sin elevación del segmento ST y cuyo estudio angiográfico demostró oclusión total de arterias nativas y de los PV de RI y ACD, LIMA permeable y dos lesiones obstructivas en el PV dirigido a la rama marginal, una estenosis severa en el ostium del puente y otra estenosis

en el cuerpo o porción media del mismo, de bordes algo difuminados que sugerían una placa aguda complicada (Figura 1). Se planificó una angioplastia inmediata guiada por OFDI (Fastview®) con la finalidad de un mejor resultado inmediato y alejado. El estudio intracoronario puso en evidencia que la estenosis del cuerpo del PV correspondía a una placa aterosclerótica complicada: placa con alto contenido lipídico, disrupción de la íntima, trombo in situ y ausencia de calcificaciones (Figura 2). La lesión del ostium, en cambio, era una placa más crónica, fibrocálcica y severamente obstructiva aunque también tenía elementos agudos con solución de continuidad de la íntima y trombo rojo asociado (Figura 3). La angioplastia fue realizada tomando en consideración los hallazgos del OFDI como los verdaderos diámetros de referencia, la longitud de las lesiones y el grado de calcificación. Se implantaron de manera exitosa dos stents fármacoactivos. Paciente autorizó publicación de su caso.

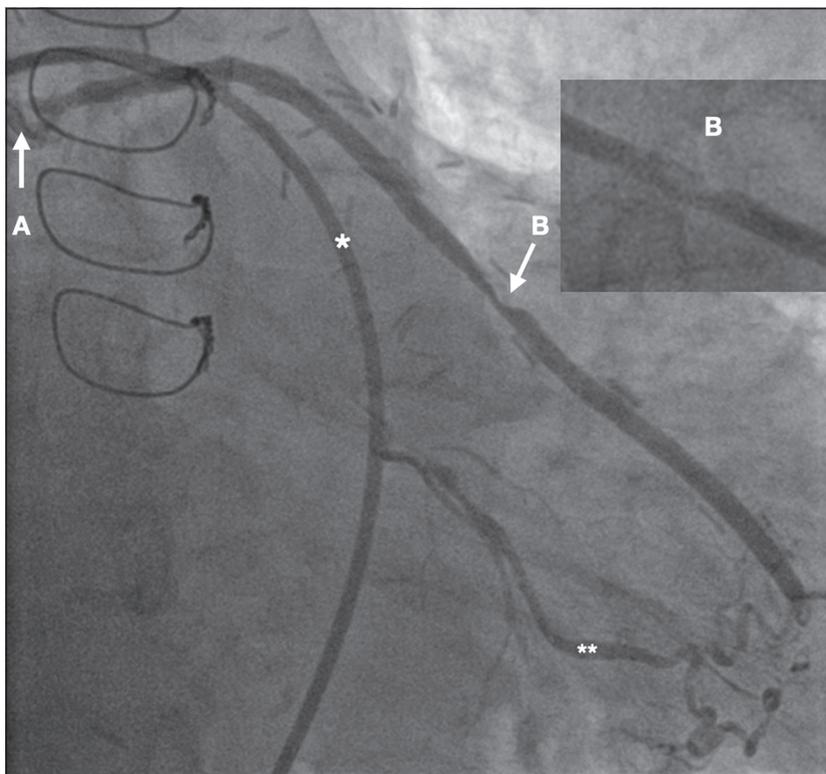


Figura 1. Puente venoso aorto-coronario hacia rama obtusa marginal. Angiografía muestra una estenosis excéntrica severa en el ostium (A) y una estenosis severa en el cuerpo del puente (B). En el recuadro se observa una estenosis de bordes poco definidos que puede corresponder a placa "aguda" y/o trombo. *catéter JR4 **arteria coronaria nativa.

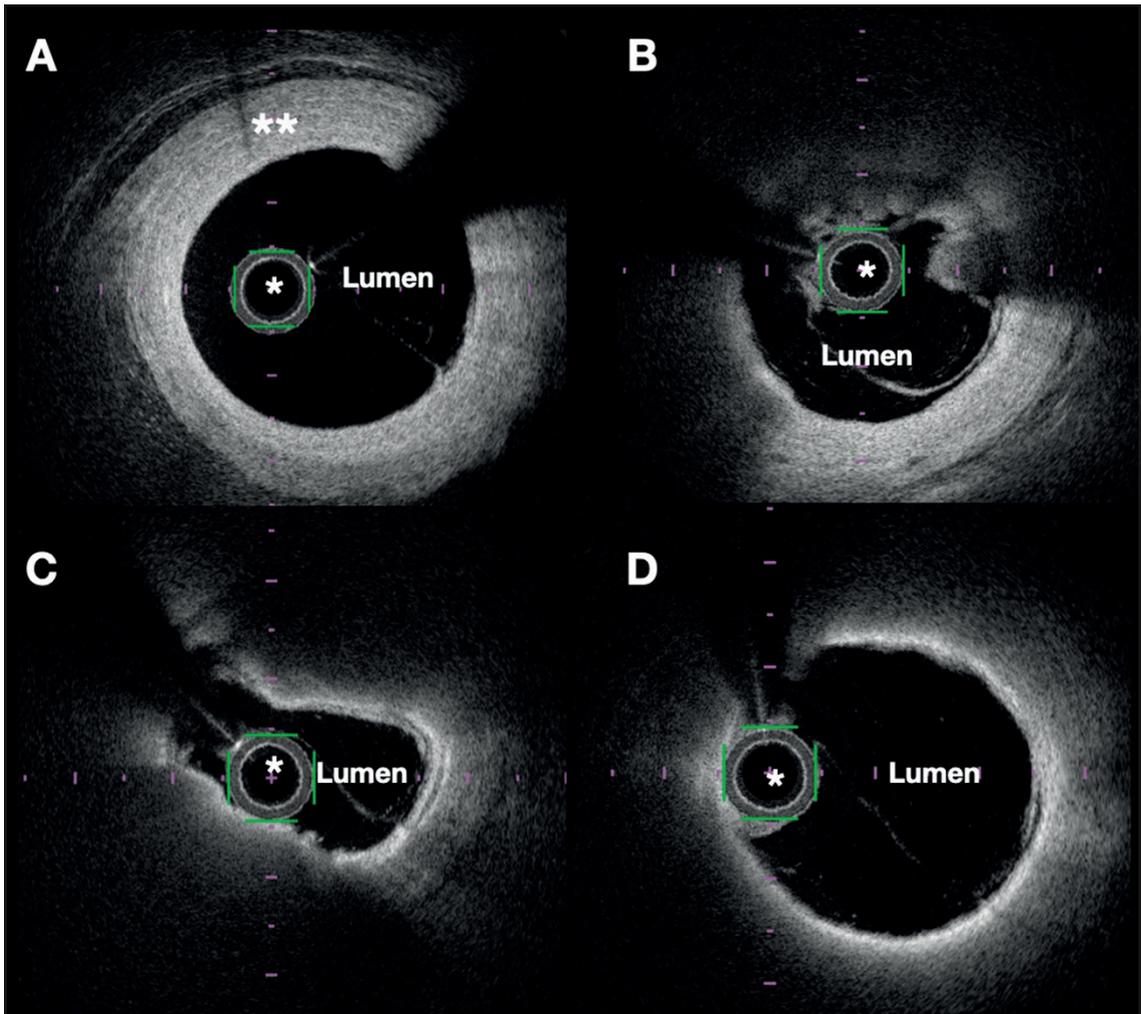


Figura 2. Placa distal. Imagen intravascular OFDI de la estenosis distal del puente venoso. En la imagen **A** se observa una hiperplasia intimal concéntrica en 360° (**). En la **B** se aprecia una placa fibrolipídica entre las 7 y las 3, un trombo rojo entre las 11 y las 3. En la **C** destaca la disrupción de la íntima a las 11 y placa con alto contenido lipídico entre 5 y 9 y entre 11 y 2. En la foto **D** se identifica una placa lipídica con una íntima hiperintensa, brillante típica de infiltración macrofágica.

Discusión

La evolución alejada de la CRM es muy distinta cuando se trata de puentes arteriales o venosos. Es conocido que a 10 años sólo 50% de los puentes venosos está permeable versus 90% o más de los injertos arteriales^{1,6,7}. Clínicamente, la oclusión de los PV puede manifestarse como angina estable o como un síndrome coronario agudo y se asocia por ende a una nueva revascularización. La angiografía ha sido por lejos la mejor manera para estudiar la anatomía coronaria y los injertos

post CRM, sin embargo, en la actualidad más allá de cuantificar el grado de estenosis, se hace necesario conocer el mecanismo de la estrechez luminal, la composición de la placa, identificar la presencia de un accidente o rotura de la misma, ver el grado de calcificación, etc, así como también es fundamental conocer la repercusión funcional de la estenosis. En este sentido, las imágenes intracoronarias del ultrasonido u OFDI (Fastview®) y los resultados de FFR e iFR son muy importantes y complementarias.

En el caso que presentamos, el OFDI

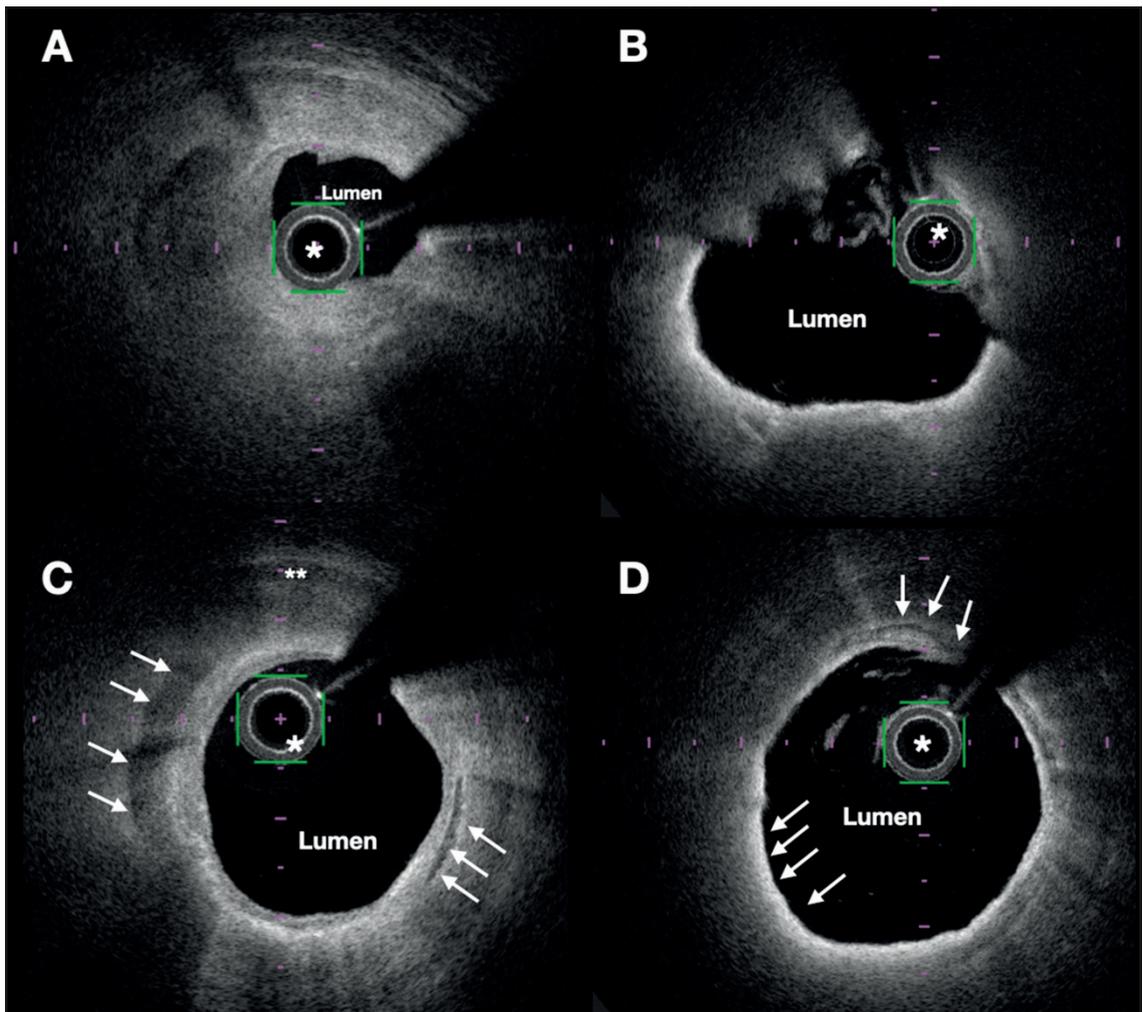


Figura 3. Proximal. Imagen intravascular OFDI de la estenosis ostial del puente venoso. En el panel **A** se observa una placa fibrocálcica severa casi oclusiva. En la imagen **B** una placa fibrolipídica entre las 4 y las 10 con solución de continuidad de la íntima y trombo rojo entre las 10 y las 12. La foto **C** corresponde a una placa fibrosa con calcio (flechas blancas) y en la que se ve claramente la capa media del puente venoso (**). y 2. La foto **D** se identifica una placa lipídica entre las 6 y las 9 con infiltración macrófagica (flechas) y una placa fibrosa entre las 12 y las 5. Se observa calcio a las 12 (flechas blancas).

(Fastview®) confirmó que la ATE es la responsable de la disfunción tardía de un PV. Al igual que en las arterias coronarias nativas, en un PV fue posible identificar las distintas etapas de la ATC (placas fibrosas con cierto grado de calcificación, placas agudas o vulnerables con alto contenido en lípidos, placas rotas con y sin trombo) y múltiples placas “agudas” coexistentes en un mismo vaso, hallazgos similares a los publicados por Rioufol y cols en el año 2002, quienes usando ultrasonido demostraron que 19/24 (79%) pacientes con sín-

drome coronario agudo tenía más una placa rota distinta a la lesión culpable⁸.

Las imágenes obtenidas con OFDI han sido validadas con estudios de anatomía patológica^{9,10}. Yabushita y cols, analizó los hallazgos de tomografía de coherencia óptica en 357 segmentos arteriales con aterosclerosis y demostró una elevada correlación en la identificación de placas fibrosas, fibrocálcicas y lipídicas, (sensibilidad de 79%, 96% y 94%, respectivamente)¹⁰. La mayor resolución respecto al ultrasonido (10-20 μm vs

100-150 μm), permite distinguir con claridad y de manera muy precisa las placas blandas o vulnerables (TCFA, thin-cap fibroatheroma), los trombos y el calcio. Los tres elementos que definen una placa vulnerable, gran carga lipídica, capa fibrosa fina ($< 65 \mu\text{m}$) e infiltración macrofágica en la capa fibrosa^{11,12} fueron fácilmente identificados en nuestro caso. Se pudo apreciar una señal hiperintensa que se correlaciona con infiltración macrofágica y células espumosas, seguida de una marcada atenuación de bordes indefinidos que corresponde al core lipídico. De igual manera se identificó el punto de rotura de la íntima y trombos asociados.

Sin duda este caso confirma que la ATE en un PV se presenta de manera similar a los vasos arteriales y refuerza el concepto que la angiografía debe ser complementada con imágenes intracoronarias para poder lograr una mejor comprensión de la lesión y definir el mejor tratamiento a seguir. Sin embargo, el factor económico constituye una importante limitación para hacer más extensivo su uso.

Referencias

- Harskamp RE, Lopes RD, Baisden CE, de Winter RJ, Alexander JH. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Ann Surg.* 2013; 257: 824-33.
- Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary Saphenous Vein Graft Disease: Pathogenesis, Predisposition, and Prevention. *Circulation* 1998; 97: 916-31.
- Batayias GE, Barboriak JJ, Kornis ME, Pintar K. The Spectrum of Pathologic Changes in Aortocoronary Saphenous Vein Grafts. *Circulation* 1977; 56: III18-22.
- Mintz GS, Guagliumi G. Intravascular imaging in coronary artery disease. *Lancet* 2017; 390: 793-809.
- Koskinas KC, Ughi GJ, Windecker S, Tearney GJ, Ra'ber L. Intracoronary imaging of coronary atherosclerosis: validation for diagnosis, prognosis and treatment. *Eur Heart J* 2016; 37: 524-35.
- FitzGibbon GM, Leach AJ, Keon WJ, Burton JR, Kafka HP. Coronary bypass graft fate: angiographic study of 1,179 vein grafts early, one year, and five years after operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986; 91: 773-8.
- FitzGibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, WJ Keon, GD Hooper, JR Burton. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,056 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 616-26.
- Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre'-Foue't X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804-8.
- Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation* 1996; 93: 1206-13.
- Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Thomas Aretz HT, IK, Schlendorf KH, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002; 106: 1640-5.
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276-82.
- Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation* 2003; 107: 113-9.

COVID-19, shock séptico refractario y terapia extracorpórea de purificación sanguínea con OXIRIS®

GONZALO RAMÍREZ-GUERRERO^{1,2,3},
ROMYNA BAGHETTI-HERNÁNDEZ^{1,3},
CRISTIAN GODOY-TELLO^{1,3},
FRANCISCO VILLAGRÁN-CORTÉS^{1,2,3},
VICENTE TORRES-CIFUENTES^{1,2,3},
OSVALDO GARAY-COLOMA^{1,3}

¹Unidad de Cuidados Críticos,
Hospital Carlos Van Buren.
Valparaíso, Chile.

²Unidad de Diálisis y Trasplante
Renal, Hospital Carlos Van Buren.
Valparaíso, Chile.

³Departamento de Medicina
Interna, Facultad de Medicina,
Universidad de Valparaíso.
Valparaíso, Chile.

Trabajo no recibió
financiamiento.

Los autores declaran no tener
conflictos de interés.

Recibido el 25 de junio de 2021,
aceptado el 25 de marzo de
2022.

Correspondencia a:
Dr. Gonzalo Ramírez Guerrero
San Ignacio #725, Valparaíso.
ramirezguerrero.g@gmail.com

Management of refractory septic shock with blood purification therapy using a special filter. Report of one case

Sepsis is one of the leading causes of death in critically ill patients with COVID-19 and blood purification therapies have a role to immunomodulate the excessive inflammatory response and improve clinical results. One of the devices designed for these therapies is the oXiris® filter, allowing to perform renal replacement therapy combined with selective adsorption of endotoxins and cytokines. We report a 55-year-old male with COVID who developed a septic shock secondary to a sepsis caused by Pseudomonas aeruginosa, refractory to the usual management. A veno-venous continuous hemofiltration was started using the oXiris® filter for 48 hours. Subsequently, there was an improvement in clinical perfusion parameters and a reduction in inflammatory markers. The patient was discharged from the intensive care one month later.

(Rev Med Chile 2022; 150: 266-270)

Key words: Adsorption; Continuous Renal Replacement Therapy; Cytokines; Cytokine Release Syndrome; Shock, Septic.

La sepsis es una de las principales causas de muerte en los pacientes críticos con enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19)¹. SARS-CoV-2 puede inducir una tormenta de citoquinas y por tanto una elevación de mediadores inflamatorios, lo cual se asocia a mayor severidad y peor desenlace clínico^{2,3}.

Consensos de expertos y reportes de casos sugieren que las terapias de purificación sanguínea podrían tener un rol en regular la respuesta inflamatoria desbalanceada, mejorando resultados clínicos^{4,5}.

El dispositivo oXiris® (Baxter Investment CO, Ltd) es un filtro de terapias de reemplazo renal

continuas (TRRC) diseñado para técnicas de purificación sanguínea. Está compuesto de una membrana de 3 capas: una matriz de AN69 (poliacrilonitrilo), cubierta por un polímero catiónico (polietilenimina o PEI), y posteriormente saturada con heparina no fraccionada (3.000 UI/m) para disminuir las propiedades pro-trombóticas. Este filtro permite la adsorción de endotoxinas y citoquinas, a través de la capa de PEI, y de la matriz AN69, adicionando al soporte renal, la disminución de mediadores inflamatorios (Figura 1)⁶.

Se presenta y discute el uso de técnica de purificación sanguínea en un paciente con shock séptico refractario a terapia habitual.

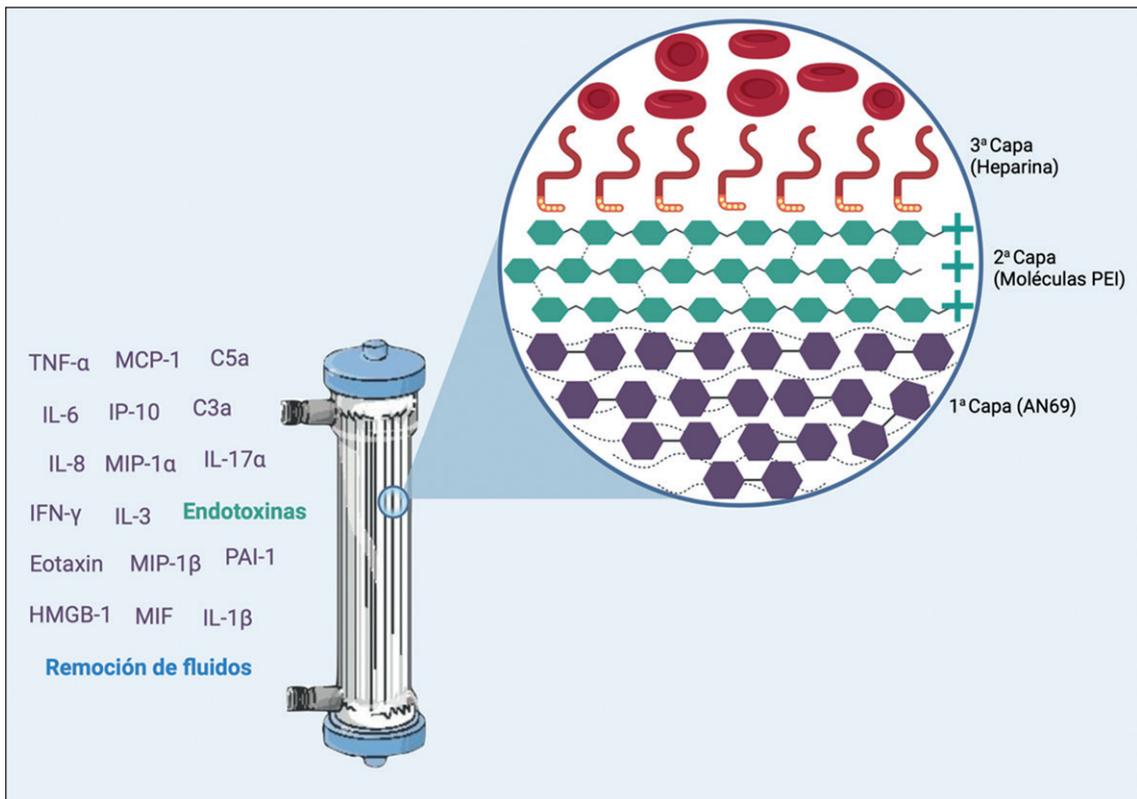


Figura 1. Membrana oXiris®. 3 capas. PEI polietilimina con carga positiva. MCP-1 proteína quimioatrayente de monocitos 1. IP-10 proteína 10 inducible por interferón gamma. MIP-1a proteína inflamatoria de macrófagos. IFN-γ interferón gamma. PAI-1 inhibidor del activador del plasminógeno-1. HMGB-1 proteínas de alta movilidad del grupo 1.

Se contó con la aprobación del consentimiento informado por familiar del paciente y este trabajo fue autorizado por el comité ético científico del servicio de salud de Valparaíso-San Antonio.

Caso clínico

Reportamos el caso de un hombre de 55 años con antecedente de diabetes mellitus 2, con mal control metabólico, ingresado a la unidad de paciente crítico (UPC) para soporte ventilatorio debido a falla respiratoria severa ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 98) secundaria a neumonía grave por COVID-19, con extenso compromiso pulmonar a la tomografía computada (mayor de 90%), asociado a lesión renal aguda Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 1, no oligúrica, sin otras disfunciones orgánicas. Se utilizó ventilación

mecánica (VM) protectora, asociado a uso de bloqueo neuromuscular, prono y maniobras de reclutamiento, logrando mejoría del intercambio gaseoso alcanzando $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ sobre 200. Junto a lo anterior, se administró corticoides por protocolo RECOVERY⁷. Evolucionó favorablemente de la neumonía por COVID-19. No obstante, a las dos semanas de su ingreso a la unidad, desarrolló una infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central por *Klebsiella pneumoniae* productora de β -lactamasas de espectro extendido, requiriendo inicio de tratamiento antibiótico con carbapenémicos, con buena respuesta clínica y de laboratorio.

A los 25 días desde su ingreso a UPC, aún manteniéndose en VM invasiva, manifestó shock séptico dada fiebre persistente mayor a 39°C, refractaria a terapia antipirética física y farmacológica, con inestabilidad hemodinámica (no-

repinefrina a 0,6 ug/kg/min), alteración clínica de la perfusión y lactato 1,4 mmol/L, junto a elevación de parámetros inflamatorios: leucocitosis 18.900, linfopenia 5%, PCR 366 mg/dl, ferritina 4.166 ug/L, LDH 254 U/L y procalcitonina 86 ng/mL. Asociado a lo anterior, presentó deterioro en intercambio gaseoso con deterioro de $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ de 306 a 148. AngioTC de tórax sin elementos de tromboembolismo o foco infeccioso nuevo a nivel pulmonar.

Se evaluó a través del monitor ARGOS® (análisis de onda de pulso) visualizando un $\text{IC} > 5$, $\text{RVSI} < 1.200 \text{ dynes} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5/\text{m}^2$, $\text{PAM} < 70 \text{ mmHg}$, por lo que recibe reanimación con volumen de acuerdo a predictores dinámicos y antibióticos de amplio espectro. Pese a la reanimación, no se observa mejoría en la perfusión clínica ni en los requerimientos de norepinefrina, progresando con mayor deterioro hemodinámico. Hemocultivos periféricos positivos a *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia a carbapenémicos, ajustando el tratamiento antibiótico a cefepime.

Dado shock séptico refractario a tratamiento, se inicia terapia de purificación sanguínea en espera de respuesta antibiótica.

Se realizó hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC) vía catéter venoso femoral derecho a 40 ml/kg/h con reposición de fluido de reemplazo prefiltrado usando el monitor de TRRC Prismaflex (Baxter) con el filtro oXiris® por 48 h, empleando solo 1 filtro, anticoagulación sistémica con heparina y flujo sanguíneo de 250 ml/min.

Hubo mejoría de parámetros clínicos de perfusión junto al descenso progresivo de

norepinefrina (Figura 2). Los marcadores de inflamación como Procalcitonina y Proteína C Reactiva disminuyeron de 86 a 7,05 ng/ml y 506 a 73 mg/dl respectivamente al finalizar las 48 horas de tratamiento, sin complicaciones asociadas (Tabla 1). Luego de 1 mes de estadía en UCI, es trasladado a unidad de menor complejidad para continuar manejo.

Tabla 1. Línea de tiempo de valores clínicos y de laboratorio

Días	0	1	2	3
Natremia (mmol/L)	137	140	139	141
Lactato (mmol/L)	1,4	0,9	0,9	0,8
Ferritina	4.166	2.259	2.213	1.573
Fósforo (U/L)	4,0	2,0	1,6	2,5
*RVSI (din-seg-m ² /cm ⁵)	1.539	2.002	2.273	2.002
Creatinina (mg/dL)	1,2	0,86	0,6	0,6
Proteína C Reactiva (mg/L)	506	422	195	73
Procalcitonina (ng/mL)	86	59	7,05	N/D
Leucocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$	18.900	16.100	16.700	11.600
Temperatura °C	39,9	36	36,2	37,2
Pa/FIO_2	148	194	216	260

RVSI: Resistencia vascular sistémica indexada. N/D: No datos.

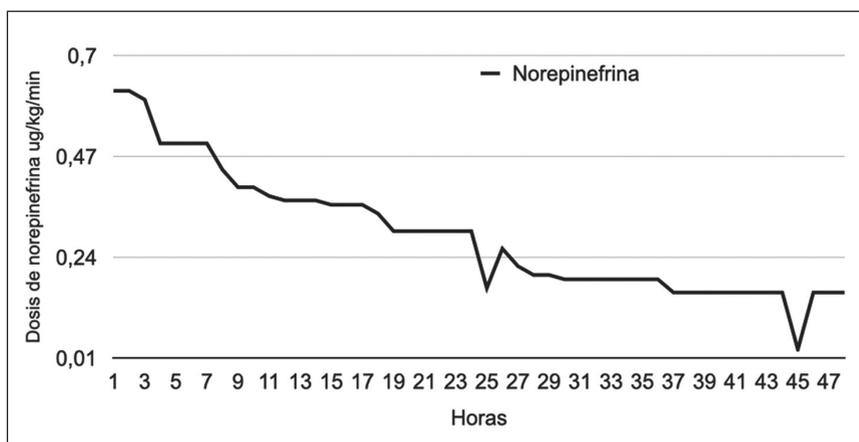


Figura 2. Dosis de norepinefrina durante terapia con oXiris®.

Discusión

En pacientes con COVID-19 críticos, la incidencia de infecciones secundarias es frecuente, describiendo un rango de incidencia de 5% hasta 30%, siendo la bacteriemia y la infección de tracto respiratorio inferior las más reportadas^{8,9}. La combinación de drogas inmunosupresoras y la inmunosupresión inducida por SARS-CoV-2 son fenómenos que explicarían estos eventos⁹.

Las terapias de purificación sanguínea tienen un rol relevante en la remoción de citoquinas y endotoxinas en pacientes con sepsis y COVID-19 en estados hiperinflamatorios, demostrando inmunomodular la respuesta inflamatoria maladaptativa con un respaldo fisiopatológico^{6,10}.

En este grupo de terapias, la hemofiltración y adsorción puede remover citoquinas y potencialmente inmunomodular el curso de una sepsis severa, mejorando la microcirculación¹¹. Un estudio "in vitro" comparó distintas técnicas de purificación sanguínea (Toray, Cytosorb y oXiris®), reportando que el filtro oXiris® es capaz de remover citoquinas y endotoxinas a diferencias de los otros dos dispositivos, generando una mejor respuesta hemodinámica, metabólica y respiratoria en estudios animales^{12,13}.

Estudios clínicos también han mostrado una reducción significativa en mediadores inflamatorios y endotoxinas, asociándose a un beneficio en hemodinamia, puntuación SOFA, dosis de vasopresores y mejoría en disfunción orgánica, actuando como terapia puente para la estabilización de pacientes críticos hasta que otro tipo de terapias como antibióticos y/o cirugía logren su efecto¹⁴⁻¹⁷.

Creemos que una pieza clave de estas terapias es el momento en que las iniciamos, tal como lo reportó el análisis post-hoc del estudio EUPHRATES en el subgrupo de pacientes con actividad de endotoxinas entre 0,6 y 0,89¹⁸, posiblemente el período crítico donde estas terapias extracorpóreas podrían ser beneficiosas. A pesar de no cuantificar este valor en nuestro caso, la terapia se inició a las 12 h de manifestado el nuevo episodio infeccioso, considerándolo un inicio precoz.

El beneficio de Oxiris® es la posibilidad de realizar terapia de reemplazo renal combinado con adsorción selectiva de endotoxinas y citoquinas de forma segura sin requerir nuevos equipos distintos a los utilizados para las terapias continuas

convencionales y con menor costo, por lo que deben ser consideradas de forma precoz en el perfil de pacientes COVID-19 críticos cursando con un shock séptico refractario para mejorar sus resultados clínicos, incluso en los que no presenten deterioro de la función renal.

No encontramos información respecto a la utilización de Oxiris en Chile, por lo que creemos relevante reportar nuestra experiencia. No obstante, se han reportado experiencias en la utilización de técnicas de purificación sanguínea para estabilización hemodinámica en COVID-19 con otras membranas sin capacidad adsorptiva y con buenos resultados¹⁹.

Conclusiones

El shock séptico es una complicación frecuente en COVID-19, relacionándose directamente con el pronóstico y contribuyendo a un incremento en la mortalidad en COVID-19. El tratamiento con terapias de purificación sanguínea es una herramienta para considerar en el arsenal de tratamiento en este perfil de pacientes con COVID-19 complicados con shock séptico.

Agradecimientos: El equipo agradece a la Dra. Anita Zurita Poza por su excelente asistencia técnica.

Referencias

1. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving sepsis campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus diseases 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; 46(5): 854-887.
2. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 762-8.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506.
4. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet* 2020; 8(7): 738-42.

5. Ramírez-Guerrero G, Torres V, Baghetti R, Villagrán F, Rojas S, Oliva R, et al. Early cytokine removal in critical COVID-19 patients with extracorporeal therapies (HA-380 plus High volume hemofiltration) May prevent progression of acute respiratory distress syndrome: Case Report. *Blood Purif* 2020; 2: 1-3.
6. Villa G, Romagnoli S, De Rosa S, Greco M, Resta M, Pomarè D, et al. Blood purification therapy with a hemodiafilter featuring enhanced adsorptive properties for cytokine removal in patients presenting COVID-19: a pilot study. *Crit Care* 2020; 24 (1): 605.
7. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021 25; 384(8): 693-704
8. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Coddà G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID19. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50(10):e13319
9. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(3): 451-7.
10. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif* 2020; 49(3): 255-8.
11. Ruiz C, Hernandez G, Godoy C, Downey P, Andresen M, Bruhn A. Sublingual microcirculatory changes during high-volume hemofiltration in hyperdynamic septic shock patients. *Crit Care* 2010; 14(5): R170.
12. Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, Desebbe O, Lambert C, Boselli E, et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(2): 421-7.
13. Malard B, Lambert C, Kellum JA. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med Exp*. 2018; 6(1):12.
14. Tan HK, Kaushik M, Tan CW, Liew ZH, Teo SH, Loo CM, et al. Augmented adsorptive blood purification during continuous veno-venous haemodiafiltration in a severe septic, acute kidney injury patient: Use of oXiris(R): A single centre case report. *Blood Purif* 2019; 47: 1-6.
15. Zhang L, Yan Tang GK, Liu S, Cai J, Chan WM, Yang Y, et al. Hemofilter with adsorptive capacities: Case report series. *Blood Purif* 2019; 47:1-6.
16. Lumlertgul N, Srisawat N. The haemodynamic effects of oXiris haemofilter in septic shock patients requiring renal support: A single-centre experience. *Int J Artif Organs* 2020; 44: 17-24.
17. Schwindenhammer V, Girardot T, Chaulier K, Grégoire A, Monard C, Huriaux L, et al. oXiris® use in septic shock: experience of two French centres. *Blood Purif* 2019; 47:1-7.
18. Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med* 2018; 44(12): 2205-12.
19. Ramírez-Guerrero G, Baghetti-Hernandez R, Torres-Cifuentes V, Villagrán Cortes F, Rojas Doll S, Garay Coloma O. High-volume hemofiltration and COVID-19: "don't forget the old". *Int Urol Nephrol* 2021. doi: 10.1007/s11255-021-03022-2. Epub ahead of print.

El complejo escenario molecular gatillado por el ejercicio físico agudo

The complex molecular scenario triggered by acute physical exercise

Señor Editor,

Si bien existe una gran cantidad de evidencia que respalda los beneficios de la práctica regular de actividad física en la prevención del desarrollo de enfermedades crónicas como diabetes, obesidad, hipertensión y cáncer¹, aun no existe claridad en los cambios moleculares inducidos por el ejercicio físico, especialmente en base a intensidad, duración y características de las personas que lo realizan^{2,3}.

Un reciente estudio multiómico analizó, por primera vez, el complejo escenario molecular que es inducido por el ejercicio físico⁴. Este estudio, realizado por Contrepois y col., fue publicado en *Cell* en 2020 y reportó los efectos tempranos del ejercicio físico a nivel proteómico, y metabolómico en plasma, y transcriptómico, en leucocitos mononucleares de sangre periférica. Se reclutaron 50 adultos de 59 ± 8 años con un IMC de 28,4 ± 5,1 kg/m² con niveles de insulina entre 96 y 220 mg/dL (14 controles y 58% de hombres). Los participantes realizaron una prueba de capacidad máxima de consumo de oxígeno en una cita rodante con una duración de 8 a 12 minutos, obteniendo muestras de sangre antes de comenzar la prueba y luego de 2, 15, 30 y 60 minutos.

El estudio de Contrepois y col. relevó que el ejercicio físico induce cambios en un total de 2.179 biomarcadores, los cuales se agruparon en 4 patrones, destacando alteraciones en el metabolismo energético, el estrés oxidativo y la respuesta inmune (Tabla 1). Los cambios en los lípidos constituyeron 62% de los metabolitos alterados. Específicamente, los cambios en los niveles de acil-carnitinas y ácidos grasos libres (AG) dan cuenta de la oxidación total de AG en cadena larga y de la oxidación parcial de AG de cadena media, mientras que la disminución de triacilglicéridos (TAG) se asocia con la producción temprana de AG con acción pro-inflamatorias, como el ácido araquidónico y el ácido eicosapenatenico, y con el consumo tardío de AG cortos y saturados⁴. El comportamiento de los aminoácidos revela que estos se metabolizaron en forma más tardía, asociándose a la detoxificación del amonio muscular⁴. Interesantemente, los niveles de algunos marcadores pro-inflamatorios se pudieron correlacionar con los patrones proteómicos y metabolómicos observados a los 15 minutos post-ejercicio, destacando la mieloperoxidasa, las interleuquinas 5 y 1β, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), constituyendo, lo que los autores denominaron “firma inflamatoria del ejercicio”⁴. Por otro lado, a nivel transcriptómico, 57% de los 15.885 ARNm alterados por actividad física se ajustó a otros 4 patrones (Tabla 1), destacando la transcripción de genes relacionados con la inflamación y el estrés oxidativo, como las interleuquinas 1β, 7, 8 y la óxido nítrico sintasa inducible. Además, los autores observaron que se presentó una correlación positiva entre el VO₂max y los niveles plasmático de lípidos con AG 20:0, con el

Tabla 1. Principales cambios asociados a ejercicio físico agudo (EFA)

Patrón		Tiempo post-EFA (min)				n	Principales procesos asociados
		2	15	30	60		
Metabolitos	1	↑	↑	↑	N	196	Oxidación de AG y acil-carnitinas, metabolismo anaeróbico, respuesta inmune y estrés oxidativo
	2	↑	N	N	N	148	Oxidación de AG y acil-carnitinas, metabolismo de carbohidratos, proteínas y nucleótidos, coagulación y hemostasia
	3	↓	↓	↓	N	168	Oxidación de AG y carnitinas, metabolismo de proteínas y regulación metabólica
	4	↑	↑	↑	↑	171	Metabolismo proteico y de la microbiota
ARNm	1	↑	↑	N	N	1.593	Señales asociadas a interferones, metabolismo del hierro y biosíntesis del grupo hem
	2	↑	↑	N	N	2.795	Señales asociadas a eIF2 y mTOR
	3	↓	↓	N	↑	1.837	Señales asociadas a hipoxia e iNOS
	4	↓	↓	N	N	2.907	Señales asociadas a NFκB y HGF

Abreviaciones: EFA: ejercicio físico agudo, AG: ácidos grasos, eIF2: factor de iniciación eucariote 2, mTOR: blanco mamífero de rapamicina, iNOS: óxido sintasa inducible, NFκB: factor nuclear kappa B y HGF: factor de crecimiento hepático.

2-hidroxi AG y con el calcitrol. También se observó una correlación positiva entre el $VO_{2\max}$ y los niveles plasmático de ácido hipúrico, metabolito de la microbiota rica en los géneros *Clostridiales*, *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Facecalibacterium* y *Ruminococaceae*^{4,5}. Por otro lado, los autores presentaron una correlación negativa entre $VO_{2\max}$, la edad y los niveles de leptina y diacilgliceroles con AG 18:2 y 20:3⁴.

Este estudio también encontró una asociación de los patrones multiómicos observados con los niveles de glucosa basal de los participantes. En general, observaron que la insulina-resistencia redujo la eficiencia de la oxidación de los AG, la producción de energía, la restauración de la homeostasis y la respuesta cardiovascular a glutamato, así como la producción de moléculas vasoactivas, como la endotelina-1 y los beta-adrenérgicos⁴, revelando una posible alteración del sistema nervioso autónomo en pacientes insulino-resistentes⁶.

En resumen, el estudio de Contrepois y col. reveló que existe un patrón multiómico complejo posterior al ejercicio físico agudo, con una participación clave de moléculas que permiten la interacción entre distintos procesos metabólicos, inflamatorios y de reparación, y una respuesta diferencial según el $VO_{2\max}$ alcanzado y la presentación de insulina-resistencia. El análisis proteómico/metabolómico asociado a *fitness* cardio-respiratorio puede usarse para la predicción de riesgo cardiovascular y para el seguimiento de personas con enfermedades metabólicas, sustituyendo a las actuales pruebas de alto costo y con un elevado requerimiento técnico. El trabajo presentado abre nuevas líneas de estudio multiómicos asociados a ejercicio físico, como por ejemplo, monitoreando los niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos y metabolitos neuroactivos o analizando biopsias de tejido muscular y adiposo.

Lorena Mardones^{1,a}, Carlos Celis-Morales^{2,3,4,b}

¹Laboratorio de Investigación en Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción. Chile.

²BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow. Glasgow, UK

³Laboratorio de Rendimiento Humano, Grupo de Estudio en Educación, Actividad Física y Salud

(GEEAFyS). Universidad Católica del Maule. Talca, Chile.

⁴Centre of Exercise Physiology Research (CIFE), Universidad Mayor. Santiago, Chile.

^aBioquímico, Doctor en Ciencias Biológicas.

^bProfesor de Educación Física, Doctor en Ciencias Cardiovasculares y Biomédicas.

Referencias

1. Celis-Morales, Salas C, Álvarez C, Aguilar Farias N, Ramírez-Campillos R 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* 2012;143:1435-43. DOI: 10.4067/S0034-98872015001100009.
2. Overmyer K, Charles R. Evans C, Qi NR, Minogue CE, Carson JJ et al. Maximal Oxidative Capacity during exercise is associated with skeletal muscle fuel selection and dynamic changes in mitochondrial protein acetylation. *Cell Metabolism* 2015; 21: 468-78. DOI: 10.1016/j.met.2015.02.007.
3. Williams CJ, Williams MG, Eynon N, Ashton KJ, Little JP, Wisloff U and Coombes J. Genes to predict VO_2 max trainability: a systematic review. *BMC Genomics* 2017; 18 (Suppl 8): 831. DOI: 10.1186/s12864-017-4192-6.
4. Contrepois K, Wu S, Moneghetti KJ, Hornburg D, Ahadi S, Tsai M et al. Molecular choreography of acute exercise. *Cell* 2020; 181: 1112-30. DOI: 10.1016/j.cell.2002.04.043.
5. Pallister T, Jackson MA, Martin TC, Zierer J, Jennings A, Mohny RP et al. Hippurate as a metabolomic marker of gut microbiome diversity: Modulation by diet and relationship to metabolic syndrome. *Scientific Reports* 2017;7:13670. DOI: 10.1038/s41598-017-13722-4.
6. Lympelopoulou A, Rengo G and Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2013; 13: 739-53. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.113.300308.

Correspondencia a:

Lorena Mardones. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción.

Alonso de Rivera 2850. Concepción, Chile.

lmardones@ucsc.cl

Avances en medicina personalizada para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

Precision Medicine for Type 2 Diabetes

Señor Editor,

La prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) ha incrementado en forma sostenida en todas las regiones del mundo. En Chile, su prevalencia ha alcanzado cifras alarmantes, afectando al 12,3% de la población adulta y superando al 30% en personas mayores de 65 años¹. Nuevos enfoques preventivos y de tratamiento han surgido para disminuir estas cifras. Entre ellos, ha cobrado interés y relevancia la medicina personalizada por una eventual mayor efectividad que los enfoques tradicionales. Entre sus avances destaca la identificación de variantes genéticas que predisponen a mayor riesgo de DMT2 y obesidad²; sin embargo, ha sido difícil poder aprovechar esta información para lograr avances clínicos importantes, debido en parte, al efecto atomizado de la contribución genética, a los elevados costos y a su limitada efectividad³.

A pesar de lo anterior, durante el año 2015 el grupo de Eran Segal, del Instituto Weizmann de Ciencias (Israel), realizó una importante innovación y aproximación en nutrición personalizada para el control de la obesidad y DMT2 sin la utilización de la información genética clásica⁴. En este estudio, se implementó una nueva estrategia personalizada basada en la respuesta glicémica a los alimentos recogida a través de un monitor continuo de glucosa conectado a una aplicación de celular, donde los participantes registraron los alimentos ingeridos en tiempo real. Se observó una gran variabilidad en la respuesta glicémica postprandial a un mismo alimento (e igual cantidad) entre distintas personas. Usando esta información, los investigadores desarrollaron un algoritmo para predecir la respuesta glicémica a distintas combinaciones de alimentos, el que además de glicemia, incorporó información relacionada con los estilos de vida, características antropométricas, características de los alimentos, diversidad de la microbiota intestinal, entre otros⁴. En base a esta herramienta predictiva, se proporcionó una recomendación nutricional personalizada basada en la respuesta glicémica postprandial (PPT) para intentar lograr un control glicémico más efectivo⁴. Sin embargo, la efectividad clínica de esta nueva metodología no fue abordada en este estudio.

A fines de 2021, el mismo grupo publicó un estudio controlado aleatorizado donde se comparó la efectividad de una intervención PPT versus una dieta mediterránea (MED) para lograr el control glicémico en 225 prediabéticos⁵. En el estudio, los 225 participantes fueron aleatoriamente asignados a una intervención de

6 meses con dieta MED o PPT, evaluando su impacto sobre el control glicémico, metabolismo lipídico y estado nutricional. Aunque ambas dietas mejoraron el control glicémico, la intervención PPT logró una mayor disminución en hemoglobina glicosilada (HbA1c) y en las horas diarias de glicemia sobre 140 mg/dL ($GI_{>140}$), en comparación al grupo MED. Para HbA1c la disminución promedio a los seis meses fue $-0,08 (\pm) 0,19\%$ y $-0,16 (\pm) 0,24\%$ para MED y PPT, respectivamente (95% IC $-0,14$ a $-0,02$, $P = 0,007$). Para $GI_{>140}$ la disminución promedio a los seis meses fue $-0,3 (\pm) 0,8$ h/día y $-1,3 (\pm) 1,5$ h/día para MED y PPT, respectivamente (95% IC $-1,29$ a $-0,66$, $P < 0,001$). No se registraron diferencias significativas para otros marcadores de control glicémico como glicemia en ayunas, tolerancia a la glucosa oral, $HOMA_{IR}$ ni insulina. En cuanto a marcadores lipídicos, la intervención PPT logró una mayor respuesta en la reducción de triglicéridos (TG) y aumento del cHDL en relación con el grupo MED (TG: $-19 (\pm) 45$ y $-38 (\pm) 51$ mg/dL para MED y PPT, respectivamente. cHDL: $0,8 (\pm) 6,7$ y $3,6 (\pm) 8,5$ mg/dL, respectivamente). Otros marcadores como colesterol total, cLDL, índice de hígado graso y peso corporal también mejoraron con la intervención, pero sin diferencia significativa entre el grupo PPT y MED⁵. En forma interesante, los beneficios en el control glicémico de la intervención PPT se mantuvieron cuando se realizó un seguimiento a los participantes, a los 12 meses⁵.

Un aspecto significativo de la intervención PPT es que no impuso restricción calórica ni recomendó aumento de actividad física a los participantes, observándose solo una disminución promedio de 263 kcal/día respecto a la ingesta antes de la intervención⁵. Esta característica de la PPT podría ser beneficiosa para pacientes prediabéticos que presentan baja adherencia y/o mala tolerancia a regímenes hipocalóricos. En cuanto a composición de macronutrientes, el consumo promedio de carbohidratos aportó 20,4% de la energía consumida diariamente en la PPT, mientras que en la MED la cifra se elevó a 42,2%⁵. Esta marcada diferencia lleva a suponer que el mayor control glicémico de la PPT se logró a través de la restricción del consumo de carbohidratos y no a las características personalizadas del algoritmo PPT. Junto con reconocer esta limitación, los autores plantean que los datos muestran una baja correlación entre el consumo de carbohidratos y marcadores de control glicémico. Por ejemplo, para la HbA1c el coeficiente de Pearson fue $r = 0,274$. Además, los participantes con un consumo de similar de carbohidratos presentaban una variabilidad alta en los niveles de HbA1c (rango aproximado de 1,2%)⁵. Frente a esta limitación, futuros estudios deberían comparar la intervención PPT con otros regímenes que presenten mayor similitud en el consumo de macronutrientes.

Al margen de la contribución de la personalización versus la restricción de carbohidratos, la primera re-

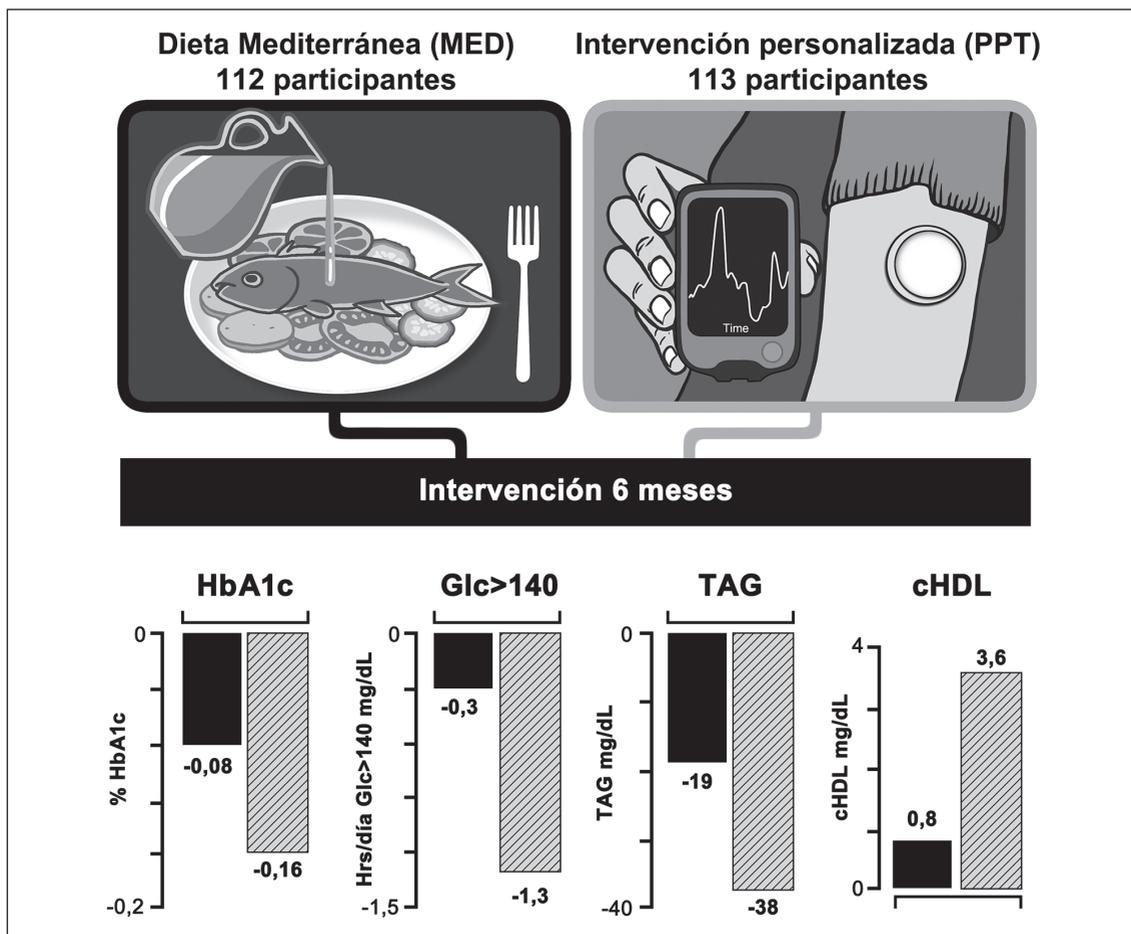


Figura 1. Infografía diseño experimental y resultados de Ben-Yacob et al. 2021. El esquema superior representa el diseño experimental del artículo publicado por Ben-Yacob et al. 2021. La figura de la izquierda representa una intervención con dieta mediterránea (MED) y la derecha representa una intervención personalizada basada en datos de un monitor continuo de glucosa insertado en el brazo de un individuo. Los respectivos resultados al finalizar una intervención de 6 meses se muestran en los gráficos inferiores (HbA1c: hemoglobina glicosilada, Glc > 140: horas diarias de glicemia sobre 140 mg/dL, TAG: triacilglicéridos, cHDL: colesterol de alta densidad). Barras negras: dieta mediterránea. Barras grises achuradas: intervención personalizada. Diseño y confección: Unidad de Apoyo Digital – Universidad Católica de la Santísima Concepción.

sulta novedosa ya que aprovecha tecnologías accesibles –como el monitoreo continuo de glucosa y la recolección de información en tiempo real mediante celulares– lo que permite obtener un gran volumen de datos para alimentar un algoritmo predictivo. Este enfoque podría ser replicado para estudiar la personalización de otros resultados de salud a través de parámetros fisiológicos para los que se cuente con un dispositivo de monitoreo continuo, como podrían ser los acelerómetros para medir actividad física o el Holter de presión. Sin embargo, aún existe una barrera económica para la aplicabilidad de la PPT, debido a los

costos de la secuenciación para la caracterización de la microbiota intestinal, disminuyendo la accesibilidad en un contexto clínico.

Marcelo Villagrán¹, Miquel Martorell², Fredy Díaz¹, Fanny Petermann-Rocha^{3,4}, Carlos Celis-Morales^{4,5}

¹Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.

²Departamento de Nutrición y Dietética, Facultad de Farmacia, y Centro de Vida Saludable, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

³*Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales,
Santiago, Chile.*

⁴*BHF Cardiovascular Research Centre, Institute of
Cardiovascular and Medical Sciences, University of
Glasgow, Glasgow, UK.*

⁵*Human Performance Lab, Education, Physical Activity
and Health Research Unit, University Católica del
Maule, Talca, Chile.*

Referencias

1. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Ministerio de Salud, Chile. 2017; Disponible: http://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMARIOS-RESULTADOS.pdf.
2. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich T, Mahajan A, Agarwala V, Gaulton K, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*. 2016; 536 (7614): 41-7.
3. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board;

Food Forum. Challenges and Opportunities for Precision and Personalized Nutrition: Proceedings of a Workshop-in Brief. Washington (DC): National Academies Press (US); 2021 Dec 8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575794/> doi: 10.17226/26407.

4. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*. 2015; 163 (5): 1079-94.
5. Ben-Yacov O, Godneva A, Rein M, Shilo S, Kolobkov D, Koren N. Personalized Postprandial Glucose Response-Targeting Diet Versus Mediterranean Diet for Glycemic Control in Prediabetes. *Diabetes Care*. 2021; 44 (9): 1980-91.

Correspondencia a:

Carlos Celis-Morales

BHF Cardiovascular Research Centre, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK.

³*Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales.
Santiago, Chile.*

⁴*BHF Cardiovascular Research Centre, Institute of
Cardiovascular and Medical Sciences, University of
Glasgow. Glasgow, UK.*

⁵*Human Performance Lab, Education, Physical Activity
and Health Research Unit, University Católica del
Maule. Talca, Chile.*

Referencias

1. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Ministerio de Salud, Chile. 2017; Disponible: http://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIME-ROS-RESULTADOS.pdf.
2. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich T, Mahajan A, Agarwala V, Gaulton K, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*. 2016; 536 (7614): 41-7.
3. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Food Forum. Challenges and Opportunities for Precision and Personalized Nutrition: Proceedings of a Workshop-in Brief. Washington (DC): National Academies Press (US); 2021 Dec 8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575794/> doi: 10.17226/26407.
4. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*. 2015; 163 (5): 1079-94.
5. Ben-Yacov O, Godneva A, Rein M, Shilo S, Kolobkov D, Koren N. Personalized Postprandial Glucose Response-Targeting Diet Versus Mediterranean Diet for Glycemic Control in Prediabetes. *Diabetes Care*. 2021; 44 (9): 1980-91.

Correspondencia a:

Carlos Celis-Morales

BHF Cardiovascular Research Centre, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK.

encontrando 22 plantas utilizadas por la medicina mapuche para tratar diversas enfermedades, a saber: canelo (*Drymis winteri*), romero (*Rosmarinus officinalis*), bollén (*Kageneckia oblonga*), fulel (*Solidago chilensis*), ruda (*Ruta graveolens*) y salvia (*Salvia officinalis*)⁵. Las plantas medicinales también son muy populares en los sectores urbanos chilenos: Se ha reportado que, de 100 pacientes (81 urbanos y 19 rurales) que asistían a una clínica psicológica en la comuna de Santiago, un 36% las utilizaba como terapia complementaria al tratamiento psicológico que recibían⁶.

Nuestras recientes investigaciones han encontrado que, de 361 individuos chilenos encuestados (281 mujeres y 80 varones), 94,7% declaró haber utilizado plantas medicinales para tratar algún malestar y/o enfermedad. Cuando se consultó si su venta debe ser regularizada en el comercio callejero, mercado y/o ferias libres, una alta proporción (55,1%) consideró que sí debe ser regularizada, 23,8% estuvo indeciso y 21,1% consideró que no debe ser regularizada (Figura 1). Estos resultados complementan lo reportado previamente por investigadores que encuestaron a 85 personas de Santiago, encontrando que 50% declaró no cultivar las plantas medicinales que usaba y 33% declaró sí cultivarlas. Además, 44% declaró comprar las plantas medicinales y 39% declaró no comprarlas².

La información expuesta permite concluir que existe una alta valoración de la población chilena hacia el uso de las plantas medicinales; pero, a la vez, existe un gran interés respecto a que se regule mejor su comercialización. Dados los efectos nocivos que el uso indiscriminado de algunas plantas medicinales puede

producir, es necesario que la regulación de su comercialización sea abordada seriamente por las políticas públicas en salud.

Agradecimientos: A los proyectos UBO/VVC-MEI-T3 y UBO/VRIP 1803 (IDU 12009), Vicerrectoría de Vinculación con el Medio e Investigación, UBO.

Valentina B. González-Garrido^{1,a},

Diego A. Jiménez-Baltierra^{1,a},

Renán Orellana^{2,b}, Manuel E. Cortés^{3,c}

¹Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Bernardo O'Higgins (UBO).

²Programa de Magister en Ciencias Químico Biológicas y Centro Integrativo de Biología y Química Aplicada, Facultad de Ciencias de la Salud, UBO.

³Escuela de Historia y Geografía, Facultad de Educación, UBO.

^aLicenciado en Química y Farmacia, Tesista de Título.

^bDoctor en Ciencias Biológicas, Mención Ciencias Fisiológicas.

^cBiólogo, Doctor en Ciencias de la Agricultura.

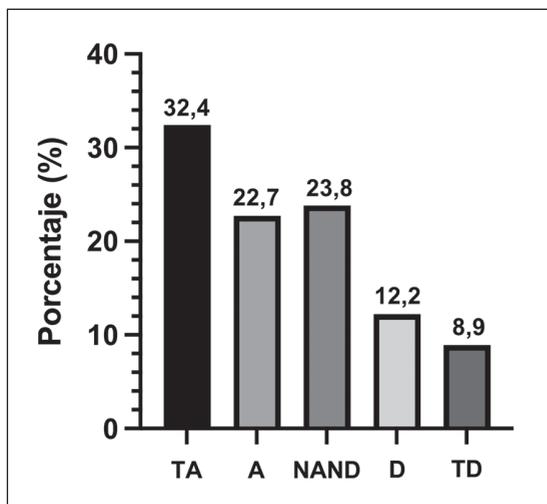


Figura 1. Porcentaje de respuestas ante la consulta ¿La venta de plantas medicinales debe ser regularizada en el comercio callejero, mercado y/o ferias libres? TA: totalmente de acuerdo; A: de acuerdo; NAND: ni de acuerdo ni en desacuerdo; D: en desacuerdo; TD: totalmente en desacuerdo. N = 361.

Referencias

1. Avello M, Cisternas I. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. *Rev Med Chile* 2010; 138(10): 3510-3.
2. Araya A, Luna J, Ramirez L, Leiva A, Valdivia F, Vega S, et al. Importancia del conocimiento por la población de las propiedades antioxidantes en plantas nativas de Chile. *Contrib Científ Tecnol.* 2020; 41(1): 29-33.
3. Jiménez JF, Alioto S. Un viaje de ida y vuelta: circulación de saberes botánicos medicinales entre mapuche y españoles en el Reino de Chile, SS. XVII-XVIII. *Rev Chil Salud Pública.* 2015; 19(1): 9-20.
4. Muñoz EJ, Villaseñor Castro R. Uso de las plantas nativas por una comunidad de cabreros de Las Vegas de la quebrada de Tulahuén, Región de Coquimbo, Chile. *Idesia (Arica)* 2018; 36(2): 243-58.
5. Obando-Camino M, Silva M, Zemelman R. Evidencia científica de las propiedades medicinales de plantas para su uso en la medicina intercultural de Chile. *BLACPMA.* 2020; 19(2): 207-20.
6. Ramírez-Tagle R, Ávalos V, Silva E, Martínez F, Valladares M. Medicinal plants consumption by patients under psychological treatment in a municipality in Chile. *JPPRes.* 2018; 6(2): 126-35.

Correspondencia a:

Dr. Manuel E. Cortés

Decano, Profesor Titular, Facultad de Educación, UBO, C.P. 8370993, Santiago, Chile.

cortesmanuel@docente.ubo.cl