

# Revista MÉDICA de Chile



AÑO (VOL) 151

Nº 1

ENERO 2023

## ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

- Estudio de prevalencia de retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo II de la comuna de Puerto Montt y sus factores asociados.
- Un HScore elevado se asocia a mal pronóstico en pacientes con COVID-19.
- Ausencia de seroconversión en trabajadores de la salud expuestos a SARS-CoV-2 durante la primera fase de la pandemia.
- Cirugía de revascularización miocárdica: comparación de supervivencia a 10 años de la cirugía coronaria con y sin circulación extracorpórea mediante *Propensity Score Matching*.
- Análisis de la política de promoción de salud chilena "Elige Vivir Sano".
- Caracterización de enfermedades glomerulares: análisis de 22 años de biopsias renales.
- Implementación de una jornada virtual de telesalud y capacitación masiva para personas mayores chilenas y estudiantes de la salud. Impacto en la cobertura.
- Prevención y control de un brote de COVID-19 en una unidad de hemodiálisis.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

- El ayuno intermitente y sus efectos en la salud metabólica en humanos.

## COMUNICACIÓN BREVE

- Consumo de tabaco en pacientes hospitalizados en Clínica Alemana de Santiago de Chile.

## ARTÍCULO ESPECIAL

- El largo y sinuoso camino de la farmacia clínica en Chile.

## EDUCACIÓN MÉDICA

- Implementación de docencia de postgrado y pregrado presencial y remota con pacientes simulados en psiquiatría.

## CASOS CLÍNICOS

- Shock séptico de foco respiratorio por *Pasteurella multocida* en un paciente inmunocompetente. Caso Clínico.
- Mucormicosis invasora en pacientes con COVID-19: reporte de 2 casos.



**Sociedad Médica de Santiago**

Sociedad Chilena de Medicina Interna - 153 años al Servicio de la Medicina

# Conmemoración 150 Años **Revista Médica de Chile**

La ceremonia, realizada el pasado 16 de noviembre, comenzó con una bienvenida a cargo de la Presidenta de la Sociedad Médica de Santiago, **Dra. Andrea Fiabane Salas**, parte de su exposición consideró un espacio para la visualización de pequeño video conmemorativo de los 150 años de la Revista Médica de Chile.

La fundación de la Revista Médica de Chile como órgano de prensa de la Sociedad médica fue una decisión afortunada que habría de acarrear innumerables beneficios, pues en la revista ha quedado registrado el acontecer de la sociedad médica de una manera ininterrumpida hasta el presente.



Presidenta de la Sociedad Médica de Santiago  
Dra. Andrea Fiabane Salas



Reconocimiento al Editor Emérito  
Dr. Humberto Reyes



Reconocimiento al Editor Jefe RMCH  
Dr. Fernando Florenzano



Reconocimiento:  
Dra. Mariella Raijmakers



Dr. Humberto Reyes, Srta. María Cristina Schneider junto a su padre el **Dr. Germán Octavio Schneider**, Bisnieto del primer editor fundador de la Revista Médica de Chile **Dr. Germán Schneider**.

# Revista MÉDICA de Chile

**150 AÑOS**  
**EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA**

AÑO (VOL) 151 - N° 1 - ENERO 2023

---

**Publicación oficial de la Sociedad Médica de Santiago, de sus Sociedades Filiales,  
de sus Capítulos y Sociedades Afiliadas en Regiones**

---

©2023, Sociedad Médica de Santiago. No part of this publication may be reproduced, displayed, or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying or by any information storage or retrieval system, without the prior written permission from the Editors.

Una versión electrónica de la Revista Médica de Chile se publica en el sitio web [www.scielo.cl](http://www.scielo.cl) del Programa SciELO Chile, de la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT).

An electronic version of Revista Médica de Chile is published in the web site [www.scielo.cl](http://www.scielo.cl) by the Programa SciELO Chile of CONICYT, Chile.

---



# Sociedad Médica de Santiago

Sociedad Chilena de Medicina Interna

153 años al Servicio de la Medicina

## Directorio de la Sociedad Médica de Santiago

|                 |                               |
|-----------------|-------------------------------|
| Presidenta      | Dra. Andrea Fiabane Salas     |
| Past Presidente | Dr. Marcelo Llancaqueo Valeri |
| Vicepresidenta  | Dra. Annelise Goecke Sario    |
| Secretario      | Dr. Ricardo Larrea Gómez      |
| Tesorera        | Dra. Alejandra Cerda Jana     |

## Directores

|                             |                               |
|-----------------------------|-------------------------------|
| Darwin Acuña Céspedes       | Claudio Liberman Guendelman   |
| Eduardo Abbott Cáceres      | Salvador Madrid Oros          |
| José Miguel Bernucci Piedra | Laura Mendoza Inzunza         |
| María Alejandra Cerda Jana  | Pablo Ramírez Villanueva      |
| Rodrigo Orozco Bass         | Víctor Rossel Mariángel       |
| Claudia Defilippi Guerra    | Solange Valenzuela Valenzuela |
| Marcela Godoy Godoy         | Felipe Bustos Alvarado        |
| Ricardo Larrea Gómez        | Karol Villalobos Gallardo     |

## Sociedades Filiales

Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología  
Sociedad Chilena de Biología y Medicina Nuclear  
Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular  
Sociedad Chilena de Dermatología y Venereología  
Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes  
Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias  
Sociedad Chilena de Gastroenterología  
Sociedad de Geriátría y Gerontología de Chile  
Sociedad Chilena de Hematología  
Sociedad Chilena de Hipertensión Arterial  
Sociedad Chilena de Infectología  
Sociedad Chilena de Inmunología  
Sociedad Chilena de Medicina Intensiva  
Sociedad Chilena de Nefrología  
Asociación Chilena de Nutrición Clínica  
Sociedad Chilena de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía  
Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral  
Sociedad Chilena de Parasitología  
Sociedad Chilena de Reumatología  
Sociedad Chilena de Trasplante





## Revista Médica de Chile (Rev Med Chile)

Fundada en 1872 por los Drs. Germán Schneider, Rodulfo A. Philippi, Alfonso Thévenot, Adolfo Murillo, Pablo Zorrilla y Adolfo Valderrama.

### Editor

Fernando Florenzano U.

### Editor Emérito

Humberto Reyes B.

### Editores Asociados

Max Andresen H.

Ricardo Castro L.

Joaquín Palma H.

### Editor de Resúmenes en inglés

Daniel Bunout B.

### Secretaria

Ximena Quinteros F.

### International Advisory Committee

Dame Marcela Contreras, MD, London, UK

Felipe C Cabello, MD, Valhalla, NY, USA

Dr. Juan Dapuelto P, Montevideo, Uruguay

Luis R Espinoza, MD, New Orleans, LA, USA

Dr. Arturo Evangelista M, Barcelona, España

Dr. Diego Gracia G, Madrid, España

Dr. Julián Panés, Barcelona, España

Jorge Rakela, MD, Scottsdale, AZ, USA

Dr. Moisés Selman L, México DF, México

### Comité Editorial Asesor

Cecilia Albala B.

Miriam Alvo A.

Fernando Araya D.

Marco Arrese J.

Eugenio Arteaga U.

Carmen Paz Astete A.

Carmen Gloria Aylwin H.

Francisco Barriga C.

Paula Bedregal G.

Leandro Biagini A.

Gisella Borzone T.

Javier Brahm B.

Lucía Bronfman F.

María Elena Cabrera C.

Fernando Cassorla G.

Silvia Castillo T.

José Castro O.

Iván Caviedes S.

Fanny Cortés M.

Miguel Cuchacovich T.

Hernán Chamorro B.

Sara Chernilo S.

Orlando Díaz P.

Karin D'Ottone M.

Alberto Dougnac L.

Carlos Fardella B.

Alejandra Fernández V.

Marcela Ferrés G.

Gustavo Figueroa C.

Carlos Fuentealba P.

Homero Gac E.

Jaime Godoy F.

Fernando González F.

Sergio González B.

Mauricio Guivernau B.

Christel Hanne A.

Sandra Hirsch B.

Enrique Jadresic M.

Liliana Jadue H.

Jorge Jalil M.

Jaime Labarca L.

Luz María Letelier S.

Alberto Maiz G.

Pedro Paulo Marín L.

Loreto Massardo V.

Diego Mezzano A.

Sergio Mezzano A.

Rodrigo Moreno B.

Manuel Moreno G.

Fernando Munizaga C.

Patricia Muñoz C. del V.

Sergio Muñoz N.

Alfonso Olmos C.

Miguel O'Ryan G.

Karin Papapietro V.

Jaime Pereira G.

Juan Carlos Prieto D.

Enrique Reynolds H.

Arnoldo Riquelme P.

Iván Roa E.

Juan Carlos Roa St.

José Adolfo Rodríguez P.

Roque Sáenz F.

Isabel Segovia D.

Eduardo Talesnik G.

Paola Toche P.

Olivia Trucco A.

Mario Uribe M.

Gonzalo Valdivia C.

Raúl Valenzuela M.

José Luis Vukasovic R.

Nelson Wohlk G.

Marcelo Wolff R.

Ricardo Zalaquett S.

Rodrigo Zapata L.

## Revista Médica de Chile (Rev Med Chile)

Publicada mensualmente, desde 1872, por la Sociedad Médica de Santiago.

*Published monthly, since 1872, by Sociedad Médica de Santiago (Chilean Society of Internal Medicine)*

La Revista Médica de Chile somete los manuscritos recibidos a revisión por pares. Está incluida en las principales bases de datos del área biomédica y otras:

*Revista Médica de Chile is a peer reviewed journal, indexed in major biomedical and other databases:*

**Index Medicus/ MEDLINE/ National Library of Medicine; Current Contents/ Clinical Medicine; Science Citation Index; SCImago Journal & Country Rank (Scopus); LILACS/ Literatura Latino-Americana y del Caribe en Ciencias de la Salud; Chemical Abstracts; Current Citations (Computer File); Index Veterinarius; Nutrition Abstracts and Reviews, Series A: Human & Experimental; SciSearch (Online Database); Social Sciences Citation Index (Select Cov)**

La REVISTA MÉDICA DE CHILE publica trabajos originales sobre temas de interés médico y de ciencias biomédicas, dando preferencia a los relacionados con la Medicina Interna y sus especialidades derivadas. Los trabajos deben enviarse a la REVISTA MÉDICA DE CHILE, a través del sitio Web <http://www.revistamedicadechile.cl/ojs/index.php/rmedica/login> y deben ceñirse a las normas que aparecen como Instrucciones a los Autores, publicadas permanentemente, en [www.scielo.cl](http://www.scielo.cl) (para todo público) y en [www.smschile.cl](http://www.smschile.cl) (para Socios de la Sociedad Médica de Santiago). La Revista se reserva el derecho de hacer modificaciones de forma al texto original de los manuscritos. Los trabajos que cumplan con los requisitos formales y estén dentro del ámbito de interés de la Revista, serán sometidos a revisión por expertos externos. El Comité Editorial Asesor está constituido por revisores a quienes se consulta, además, para decisiones editoriales mayores.

Valor de Suscripciones (desde enero año 2022 el formato es solamente digital)

Sin costo para los Socios de la Sociedad Médica de Santiago. El valor de la suscripción anual es de \$ 309.000 para médicos No Socios de la Sociedad Médica de Santiago y \$ 30.900 cada número. El valor para Instituciones es de \$ 330.000. A los estudiantes de medicina se les concede una tarifa especial de \$ 132.000 por la suscripción anual y de \$ 13.200 cada número. Valores incluyen IVA. Los pagos se certifican con Boleta a personas o Factura a instituciones. Toda suscripción deberá hacerse mediante pago adelantado a la Dirección de la Revista. Para los suscriptores extranjeros el valor es de US\$ 316 vía aérea en Sudamérica y de US\$ 343 vía aérea a Europa.

Cambio de dirección: Todo cambio de dirección deberá comunicarse oportunamente. La Revista no se responsabiliza por la pérdida de ejemplares debido al no cumplimiento de esta disposición. Así mismo, los nuevos suscriptores recibirán el formato digital y no el impreso de la RMCH.

### **Dirección postal (mailing address):**

Bernarda Morín 488, Providencia; Casilla 168, Correo 55, Santiago, Chile.

Teléfono: 56 [2] 2753 5520.

E-mail: [revmedchile@smschile.cl](mailto:revmedchile@smschile.cl) Versión electrónica en: <http://www.scielo.cl> y [www.smschile.cl](http://www.smschile.cl)

ISSN 0717-6163

**Producción:** Editorial IKU Ltda. Tel (2) 2212 63 84. E-mail: [mcristina@editorialiku.cl](mailto:mcristina@editorialiku.cl)

Los autores y avisadores son responsables por el contenido científico y los puntos de vista expresados, los cuales no necesariamente coinciden con los de los Editores o de la Sociedad Médica de Santiago.

*Contributors and advertisers are responsible for the scientific content and the views expressed, which are not necessarily those of the Editors or the Sociedad Médica de Santiago.*

**Artículos de Investigación / Research Articles**

|   |    |
|---|----|
| <b>Estudio de prevalencia de retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo II de la comuna de Puerto Montt y sus factores asociados.</b><br>Frequency of diabetic retinopathy and associated factors in Puerto Montt, Chile.<br><i>Carol Quintana, Juan Pablo Márquez, María Kappes, María Teresa Silva, Jessica Navarro</i> .....   | 7  |
| <b>Un HScore elevado se asocia a mal pronóstico en pacientes con COVID-19.</b><br>An elevated HScore is associated with poor clinical outcomes in COVID-19.<br><i>Rafael Benavente, Camila Peña, Allyson Cid, Nicolás Cabello, Pablo Bustamante, Marco Álvarez, Elizabeth Henríquez, Andrés Soto, Erika Rubilar</i> .....   | 15 |
| <b>Ausencia de seroconversión en trabajadores de la salud expuestos a SARS-CoV-2 durante la primera fase de la pandemia.</b><br>No seroconversion among healthcare workers exposed to SARS-CoV-2 during the early phase of the pandemic.<br><i>Alberto Fica, Felipe Olivares, Maritza Navarrete, Gumaro Martínez Pizzi, Michelle Martínez Ulloa, Karina Castillo Fuentes, Teresa Cornejo Morales, Nicolás Miranda Torres, Juan Carlos Velásquez Mejías, Diego Luco Palomino, Dafinae Valenzuela Schneider, Nadia Vásquez Barría</i> .....                       | 23 |
| <b>Cirugía de revascularización miocárdica: comparación de supervivencia a 10 años de la cirugía coronaria con y sin circulación extracorpórea mediante Propensity Score Matching.</b><br>Ten-year survival after off-pump coronary artery bypass grafting compared with traditional bypass grafting.<br><i>Roberto González L., Diego Saldivia Z., Rodrigo Reyes M., Felipe Alarcón O., Enrique Seguel S., Aleck Stockins L., Sebastián Barra M., Andrés Schaub C., Alejandra Riquelme U., Patricio Madrid C., Alejandro Pérez G., Emilio Alarcón C.</i> ..... | 32 |
| <b>Análisis de la política de promoción de salud chilena “Elige Vivir Sano”.</b><br>Analysis of the Chilean health promotion policy “Choose a Healthy Lifestyle”.<br><i>Giovanna Valentino, Fernando Vio, Lorena Rodríguez-Osiac</i> .....  | 42 |
| <b>Caracterización de enfermedades glomerulares: análisis de 22 años de biopsias renales.</b><br>Frequency of glomerular diseases in an analysis of 550 kidney biopsies.<br><i>Ricardo Valjalo, María T. Mallea</i> .....   | 52 |
| <b>Implementación de una jornada virtual de telesalud y capacitación masiva para personas mayores chilenas y estudiantes de la salud. Impacto en la cobertura.</b><br>Implementation of a virtual telehealth course for Chilean older adults and health students.<br><i>Myriam Gutiérrez, Jorge Mauro, Javiera Asecio, Fabrizio Acevedo, Javiera Herrada, Constanza Torres, Carolina Delgado, Gerardo Fasce</i> .....   | 61 |
| <b>Prevención y control de un brote de COVID-19 en una unidad de hemodiálisis.</b><br>Prevention and control of COVID-19 outbreak in a hemodialysis center.<br><i>Camilo Alberto González González, Kelly Rocío Chacón Acevedo, Ana María Arana, Katherine Cortés, Hernando Giovannetti, Erica Yama, Deisy Borraez, Nancy Yomayusa González</i> .....   | 72 |
| <b>Artículo de Revisión / Review Article</b>  |    |
| <b>El ayuno intermitente y sus efectos en la salud metabólica en humanos.</b><br>Intermittent fasting and human metabolic health.<br><i>Vanessa Carvajal, Andrea Marín, Daniela Gihardo, Fernando Maluenda, Fernando Carrasco, Rodrigo Chamorro</i> .....   | 81 |

**Comunicación Breve / Brief Communication**

**Consumo de tabaco en pacientes hospitalizados en Clínica Alemana de Santiago de Chile.**  
 Frequency of smoking among hospitalized patients.  
*Xaviera Molina, Mauricio Fernández, Óscar Urrejola, Karen Czichke y Marcela Gómez* ..... 101

**Artículo Especial / Special Article**

**El largo y sinuoso camino de la farmacia clínica en Chile.**  
 The long and winding road of the Clinical Pharmacy in Chile.  
*Roberto Amador, Inés Ruiz, Guillermo González-Martin* ..... 105

**Educación Médica / Medical Education**

**Implementación de docencia de postgrado y pregrado presencial y remota con pacientes simulados en psiquiatría.**  
 Implementation of postgraduate and undergraduate teaching with simulated patients in Psychiatry.  
*Lilian Salvo G., Rodrigo Arrau G.* ..... 113

**Casos Clínicos / Cases Reports**

**Shock séptico de foco respiratorio por *Pasteurella multocida* en un paciente inmunocompetente. Caso Clínico.**  
 Septic shock originating from a pulmonary focus caused by *Pasteurella multocida*. Report of one case.  
*Tomás de la Barra, Leonardo Soto, Milena Chiappe, Marcelo Valdés, Pedro Fren, Daniel Ramos, Cristian Padilla, Pablo Arellano, Tomás Regueira* ..... 120

**Mucormicosis invasora en pacientes con COVID-19: reporte de 2 casos.**  
 Invasive mucormycosis during COVID-19 infection. Report of two cases.  
*Dana Camhi, María Ignacia López, Alan Wiener, Karin Henriksen, Ignacio Pérez, Fernando Verdugo, Reinaldo Rosas, Pamela Farías* ..... 125

**Cartas al Editor / Letter to the Editor**

**En búsqueda de un Chile menos centralizado y segregado: el rol sobre la salud.**  
 In search of a less centralized and segregated Chile: The role on health.  
*Jacqueline Araneda-Flores, Fanny Petermann-Rocha* ..... 129

**RAI Modificado, una herramienta validada en Chile para tamizaje de fragilidad preoperatoria.**  
 Modified RAI, a tool validated in Chile for preoperative frailty screening.  
*Javiera Vargas, Maricarmen Andrade, Macarena Honorato, Mariana Rojas, María de los Ángeles Gálvez* ..... 131

# Estudio de prevalencia de retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2 de la comuna de Puerto Montt y sus factores asociados

CAROL QUINTANA<sup>1,a</sup>, JUAN PABLO MÁRQUEZ<sup>2</sup>, MARÍA KAPPES<sup>1,b</sup>,  
MARÍA TERESA SILVA<sup>3,c</sup>, JESSICA NAVARRO<sup>1</sup>

## Frequency of diabetic retinopathy and associated factors in Puerto Montt, Chile

**Background:** Diabetic retinopathy (DR) is an important cause of decreased visual acuity, whose prevalence has increased between 1990 and 2020. In Chile the prevalence of diabetic retinopathy was estimated at 24.8%. **Aim:** To assess the prevalence of DR in a southern Chilean city. **Material and Methods:** From a database of diabetic patients attending primary health care centers at Puerto Montt, Chile, 196 patients with DR and 392 patients without DR, matched by age and presence of chronic complications, were chosen for this case-control study. **Results:** The prevalence of DR in the database of diabetic patients was 33.3%. glycosylated hemoglobin, the frequency insulin use, systolic blood pressure, HDL cholesterol, microalbuminuria, and proteinuria were significantly worse in cases. A multivariate analysis showed that retinopathy is much more likely to occur when the variables insulin use, neuropathy, and microalbuminuria concur. **Conclusions:** DR was associated with worse metabolic parameters and the presence of neuropathy in this case control study.

(Rev Med Chile 2023; 151: 7-14)

**Key words:** Case-Control Studies; Diabetic Retinopathy; Prevalence.

Desde 1980 a nivel mundial la diabetes mellitus (DM) aumentó 110% en hombres y 58% en mujeres, alcanzando prevalencias de 9% y 7,9% respectivamente en 2014<sup>1</sup>. Así, se proyectan 600 millones de diabéticos para 2040. Esto, sumado al aumento en la expectativa de vida, proyecta un mayor aumento de prevalencia de retinopatía diabética<sup>2</sup>.

La retinopatía diabética (RD) se define por la Organización Mundial de la Salud como la quinta causa de deterioro visual (agudeza visual menor de 20/40) luego de los vicios refractivos, cataratas, degeneración macular relacionada a edad y glaucoma<sup>3</sup>. Sin embargo, de las cinco principales causas de deterioro visual en el mundo, la RD es

la única que mostró incremento global entre 1990 y 2020<sup>2</sup>. Además, es la principal causa de ceguera en personas en edad laboral en países desarrollados<sup>4</sup>. No obstante, países que han implementado estrategias de prevención y tratamiento efectivas han logrado desplazar la RD a segunda causa de ceguera después de las patologías oculares hereditarias<sup>4</sup>.

Yau et al.<sup>5</sup> evaluaron la prevalencia global de RD entre 1980 y 2008. Calcularon una prevalencia de 34,6% para cualquier estadio de RD, 6,96% para RD proliferativa, 6,81% para edema macular diabético y 10,2% para RD con amenaza visual (RD proliferativo y/o edema macular diabético). Al analizar por tipo de diabetes, se calculó

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias para el cuidado de la Salud, Universidad San Sebastián. Puerto Montt, Chile.

<sup>2</sup>Hospital Base de Puerto Montt. Puerto Montt, Chile.

<sup>3</sup>Facultad Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián. Puerto Montt, Chile.

<sup>a</sup>Nutricionista, Magister en Docencia Universitaria.

<sup>b</sup>Enfermera Matrona, PhD@ Magister en Ciencias Médicas.

<sup>c</sup>Estadístico.

<sup>d</sup>Nutricionista. Magister en Docencia Universitaria.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 23 de noviembre de 2021, aceptado el 17 de octubre de 2022.

Correspondencia a:  
María Kappes  
maria.kappes@uss.cl

una prevalencia de RD de 77,3% en pacientes con DM tipo 1 y 25,2% en DM tipo 2, a nivel mundial. La última prevalencia global calculada de RD en el mundo es de 9,3% en adultos de 20 a 79 años, con proyección de 10,9% para el año 2045<sup>6</sup>. No obstante, existe una gran variabilidad en prevalencia de RD entre países (17,6% en India vs 33,2% en EEUU). En China, recientemente se ha reportado una prevalencia del 40% de RD, en una de las provincias más grandes de ese país<sup>7</sup>. También existen diferencias entre etnias. Por ejemplo, 32,4% de diabéticos caucásicos vs 48% de los hispanos tienen RD, y, diferencias en una misma etnia (35% en caucásicos de USA vs 15,3% de caucásicos australianos)<sup>5</sup>.

El estudio reciente de Thomas et al.<sup>8</sup> evaluó prevalencia de RD en base a imágenes. Se calculó una prevalencia de 27% para cualquier estadio, 25,2% para RD no proliferativa, 1,4% para RD proliferativa y 4,5% para edema macular diabético. La más baja prevalencia se encontró en Europa (20,6%) sudeste asiático (12,5%) y la mayor prevalencia se encontró en África (33,8%) y pacífico Oeste (36,2%).

Los principales factores de riesgo para incidencia y progresión de RD son la duración de la DM, mal control glicémico y mal control de hipertensión arterial. En el mismo estudio de Yau et al.<sup>5</sup> se observa que la prevalencia de RD es mayor a mayor valor de hemoglobina glicosilada, hipertensión arterial y colesterol. No existen diferencias significativas de prevalencia entre hombres y mujeres. Pacientes con hemoglobina glicosilada (HbA1c) menor de 7% la prevalencia de RD es de 18%, mientras que pacientes con HbA1c > 9% la prevalencia es de 51,2%. Pacientes con presiones arteriales menores de 140/90 tienen 30,8% de prevalencia de RD mientras que aquellos con presiones mayores de 140/90 la prevalencia es de 39,6%. Existe diferencia en relación con la prevalencia de RD en pacientes diabéticos tipo 1 y 2. En la DM tipo 1 la prevalencia de RD de 77,3% en comparación con la DM tipo 2 que es de 25,16%.

También, se ha establecido que niveles altos de colesterol se asocian a mayor prevalencia de RD, sin embargo, las estatinas no parecen afectar la prevalencia ni progresión de RD. El estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) demostró que el fenofibrato reduce la progresión de RD en hasta 40%<sup>9</sup>. Aún no es claro el mecanismo de acción del fenofibrato,

dado que reduce los niveles principalmente de triglicéridos, no del colesterol<sup>9</sup>. Otros estudios epidemiológicos han demostrado los efectos de la hiperglicemia, hipertensión y dislipidemia en la incidencia y progresión de la RD<sup>10,11</sup>. Se demostró también que el control metabólico intensivo con insulina en DM tipo 1 reduce la incidencia de RD en 76% y progresión de la misma en 54%.

En Chile, la prevalencia de DM según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) aplicada en el año 2009-2010 es de 9,4%<sup>12</sup>, sin embargo, la última ENS año 2016-2017 arroja una prevalencia de 12,3%<sup>13</sup>. También en Chile, otro estudio transversal y descriptivo evaluó a 468 individuos con DM del Centro de Salud Familiar (CESFAM) Cordillera Andina, los cuales fueron sometido a examen anual de fondo de ojo. Se consideraron parámetros como sexo, edad, años de diagnóstico de DM tipo 2 y presencia de RD. La prevalencia de RD fue de 24,78%. Se concentró la RD en el grupo etario entre 50 a 70 años, 51,7% de pacientes con RD tenía 10 o más años de diagnóstico de DM tipo 2 y por último el subtipo más frecuente fue la RD no proliferativa leve con 37,1%<sup>14</sup>.

Según el registro estadístico mensual de la comuna de Puerto Montt a diciembre de 2020 la población diabética en control es de 20.386 pacientes. De ellos, 12.517 son mujeres y 7.869 son hombres. El 20,9% presenta además una HbA1c mayor a 9%<sup>15</sup>.

Como hemos visto, los patrones epidemiológicos de DM y de RD están cambiando rápidamente por lo que es importante mantener actualizado los datos de prevalencia de RD en poblaciones de interés.

El propósito de esta investigación es determinar la prevalencia de RD en pacientes con DM 2 en la comuna de Puerto Montt, debido a escasos estudios respecto del tema en la región y a nivel país, y caracterizar socio-demográficamente a los sujetos en estudio, relacionando además la prevalencia de RD con factores asociados a esta patología como es la HbA1c, hipertensión arterial, valores de colesterol, edad y uso de insulina.

## Material y Método

Se realizó un estudio cuantitativo, analítico, retrospectivo. Para ello, se diseñó un estudio de casos y controles cuya población estudio fueron los



pacientes con DM que acudieron a los CESFAM de la comuna de Puerto Montt para realización de fondo de ojo como método de screening para detectar y graduar RD, durante el año 2018. La base de datos se obtuvo del registro Resumen estadístico Mensual (REM), en base a una planilla de datos anónima. Esta base de datos contiene un total de 20386 pacientes diabéticos en control de los cuales son 7.869 hombres y 12.517 mujeres. De estos pacientes 6834 están catalogados con algún grado de RD, con una prevalencia de 33,5%. Los pacientes con RD fueron considerados como casos y controles pacientes con DM sin RD. Como factores de pareamiento se utilizaron rangos de edad, y presencia de complicaciones crónicas. Se consideró para la graduación de RD el “*clinical diabetic retinopathy disease severity scale*”<sup>16</sup> que considera: sin retinopatía, RD no proliferativa leve, moderada, severa y RD proliferativa.

Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó la fórmula para diferencia de las proporciones poblacionales con tamaños desiguales casos y control, (1:2).

$$n = \left( \frac{Z_{1-\alpha}^2 (kP_c(1 - P_c) + P_n(1 - P_n))}{kd^2} \right) (k + 1)$$

Para nuestro estudio se tomó como premisa que la proporción de pacientes que presenta la patología en el grupo control es la misma que en el grupo casos (varianza máxima), nivel de significancia de 5% para una hipótesis a una cola. Asimismo, la asignación de casos fue de 1:2 y una diferencia estimada entre grupo control y casos de 12,1%.

### Análisis Estadístico

El análisis de los datos se realizó con el software IBM® SPSS® Statistic 20.0 SPSS, y Microsoft Office Professional Plus 2013. Se aplicó estadística descriptiva (número de casos, porcentajes, promedios, desviación estándar). Se obtuvo la razón de momios e intervalo de confianza del 95% para cuantificar la probabilidad de la presencia de RD según las variables evaluadas. Para comparar las variables biológicas en los casos y control se utilizó la prueba de Mann Whitney dada la no normalidad de algunas variables. La significancia estadística se evaluó con  $p < 0,05$ .

Luego, se realizó un análisis estadístico multivariado para diferentes variables que se pueden presentar en la Tabla 1, aplicando el método de entrada hacia atrás con razón de verosimilitud. El modelo final se obtuvo en el paso 10 con un ajuste de 36,2% y la eliminación de 9 variables para finalmente dejar aquellas que presentan una significancia menor a 10%.

Este estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética científico del Servicio de Salud Reloncavi.

### Resultados

Con la utilización de la fórmula antes propuesta, se calculó una muestra de 588 individuos, donde resultaron 196 casos y 392 controles.

La composición de la población de estudio en el número de hombres y mujeres por grupo etario dentro de los casos y control no presentó diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1).

La prevalencia de RD en esta muestra fue de 33,3%. El grupo etario que presenta mayor prevalencia son los adultos entre 70-80 años con 38,2%.

En cuanto a los factores de riesgo, los que muestran una mayor asociación a RD son la neuropatía *Odds Ratio* 7,4 (2,7 - 20,3) y el tratamiento con insulina *Odds Ratio* 9,7 (6,5 - 14,5) (Tabla 1).

En cuanto a los valores de exámenes y otras mediciones de los casos y controles, estos se pueden analizar en la Tabla 2. Existe diferencia significativa entre casos y controles en valores de colesterol HDL, creatinina, glicemia, hematocrito, HbA1c, hemoglucostest, microalbuminuria, nitrógeno ureico, proteinuria, presión arterial sistólica, T4, urea, y velocidad de filtración glomerular (Tabla 2).

El análisis bivariado se observa en la Tabla 3. Las variables tratamiento con insulina, neuropatía, microalbuminuria muestran que es más probable que se produzca RD cuándo estas variables actúan en conjunto ( $p < 0,05$ ). El modelo de regresión logística obtenido al analizar el comportamiento conjunto de las variables indica que la mayor probabilidad de presentar retinopatía se produce cuando no están presentes accidente vascular encefálico ni enfermedad renal crónica, pero si todas las otras enfermedades, lo anterior con una probabilidad de 98,3%.

**Tabla1. Composición población estudio y factores de riesgo asociados a retinopatía diabética**

| Variable  | Categoría          | Casos<br>n (%) | Control<br>n (%) | Odds Ratio<br>(I.C. 95%) | p            |
|---|--------------------|----------------|------------------|--------------------------|--------------|
| Rango etario                                    | 40 -50             | 11 (5,6)       | 30 (7,7)         |                          | 0,168 ns     |
|   | 50 - 60            | 41 (20,9)      | 83 (21,2)        |                          | 0,471 ns     |
|   | 60-70              | 65 (33,2)      | 132 (33,7)       |                          | 0,451 ns     |
|   | 70-80              | 63 (32,1)      | 102 (26,0)       |                          | 0,063 ns     |
|   | > 80               | 16 (8,2)       | 45 (11,5)        |                          | 0,095 ns     |
| Estado nutricional                              | Obesidad grado I   | 73 (84,9)      | 143 (86,1)       | 0,9 (0,4 - 1,9)          | 0,786 ns     |
|   | Obesidad grado II  | 37 (74,0)      | 61 (72,6)        | 1,1 (0,5 - 2,4)          | 0,862 ns     |
|   | Obesidad grado III | 10 (43,5)      | 40 (63,5)        | 0,4 (0,2 - 1,2)          | 0,096 ns     |
|   | Sobrepeso          | 63 (82,9)      | 125 (84,5)       | 0,9 (0,4 - 1,9)          | 0,763 ns     |
| HTA   |                    | 6 (18,2)       | 6 (10,9)         | 1,8 (0,5 - 6,2)          | 0,336 ns     |
| Nefropatía                                      |                    | 54 (28,6)      | 104 (26,9)       | 1,1 (0,7 - 1,6)          | 0,681 ns     |
| IAM   |                    | 16 (8,2)       | 15 (3,8)         | 2,2 (1,1 - 4,6)          | 0,027 s      |
| AVE   |                    | 8 (4,1)        | 15 (3,8)         | 1,1 (0,4 - 2,6)          | 0,885 ns     |
| Neuropatía                                      |                    | 17 (10,0)      | 5 (1,5)          | 7,4 (2,7 - 20,3)         | 0,0000092 s  |
| Enfermedad renal crónica                        |                    | 36 (18,5)      | 28 (7,2)         | 2,9 (1,7 - 5,0)          | 0,0000377 s  |
| Aterosclerosis                                  |                    | 30 (15,6)      | 26 (6,8)         | 2,6 (1,5 - 4,5)          | 0,001 s      |
| Antecedentes enfermedad cardiovascular          |                    | 37 (19,1)      | 37 (9,6)         | 2,2 (1,4 - 3,6)          | 0,001 s      |
| Concentraciones elevadas de proteína C-reactiva |                    | 55 (34,2)      | 94 (39,7)        | 0,8 (0,5 - 1,2)          | 0,266 ns     |
| Microalbuminuria                                |                    | 26 (16,4)      | 16 (6,8)         | 2,7 (1,4 - 5,2)          | 0,002 s      |
| Sedentarismo                                    |                    | 172 (88,2)     | 325 (84,0)       | 1,4 (0,9 - 2,4)          | 0,173 ns     |
| Realiza actividad física                        |                    | 13 (6,7)       | 38 (9,8)         | 0,7 (0,3 - 1,3)          | 0,217 ns     |
| Tratamiento (uso de insulina)                   |                    | 123 (62,8)     | 58 (14,8)        | 9,7 (6,5 - 14,5)         | P < 0,0001 s |
| Dislipidemia                                    |                    | 161 (82,1)     | 326 (83,2)       | 0,9 (0,6 - 1,5)          | 0,757 ns     |
| Antecedentes de tabaquismo                      |                    | 36 (18,8)      | 76 (19,6)        | 0,9 (0,6 - 1,5)          | 0,799 ns     |

HTA: Hipertensión arterial, IAM: Infarto agudo al miocardio, AVE: Accidente vascular encefálico.

## Discusión

La prevalencia de RD en este estudio fue de 33,3% para la comuna de Puerto Montt, al comparar con estudios nacionales encontramos una prevalencia de 24,5% para la población chilena<sup>18</sup>. La diferencia encontrada en la comuna de Puerto Montt podría obedecer a un peor control de los pacientes con DM. Un factor para evidenciar esta diferencia pueden ser los valores de HbA1c de los pacientes diabéticos en control. Nuestro estudio muestra una diferencia significativa entre casos y controles, lo que evidencia un peor control

metabólico de los casos. Esto, concuerda con otros estudios que señalan que un buen control glicémico puede retrasar la aparición de RD<sup>18</sup>. Otra diferencia es la proporción de población mayor de 70 años que en nuestro estudio es de 40,3% y en el otro estudio nacional<sup>17</sup> es de 29,7%, donde se espera que población de mayor edad tiene mayor riesgo de RD. También en relación con la edad y prevalencia de RD este estudio evidenció mayor prevalencia entre los 70 y 80 años y el grupo de menor prevalencia se encuentra en mayores de 80 años (26,2%). Este hallazgo está relacionado con que, a mayores años de evolución de la enferme-

**Tabla 2. Comparación del comportamiento de las variables biológicas en los grupos casos y control**

| Variable                    | Casos |               | Controles |              | p     |    |
|-----------------------------|-------|---------------|-----------|--------------|-------|----|
|                             | n     | Media (DE)    | n         | Media (DE)   |       |    |
| Hematocrito (%)             | 140   | 39,6 (5,0)    | 319       | 41,5 (3,5)   | 0,000 | s  |
| Hemoglobina (g/dL)          | 140   | 13,6 (2,0)    | 319       | 14,2 (1,5)   | 0,004 | s  |
| Hemoglucotest (g/dL)        | 135   | 210,6 (84,8)  | 392       | 178,1 (78,8) | 0,000 | s  |
| VHS (mm/H)                  | 38    | 19,4 (15,7)   | 96        | 15,3 (14,2)  | 0,170 | ns |
| Urea (mg/dL)                | 157   | 47,3 (24,0)   | 361       | 36,8 (11,3)  | 0,000 | s  |
| Ácido úrico (mg/dL)         | 134   | 4,8 (2,1)     | 317       | 4,69 (1,4)   | 0,767 | ns |
| Nitrógeno ureico            | 76    | 22,0 (10,7)   | 167       | 17,1 (10,1)  | 0,000 | s  |
| Creatinina (mg/dL)          | 178   | 1,1 (1,0)     | 392       | 0,8 (0,4)    | 0,001 | s  |
| VFG (ml/min)                | 176   | 80,3 (30,2)   | 377       | 87,5 (31,3)  | 0,041 | s  |
| Colesterol HDL (mg/dL)      | 186   | 47,4 (14,9)   | 392       | 48,9 (11,9)  | 0,023 | s  |
| Colesterol LDL (mg/dL)      | 179   | 99,4 (31,4)   | 392       | 99,3 (33,4)  | 0,967 | ns |
| Colesterol total (mg/dL)    | 187   | 180,4 (41,6)  | 392       | 178,3 (38,2) | 0,757 | ns |
| Triglicéridos (mg/dL)       | 186   | 166,5 (95,3)  | 392       | 150,2 (61,3) | 0,269 | ns |
| Glicemia (mg/dL)            | 188   | 176,8 (77,0)  | 392       | 141,9 (48,7) | 0,000 | s  |
| Hemoglobina glicosilada (%) | 183   | 8,4 (1,8)     | 392       | 7,0 (1,5)    | 0,000 | s  |
| T4 (ng/dL)                  | 33    | 1,4 (0,6)     | 70        | 1,5 (1,5)    | 0,041 | s  |
| TSH (mUI/L)                 | 53    | 5,1 (13,4)    | 117       | 4,0 (3,3)    | 0,547 | ns |
| Proteinuria (mg/día)        | 44    | 84,3 (118,8)  | 39        | 22,8 (45,5)  | 0,000 | s  |
| Microalbuminuria (mg/dL)    | 125   | 111,7 (269,5) | 390       | 20,5 (60,5)  | 0,000 | s  |
| RAC                         | 130   | 144,5 (527,2) | 392       | 23,9 (75,8)  | 0,000 | s  |
| PAD                         | 196   | 75,6 (12,2)   | 392       | 74,2 (10,8)  | 0,066 | ns |
| PAS                         | 196   | 142,6 (21,6)  | 392       | 135,5(17,6)  | 0,000 | s  |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> )    | 196   | 31,8 (4,9)    | 392       | 32,3 (5,5)   | 0,335 | ns |
| Circunferencia cintura (cm) | 196   | 104,3 (10,8)  | 392       | 103,8 (11,8) | 0,688 | ns |

RAC, Razón albúmina creatinina en orina, PAD, presión arterial diastólica VFG, Velocidad de filtración glomerular.

**Tabla 3. Análisis multivariado**

| Variable                               | Coefficientes modelo | Error estándar | Odds Ratio (I.C. 95%) | p     |
|--|----------------------|----------------|-----------------------|-------|
| Tratamiento (uso de insulina)          | 2,321                | 0,220          | 10,2 (6,7 - 15,7)     | 0,000 |
| Neuropatía                             | 1,878                | 0,589          | 6,6 (2,1 - 20,8)      | 0,001 |
| Microalbuminuria                       | 1,050                | 0,401          | 2,9 (1,4 - 6,3)       | 0,009 |
| Antecedentes enfermedad cardiovascular | 0,888                | 0,343          | 2,5 (1,3 - 4,8)       | 0,010 |
| AVE                                    | -1,220               | 0,608          | 0,3 (0,1 - 1,0)       | 0,045 |
| Enfermedad renal crónica               | 0,622                | 0,328          | 1,9 (1 - 3,6)         | 0,058 |
| Estado nutricional (obesidad)          | -0,387               | 0,216          | 0,7 (0,5 - 1,1)       | 0,074 |
| Dislipidemia                           | -0,480               | 0,276          | 0,7 (0,4 - 1,1)       | 0,082 |
| Constante                              | -1,204               | 0,275          |                       | 0,000 |

dad, mayor es la prevalencia de RD<sup>19</sup>. En cuanto a la menor prevalencia de retinopatía en los mayores de 80 años probablemente esté determinada por la mayor mortalidad de este grupo etario. Al analizar la prevalencia de RD entre los diferentes grupos etarios no existe diferencia significativa ( $p = 0,780$ ). A pesar de que se entiende que a más años de diabetes condicionan la aparición de retinopatía<sup>17</sup> en este grupo no existen diferencias, lo cual se puede explicar por la severidad de la enfermedad, el mal control o por edad precoz de diagnóstico de DM. En este sentido, se ha demostrado que una edad precoz de diagnóstico de DM está relacionada con mayor mortalidad y complicaciones vasculares y desarrollo de RD<sup>20</sup>. Otra razón es que se ha descrito recientemente la influencia de determinantes genéticos para complicaciones de la DM<sup>21</sup>.

Dentro de los antecedentes que se asocian con mayor prevalencia de RD, encontramos el antecedente de enfermedad cardiovascular y enfermedad renal, hallazgos que también se han descrito en otros estudios<sup>22</sup>. En cuanto al uso de insulina, su uso es más prevalente en el grupo de casos que controles, es importante ya que se ha demostrado que la introducción tardía del uso de insulina en pacientes que lo requieren se asocia más con el desarrollo de RD en pacientes con DM tipo 2<sup>23</sup>. Estos factores se presentan con diferencias estadísticamente significativas para el grupo de casos en relación con los controles y hablan fundamentalmente de daño ya establecido de órgano blanco y, en caso del uso de insulina, de evolución de la enfermedad de difícil manejo.

En la misma línea, se observó diferencia significativa para creatinina, glicemia, hematocrito HbA1c, microalbuminuria, nitrógeno ureico, proteinuria, presión arterial sistólica, T4, urea, velocidad de filtración glomerular y colesterol HDL. La presencia de daño renal se asocia a aumento en los niveles de creatinina y nitrógeno ureico, proteinuria, microalbuminuria y anemia, por lo que podemos hipotetizar de que el daño en la microcirculación renal se correlaciona con daño microvascular a nivel retinal<sup>24</sup>. La correlación entre mayores valores de presión arterial y mayor progresión de RD ya se ha establecido en la literatura y fue observado también en este estudio. Es importante la relación entre colesterol HDL y RD dado que hay estudios que encontraron correlación positiva<sup>25</sup> y otros que no lo encontraron<sup>26</sup>.

Con respecto a los niveles de tiroxina (T4), se ha descrito asociación entre DM tipo 2 e hipotiroidismo subclínico<sup>27</sup> así como hipotiroidismo subclínico y RD<sup>28</sup>. Sin embargo, existen estudios que no encontraron correlación hipotiroidismo y complicaciones microvasculares<sup>29</sup>.

Tal como señala la literatura, la HbA1c es un indicador bastante certero del control metabólico de pacientes diabéticos<sup>30</sup> siendo la meta de control  $< 7$  mg/dl. En Chile, los datos de 2018 muestran que de los pacientes diabéticos en control un 17,7%<sup>31</sup> tiene HbA1c  $< 9$  mg/dl. En este estudio, de los casos un 32,7% tenía una HbA1c mayor de 9 mg/dl en tanto que sólo 9,7% los controles tenían el mismo valor. Ello muestra que los casos, que han desarrollado RD tienen peor control metabólico que los controles.

El análisis multivariado muestra la importancia de la asociación de variables conocidas que influyen en la aparición de RD. Por ello, el control de los pacientes diabéticos debe considerar el control de todos los factores que hacen progresar la enfermedad para la aparición de complicaciones como la RD.

La principal fortaleza de este estudio es que muestra la prevalencia de RD y sus factores relacionados en la comuna de Puerto Montt, lo que nos permite mostrar la realidad de un problema de salud pública con rápida progresión. Nuevos estudios deben explorar la causa de alta prevalencia de retinopatía y de hemoglobina glicosilada en la comuna de Puerto Montt.

## Conclusiones

La prevalencia de RD que presentó este estudio de casos y controles es superior a la nacional. El porcentaje de pacientes diabéticos en control en la comuna de Puerto Montt con HbA1c  $< 9$  mg/dl también es superior al nacional. Los casos muestran diferencia significativa con los controles en HbA1c, presión arterial sistólica, colesterol HDL y uso de insulina en consistencia con lo que muestra la evidencia.

## Referencias

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751

- population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016; 387 (10027): 1513-30.
2. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021; 9 (2): e144-60.
  3. Organización Mundial de la Salud. Instrumento para la evaluación de los sistemas de atención a la diabetes y a la retinopatía diabética. 2015. Disponible en [https://www.who.int/blindness/publications/TADDS\\_ES.pdf](https://www.who.int/blindness/publications/TADDS_ES.pdf)
  4. Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. *BMJ Open*. 2014; 4 (2): e004015.
  5. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35 (3): 556-64.
  6. Alfonso-Muñoz EA, Burggraaf-Sánchez de Las Matas R, Mataix Boronat J, Molina Martín JC, Desco C. Role of Oral Antioxidant Supplementation in the Current Management of Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (8): 4020. doi: 10.3390/ijms22084020. PMID: 33924714; PMCID: PMC8069935.
  7. Yin L, Zhang D, Ren Q, Su X, Sun Z. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: A community based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (9): e19236. doi: 10.1097/MD.00000000000019236. PMID: 32118727; PMCID: PMC7478682.
  8. Thomas RL, Halim S, Gurudas S, Sivaprasad S, Owens DR. IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 157:107840.
  9. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366 (9500): 1849-61.
  10. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007; 14 (4): 179-83.
  11. Knickelbein JE, Abbott AB, Chew EY. Fenofibrate and Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2016; 16 (10): 90.
  12. Ministerio de Salud Chile. Encuesta nacional de salud 2009-2010. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
  13. Ministerio de Salud. Departamento de Epidemiología. Encuesta Nacional de salud 2016-2017. Primeros resultados. Disponible en: [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17\\_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf)
  14. Abuaud S, Guzmán P, Urzúa C. Prevalencia de retinopatía diabética y edema macular en población diabética del CESFAM Cordillera Andina de Los Andes. *Rev Chil Salud Pública [En línea]* 2014; 18: 1.
  15. Ministerio de Salud Chile. Departamento de estadística e información en Salud. Manual Series REM 2019-2020. Versión 1.0, 2019. Disponible en <https://certif.ssmso.cl/manual-series-rem-2019-2020/>
  16. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003; 110 (9): 1677-82.
  17. Covarrubias T, Delgado I, Rojas D, Coria M. Tamizaje en el diagnóstico y prevalencia de retinopatía diabética en atención primaria. *Rev Med Chile* 2017; 145 (5): 564-71. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872017000500002&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000500002&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017000500002> [citado 2021].
  18. Zhang B, Zhang B, Zhou Z, et al. The value of glycosylated hemoglobin in the diagnosis of diabetic retinopathy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2021; 21: 82. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00737-2>
  19. Yin L, Zhang D, Ren Q, Su X, Sun Z. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: A community based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (9): e19236.
  20. Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, Gadowski AM, Pavkov ME, Kenealy T, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2021; 64 (2): 275-87. doi: 10.1007/s00125-020-05319-w. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33313987; PMCID: PMC7801294.
  21. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16 (7): 377-90.
  22. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019; 62 (1): 3-16
  23. Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska MM, Szychli ska M, Bandurska-Stankiewicz E. Differences in Risk Factors for Diabetic Retinopathy in Type 1 and

- Type 2 Diabetes Mellitus Patients in North-East Poland. *Medicina (Kaunas)*. 2020; 56 (4): 177.
24. Farrah TE, Dhillon B, Keane PA, Webb DJ, Dhaun N. The eye, the kidney, and cardiovascular disease: old concepts, better tools, and new horizons. *Kidney Int*. 2020; 98 (2): 323-42.
  25. Klein BE, Myers CE, Howard KP, Klein R. Serum Lipids and Proliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema in Persons With Long-term Type 1 Diabetes Mellitus: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133 (5): 503-10.
  26. Yang JY, Kim NK, Lee YJ, Noh JH, Kim DJ, Ko KS, et al. Prevalence and factors associated with diabetic retinopathy in a Korean adult population: the 2008-2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 102 (3): 218-24.
  27. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, et al. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 13; 10 (8): e0135233.
  28. Kim BY, Kim CH, Jung CH, Mok JO, Suh KI, Kang SK. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2011; 58 (12): 1065-70.
  29. Johnson L, Rayner B. A cross-sectional cohort study with microvascular complications in patients with type 2 diabetes with and without hypothyroidism. *Cardiovasc J Afr*. 2020; 31 (1): 5-8.
  30. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019; 42 (3): 416-26.
  31. Ministerio de Salud Chile. Departamento de estadística e información en Salud. Manual Series REM 2018 Sección A.



# An elevated HScore is associated with poor clinical outcomes in COVID-19

RAFAEL BENAVENTE\*<sup>1,2</sup>, CAMILA PEÑA\*<sup>2</sup>, ALLYSON CID<sup>3</sup>,  
NICOLÁS CABELLO<sup>3</sup>, PABLO BUSTAMANTE<sup>3</sup>, MARCO ÁLVAREZ<sup>3</sup>,  
ELIZABETH HENRÍQUEZ<sup>4</sup>, ANDRÉS SOTO<sup>5</sup>, ERIKA RUBILAR<sup>5</sup>

## ABSTRACT

**Background:** Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) frequently experience a hyperinflammatory syndrome leading to unfavorable outcomes. This condition resembles Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (sHLH) described in neoplastic, rheumatic and other infectious diseases. A scoring system (HScore) that evaluates underlying immunosuppression, temperature, organomegaly, cytopenias, ferritin, triglycerides, fibrinogen and AST was validated for sHLH, and recently proposed to evaluate hyperinflammation in COVID-19. **Aim:** To assess the presence of sHLH among patients with COVID-19 admitted for hospitalization and to evaluate Hscore as a prognostic tool for poor outcomes. **Material and Methods:** One hundred forty-three patients aged 21-100 years (64% males) admitted because of COVID-19 were enrolled in a prospective study. HScore was calculated within 72 hours admission. The incidence of sHLH during hospitalization was evaluated. Additionally, the relationship between a HScore  $\geq$  130 points and either the requirement of mechanical ventilation or 60-days mortality was explored. **Results:** The median HScore was 96 (33-169). A sHLH was diagnosed in one patient (incidence 0.7%), whose HScore was 169. After adjusting for age, sex, comorbidities and obesity, HScore  $\geq$  130 was independently associated with the composite clinical outcome (Hazard ratio 2.13,  $p = 0.022$ ). **Conclusions:** sHLH is not frequent among COVID-19 patients. HScore can be useful to predict the risk for poor outcomes.

(Rev Med Chile 2023; 151: 15-22)

**Key words:** COVID-19; Lymphohistiocytosis, Cytokine Release Syndrome; Hemophagocytic; Sepsis.

## Un HScore elevado se asocia a mal pronóstico en pacientes con COVID-19

**Antecedentes:** Los pacientes con Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), experimentan frecuentemente un síndrome hiperinflamatorio que lleva a resultados desfavorables. Esta situación se asemeja al Síndrome Hemofagocítico Secundario (sHLH) descrito en enfermedades neoplásicas, reumatológicas y por otros agentes infecciosos. Un sistema simple de puntaje (HScore) que evalúa inmunosupresión, temperatura organomegalia, citopenias,

<sup>1</sup>Internal Medicine Department. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Hematology Section, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Internal Medicine Resident. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Intensive Care Unit, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

<sup>5</sup>Infectious Diseases Section, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

\*Rafael Benavente and Camila Peña contributed equally to this work.

Recibido el 4 de enero de 2020, aceptado el 26 de octubre de 2022.

Corresponding author:  
Rafael Benavente.  
ri\_benavente@uchile.cl  
Avenida Salvador 486,  
Providencia. Santiago, Chile.

*ferritina, triglicéridos, fibrinógeno y AST ha sido validado para el diagnóstico de sHLH y ha sido propuesto recientemente para evaluar la hiperinflamación en COVID-19. **Objetivo:** Medir la frecuencia de sHLH entre pacientes con COVID-19 hospitalizados, y evaluar a HScore como una herramienta pronóstica. **Material y Métodos:** Ciento cuarenta y tres pacientes de 21 a 100 años (64% hombres) fueron ingresados en este estudio de cohorte prospectivo, unicéntrico. Se calculó HScore dentro de las primeras 72 horas desde el ingreso, y se midió la incidencia de sHLH durante la hospitalización. Adicionalmente, se evaluó la relación entre HScore  $\geq$  130 puntos y un desenlace compuesto de ventilación mecánica o muerte a los 60 días. **Resultados:** La mediana de HScore fue 96 (33-169) puntos. Un paciente fue diagnosticado con sHLH (incidencia 0,7%). Luego de ajustar por edad, sexo, comorbilidades y obesidad, un HScore  $\geq$  130 se asoció de manera independiente con el desenlace compuesto. **Conclusiones:** El sHLH no es frecuente en los pacientes con COVID-19. El uso de HScore puede ser útil para predecir el riesgo de desenlaces clínicos desfavorables.*

**Palabras clave:** COVID-19; Linfocitosis Hemofagocítica; Sepsis; Síndrome de Liberación de Citoquinas.

Since the beginning of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic, it has been noticed that patients frequently undergo a hyperinflammatory syndrome, contributing to worse outcomes<sup>1</sup>. Several groups have reported high ferritin, C-Reactive Protein (CRP), or IL-6 among many others markers in patients with severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)<sup>2-4</sup>. Addressing this issue is important due to the potential benefit of immunomodulatory therapies. In fact, after almost a year of unprecedented worldwide research, corticosteroids were the first mortality-reducing pharmacological intervention available<sup>5</sup>.

Many aspects of this syndrome resemble Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (sHLH) that has been described in malignancies, rheumatologic conditions and infectious diseases, including several caused by viruses<sup>6-7</sup>. Recently, a clinical scoring system (HScore) has been developed and validated for the diagnosis of sHLH<sup>8</sup>, with an optimal cutoff value of 169 points to predict the disease.

HScore has also been proposed for measuring hyperinflammation in COVID-19 patients<sup>9</sup>. Thus, the aim of this study was to assess the presence of sHLH among patients with COVID-19 admitted for hospitalization in one center in Santiago (Chile), and to evaluate HScore as a prognostic tool for poor outcomes.

## Patients and Methods

### Study design

Patients aged 18 years and older hospitalized because of COVID-19, between April 1st and May 31st of 2020, were considered for enrollment into a prospective, single-center, cohort study at the Hospital del Salvador in Santiago, Chile.

SARS-CoV-2 infection was confirmed using real-time polymerase chain reaction (rt-PCR) from nasopharyngeal swabs in all cases. Patients with asymptomatic SARS-CoV-2 infection (eg. pre-surgical testing), or COVID-19 cases in which the infection was suspected to be acquired during hospitalization, were excluded.

The primary objective of this study was to assess the incidence of sHLH among hospitalized COVID-19 patients. A secondary objective, was to evaluate the relationship between elevated HScore and a composite endpoint comprising mechanical ventilation and 60-days mortality from any cause, in a multivariate analysis.

### Data collection

Within 72 hours since admission, HScore was calculated for every enrolled patient, including the following parameters (Table 1): history of known immunosuppression, highest body temperature registered, number of cytopenias, organomegaly, concentration of ferritin, triglycerides, fibrinogen

**Table 1. HScore**

|   | <b>Number of points</b> |
|---|-------------------------|
| Known Immunodepression*                 |                         |
| No                                      | 0                       |
| Yes                                     | 18                      |
| Fever                                   |                         |
| < 38.4°C                                | 0                       |
| 38.4° - 39.4°C                          | 33                      |
| > 39.4°C                                | 49                      |
| Organomegaly                            |                         |
| None                                    | 0                       |
| Hepatomegaly or splenomegaly            | 23                      |
| Hepatomegaly and splenomegaly           | 38                      |
| Cytopenias**                            |                         |
| One lineage                             | 0                       |
| Two lineages                            | 24                      |
| Three lineages                          | 34                      |
| Ferritin (ng/mL)                        |                         |
| < 2.000                                 | 0                       |
| 2.000-6.000                             | 35                      |
| > 6.000                                 | 50                      |
| Fibrinogen (g/dL)                       |                         |
| > 250                                   | 0                       |
| < 250                                   | 30                      |
| Triglycerides (mg/dL)                   |                         |
| < 132                                   | 0                       |
| 132-353                                 | 44                      |
| > 353                                   | 64                      |
| Serum aspartate aminotransferase (IU/L) |                         |
| < 30                                    | 0                       |
| ≥ 30 IU/L                               | 19                      |
| Hemophagocytosis on bone marrow smear   |                         |
| No                                      | 0                       |
| Yes                                     | 35                      |

\*Human immunodeficiency virus positive or receiving long-term immunosuppressive therapy (i.e., glucocorticoids, cyclosporine, azathioprine). \*\*Defined as a hemoglobin level of  $\leq 9.2$  g/dl and/or a leukocyte count of  $\leq 5,000/\text{mm}^3$  and/or a platelet count of  $\leq 110,000/\text{mm}^3$ . HScore  $\geq 169$  is associated to sHLH with a sensitivity of 93% and a specificity of 86%<sup>8</sup>.

and aspartate aminotransferase (AST). Immunosuppression was defined as being HIV positive or receiving long-term immunosuppressive therapy (eg. glucocorticoids, cyclosporine, azathioprine). Cytopenia was defined as either haemoglobin concentration  $< 9.2$  g/dL, a white blood cell count  $< 5,000$  cells per  $\text{mm}^3$ , or platelet count  $< 110,000$  per  $\text{mm}^3$ . Organomegaly was defined as hepatomegaly and/or splenomegaly based on physical examination or imaging studies. We also recorded routine demographic and clinical data. Comorbidities were assessed by the Charlson Comorbidity index (CCI), as it has been previously reported in this population<sup>10</sup>. Multiple comorbidities were defined as having two or more points in CCI. Obesity was defined as a body mass index (BMI) of  $30 \text{ Kg/m}^2$  or more.

#### *sHLH diagnosis and HScore as a prognostic tool*

Once HScore was assessed, if sHLH was clinically suspected, haematological consultation was requested for further evaluation. Bone marrow aspirate or biopsy were performed only when clinically indicated, and whether it was considered useful for the patient management. We considered a definitive diagnosis of sHLH when HScore was equal or superior to 169 points, in absence of an alternative diagnosis.

For prognostic purposes, we defined “high” HScore as having 130 points or more. This cut-off was chosen anticipating difficulties to perform a bone marrow aspirate in critical care patients or for security reasons; and due to restrictions in access to medical imaging during the first wave of the pandemic. As in the original score 169 points is associated with a 90% sensibility to predict HLH, it seemed logical to conjecture 130 points or more would be able to capture highly inflamed patients without mandatory scans or bone marrow studies, which can add 35 or 38 additional points. Similar approaches adjusting HScore have been reported earlier both in COVID-19 and sepsis patients<sup>11,12</sup>.

#### *Statistical analysis*

Continuous variables are presented as median (range) and categorical variables as n (%). Comparisons between high or low HScore groups were made using Student’s t test, Chi-square ( $X^2$ ) or Mann-Whitney U test, as appropriate. The incidence of sHLH was calculated as the number of

sHLH cases to the total enrolled patients. Mortality from any cause was evaluated until 60 days since admission. For the multivariate analysis, a Cox proportional hazards model was used including other reported risk factors for worse outcomes: age, male sex, multiple comorbidities, and obesity.

Helsinki declaration recommendations for human research were followed, and the study protocol received ethical approval from the institutional ethics committee (Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, Santiago, Chile).

## Results

### *Population Characteristics and sHLH frequency*

From april 1<sup>st</sup> to may 31<sup>st</sup> 2020, 143 patients were evaluated. The median age was 57 years (21-100), and 91 (63.6%) were male. The median time of symptoms before admission was 7 days (1-40). The median CCI was 1 (range 0-9) and 43 (30.1%) patients were obese. Seventy-one patients (49.7%) were admitted to Intensive Care Units, and 42 (29.4%) needed mechanical ventilation. Twenty-two (15.4%) patients received corticosteroids. Thirty-six (25.2%) patients died during follow-up (Table 2).

The median HScore was 96 (33-169). One patient was diagnosed with sHLH, due to a HScore of 169 points (incidence 0.7%). He was a male with a high-grade astrocytoma. Due to poor prognosis, no further immunosuppressive therapy was given, passing away five days after admission. After initial scoring, sHLH was clinically suspected in four additional patients. Three of these patients had advanced cancer, and one had a liver transplant. In one of them, the diagnosis was ruled out after bone marrow biopsy; whereas the remaining patients were not biopsied because it was not considered useful for patient management (terminally ill).

### *HScore as prognostic factor*

After dividing the patients in low versus high HScore groups, we observed some significant differences, with the latter group being more likely to be male, admitted to ICU or prescribed corticosteroids.

Fifty-eight patients experienced the composite endpoint during follow-up. In the multivariate analysis, and after adjusting for age, sex, comor-

bidities and obesity, HScore  $\geq$  130 points was independently associated with the composite endpoint (HR 2.13, CI 1.18 – 4.06, p 0.022) (Table 3).

## Discussion

In this report, we prospectively followed eventual sHLH in hospitalized patients with COVID-19. sHLH was found to be uncommon in these patients, suggesting other causes of hyperinflammation.

### *sHLH in COVID-19*

Several groups have reported high ferritin in patients with severe COVID-19<sup>2-3</sup>. This finding, associated with other markers of hyperinflammation, led to the proposal of the association with sHLH<sup>13,9,14</sup>. In previous viral outbreaks, the role of sHLH was also suggested. In the SARS-associated coronavirus (SARS-CoV) epidemic, hemophagocytosis were reported in some autopsies<sup>15</sup>. In the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) outbreak, a sHLH-like syndrome was also noticed<sup>16</sup>.

sHLH is characterized by high fever, cytopenias, organomegaly, elevated inflammatory markers, and frequently (though not always) by hemophagocytosis in bone marrow or lymph nodes<sup>17</sup>. It is associated with malignancies, infections or inflammatory/rheumatic diseases. In some patients, these conditions can trigger a cytotoxic T lymphocytes-driven macrophage activation, leading to hypercytokinemia, which clinically presents as fever, cytopenias and organ failure. Virus-associated sHLH occurs commonly among immunosuppressed patients but also in healthy hosts. The most common virus infection triggering sHLH is Epstein-Barr Virus (EBV)<sup>6</sup>. However, sHLH is not frequently associated with respiratory failure, as seen among SARS-CoV2 patients. Rather, sHLH produces organomegalies such as hepatosplenomegaly or lymphadenopathy. Once presented, sHLH is associated with high mortality and aggressive therapy must be initiated in order to control the hyperinflammatory state. Treatments protocols for this complication are usually complex and evidence-based data regarding the best approach remain scarce<sup>18-19</sup>.

Our results suggest that sHLH is not behind the hyperinflammation state of COVID-19. Within

**Table 2. Cohort demographic and clinical characteristics**

|   | <b>Whole cohort<br/>(n = 143)</b> | <b>HScore &lt; 130<br/>(n = 121)</b> | <b>HScore ≥ 130<br/>(n = 22)</b> | <b>p value</b> |
|---|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Age (median, range)                             | 57 (21-100)                       | 64 (21-100)                          | 59 (28-78)                       | 0.105          |
| Male sex (n, %)                                 | 91 (63.6%)                        | 70 (57.9%)                           | 21 (95.4%)                       | 0.001*         |
| Charlson Comorbidity Index (median, range)      | 1 (0-9)                           | 1 (0-7)                              | 0 (0-9)                          | 0.236          |
| *Acute myocardial infarction (n, %)             | 9 (6.3%)                          | 3 (2.5%)                             | 6 (27.2%)                        |                |
| *Congestive heart failure (n, %)                | 7 (4.9%)                          | 7 (5.8%)                             | 0 (0%)                           |                |
| *Peripheral vascular disease (n, %)             | 2 (1.4%)                          | 2 (1.7%)                             | 0 (0%)                           |                |
| *Cerebrovascular disease (n, %)                 | 1 (0.7)                           | 1 (0,8%)                             | 0 (0%)                           |                |
| *Hemiplegia (n, %)                              | 0 (0%)                            | 0 (0%)                               | 0 (0%)                           |                |
| *Dementia (n, %)                                | 13 (9.1%)                         | 13 (10,7%)                           | 0 (0%)                           |                |
| *Chronic lung disease (n, %)                    | 25 (17.5%)                        | 22 (1.8%)                            | 3 (13.6%)                        |                |
| *Rheumatic disease (n, %)                       | 7 (4.9%)                          | 6 (4.9%)                             | 1 (4.5%)                         |                |
| *Peptic ulcer (n, %)                            | 0 (0%)                            | 0 (0%)                               | 0 (0%)                           |                |
| *Mild liver disease (n, %)                      | 0 (0%)                            | 0 (0%)                               | 0 (0%)                           |                |
| *Severe liver disease (n, %)                    | 2 (1.4%)                          | 2 (1.7%)                             | 0 (0%)                           |                |
| *Diabetes without end organ damage (n, %)       | 29 (20.3%)                        | 27 (22.3%)                           | 2 (9.1%)                         |                |
| *Diabetes with end organ damage (n, %)          | 12 (8.4%)                         | 10 (8.3%)                            | 2 (9.1%)                         |                |
| *Moderate to severe kidney disease (n, %)       | 9 (6.3%)                          | 7 (0.6%)                             | 2 (9.1%)                         |                |
| *Solid malignancy, nonmetastatic (n, %)         | 8 (5.6%)                          | 7 (5.8%)                             | 1 (4.5%)                         |                |
| *Solid malignancy, metastatic (n, %)            | 1 (0.7%)                          | 0 (0%)                               | 1 (4.5%)                         |                |
| *Leukemia (n, %)                                | 1 (0.7%)                          | 1 (0.8%)                             | 0 (0%)                           |                |
| *Lymphoma (n, %)                                | 1 (0.7%)                          | 1 (0.8%)                             | 0 (0%)                           |                |
| *AIDS (n, %)                                    | 0 (0%)                            | 0 (0%)                               | 0 (0%)                           |                |
| Body Mass Index ≥ 30 Kg/m <sup>2</sup> (n, %)   | 43 (30.1%)                        | 37 (30.6%)                           | 6 (27.3%)                        | 0.685          |
| Days of symptoms at admission (median, range)   | 7 (1-40)                          | 7 (1-40)                             | 8 (1-15)                         | 0.740          |
| Corticosteroid treatment (n %)                  | 22 (15.4%)                        | 15 (12.4%)                           | 7 (31.8%)                        | 0.020*         |
| Critical care admission (n, %)                  | 71 (49.7%)                        | 54 (44.6%)                           | 17 (77.2%)                       | 0.005*         |
| *APACHE-II at critical care admission           | 11(2-27)                          | 11(2-27)                             | 11(4-27)                         | 0.112          |
| Non-invasive respiratory support (n, %)         | 25 (17.4%)                        | 20 (16.5%)                           | 5 (22.7%)                        | 0.286          |
| Mechanical ventilation (n, %)                   | 42 (29.4%)                        | 28 (23.1%)                           | 14 (63.6%)                       | 0.000*         |
| *Mechanical ventilation days (median, range)    | 11 (1-37)                         | 11(1-37)                             | 11 (5-23)                        | 0.902          |
| Renal replacement therapy (n, %)                | 18 (12.6%)                        | 12 (9.9%)                            | 6 (27,2%)                        | 0.230          |
| Hospital length of stay in days (median, range) | 9 (1-72)                          | 8 (1-62)                             | 16 (1-72)                        | 0.002*         |
| 60-days mortality                               | 36 (25.2%)                        | 27 (22.3%)                           | 9 (40.9%)                        | 0.065          |

the whole cohort, only one patient fulfilled sHLH criteria during early hospitalization; whereas in only four additional patients sHLH was suspected and excluded thereafter during evolution. Interestingly, all those patients had predisposing pathologies; high-grade astrocytoma, advanced breast

cancer (one patient), lymphoma (two patients), and recent liver transplantation (one patient). This observation raises the question whether these patients had indeed sHLH manifestations due to COVID-19, or related to comorbidities largely known to be associated with sHLH.

**Table 3. Multivariate analysis (n = 143)**

|  | HR   | CI            | p value  |
|--|------|---------------|----------|
| Age (years)                                | 1.03 | 1.015 - 1.055 | < 0.001* |
| Male sex                                   | 1.42 | 0.766 - 2.638 | 0.264    |
| Multiple comorbidities (CCI $\geq$ 2)      | 1.67 | 0.943 - 2.943 | 0.079    |
| Obesity (BMI $\geq$ 30 Kg/m <sup>2</sup> ) | 2.19 | 1.256 - 3.807 | 0.006*   |
| HScore $\geq$ 130                          | 2.13 | 1.117 - 4.061 | 0.022*   |

HR: Hazard ratio. CI: Confidence Interval. CCI: Charlson Comorbidity Index. BMI: Body Mass Index.

Cytopenias occurs in 60%-70% of patients with sHLH<sup>2</sup>. However, very few COVID-19 patients presented cytopenias, and if they did, HLH-2004 or HScore criteria were not met. Most of the patients also presented high ferritin levels, which reflects inflammation (after excluding multiple red blood cell transfusions). Fibrinogen was elevated in most COVID-19 patients, contrary to what we should expect in sHLH. This may be reflecting the hypercoagulability state of this disease, and the fact that fibrinogen is an acute-phase protein. It would have been desirable to measure IL-6 levels, since it is modestly elevated in sHLH unlike other hyperinflammatory syndromes, as Cytokine Release Syndrome (CRS) described in Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells or Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)<sup>19</sup>. Furthermore, there have been reports of high levels of IL-6 in COVID-19, but again, not as high as seen in CRS<sup>4</sup>. This observation has led some investigators to propose hyperinflammation in this pathology does not correspond to neither CRS nor sHLH<sup>20</sup>, and might be similar to the so-called Macrophage Activation-Like Syndrome in sepsis<sup>21-22</sup>.

#### *HScore as a predictor of worse outcomes*

Inflammation is a major cause of morbidity and mortality among COVID-19 patients, as previously reported in infections by other coronaviruses<sup>23</sup>. This can be explained by an uncontrolled, self-perpetuating, and tissue-damaging inflammatory activity, highlighted by the increase of a number of markers of inflammation in the course of the disease<sup>24-25</sup>. The observation that clinical worsening is often seen at day 8-10 since the symptoms onset, reinforces the idea that it is hyperinflammation and not the virus itself that

produces the most severe manifestations<sup>11</sup>. Several prognostic factors are described so far for this new disease, including age, diabetes, hypertension, cardiovascular disease, obesity, high CCI, D-Dimer and ferritin levels<sup>10,26-29</sup>.

HScore was developed in 2014, to predict the presence of sHLH<sup>8</sup>. It has been regarded as a convenient tool in this matter, although having limitations<sup>6</sup>. In a recent validating study, HScore had a low specificity and a worse discriminatory power than earlier described HLH2004 criteria<sup>30</sup>. This must be taken into consideration when HScore is used with pure diagnostic intentions. Nevertheless, since high HScore at time of hospitalization may reflect severe inflammation rather than sHLH itself, some authors have suggested to use this score in all patients with COVID-19<sup>9,15</sup>. Although others discourage this approach<sup>31-32</sup>, our results suggest 130 or more points of HScore are associated with worse outcomes, namely, the requirement of mechanical ventilation or/and death, in hospitalized patients with COVID-19. HScore is relatively easy to calculate, and can eventually lead to aggressive therapies, such as, more potent immunosuppressive agents or immunomodulators<sup>15,33-36</sup>.

In a recent report, Bordbar et al also assessed HScore as a predictor of disease outcomes in children and adults with COVID-19<sup>37</sup>. They found higher HScore in patients who required ICU admission and that the risk of death increased by 20% for every ten units increase in HScore. Notably, the median HScore in their cohort was lower than ours (43 vs. 96), but information about the timing of HScore calculation was not informed. Whether the cut-off point of 130 points is the most appropriate should be validated in a different cohort.



There are some limitations in our study. First, we did not have access to all tests listed in sHLH diagnostic criteria. Namely, NK-lymphocytes study is not currently available in our country; while the soluble CD25 (sCD25) study is not available in our institution. This precluded confirmation of suspicious cases using HLH2004 criteria. As previously stated, bone marrow study was not performed in all patients, to minimize the researchers' exposure to the virus, and because it was not considered useful for patient management in most cases. Nevertheless, we believe that we can reasonably rule out sHLH as a cause of hyperinflammation in our patients. In addition, vaccination has effectively changed the natural history of the disease, being mechanical ventilation and death less frequent outcomes. Finally, during the data collection, hydroxychloroquine or lopinavir/ritonavir were commonly prescribed, while steroids were not. Data from large RCT have modified this practice<sup>5,38</sup> in favour of steroid use, which in turn could affect the power of HScore to predict poor outcomes.

## Conclusion

In COVID-19 patients, sHLH seems to be a rare event, but excessive inflammation is common. In our unvaccinated cohort, high HScore ( $\geq 130$ ), even at a lower threshold than required for sHLH diagnosis, was associated with poor outcomes. Further studies validating this finding could be helpful to select patients for more aggressive immunosuppressive treatments.

**Acknowledgments:** We want to sincerely thank to all healthcare team members who have relentlessly fought against COVID-19 during this global pandemic.

## References

- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with Coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1966.
- Gómez-Pastora J, Weigand M, Kim J, Wu X, Strayer J, Palmer A, et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients - Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator?. *Clin Chim Acta*. 2020; 509: 249-51.
- Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis*. 2020; 95:304-7.
- Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee C, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 1233-44.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2021436.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014; 383: 1503-16.
- Beutel G, Wiesner O, Eder M, Hafer C, Schneider A, Kielstein JT, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. *Crit Care*. 2011; 15: R80.
- Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66: 2613-20.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JM, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395:1033-4.
- Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M, et al. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension*. 2020; 76: 366-72.
- Manson JJ, Crooks C, Naja M, Ledlie A, Goulden B, Liddle T, et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2 (10): e594-e602.
- Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A, Dimopoulos G, Pantazi A, Orfanos SE, et al. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. *BMC Med*. 2017; 15: 172.
- Henter JJ, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 124-31.

14. Takami A. Possible role of low-dose etoposide therapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis by COVID-19. *Int J Hematol.* 2020; 112: 122-4.
15. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003; 361: 1773-8.
16. Al-Ahmari A. Is secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis behind the high fatality rate in Middle East respiratory syndrome coronavirus? *J Appl Hematol.* 2015; 6: 1-5.
17. Gupta A, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50: 192-94.
18. Bhatt NS, Oshrine B, An Talano J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Leuk Lymphoma.* 2019; 60: 19-28.
19. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019; 133: 2465-77.
20. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 1105-08.
21. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2255-73.
22. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol.* 2019; 10: 55.
23. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017; 39: 529-39.
24. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 846-48.
25. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507-13.
26. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323: 2052-9.
27. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centred, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 475-81.
28. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62.
29. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507-13.
30. Croden J, Grosman J, Sun H. External Validation of the HLH-2004 Diagnostic Criteria and H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *Blood.* 2020; 136 (Supplement 1): 44-5.
31. Leverenz D, Tarrant TK. Is the HScore useful in COVID-19? *Lancet.* 2020; 395: e83.
32. Loscocco G. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, HScore and COVID-19. *Int J Hematol.* 2020; 112: 125-6.
33. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *J Infect* 2020; 80: 607-13.
34. Rojas P, Sarmiento M: JAK/STAT Pathway Inhibition May Be a Promising Therapy for COVID-19-Related Hyperinflammation in Hematologic Patients. *Acta Haematol.* 2020; 1-5.
35. Chaidos A, Katsarou A, Mustafa C, Milojkovic D, Karadimitris A. Interleukin 6-blockade treatment for severe COVID-19 in two patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2020; 190: e9-11.
36. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canett D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2: e325-31.
37. Bordbar M, Sanaei Dashti A, Amanati A, Shorafa E, Mansoori Y, Dehghani SJ, et al. Assessment of the HScore as a predictor of disease outcome in patients with COVID-19. *BMC Pulm Med.* 2021; 21 (1): 338.
38. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. *NEJMoa2022926.*

# No seroconversion among healthcare workers exposed to SARS-CoV-2 during the early phase of the pandemic

ALBERTO FICA<sup>1,2</sup>, FELIPE OLIVARES<sup>1</sup>, MARITZA NAVARRETE<sup>3</sup>, GUMARO MARTÍNEZ PIZZI<sup>4</sup>, MICHELLE MARTÍNEZ ULLOA<sup>4,a</sup>, KARINA CASTILLO FUENTEVILLA<sup>4,b</sup>, TERESA CORNEJO MORALES<sup>4,a</sup>, NICOLÁS MIRANDA TORRES<sup>4,a</sup>, JUAN CARLOS VELÁSQUEZ MEJÍAS<sup>5,c</sup>, DIEGO LUCO PALOMINO<sup>3,d</sup>, DAFNAE VALENZUELA SCHNEIDER<sup>6,a</sup>, NADIA VÁSQUEZ BARRÍA<sup>7,c</sup>

## ABSTRACT

**Background:** The SARS-CoV-2 pandemic is associated with morbidity, hospitalizations, absenteeism, and mortality among healthcare workers (HCW). **Aim:** To evaluate the seroconversion rate in HCW exposed to SARS-CoV-2 in the early pandemic phase in 2020 at a regional reference hospital. **Material and Methods:** One hundred seventy-nine HCW working at a regional hospital were invited to a longitudinal study performed between April-July 2020. A serological analysis by ELISA IgG for viral nucleoprotein and protein S with a secondary analysis by ELISA IgG protein S1/S2 for samples with positive or doubtful result was carried out together with a complementary online survey to inquire about occupational or community exposures to SARS-CoV-2. **Results:** Two cases with baseline infection were detected (1.1%, one symptomatic and one asymptomatic) and no cases of seroconversion were detected. During the study period, there were 136 patients hospitalized with COVID-19, and regional weekly COVID-19 incidence ranged from 2.7 to 24.4 per 100,000 inhabitants. No SARS-CoV-2 cases were detected by PCR among 27 HCW who consulted for respiratory symptoms in the period. Online surveys confirmed direct care of COVID-19 patients and also detected a high degree of unprotected social interaction at work. **Conclusions:** There was no evidence of seroconversion in this group of HCW exposed to the risk of infection by SARS-CoV-2 during the onset of the COVID-19 pandemic. Personal protective equipment and other measures used by the HCW were extremely useful for their protection in the initial phase of the pandemic.

(Rev Med Chile 2023; 151: 23-31)

**Key words:** Developing Countries; Health Personnel; SARS-CoV-2; Seroconversion.

## Ausencia de seroconversión en trabajadores de la salud expuestos a SARS-CoV-2 durante la primera fase de la pandemia

**Antecedentes:** La pandemia de SARS-CoV-2 está asociada a morbilidad, hospitalizaciones, ausentismo y mortalidad entre el personal de salud (PS). **Ob-**

<sup>1</sup>SubDepartamento de Medicina, Hospital Base de Valdivia. Valdivia, Chile.

<sup>2</sup>Instituto de Medicina, Facultad de Medicina, Campus Isla Teja, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

<sup>3</sup>Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Base de Valdivia. Valdivia, Chile.

<sup>4</sup>Policlínico Respiratorio del Personal, Hospital Base de Valdivia. Valdivia, Chile.

<sup>5</sup>Unidad de Epidemiología y Registro del Cáncer, Hospital Base de Valdivia. Valdivia, Chile.

<sup>6</sup>Unidad de Salud Ocupacional, Hospital Base de Valdivia. Valdivia, Chile.

<sup>7</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Base de Valdivia. Valdivia, Chile.

<sup>a</sup>Enfermero/a.

<sup>b</sup>Matrona.

<sup>c</sup>Tecnólogo Médico.

<sup>d</sup>Bioquímico.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 14 de julio de 2021, aceptado el 3 de noviembre de 2022.

Correspondencia a:

Dr. Alberto Fica, SubDepartamento de Medicina, Hospital Base de Valdivia, Chile. Bueras 1003. Valdivia, Chile. albertoficacubillos@gmail.com

**Objetivo:** Evaluar la tasa de seroconversión en el PS expuesto al SARS-CoV-2 en la fase pandémica inicial el 2020 en un hospital regional de referencia. **Material y Métodos:** Ciento setenta y nueve trabajadores de la salud fueron invitados a un estudio longitudinal realizado entre abril-julio de 2020. Se efectuó un análisis serológico por ELISA IgG para nucleoproteína viral y proteína S con un análisis secundario por ELISA IgG proteína S1 / S2 para muestras con resultado positivo o dudoso junto a encuestas complementarias en línea para preguntar sobre exposiciones ocupacionales o comunitarias al SARS-CoV-2. **Resultados:** Se detectaron dos casos con infección basal (1,1%, uno sintomático y uno asintomático) sin casos de seroconversión. Durante el periodo de estudio, hubo 136 pacientes hospitalizados con COVID-19, y la incidencia semanal regional de COVID-19 osciló entre 2,7 y 24,4 por 100.000 habitantes. No se detectaron casos de SARS-CoV-2 por PCR entre los 27 funcionarios que consultaron por síntomas respiratorios en este periodo. Las encuestas en línea confirmaron la atención directa de los pacientes con COVID-19 y también detectaron un alto grado de interacción social desprotegida en el trabajo. **Conclusiones:** No hubo evidencia de seroconversión en un grupo de funcionarios expuestos al riesgo de infección por SARS-CoV-2 durante el inicio de la pandemia de COVID-19. Los equipos de protección personal y otras medidas utilizadas por el PS fueron de suma utilidad para su protección en la fase inicial de la pandemia.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2; Personal de Salud; Seroconversión; Países en Desarrollo.

The SARS-CoV-2 pandemic is associated to morbidity, hospitalizations, absenteeism and mortality among healthcare workers (HCW)<sup>1-5</sup>. Contagion can occur during patient care, interactions with the rest of HCW, or in community or family settings<sup>6-9</sup>.

HCW in a regional hospital in southern Chile were at risk of infection since the end of March 2020 due to its designation as a reference center for seriously-ill COVID-19 patients. Protection of the HCW was based on the use of personal protective equipment (PPE: apron, gloves, facial protection) with the use of a surgical mask or type N95 according to type of care besides hand hygiene, physical distancing at work interactions and reduction of agglomerations in eating hours. In addition, free care for HCW with respiratory symptoms was incorporated in a designated outpatient center at the same hospital that included the study of SARS-CoV-2 by PCR. Measures included instructions for affected HCW to be quarantined if diseased or after close contact with a positive case. It is relevant to evaluate whether containment measures before the availability of vaccines (available in Chile only after the following year) were useful to restrain the spread

of SARS-CoV-2 among HCW, especially during the care of COVID-19 patients. With this aim we designed a prospective seroconversion study in a cohort of exposed HCW during the first months of the pandemic in 2020 in a regional reference hospital in a pre-vaccinal era.

## Methods

### Aims

The primary outcome was to measure the seroconversion rate in HCW who attended or cared COVID-19 patients in an outpatient or inpatient basis. Secondary outcomes were to estimate the seroconversion rate in symptomatic or asymptomatic cases and to correlate the presence of seroconversion with different variables of community or hospital exposure.

### Study design

Prospective study of a HCW cohort from the Hospital Base de Valdivia in Los Ríos Region in southern Chile, who were exposed during care or attention of patients affected by SARS-CoV-2. This regional center served since March 2020 as

an hospitalization center for seriously ill patients (with O<sub>2</sub> requirements and monitoring) or critical patients (with ICU requirements) affected by COVID-19. For this study we included HCW of the Respiratory Emergency Unit, the outpatient unit for HCW with respiratory symptoms (enabled during the pandemic), the outpatient clinic for community patients with respiratory symptoms (enabled during the pandemic), general wards designated for the hospitalization of COVID-19 patients, Intensive Care Units, the Molecular Biology Laboratory and 4 infectious disease physicians. All HCW from these units were invited to participate in the study with their respective informed consent.

### *Serological study*

During the study period between mid-April and July 2020 (epidemiological weeks 16 to 30), 5 consecutive blood samples were taken from each participating (baseline, at 2 weeks, at one month, second month and third month, respectively; S1 to S5). Samples were stored in cryotubes and kept at -20°C until processing. To optimize the sensitivity of the study, 2 ELISA techniques were applied successively with a final neutralization assay by competition in selected cases. Initially, a screening was performed with an ELISA IgG technique for the nucleoprotein (N) and Spike protein (S) of SARS-CoV-2 (Vircell Microbiologists, Spain) which, according to manufacturer's data, offers a sensitivity of 85% and a specificity of 98%. This technique revealed a high number of samples with positive or doubtful results (see results). These samples were analyzed with an ELISA IgG technique for the S1 / S2 ectodomain of the viral protein S (Virion / Serion agile SARS CoV 2 IgG, Germany), a test of higher sensitivity and specificity (> 96% and 100%, respectively). Finally, selected positive samples were subjected to a neutralization test by a competitive ELISA which is expressed as a percentage of neutralization inhibition (SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies Detection Kit of AdipoGen LifeSciences, Switzerland)<sup>10</sup>. A baseline infection was defined as a SARS-CoV-2 positive PCR confirmed event before enrollment or a positive serological test by ELISA IgG Virion. Seroconversion was defined as the appearance of a positive sample with this same technique during follow-up. Cut-off values were applied as described in the literature<sup>11,12</sup>.

### *Detection of symptomatic cases, study variables and exposure of HCW to COVID-19 at hospital and in the community*

During the study, HCW were invited to consult in case of respiratory symptoms at the designated outpatient unit for HCW or in the Emergency Unit without charges. During attendance, a nasopharyngeal swab sample was taken for the detection of SARS-CoV-2 by PCR using a previously described commercial kit<sup>13</sup>.

We included an objective measure of exposure of the HCW to SARS-CoV-2 using the weekly number of patients admitted for COVID-19 that was complemented with weekly regional incidence rates<sup>14</sup>. Using 3 online surveys at the beginning (EW 17-18), at the middle (EW 24-26) and at the end of study (EW 29-30), HCW involvement in respiratory sampling, open aspiration of orotracheal secretions, intubation procedures, cardiovascular resuscitation, routine changes of patient position, respiratory kinetic care, inhalation therapy or direct patient care without procedures was also evaluated. The use of PPE and accidents during their use was also evaluated in these surveys, as well as sharing of common spaces at work (at rest or eating areas). Possible community exposure to SARS-CoV-2 was also investigated through the presence of COVID-19 cases at home, contact with confirmed cases outside the workplace, and use of public transportation.

### *Statistic analysis*

The variables associated with work issues, survey and serological results were analyzed as categorical variables and tabulated as proportions. Hospitalized COVID-19 cases are presented as curves according to the EW.

### *Ethical issues*

This study was approved by the Comité de Ética Científico del Servicio de Salud, Los Ríos Region, Chile. Participants gave their informed consent.

## **Results**

### *Enrolled personnel*

179 HCW were enrolled at the beginning of this study (S1), 175 samples (97.8%) were taken at S2, 174 at S3 (97.2%), 175 at S4 (97.8%) and



172 in the last sample (S5: 96.1 %). A total of 167 HCW completed the 5 study samples (93.3% of the original group). Three patients withdrew from the study after the first or second sample (1.7%). The first sample (S1) was obtained between epidemiological weeks (EW) 16-17, S2 at EW 18-20, S3 at EW 21-22, S4 at EW 24-26 and S5 at EW 29-30 of year 2020. Sample size corresponded to 9.4% of the total clinical and non-clinical staff (1909 employees; 95% confidence level, 7% error), to 12.2% of the total clinical staff (1472 employees; 95% confidence level, 7% error) and 37.4% of the personnel directly exposed to SARS-CoV-2 (478 employees; 95% confidence level, 6% error).

Table 1 shows the workplace distribution of enrolled HCW and their professional profile.

**Table 1. HCW workplace and professional profile distribution during a longitudinal study for SARS-CoV-2 seroconversion, Hospital Base de Valdivia, Chile. Epidemiological weeks 16 to 30, 2020**

|  | n (%)      |
|--|------------|
| <b>Workplace</b>   |            |
| Respiratory Emergency Unit                               | 24 (13.4%) |
| ICU 1  | 48 (26.8%) |
| ICU 2  | 42 (23.5%) |
| COVID-19 medical wards                                   | 36 (20.1%) |
| Outpatient clinic for patients with respiratory symptoms | 12 (6.7%)  |
| Outpatient clinic for HCW with respiratory symptoms      | 9 (5.0%)   |
| Infectious diseases specialists                          | 4 (2.2)    |
| Molecular Biology Laboratory                             | 4 (2.2%)   |
| Total  | 179 (100%) |
| <b>HCW profile</b>                                       |            |
| Administrative clerk                                     | 2 (1.1%)   |
| Auxiliary service  | 25 (14%)   |
| Nurse assistant  | 62 (34.6%) |
| Nurse  | 41 (22.9%) |
| Midwife  | 1 (0.6%)   |
| Physical therapist                                       | 8 (4.5%)   |
| Physician  | 37 (20.7%) |
| Biochemist   | 3 (1.7%)   |
| Total  | 179 (100%) |

### HCW with respiratory symptoms

Between EW 16 to 30, 27 HCW consulted for respiratory symptoms in the designated outpatient clinic and none was detected with SARS-CoV-2 infection by PCR.

### Serological study

A physician joined the cohort immediately after a symptomatic SARS-CoV-2 infection demonstrated by PCR. This case was not considered as a conversion due to its baseline positivity. A total of 27 HCW (15.1%) had a positive reaction with the first ELISA test (Vircell) and another 10.6% had doubtful results in different determinations (Table 2). Positive and doubtful samples obtained during the initial analysis (46 in total), were analyzed by a second ELISA technique directed to the SARS-CoV-2 protein S (S1 / S2, Virion) with better sensitivity and specificity. In 44 of the 46 samples analyzed, infection was ruled out during the study (Table 3).

Positive results were detected with the Virion ELISA S1 / S2 technique in the samples of only 2 HCW, one of them corresponding to a case with symptomatic COVID-19 diagnosed before the start of the study (already commented) and the other case to a HCW without COVID-19 like- illness that was also positive at S1 (Table 3). In this case there was no evidence of contact with positive cases or symptoms suggestive of COVID-19. Thus, of the 176 HCW participating during the serological follow-up, none presented infection during the study period that spanned 14 epidemiological weeks (0% seroconversion during 15,082 personnel-days) and 2 of them had a previous infection (1.1%).

**Table 2. Distribution of Vircell ELISA IgG nucleoprotein and S protein results (Vircell Microbiologists, Spain) during a longitudinal study for SARS-CoV-2 seroconversion, Hospital Base de Valdivia, Chile. Epidemiological weeks 16 to 30, 2020**

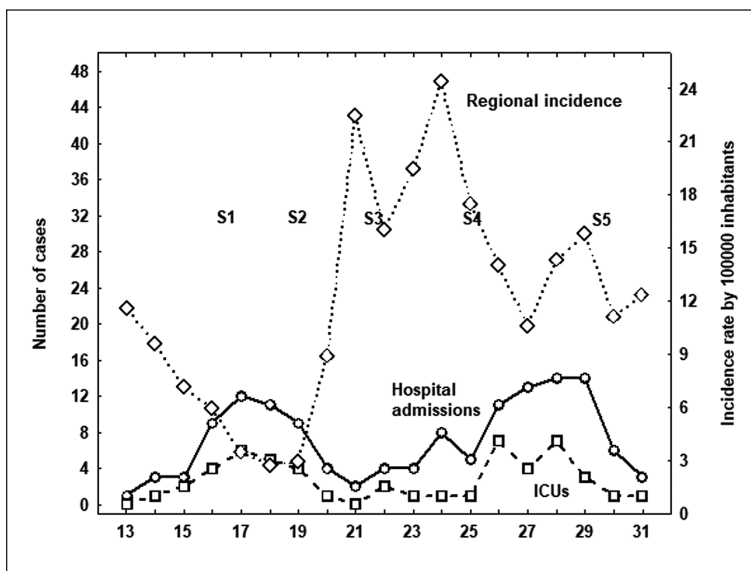
| ELISA IgG result    | n (%)       |
|---------------------|-------------|
| Positive            | 27 (15.1%)  |
| Doubtful            | 19 (10.6%)  |
| Negative            | 130 (72.6%) |
| Withdrew from study | 3 (1.7%)    |
| Total               | 179 (100%)  |



**Table 3. Distribution of ELISA IgG S1/S2 results (Virion/serion, Germany) during a longitudinal study for SARS-CoV-2 seroconversion, Hospital Base de Valdivia, Chile. Epidemiological weeks 16 to 30, 2020**

| ELISA IgG result | n (%)      | Neutralization assay (as percentage) |
|------------------|------------|--------------------------------------|
| Negative         | 44 (95.7%) | Not done                             |
| Positive         | 1 (2.2%)*  | < 20% (negative)                     |
| Doubtful         | 1 (2.2%)** | 39.5% (positive)**                   |
| Total            | 46 (100%)  |                                      |

\*Asymptomatic case detected at M1, also positive by ELISA IgG Vircell; \*\*COVID-19 case confirmed before enrollment, also positive by ELISA IgG Vircell at M1.

**Figure 1.**

### Neutralization by competition

The antibody competition neutralization study confirmed the presence of neutralizing antibodies in the HCW with symptomatic COVID-19 at the beginning of the study despite a doubtful ELISA Virion IgG test (39.5%). In contrast, no neutralizing antibodies were detected in the HCW with a positive ELISA Virion IgG test at S1 who did not report symptoms (< 20%, Table 3).

### Exposure to risk

During the study period, HCW were exposed to risk during COVID-19 patient's care either in COVID-19 designated outpatient clinics, Emergency Unit, ICUs or hospital wards. Figure 1 shows number of COVID-19 admitted patients (total and

ICU). Between EW 13 to 31 of 2020 there were 136 admitted patients with COVID-19, 51 of them in ICUs (37.5%) verifying exposure to risk. Regional weekly COVID-19 incidence ranged from 2.7 to 24.4 per 100,000 inhabitants during the study period (Figure 1)<sup>14</sup>.

### Online surveys

Polls were answered by 126, 123 and 125 HCW (69%-71% of study participants), respectively. In them, different parameters potentially associated with an occupational, community or at home exposure were evaluated (Table 4). A high degree of occupational exposure was evidenced by direct care of admitted COVID-19 patients (> 60%) during respiratory sampling, aspiration of airway

**Table 4. Distribution of working, at-home or community exposure and respiratory symptoms among HCW obtained by online surveys during a longitudinal study for SARS-CoV-2 seroconversion, Hospital Base de Valdivia, Chile. Epidemiological weeks 16 to 30, 2020**

| Variable  | Total n = 325 |
|---|---------------|
| Attention of patients with suspicion of COVID-19                | 286 (75%)     |
| COVID-19 patient care   | 233 (62.3%)   |
| Respiratory sampling in COVID-19 patients                       | 73 (19.5%)    |
| Aspiration of respiratory secretions                            | 86 (23%)      |
| Intubation of COVID-19 patients                                 | 46 (12.3%)    |
| Position changes of COVID-19 patients                           | 159 (42.5%)   |
| Bathing of COVID-19 patients                                    | 117 (31.3%)   |
| Management of oxygen equipment in COVID-19 patients             | 149 (39.8%)   |
| Cardiopulmonary resuscitation of COVID-19 patients              | 44 (11.8%)    |
| Physical therapy of COVID-19 patients                           | 23 (6.1%)     |
| <i>Respiratory barriers</i>                                     |               |
| N95 mask use  |               |
| Always  | 27 (7.2%)     |
| Sometimes   | 76 (20.3%)    |
| Never   | 152 (40.6%)   |
| N95 mask displacement   | 7 (1.9%)      |
| Surgical mask use   |               |
| Always  | 253 (67.6%)   |
| Sometimes   | 16 (4.7%)     |
| Never   | 38 (11.2%)    |
| Surgical mask displacement                                      | 29 (7.8%)     |
| Also working in other Healthcare Center                         | 49 (13.1%)    |
| Coworkers with COVID-19   | 25 (6.7%)     |
| <i>Social interactions while working*</i>                       |               |
| Share eating place  | 156 (62.9%)*  |
| Share eating place and also meetings without social distance    | 32 (12.9%)*   |
| Share eating place and also prolonged meetings in closed spaces | 10 (4.0%)*    |
| Without social interaction at work                              | 50 (20.2%)*   |
| <i>Community or at home exposure</i>                            |               |
| Collective taxi use   | 75 (20.1%)    |
| Collective taxi use and public transportation bus               | 48 (12.8%)    |
| In quarantine recently  | 5 (1.3%)      |
| Relatives in quarantine   | 9 (2.4%)      |
| COVID-19 cases at home  | 3 (0.8%)      |
| <i>Respiratory symptoms</i>                                     |               |
| Odinophagia   | 21 (5.6%)     |
| Myalgias  | 12 (3.2%)     |
| Fever   | 4 (1.1%)      |
| Cough   | 14 (3.7%)     |
| None  | 313 (83.7%)   |

\*Questions only applied in the second and third poll. Percentages were calculated using data from these 2 surveys.

secretions, position changes, patient hygiene, manipulation of oxygen therapy equipment, orotracheal intubation or kinesic care (Table 4).

As recommended in local guidelines, N95 mask use was reserved for aerosol-generating procedures (endotracheal intubation, non-invasive mechanical ventilation, tracheostomy, open airway aspiration and manual ventilation during cardiovascular resuscitation process), and surgical masks in all other conditions. Only 40% of HCW reported N95 mask use-only and near 70% referred predominately using surgical mask. Masks displacements were reported in approximately 2% for N95 and 8% for surgical masks (Table 4). About 12% of the staff also worked in other healthcare centers, establishing a possible circulation risk. In addition, it was possible to uncover a high degree of unprotected social interaction at work during eating times (> 60%) or in meetings without social distance or for prolonged periods of time (> 2 hours, Table 5). Likewise, potential community exposures were detected while using public transport (near 30%, Table 4). Although in low numbers, some answers indicated relatives in quarantine (about 3%), COVID-19 cases at home (about 1%) or recent quarantines involving the HCW himself (about 1%). Finally, surveys indicated a significant fraction of the personnel experiencing recent respiratory symptoms (close to 20%, Table 4).

## Discussion

This study highlights the relevance of basic prevention measures, especially protective barriers and physical distancing for reducing the risk of SARS-CoV-2 infection by HCW. Other published experiences show the effectiveness of these measures in protecting them before the appearance of specific vaccines<sup>15</sup>. However, our results contrast with other experiences that indicate higher seroconversion rates<sup>16-18</sup>. The differences could be related to the low regional incidence rate and number of COVID-19 cases seen in our center suggesting a lower probability for hospital collapse and internal or community transmission in the initial phase of the pandemic coupled to the wide use of protective barriers in this phase.

HCW seroconversion or seroprevalence rates for SARS-CoV-2 vary widely in the literature and

have been related to the kind of work (higher in high-risk groups), age of HCW (higher in youngest), epidemiological situation, continent involved (higher in USA than in other regions), COVID-19 like-illness, previous positive PCR or absence of basal anti-protein S antibodies in HCW<sup>3,16-18</sup>. Absence of seroconversion in our study impeded analyze factors associated with its appearance. Seroprevalence or seroconversion rates among HCW have ranged between 0.8% to 32% so that our findings are not dissimilar with experiences reporting lower figures<sup>17,19-22</sup>. Furthermore, infection rates among HCW tend to reflect that happen at community level. The weekly regional incidence was below 25 cases per 100,000 inhabitants during the study period. In other Chilean report performed at the metropolitan area at the same time with a setting of 60 cases per 100,000 inhabitants (more than double that that reported in this work)), seroconversion rate reached 17%<sup>16</sup>. Noticeably, seroconversion studies among HCW have been performed mainly in USA, Europe or East Asia and information coming from Latin America is scarce<sup>16,17</sup>.

As shown, opportunities for potential contagion during work activities are numerous and the risk also extends to family and community interactions. These include patient care, sharing food or meeting spaces, use of public transportation or the presence of COVID-19 cases at home.

We had difficulties to recognize cases of infection through serological testing. In the original design, only one IgG ELISA technique directed against the nucleoprotein and spike protein was chosen due to its commercial availability in Chile at the beginning of the pandemic. Later publications demonstrated a wide range of sensitivity versus that reported by the manufacturer (78.6%-100% vs. 85%) and a lower specificity (90.2%-95.2% vs. 98%, respectively)<sup>11,23,24</sup>. To improve these limitations we added a second enzyme immunoassay technique with a better performance (Virion / Serion). The reported sensitivity of this ELISA IgG test is higher (96.2%-98.3%) and its specificity has reached 100% in at least 2 studies<sup>12,25</sup>. Using this second technique in previously doubtful and positive cases, seroconversion was ruled out and only one new case at baseline was identified. Several works have used 2 serological techniques to reduce these problems<sup>16,21,22</sup>. The HCW with previous symptomatic COVID-19

infection had neutralizing antibodies in contrast to the asymptomatic worker in line with that has been described previously<sup>16,26,27</sup>.

Our work has some limitations. For logistical reasons and lack of resources, it only included a fraction of the hospital staff and was restricted to areas with the highest risk of contagion. It is possible that the inclusion of a large group has identified some cases of seroconversion, especially in sectors not exposed to a high risk of infection as described in some reports<sup>17,19,21</sup>. In the same way, the study timeframe did not include the period of greatest regional epidemiological activity that began lately in September 2020. The study also did not incorporate a systematic viral search by periodic nasopharyngeal swab among HCW included in the cohort, although in none of those that consulted spontaneously infection was detected. Finally, the test of greater sensitivity and specificity was applied only in cases with positive and doubtful results after the first serological run. Having had been applied universally, it could have detected other baseline or seroconversion cases due to its higher sensitivity (> 95% vs. 85%). We believe this is unlikely due to the low prevalence of infection with the corresponding low positive predictive value for a positive test. Assuming a 1% of prevalence of infection among the 130 HCW that were not tested by the ELISA IgG Virion and a 10% higher sensitivity of this test, that would mean only 1-2 cases of SARS-CoV-2 infection in the cohort, still representing a low infection rate.

In conclusion, there was no evidence of seroconversion in a group of HCW exposed to the risk of infection by SARS-CoV-2 during the onset of the COVID-19 pandemic, before the use of vaccines and in a context of low epidemiological pressure. Results of this work are relevant in an era of different variants of concern and the corresponding loss of vaccine effectiveness.

## References

1. Galanis P, Vraka I, Fragkou D, Bilali A, Kaitelidou D. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated factors in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect* 2021; 108: 120-34. doi: 10.1016/j.jhin.2020.11.008. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33212126
2. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in health-care workers: A living systematic review and meta-analysis of prevalence, risk factors, clinical characteristics, and outcomes. *Am J Epidemiol*. 2021; 190 (1): 161-75. doi: 10.1093/aje/kwaa191. Erratum in: *Am J Epidemiol*. 2021; 190 (1):187. PMID: 32870978
3. Iversen K, Bundgaard H, Hasselbalch RB, Kristensen JH, Nielsen PB, Pries-Heje M, et al. Risk of COVID-19 in health-care workers in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20 (12): 1401-8. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30589-2. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (10): e250.
4. Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. Risk factors of healthcare workers with coronavirus disease 2019: A Retrospective cohort study in a designated hospital of Wuhan in China. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (16): 2218-21. doi: 10.1093/cid/ciaa287. PMID: 32179890
5. Iyengar KP, Ish P, Upadhyaya GK, Malhotra N, Vaishya R, Jain VK. COVID-19 and mortality in doctors. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14 (6): 1743-6. doi: 10.1016/j.dsx.2020.09.003. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32920494
6. Sikkema RS, Pas SD, Nieuwenhuijse DF, O'Toole Á, Verweij J, van der Linden A, et al. COVID-19 in health-care workers in three hospitals in the south of the Netherlands: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20 (11): 1273-80. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30527-2. Epub 2020 Jul 2. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (9): e215.
7. Al Maskari Z, Al Blushi A, Khamis F, Al Tai A, Al Salmi I, Al Harthi H, et al. Characteristics of healthcare workers infected with COVID-19: A cross-sectional observational study. *Int J Infect Dis* 2021; 102: 32-6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.009. Epub 2020 Oct 8.
8. CDC COVID-19 Response Team. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-April 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (15): 477-81. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e6.
9. Saint Pierre G, Silva F, Conei D, Cifuentes M. Caracterización epidemiológica de infección por SARS-CoV-2 del personal de salud de un hospital universitario en Santiago de Chile. *Rev Chilena Infectol* 2021; 38 (2): 144-51.
10. Tan CW, Chia WN, Qin X, Liu P, Chen MI, Tiu C, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction. *Nat Biotechnol* 2020; 38 (9): 1073-8. doi: 10.1038/s41587-020-0631-z. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32704169.
11. Speletas M, Kyritsi MA, Vontas A, Theodoridou A,

- Chrysanthidis T, Hatzianastasiou S, et al. Evaluation of two chemiluminescent and three ELISA immunoassays for the detection of SARS-CoV-2 IgG antibodies: implications for disease diagnosis and patients' management. *Front Immunol* 2020; 11: 609242. doi: 10.3389/fimmu.2020.609242.
12. Krone M, Gütling J, Wagener J, Lâm TT, Schoen C, Vogel U, et al. Performance of three SARS-CoV-2 immunoassays, three rapid lateral flow tests and a novel bead-based affinity surrogate test for the detection of SARS-CoV-2 antibodies in human serum. *J Clin Microbiol* 2021; 00319-21. doi: 10.1128/JCM.00319-21
  13. Olivares F, Muñoz D, Fica A, Delama I, Alvarez I, Navarrete M, et al. Clinical features of 47 patients infected with COVID-19 admitted to a Regional Reference Center. *Rev Med Chile* 2020; 148 (11): 1577-88. doi: 10.4067/S0034-98872020001101577.
  14. MINSAL, Chile. Informes Epidemiológicos COVID-19. Available at: <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informe-epidemiologico-covid-19/> Accessed July 6th, 2021.
  15. Wang X, Ferro EG, Zhou G, Hashimoto D, Bhatt DL. Association Between Universal Masking in a Health Care System and SARS-CoV-2 Positivity Among Health Care Workers. *JAMA* 2020; 324 (7): 703-4. doi: 10.1001/jama.2020.12897
  16. Iruretagoyena M, Vial MR, Spencer-Sandino M, Gaete P, Peters A, Delgado I, et al. Longitudinal assessment of SARS-CoV-2 IgG seroconversion among front-line healthcare workers during the first wave of the Covid-19 pandemic at a tertiary-care hospital in Chile. *BMC Infect Dis* 2021; 21 (1): 478.
  17. Hossain A, Nasrullah SM, Tasnim Z, Hasan MK, Hasan MM. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies among health care workers prior to vaccine administration in Europe, the USA and East Asia: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021; 33: 100770. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100770. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33718853; PMCID: PMC7938754.
  18. Houlihan CF, Vora N, Byrne T, Lewer D, Kelly G, Heaney J, et al. Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion rates in London frontline health-care workers. *Lancet*. 2020; 396 (10246): e6-e7. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31484-7. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32653078; PMCID: PMC7347344.
  19. Squeri R, Levita A, Intelisano R, Costa GB, Mancuso G, Grasso L, et al. Correct management and low rate of contagiousness of healthcare workers in a University Hospital in Southern Italy: from contact tracing to serological investigation. *Acta Biomed* 2020; 91 (9-S): 79-86. doi: 10.23750/abm.v91i9-S.10118. PMID: 32701920; PMCID: PMC8023094
  20. Rashid-Abdi M, Krifors A, Sälléber A, Eriksson J, Månsson E. Low rate of COVID-19 seroconversion in health-care workers at a Department of Infectious Diseases in Sweden during the later phase of the first wave; a prospective longitudinal seroepidemiological study. *Infect Dis (Lond)* 2021; 53 (3): 169-75. doi: 10.1080/23744235.2020.1849787. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33232190.
  21. Weinberger T, Steffen J, Osterman A, Mueller TT, Muenchhoff M, Wratil PR, et al. Prospective longitudinal serosurvey of health care workers in the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic in a quaternary care hospital in Munich, Germany. *Clin Infect Dis* 2021 Jan 3: ciaa1935. doi: 10.1093/cid/ciaa1935. Epub ahead of print. PMID: 33388756; PMCID: PMC7799305.
  22. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med* 2021; 384 (6): 533-540. doi: 10.1056/NEJMoa2034545. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33369366; PMCID: PMC7781098.
  23. Kohmer N, Westhaus S, Rühl C, Ciesek S, Rabenau HF. Clinical performance of different SARS-CoV-2 IgG antibody tests. *J Med Virol*. 2020; 92 (10): 2243-7. doi: 10.1002/jmv.26145.
  24. Fuentes A, Serrano-Conde E, Roldán C, Benito-Ruesca R, Mejías G, Sampredo A, et al. Antibody response in patients admitted to the hospital with suspected SARS-CoV-2 infection: results from a multicenter study across Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40 (6): 1343-9. doi: 10.1007/s10096-020-04139-5.
  25. Strömer A, Rose R, Grobe O, Neumann F, Fickenscher H, Lorentz T, et al. Kinetics of nucleo- and spike protein-specific immunoglobulin G and of virus-neutralizing antibodies after SARS-CoV-2 infection. *Microorganisms* 2020; 8 (10): 1572. doi: 10.3390/microorganisms8101572. PMID: 33066057
  26. Brochot E, Demey B, Touzé A, Belouzard S, Dubuisson J, Schmit JL, et al. Anti-spike, anti-nucleocapsid and neutralizing antibodies in SARS-CoV-2 inpatients and asymptomatic individuals. *Front Microbiol*. 2020; 11: 584251.
  27. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Astudillo MG, Yang D, Miller TE, Feldman J, et al. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. *Cell* 2021; 184 (2): 476-88.e11.

# Cirugía de revascularización miocárdica: comparación de supervivencia a 10 años de la cirugía coronaria con y sin circulación extracorpórea mediante *Propensity Score Matching*

ROBERTO GONZÁLEZ L.<sup>1,2</sup>, DIEGO SALDIVIA Z.<sup>3</sup>,  
RODRIGO REYES M.<sup>1,2</sup>, FELIPE ALARCÓN O.<sup>3</sup>,  
ENRIQUE SEGUEL S.<sup>1,2</sup>, ALECK STOCKINS L.<sup>1,2</sup>,  
SEBASTIÁN BARRA M.<sup>3</sup>, ANDRÉS SCHAUB C.<sup>3</sup>,  
ALEJANDRA RIQUELME U.<sup>4</sup>, PATRICIO MADRID C.<sup>3</sup>,  
ALEJANDRO PÉREZ G.<sup>3</sup>, EMILIO ALARCÓN C.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro Cardiovascular, Hospital Clínico Regional de Concepción "Dr. Guillermo Grant Benavente".  
Concepción, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.  
Concepción, Chile.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.  
Concepción, Chile.

<sup>4</sup>Servicio de Cirugía, Hospital Clínico Regional de Concepción "Dr. Guillermo Grant Benavente".  
Concepción, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 18 de diciembre de 2021, aceptado el 9 de julio de 2022.

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

## Ten-year survival after off-pump coronary artery bypass grafting compared with traditional bypass grafting

**Background:** Long-term outcomes of Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting (OPCAB) as an alternative to the traditional Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) technique with cardiopulmonary bypass (CPB) are not well defined. **Aim:** To compare 10-year survival of isolated OPCAB versus CABG with CPB. **Material and Methods:** Analysis of information obtained from databases, clinical records and surgical protocols of patients treated with isolated CABG between January 2006 and November 2008 at a Regional Hospital. Of 658 isolated CABG, 192 (29.2%) were OPCAB and 466 (79.9%) CPB. Propensity Score Matching (PSM) was performed to compare both groups. After PSM, two groups of 192 cases were obtained. Mortality data was obtained from the Chilean public identification service. Ten-year survival was calculated and compared with Kaplan-Meier and log-rank methods. **Results:** Follow-up data was obtained in all cases. No statistically significant differences were found when comparing 10-year survival between OPCAB versus CPB (78.6% and 80.2% respectively,  $p$  0.720). There was also no statistical difference in cardiovascular death free survival (90.1% with CPB versus 89.1% OPCAB,  $p$  0.737). Survival was comparable when analyzing subgroups with diabetes mellitus, left ventricular dysfunction or chronic kidney disease, among others. **Conclusions:** In our series, OPBAB has a comparable 10-year survival with CABG with CPB.

(Rev Med Chile 2023; 151: 32-41)

**Key words:** Coronary Artery Bypass; Coronary Artery Bypass, Off-Pump; Extracorporeal Circulation; Survival Analysis; Thoracic Surgery.



La cirugía coronaria (CC) es el estándar de oro para el tratamiento de un significativo número de pacientes con cardiopatía coronaria, constituyendo la principal elección en la enfermedad de tres vasos, lesión significativa del tronco coronario izquierdo y lesión significativa de uno o dos vasos con enfermedad proximal de la arteria descendente anterior<sup>1-4</sup>.

La CC constituye una de las cirugías cardíacas más realizadas a nivel mundial y tradicionalmente requiere el uso de la circulación extracorpórea (CEC). La cirugía sin CEC es una alternativa que permite evitar la potencial morbilidad secundaria a la respuesta inflamatoria sistémica y la canulación de la aorta<sup>5,6</sup>. La comparación de ambas técnicas ha sido objeto de múltiples estudios aleatorios y observacionales, con el objetivo de determinar los resultados de la cirugía con y sin CEC. Estudios han determinado grupos de pacientes que se beneficiarían de la CC sin CEC, presentando una menor morbimortalidad inmediata y en seguimientos a corto plazo, tales como pacientes de alto riesgo quirúrgico o calcificación grave de la aorta ascendente. No obstante, actualmente no existe evidencia suficiente para establecer un consenso en relación a ambas técnicas, siendo una de las temáticas en cirugía cardíaca discutidas en la actualidad<sup>5,7-9</sup>.

Se estima que, actualmente, la cirugía sin CEC constituye 15%-20% del total de CC en países occidentales y más de 50% en países orientales<sup>7,10,11</sup>.

En nuestro medio son escasas las publicaciones que describen los resultados alejados comparando ambas técnicas quirúrgicas. En una publicación de nuestro grupo se describieron los resultados inmediatos y clínicos a 5 años de la CC aislada con y sin CEC en un hospital regional del sistema público de Chile<sup>12</sup>. Nuestro objetivo es extender el período de seguimiento y comparar la supervivencia a 10 años de la CC aislada con CEC versus sin CEC, mediante el método de *Propensity Score Matching* (PSM).

## Material y Método

Estudio analítico de pacientes tratados con CC aislada en el Hospital Clínico Regional "Dr. Guillermo Grant Benavente" de Concepción, Chile, en el período entre enero-2006 y diciembre-2008. Fueron excluidos los casos en que se realizó algún procedimiento adicional a la CC.

La información se obtuvo de bases de datos, fichas clínicas, registros de pabellón y protocolos quirúrgicos. Se realizó seguimiento de supervivencia a 10 años en el total de los pacientes según datos disponibles en el Registro Civil e Identificación de Chile.

Durante el período, se realizaron 1.003 cirugías cardíacas, 658 (65,6%) fueron CC aislada. De estas, en 466 (79,8%) casos se realizó CC con CEC y 192 (29,2%) sin CEC (Tabla 1). Las características de la serie, descripción de técnica quirúrgica y resultados inmediatos fueron descritos en publicaciones previas<sup>12-14</sup>. La elección del tratamiento quirúrgico se basó principalmente en la factibilidad anatómi-

**Tabla 1. Características basales de los pacientes tratados con cirugía coronaria aislada con y sin circulación extracorpórea**

|                              | Con CEC<br>(n = 466) | Sin CEC<br>(n = 192) |
|------------------------------|----------------------|----------------------|
| Edad promedio (años)         | 62,5 ± 8,7           | 61 ± 8,8             |
| Estado nutricional eutrófico | 114 (24,5%)          | 51 (26,6%)           |
| Hombre                       | 371 (79,6%)          | 145 (75,5%)          |
| FEVI < 30%                   | 14 (3,0%)            | 8 (4,2%)             |
| Angina inestable             | 153 (32,8%)          | 60 (31,3%)           |
| Hipertensión arterial        | 389 (83,5%)          | 166 (86,5%)          |
| Dislipidemia                 | 202 (43,3%)          | 83 (43,2%)           |
| Tabaquismo                   | 180 (38,6%)          | 79 (41,1%)           |
| Diabetes mellitus            | 172 (36,9%)          | 59 (30,7%)           |
| EAO                          | 40 (8,6%)            | 13 (6,8%)            |
| EPOC                         | 32 (6,9%)            | 9 (4,7%)             |
| ERC en HD                    | 11 (2,4%)            | 9 (4,7%)             |
| Cirugía de urgencia          | 27 (5,8%)            | 9 (4,7%)             |
| EuroSCORE I (promedio)       | 3,7 ± 2,5            | 3,3 ± 2,6            |
| Características anatómicas   |                      |                      |
| Lesión de TCI                | 99 (21,2%)           | 36 (18,8%)           |
| n de vasos (promedio)        | 2,8 ± 0,5            | 2,2 ± 0,8            |
| n de puentes (promedio)      | 3,6 ± 0,9            | 2,4 ± 0,9            |
| Conductos                    |                      |                      |
| Dos o más arterias           | 16 (3,4%)            | 11 (5,7%)            |

CEC: Circulación extracorpórea; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; EAO: Enfermedad arterial oclusiva crónica; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ERC en HD: Enfermedad renal crónica en hemodiálisis; TCI: Tronco común izquierdo.

ca y la estabilidad eléctrica y hemodinámica. Además, otros factores considerados fueron incluidos en el emparejamiento de datos (Tabla 2).

Se realizó un emparejamiento mediante PSM de los tratados con CEC y sin CEC para obtener dos grupos comparables en relación a características clínicas y predictores de supervivencia<sup>12</sup>. Las variables incluidas fueron: edad promedio, estado nutricional eutrófico, sexo hombre, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 30%, angina inestable, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, diabetes mellitus, enfermedad arterial oclusiva crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica en hemodiálisis, accidente vascular encefálico previo, cirugía de urgencia y EuroSCORE I aditivo promedio. Se realizó un emparejamiento según puntajes de propensión utilizando una relación 1:1.

El riesgo quirúrgico preoperatorio fue estimado según el puntaje EuroSCORE I aditivo y se clasificó en grupos: riesgo bajo ( $\leq 2$  puntos), riesgo moderado (3-5 puntos) y riesgo alto ( $\geq 6$  puntos). Se definió como disfunción ventricular izquierda una FEVI < 50% y disfunción ventricular izquierda grave una FEVI < 30%.

Se definió como “muerte no cardiovascular” aquella que según el certificado de defunción del Registro Civil e Identificación posee como primer diagnóstico una causa oncológica, infecciosa, metabólica, respiratoria o secundaria de un traumatismo. Por defecto, todas las otras causas fueron consideradas como muerte cardiovascular.

Se calculó la supervivencia observada a través del método de Kaplan-Meier y se comparó la supervivencia mediante prueba de *log-rank*. Se definieron como variables respuesta la supervivencia global, supervivencia global libre de muerte cardiovascular y supervivencia en subgrupos: disfunción ventricular izquierda, riesgo quirúrgico preoperatorio, diabetes mellitus, enfermedad arterial oclusiva crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad renal crónica en hemodiálisis.

Las variables continuas fueron expresadas como promedio y desviación estándar, y las variables categóricas como número y porcentaje. Las diferencias estadísticas entre las variables respuestas fueron analizadas mediante la prueba U Mann Whitney para variables continuas y chi cuadrado o exacta de Fisher para variables categóricas, se-

**Tabla 2. Características emparejadas de los pacientes tratados con cirugía coronaria aislada con y sin circulación extracorpórea posterior a Propensity Score Matching**

|                              | Con CEC (n = 192) | Sin CEC (n = 192) | p      |
|------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Edad promedio (años)         | 62,3 $\pm$ 8,0    | 61,0 $\pm$ 8,8    | 0,117  |
| Estado nutricional eutrófico | 47 (24,5%)        | 51 (26,6%)        | 0,363  |
| Hombre                       | 148 (77,1%)       | 145 (75,5%)       | 0,405  |
| FEVI < 30%                   | 4 (2,1%)          | 8 (4,2%)          | 0,241  |
| Angina inestable             | 69 (35,9%)        | 60 (31,3%)        | 0,331  |
| Hipertensión arterial        | 160 (83,3%)       | 166 (86,5%)       | 0,393  |
| Dislipidemia                 | 81 (42,2%)        | 83 (43,2%)        | 0,837  |
| Tabaquismo                   | 67 (34,9%)        | 79 (41,1%)        | 0,207  |
| Diabetes mellitus            | 71 (36,9%)        | 59 (30,7%)        | 0,196  |
| EAOC                         | 11 (5,7%)         | 13 (6,8%)         | 0,673  |
| EPOC                         | 9 (4,7%)          | 9 (4,7%)          | > 0,99 |
| ERC en HD                    | 4 (2,1%)          | 9 (4,7%)          | 0,158  |
| Cirugía de urgencia          | 4 (2,1%)          | 9 (4,7%)          | 0,158  |
| EuroSCORE I (promedio)       | 3,3 $\pm$ 2,2     | 3,3 $\pm$ 2,6     | 0,983  |

CEC: Circulación extracorpórea; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; EAOC: Enfermedad arterial oclusiva crónica; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ERC en HD: Enfermedad renal crónica en hemodiálisis.

gún corresponda. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS® versión 25. Se consideró significativo un valor  $p < 0,05$ .

El estudio y análisis de pacientes tratados con CC fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción, Chile.

## Resultados

Posterior al PSM se obtuvo un total de 384 casos emparejados en dos grupos de 192 casos. El riesgo quirúrgico mediante EuroSCORE I aditivo fue de  $3,3 \pm 2,2$  en el grupo con CEC y  $3,3 \pm 2,6$  en el grupo sin CEC ( $p 0,983$ ). La tasa de conversión fue de 3,1%. Las características basales de los pacientes fueron balanceadas y no se observó diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 2).

Se obtuvo seguimiento de supervivencia en todos los casos. La supervivencia global observada a 10 años en el grupo con CEC fue de 78,6% versus 80,2% en el sin CEC, sin diferencias significativas. La supervivencia libre de muerte cardiovascular a 10 años fue de 89,1% en la CC con CEC y 90,1% en la sin CEC, sin diferencias significativas (Tabla 3, Figura 1).

No se observaron diferencias significativas en los subgrupos de pacientes con diabetes mellitus, disfunción ventricular izquierda, enfermedad renal crónica en hemodiálisis, enfermedad arterial oclusiva crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Tabla 3, Figura 2). Al comparar la supervivencia según técnicas en grupos de pacientes de bajo riesgo quirúrgico y moderado-alto riesgo, estas fueron comparables a 10 años (Tabla 3, Figura 3).

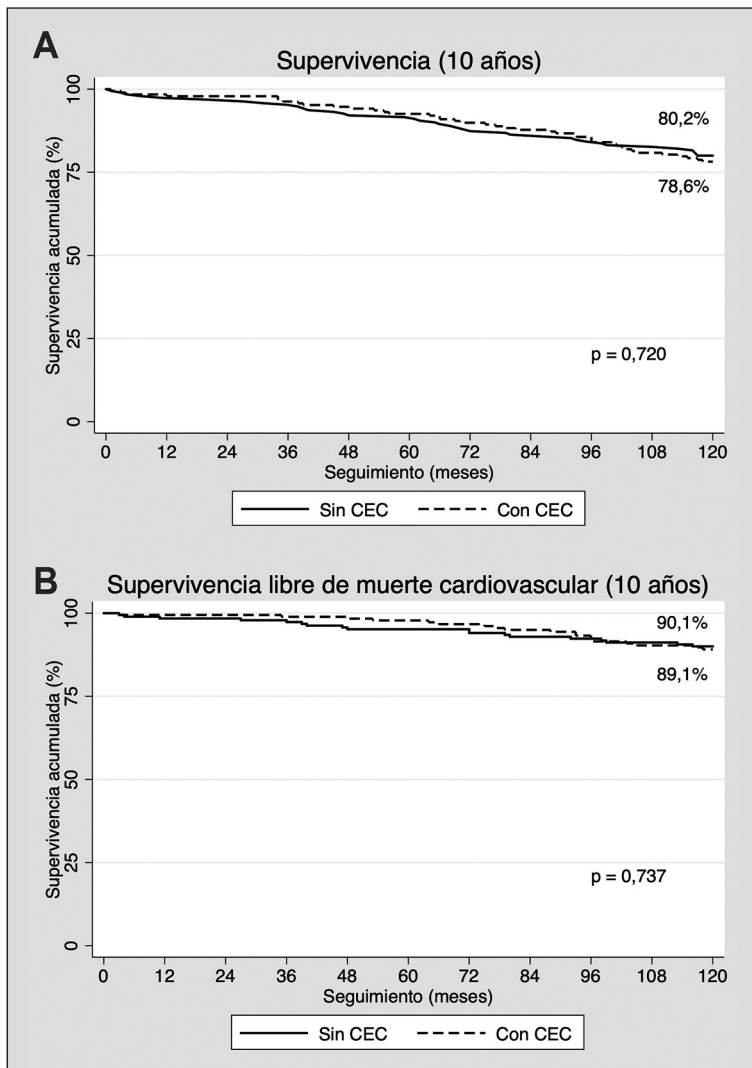
## Discusión

En nuestra serie, al extender a una década el período de seguimiento en pacientes tratados con CC con y sin CEC, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de muerte cardiovascular, utilizando el método de PSM. En pacientes diabéticos, con disfunción ventricular izquierda, enfermedad arterial oclusiva crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica en hemodiálisis y según riesgo quirúrgico, se observaron diferencias no estadísticamente significativas en el seguimiento a 10 años.

**Tabla 3. Supervivencia a 10 años en pacientes tratados con cirugía coronaria aislada con y sin circulación extracorpórea según técnica quirúrgica y comorbilidades mediante Propensity Score Matching**

|                                | Con CEC (n = 192) | Sin CEC (n = 192) | p     |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Supervivencia                  |                   |                   |       |
| Global                         | 78,6%             | 80,2%             | 0,720 |
| Libre de muerte cardiovascular | 89,1%             | 90,1%             | 0,737 |
| EuroSCORE I                    |                   |                   |       |
| $\leq 2$                       | 88,3%             | 85,4%             | 0,626 |
| 3-5                            | 76,2%             | 80,3%             | 0,528 |
| $\geq 6$                       | 61,3%             | 65,6%             | 0,993 |
| FEVI < 50%                     | 81,1%             | 73,2%             | 0,398 |
| Diabetes mellitus              | 76,1%             | 67,8%             | 0,269 |
| EAO                            | 63,6%             | 69,2%             | 0,996 |
| EPOC                           | 66,7%             | 77,8%             | 0,632 |
| ERC en HD                      | 25,0%             | 22,2%             | 0,272 |

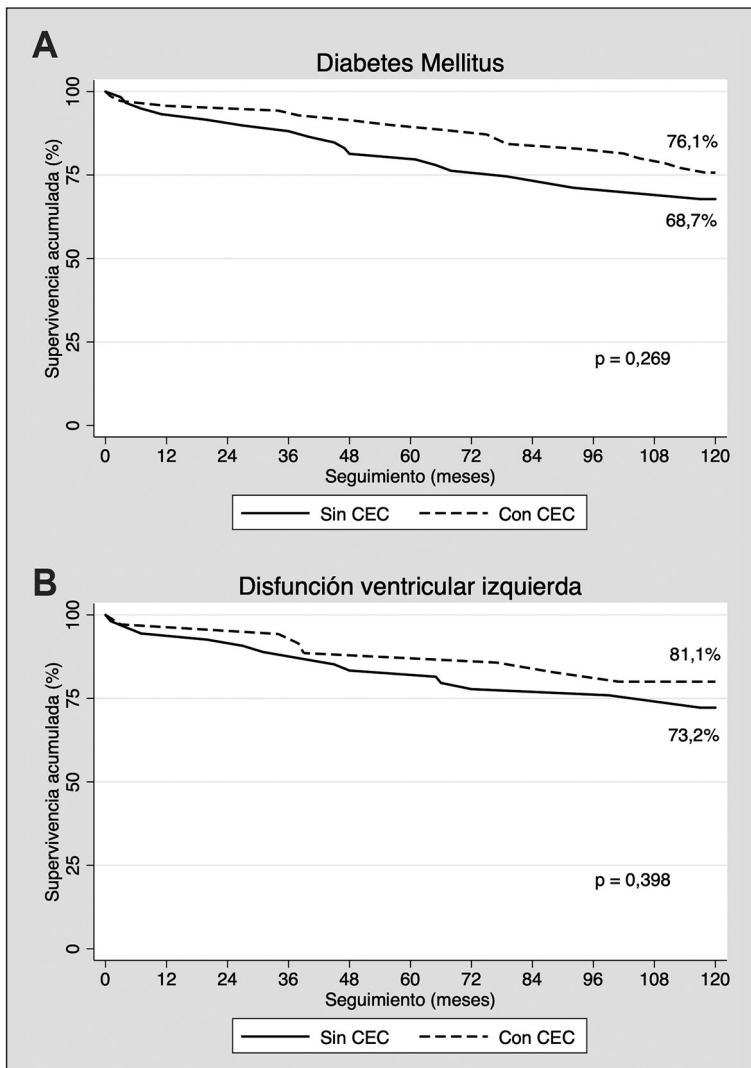
CEC: Circulación extracorpórea; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; EAO: Enfermedad arterial oclusiva crónica; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC en HD: Enfermedad renal crónica en hemodiálisis.



**Figura 1.** Supervivencia global (A) y supervivencia libre de muerte cardiovascular (B) según técnica quirúrgica en pacientes tratados con cirugía coronaria aislada con y sin circulación extracorpórea (CEC: Circulación extracorpórea).

La cirugía sin CEC como alternativa a la cirugía tradicional ha sido objeto de múltiples estudios, entre los cuales, los estudios controlados aleatorios (RCT) han cobrado gran relevancia. Existen al menos tres grandes RCT que han reportado resultados inmediatos y a mediano-largo plazo. El estudio CORONARY, siendo el RCT más grande, incluyó 4.752 pacientes y demostró una supervivencia a 5 años comparable para ambas técnicas<sup>15</sup>. El estudio GOPCABE incluyó a 2.539 pacientes mayores de 75 años y no encontró diferencias en la supervivencia al año de seguimiento<sup>16</sup>. El estudio ROOBY, por su parte, reclutó a 2.203 pacientes

aleatorizados y demostró una mayor mortalidad global a 5 años en pacientes tratados sin CEC, sin embargo, la mortalidad cardiovascular no fue estadísticamente significativa<sup>17</sup>. Pese a que los RCT son la elección para el control de variables confundentes y sesgos de selección, se ha descrito que los actualmente publicados carecen de un poder suficiente para detectar diferencias en la supervivencia y en subgrupos de pacientes, debido fundamentalmente al número de casos<sup>18</sup>. En adición, los criterios de selección y exclusión estrictos y heterogéneos entre estudios han conllevado a un análisis crítico de sus resultados debido a su baja



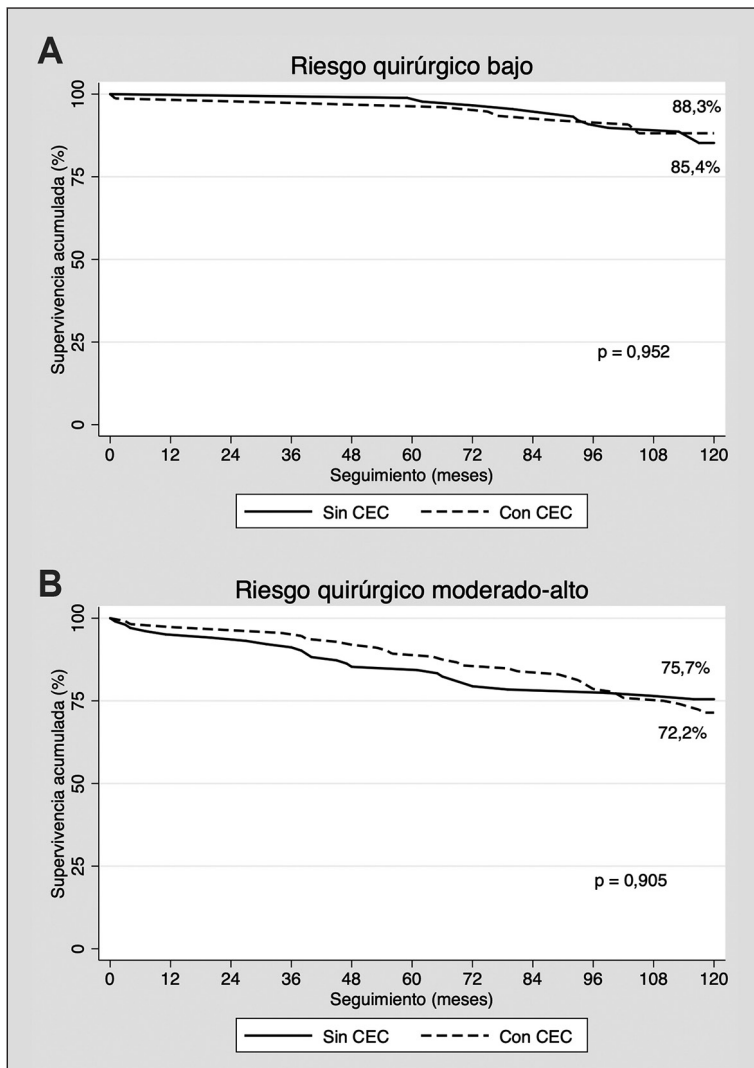
**Figura 2.** Supervivencia global en pacientes diabéticos (A) y con disfunción ventricular izquierda (B) según técnica quirúrgica en pacientes tratados con cirugía coronaria aislada con y sin circulación extracorpórea (CEC: Circulación extracorpórea).

validez externa<sup>19</sup>. Por último, no todos los resultados de seguimiento alejado han sido publicados, contándose con evidencia principalmente hasta 5 años de seguimiento.

Los grandes estudios observacionales representan la información disponible en resultados de seguimiento alejado. El empleo de metodologías como el PSM ha conseguido elevar el nivel estadístico de estos estudios<sup>20</sup>. Chikwe et al.<sup>18</sup> realizaron un análisis multicéntrico de cohorte retrospectiva comparando 3.975 pacientes con cada técnica mediante PSM, con una tasa de conversión del 3,6% e incluyó solo a cirujanos que realizaron al

menos 100 CC con o sin CEC según correspondiera, demostrando en un seguimiento a 10 años un riesgo de mortalidad significativamente mayor en el grupo sin CEC (33,4% versus 29,9%; HR 1,11; IC95% 1,0-1,2). Cabe mencionar que la mortalidad alejada en ambos grupos es mayor que la observada en nuestra serie (21,4% con CEC versus 19,8% sin CEC), lo que podría ser explicado porque el estudio presentó mayor porcentaje de disfunción ventricular grave, diabetes mellitus y edad promedio, por lo tanto, constituyen un grupo de mayor riesgo.

En contraste, Kirmani et al.<sup>21</sup>, en un estudio



**Figura 3.** Supervivencia global en pacientes con riesgo quirúrgico bajo (A) y moderado-alto (B) según técnica quirúrgica en pacientes tratados con cirugía coronaria aislada con y sin circulación extracorpórea (CEC: Circulación extracorpórea).

de cohorte retrospectiva, incluyeron a 7.344 CC con CEC y 5.882 sin CEC, con una conversión del 1,3%, demostrando una supervivencia a 10 años comparable (72,8% versus 72,1%,  $p = 0,620$ ). Del mismo modo, el análisis *post hoc* a 10 años del estudio ART<sup>22</sup>, que incluyó a 1.078 casos por grupo, con una conversión del 2,5%, describieron una mortalidad a 10 años sin diferencias significativas (19,9% con CEC y 21,5% sin CEC). Dicha serie presentó una supervivencia similar a la nuestra y se caracterizó por presentar pacientes de menor riesgo. En este análisis, además, se clasificó a los cirujanos participantes en alto y bajo volumen de

CC, demostrando que los tratados por cirujanos con bajo volumen presentaron una mortalidad significativamente mayor (HR 2,4, IC95% 1,3-4,5,  $p = 0,006$ ). Este hallazgo sustenta a estudios previos que han planteado la relevancia de la experiencia del cirujano en los resultados alejados<sup>8,9,15,16,21,23-28</sup>. Por último, un metaanálisis de estudios retrospectivos de gran volumen que incluyó a 59.125 pacientes encontró un mayor riesgo de mortalidad a 10 años en pacientes tratados sin CEC (HR 1,1, IC95% 1,1-1,2)<sup>20</sup>.

Las diferencias estadísticas entre estudios observacionales deben ser tomadas con cautela,



debido a que, el uso de PSM no permite controlar variables no registradas y que podrían influir en los resultados alejados. Por otro lado, ciertos estudios han demostrado una menor revascularización completa en la CC sin CEC, factor que podría conllevar una menor supervivencia alejada<sup>23,29</sup>. Por último, la tasa de conversión mayor al 10% ha demostrado ser un factor independiente asociado a menor supervivencia en la CC sin CEC<sup>29</sup>. En nuestra serie fue de 3,1%, lo que es comparable a las series descritas.

Existen subgrupos de pacientes en donde la CC sin CEC ha demostrado tener mejores resultados inmediatos y de seguimiento a corto plazo. La cirugía sin CEC, en algunos RCT y metaanálisis ha demostrado ser superior en pacientes de alto riesgo, siendo su beneficio fundamentalmente en el postoperatorio inmediato<sup>9,24,30</sup>. Cabe mencionar que la guía clínica actual de la Sociedad Europea de Cardiología propone considerar la CC sin CEC en subgrupos de pacientes de alto riesgo, con un nivel de evidencia clase IIA nivel B<sup>31</sup>.

En relación a los pacientes diabéticos, en nuestra serie se observaron diferencias en la supervivencia que no alcanzaron a ser significativas, probablemente por el número de casos. Un análisis *post hoc* del estudio ROOBY en diabéticos observó una mayor mortalidad a 5 años en pacientes operados sin CEC (20,2% sin CEC versus 14,1% con CEC,  $p$  0,019)<sup>32</sup>. En cuanto a los resultados alejados, uno de los estudios más grandes realizados en pacientes diabéticos con enfermedad multiviso mostró una supervivencia estimada a 10 años de 62,6% en CC sin CEC versus 64,0% con CEC, sin diferencias significativas<sup>33</sup>.

En pacientes con disfunción ventricular izquierda, Seese et al.<sup>34</sup> mostraron una supervivencia a 5 años menor en pacientes tratados sin CEC (64,2% versus 71,5%,  $p$  0,02). Por otro lado, Jarral et al.<sup>35</sup>, en un metaanálisis demostraron una supervivencia alejada, definida como mayor a 5 años, comparable entre ambos grupos (HR 1,0 IC95% 0,9-1,2). En pacientes con enfermedad renal crónica, Wang et al.<sup>36</sup>, en un metaanálisis, no encontraron diferencias en supervivencia a largo plazo entre ambas técnicas (HR 1,1; IC95% 0,9-1,4). Cabe destacar que la mayoría de estos estudios incluyen un menor número de pacientes en relación a las series globales que comparan los resultados de la CC con y sin CEC.

Una de las fortalezas de nuestro trabajo es

el uso de PSM. Esta metodología es utilizada en estudios no experimentales, principalmente observacionales retrospectivos, determinando un puntaje de propensión a cada caso. Los puntajes de propensión representan la probabilidad de que un paciente con características conocidas reciba un tratamiento versus otro. El emparejamiento de cada caso con otro que tenga un puntaje de propensión similar, resulta en dos grupos con características basales comparables, posibilitando un análisis de aproximación de efectos causales, de forma similar a lo ocurrido mediante la aleatorización en un RCT. Esta metodología eleva el nivel de evidencia de un estudio retrospectivo, sin embargo, tiene la principal limitación de no permitir equilibrar toda característica que potencialmente incide en la elección o resultado de un tratamiento y que no fueron registradas inicialmente<sup>37</sup>.

Entre otras limitaciones, nuestro estudio, incluyó a un reducido número de pacientes en comparación a series internacionales, resultando difícil discriminar significancia entre curvas de supervivencia en subgrupos de pacientes seleccionados. Por otro lado, en nuestro estudio solo se incluyó la supervivencia, debido a que nuestra institución es un centro de derivación y existe un porcentaje importante de pacientes que son controlados en sus respectivos centros de origen, no pudiendo obtener un seguimiento a cabalidad de los eventos cardiovasculares mayores en un número representativo de pacientes.

Al término del seguimiento de esta cohorte, algunas variables intraoperatorias se han modificado en la cirugía con CEC en nuestro centro: actualmente la cirugía es en normotermia, utilizamos plegia sanguínea y *clampage* único, entre otros cambios. La técnica quirúrgica sin CEC no ha variado significativamente. Por último, es destacable la disminución del uso de CC sin CEC en nuestro centro, constituyendo el 11,2% de las CC en el período 2016-2018. Creemos que esta tendencia se basa, principalmente, en la mayor complejidad actual de los pacientes tratados con CC por nuestro grupo. Por ello, consideramos que se debe reservar para casos seleccionados y debe ser una técnica disponible en centros de alto volumen en caso de ser requerida. La CC con CEC es la técnica recomendada en la mayoría de los casos.

En nuestra serie, la CC sin CEC demostró tener una supervivencia a 10 años comparable a la técnica con CEC, no existiendo diferencias

significativas en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de muerte cardiovascular. Del mismo modo, no se encontraron diferencias en la supervivencia en subgrupos de pacientes diabéticos, con disfunción ventricular izquierda, enfermedad arterial oclusiva crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica en hemodiálisis y según riesgo quirúrgico.

**Agradecimientos:** A Karen Martínez Castillo y María Troncoso Rivas por su constante y desinteresada ayuda. A la Ingeniera Estadística María José Maldonado A.

## Referencias

- Hillis L, Smith P, Anderson J, Bittl J, Bridges C, Byrne J, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 2011; 124: 87-165.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014; 35: 2541-619.
- Alexander J, Smith P. Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Eng J Med*. 2016; 374: 1954-64.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87-165.
- Passaroni AC, Felicio ML, Campos N, Silva M, Yoshida WB. Hemolysis and inflammatory response to extracorporeal circulation during on-pump CABG: comparison between roller and centrifugal pump systems. *Braz J Cardiovasc Surg* 2018; 33: 64-71.
- Ranucci M, Baryshnikova E. Inflammation and coagulation following minimally invasive extracorporeal circulation technology. *J Thorac Dis* 2019; 11: 1480-88.
- Huffmyer J, Raphael J. The current status of off-pump coronary bypass surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 64-9.
- Gaudino M, Angelini GD, Antoniadis C, Bakaeen F, Benedetto U, Calafiore AM, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting: 30 years of debate. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: 1-15.
- Patel V, Unai S, Gaudino M, Bakaeen F. Current Readings on Outcomes After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 31: 726-33.
- D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database: 2018 update on outcomes and quality. *Ann Thorac Surg*. 2018; 105: 15-23.
- Hiroki S, Takeshi M, Yutaka F, Yoshihisa N, Kazushige K, Yusuke Y, et al. Coronary Revascularization in the Past Two Decades in Japan (From the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registries Cohort-1, -2, and -3). *Am J Card* 2021; 153: 20-9.
- González R. Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea: comparación con cirugía de revascularización miocárdica convencional con método Propensity Score Matching. *Rev Cir* 2019; 71: 299-306.
- González R, Reyes R, Stockins A, Seguel E, Jadue A, Alarcón E. Cirugía coronaria: resultados inmediatos y alejados de la cirugía de revascularización miocárdica en enfermedad coronaria. *Rev Med Chile* 2018; 146: 1395-404.
- González R, Seguel E, Stockins A, Campos R, Neira L, Alarcón El. Cirugía Coronaria: Revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea. *Rev Chil Cir*. 2009; 61: 578-81.
- Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, et al. Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2359-68.
- Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Breuer M, Böning A, Ursulescu A, et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med* 2013; 368: 1189-98.
- Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, et al. Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *N Engl J Med* 2017; 377: 623-32.
- Chikwe J, Lee T, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Long-Term Outcomes After Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting by Experienced Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1478-86.
- Nallamothu BK, Hayward RA, Bates ER. Beyond the randomized clinical trial: the role of effectiveness studies in evaluating cardiovascular therapies. *Circulation* 2008; 118: 1294-303.
- Filardo G, Hamman BL, da Graca B, Sass DM, Machala NJ, Ismail S, et al. Efficacy and effectiveness of on- versus off-pump coronary artery bypass grafting: A meta-analysis of mortality and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 172-9.

21. Kirmani BH, Holmes MV, Muir AD. Long-term survival and freedom from reintervention after off-pump coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2016; 134: 1209-20.
22. Taggart DP, Gaudino MF, Gerry S, Gray A, Lees B, Sajja LR, et al. Ten-year outcomes after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: Insights from the Arterial Revascularization Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 162: 591-9.
23. Lattouf OM, Thourani VH, Kilgo PD, Halkos ME, Baio KT, Myung R, et al. Influence of On-Pump Versus Off-Pump Techniques and Completeness of Revascularization on Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 797-805.
24. Davierwala PM. Current outcomes of off-pump coronary artery bypass grafting: Evidence from real world practice. *J Thorac Dis* 2016; 8: 772-86.
25. González R, Schaub A, Alarcón F, Reyes R, Stockins A, Seguel E. Enfermedad coronaria: factores de riesgo y supervivencia a 10 años en la cirugía coronaria. *Rev Med Chile* 2023; 151: 1162-70.
26. Benedetto U, Lau C, Caputo M, Kim L, Feldman DN, Ohmes LB, et al. Comparison of Outcomes for Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Low-Volume and High-Volume Centers and by Low-Volume and High-Volume Surgeons. *Am J Cardiol*. 2018; 121: 552-7.
27. Seguel E, Vera-Calzaretta A, Ramírez S, González R, Stockins A, Rubilar H. Resultados de la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea en dos períodos de uso de la técnica. *Rev Chil Cardiol*. 2020; 39: 122-32.
28. Puskas JD. OPCAB: Is It a Better Strategy? STS/AATS Tech-Con 2009 and STS 45th Annual Meeting. San Francisco: Moscone West Convention Center; 2009.
29. Gaudino M, Benedetto U, Bakaeen F, Rahouma M, Tam DY, Abouarab A, et al. Off-versus on-pump coronary surgery and the effect of follow-up length and surgeons' experience: A meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: 1-8.
30. Jadue A, González R, Irrázabal M. Cirugía de revascularización miocárdica versus angioplastia coronaria con stent en enfermedad de tres vasos y/o tronco común izquierdo en diabéticos: meta-análisis de estudios aleatorios. *Rev Med Chile* 2012; 140: 640-8.
31. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40: 87-165.
32. Shroyer A, Quin J, Wagner T, Carr B, Collins J, Almassi G, et al. Off-Pump Versus On-Pump Impact: Diabetic Patient 5-Year Coronary Artery Bypass Clinical Outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2019; 107: 92-8.
33. Benedetto U, Caputo M, Vohra H, Davies A, Hillier J, Bryan A, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery in patients with actively treated diabetes and multivessel coronary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 152: 1321-30.
34. Seese L, Sultan I, Wang Y, Navid F, Kilic A. Off-pump coronary artery bypass surgery lacks a longitudinal survival advantage in patients with left ventricular dysfunction. *J Card Surg*. 2020; 35: 1793-801.
35. Jarral OA, Saso S, Athanasiou T. Off-pump coronary artery bypass in patients with left ventricular dysfunction: A meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92: 1686-94.
36. Wang Y, Zhu S, Gao P, Zhou J, Zhang Q. Off-pump versus on-pump coronary surgery in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Exp Nephrol*. 2018; 22: 99-109.
37. Ojeda D, Gómez R, Burgos A. ¿Qué son las puntuaciones de propensión? *Rev Med Chile* 2016; 144: 364-70.

# Analysis of the Chilean health promotion policy “Choose a Healthy Lifestyle”

GIOVANNA VALENTINO<sup>1,2,a</sup>, FERNANDO VIO<sup>3</sup>,  
LORENA RODRIGUEZ-OSIAC<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Programa de Doctorado, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Carrera de Nutrición y Dietética, Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>MSc.

Recibido el 22 de junio de 2022,  
aceptado el 17 de octubre de 2022.

Correspondence to:

Giovanna Valentino, MSc  
Escuela de Salud Pública,  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile  
Av. Independencia 939, Santiago,  
Chile.  
gvalentino@uc.cl

## ABSTRACT

**Background:** *Intersectoral health promotion initiatives in Chile to address obesity and non-communicable diseases have had a long history in Chile, but also a high degree of changes in their design, implementation, and financing.* **Aim:** *To analyze the “Choose a Healthy Lifestyle” enacted by Law 20,670 under Sabatier’s “Advocacy Coalition Framework” (ACF), addressing the political discussion and its execution in the subsequent governing coalitions (2011-2022).* **Material and Methods:** *The ACF components are the following: external events, coalitions, policy subsystem (health promotion), and policy brokers. Policy change and learning occurs when a certain level of conflict exists between coalitions. We carried out a bibliographic and literature review, including history of the Law and notes in the media.* **Results:** *We identified two coalitions. The first is pro-individual freedom and aims to solve the problem with education and health promotion. The second one defines the problem as structural and related to social determinants and health inequity. The first coalition launched the “Choose a Healthy Lifestyle” program in 2011 when they were in executive power. After criticism from the opposition and the participation of policy brokers, the program was institutionalized with an intersectoral vision. The lack of permanent financing affected the continuity of the policy, especially after a change in the governing coalition.* **Conclusions:** *Law 20,670 falls within the ACF. However, policy learning slowed down because the problem involved social aspects, conflict between deep beliefs of both coalitions, and lack of permanent funding, thus affecting the continuity of the policy.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 42-51)

**Key words:** Health Promotion; Obesity; Public Policy; Social Determinants of Health.

## Análisis de la política de promoción de salud chilena “Elige Vivir Sano”

**Antecedentes:** *Las iniciativas intersectoriales de promoción de salud en Chile han tenido una larga historia en el país, pero también un alto grado de cambios en su diseño, implementación y financiamiento.* **Objetivos:** *Analizar el “Sistema Elige Vivir Sano” (Ley 20.670) bajo el marco de “Coaliciones de Causa” (ACF), abordando la discusión política y su ejecución durante cambios de coaliciones gobernantes (2011-2022).* **Material y Métodos:** *Los componentes de ACF incluyen eventos externos, coaliciones, subsistema de políticas*

(promoción de salud) e intermediarios de políticas. El cambio y aprendizaje de políticas ocurre cuando existe cierto nivel de conflicto entre coaliciones. Realizamos una revisión de literatura, incluyendo historia de la Ley y notas en los medios de comunicación. **Resultados:** Identificamos dos coaliciones. La primera es pro-libertad individual y pretende resolver el problema con educación y promoción de la salud. La segunda es pro-determinantes sociales y define el problema como estructural. La primera coalición lanzó el programa "Elige Vivir Sano" en 2011 cuando estaban en el poder ejecutivo. Luego de las críticas de la oposición y la participación de intermediarios de políticas, el Programa se institucionalizó con una visión intersectorial. La falta de financiamiento permanente afecta la continuidad de la política, especialmente luego de un cambio en la coalición gobernante. **Conclusiones:** La Ley 20.670 se enmarca dentro de la ACF. Sin embargo, el aprendizaje de políticas se ralentizó porque el problema involucra aspectos sociales, conflicto entre creencias profundas de ambas coaliciones y falta de financiamiento permanente, afectando la continuidad de la política.

**Palabras clave:** Determinantes Sociales de la Salud; Obesidad; Política Públicas; Promoción de la Salud.

When analyzing public policies, it is important to consider that if a complex problem reaches the political agenda, negotiations between different coalitions and actors are possible, enriching policies through consensus or stopping them when there is high-level dissent.

Intersectoral health promotion initiatives in Chile to address obesity and non-communicable diseases (NCDs) are long-standing, but also have undergone a high degree of changes in their design, implementation, and financing, in line with political differences and intervention models.

The "Vida Chile Councils" and the "National Health Promotion Plan"<sup>1</sup> in 1998, were followed by the "Global Strategy Against Obesity, EGO-Chile" in 2006<sup>2</sup> (Figure 1) and then the "Choose Healthy Living System" ("Sistema Elige Vivir Sano") that was approved by Law 20,670 in 2013<sup>3</sup>.

The National Health Promotion Plan (1998) and Vida Chile Councils implemented during Ricardo Lagos' government (centre-left coalition), aspired to address obesity and NCDs through a set of promotion actions and intersectoral coordination of public and private institutions, led by the Ministry of Health. Under this initiative, regional and community councils were created to carry out different activities financed from the central level<sup>1</sup>. These councils functioned until 2005, but the National, Regional and Communal Promotion

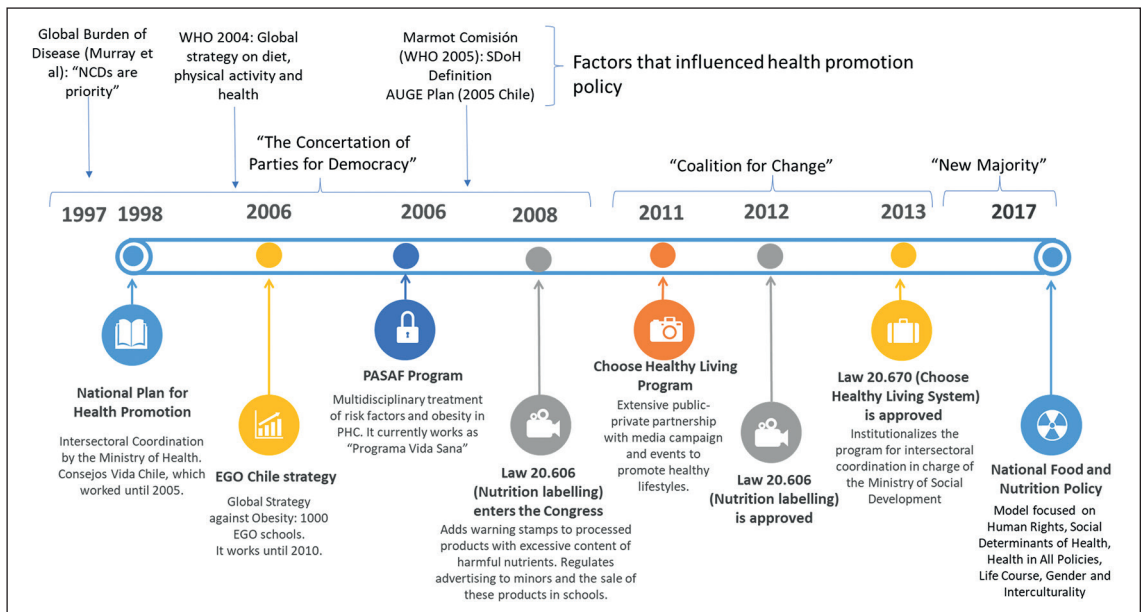
Plans are still in force today, despite government and political changes<sup>1,4</sup>.

In 2004, member countries of the World Health Organization (WHO) signed an agreement of a global strategy related to healthy eating and physical activity, alarmed by the high mortality attributable to NCDs<sup>5,6</sup>. In this context, the government of Michelle Bachelet (centre-left coalition) launched a new intersectoral strategy in 2006, the Global Strategy Against Obesity<sup>2</sup>. Under the wings of a structural strategy, the design of a legislative bill on food warning labeling and advertising restrictions began in 2008<sup>7</sup>. This strategy also included a multidisciplinary diet and physical activity program for overweight and obese people in Primary Health Care<sup>8</sup> and a set of actions in schools like healthy food kiosks, active recreation, extracurricular physical activities<sup>4,9,10</sup>. This program disappeared in the following government (centre-right coalition), but the aforementioned bill on food labeling and advertising continued to advance<sup>7</sup>.

Until then no clear results had been achieved in sedentary lifestyle, poor diets, obesity and NCD prevalence<sup>11,12</sup>.

In 2010, Sebastián Piñera assumes the Presidency with a drastic change of the political coalition. After 20 years of the centre-left coalition, a center-right coalition reaches the executive power. This change explains the launch of a new





**Figure 1.** Historical perspectives of health promotion policies in Chile. NCDs: Non-Communicable Diseases WHO: World Health Organization; PASAF: Programa de Alimentación Saludable y Actividad Física; AUGE: Acceso Universal con Garantías en Salud; EGO: Estrategia Global contra la Obesidad.

strategy, the "Choose Healthy Living System" dependent directly of the First Lady Cecilia Morel, which entails a wide presence in the media. This System is inspired by "Let's Move" program previously launched by Michelle Obama in the US, and represents a view of individual responsibility (choice) of lifestyles. This program was characterized by a public-private partnership that organized various events and developed a set of messages to promote health. The concept of choosing has not been exempt of criticism from the opposition coalition and various social and academic actors, who defend WHO model of Social Determinants of Health (SDoH) that proposes structural policies for changing lifestyles<sup>13</sup>. "Choose Healthy Living System" was transformed into Law 20,670 in 2013, that creates the depending of the Ministry of Social Development as an intersectoral policy<sup>3</sup>.

The aim of this article is to analyze the "Choose Healthy Living System" under Sabatier's Advocacy Coalition Framework (ACF), addressing its discussion on the political agenda and its implementation in subsequent government coalitions.

## Methods

### Framework Definition

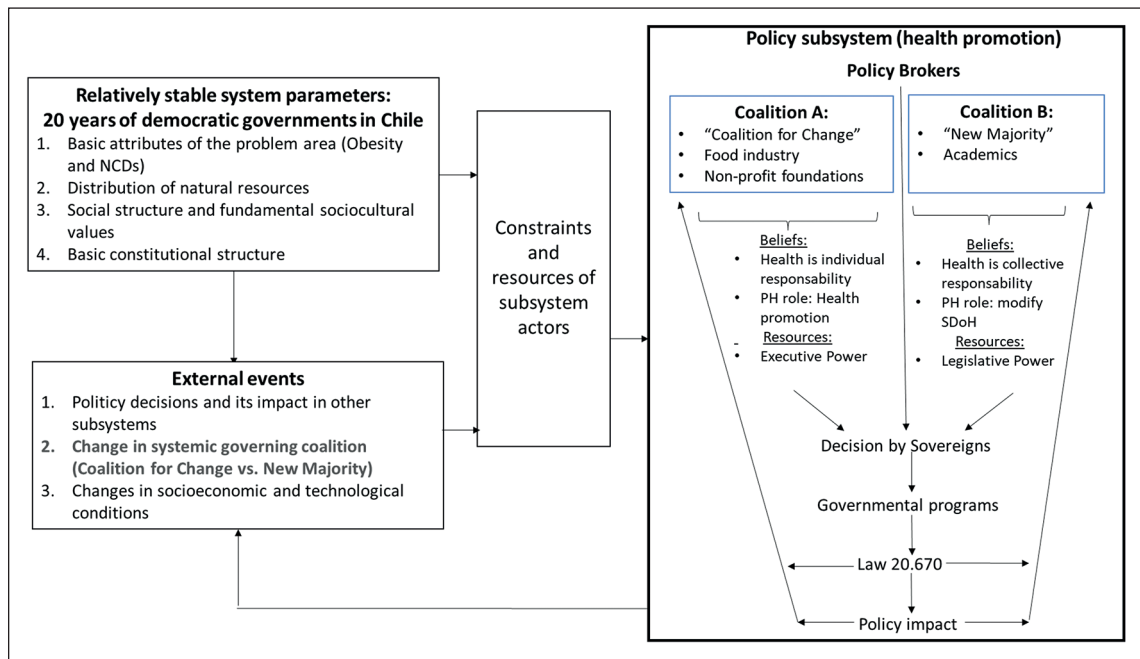
The theoretical framework that seems most appropriate to analyze the "Choose Healthy Living System" would be that of ACF, proposed by Sabatier. This framework defines that in order to understand the process that leads to public policy change, the following premises must be fulfilled<sup>14</sup>:

- Understanding the process of policy change and policy-learning requires the perspective of at least a decade.
- It should focus on a policy subsystem, that is, on the interaction between actors from different institutions interested in a policy area.
- Public policy can be conceptualized in a similar way as belief systems, that is, the sets of values and priorities and the causal assumptions of each coalition are intended to be embodied in public policy.

### System and subsystem components

The components of ACF are summarized in Figure 2, adapting it to the case in study. These include relatively stable system parameters that





**Figure 2.** Advocacy coalition framework adapted to the "Choose Healthy Living System" (Law 20,670). Adapted de Sabatier (1988)<sup>14</sup>. NCDs: Non-Communicable Diseases. Coalition A, "Coalition for Change" (prior "Alianza por Chile" and subsequently "Chile Vamos", moderate right wing) includes the following political parties: Unión Demócrata Independiente (UDI), Renovación Nacional (RN), movimiento "Chile Primero", movimiento "Norte Grande" y movimiento "humanista cristiano". Coalition B, "New Majority" (prior "Concertación", moderate left wing) includes the following political parties: Partido Demócrata Cristiano (DC), Partido Socialista de Chile (PS), Partido por la Democracia (PPD), Partido Radical Socialdemócrata (PRSD), Partido Comunista de Chile (PC), Partido Izquierda Ciudadana de Chile (IC) and Movimiento Amplio Social (MAS).

generally do not lead to policy change: 1) the basic attributes of the problem; 2) the basic distribution of natural resources; 3) cultural values and social structure, and 4) basic constitutional structure<sup>14</sup>.

The most important components are those that are dynamic and external to the system, since their unstable nature have a greater influence in generating changes in public policies. Among them, we find changes in socioeconomic and technological conditions (an economic crisis, digital development), a change in the ruling coalition, and finally, policy decisions and their impact on other subsystems. Later revisions have added new components as a path for major policy changes: 1) internal shocks of the subsystem, which redistribute power to the minority coalition beliefs; 2) negotiated agreement: in which a major policy change occurs after decades of debate without the occurrence of external or internal events; and 3) opportunity structures to mediate how stable

parameters of the system affect coalition behavior<sup>15</sup>. It is important to consider that the policy subsystems are partially autonomous and that they depend on the policies of other subsystems.

### *Policy subsystem and coalitions perspectives*

The definition of ACF proposed by Sabatier is an alternative to the model of institutional actors, which have the authority to make policy changes, but do not allow us to understand the role of actors involved in policy learning. A subsystem is defined as a set of actors, active and latent, involved with a policy problem. An advocacy coalition includes non-institutional actors and individuals such as researchers, academics and leaders of different interest groups who are involved with the problem and who share a set of beliefs. An institutional model does not allow us to understand the changes in position within the same institution, nor does it allow us to consider the influence of specific

individuals who move between one organization and another. Sabatier also proposes considering a group of actors called "policy brokers" defined as those who are interested in achieving consensus, maintaining a low level of political conflict and who defend a comprehensive model to solve the problem, considering individual and structural aspects<sup>14</sup>.

### Data collection

This analysis was carried out based on a bibliographic and literature review, history of the law in the National Congress Library, and review of notes in the media between 2011 and 2022.

### Results

Figure 1 summarizes the health promotion policies enacted before and after the "Choose Healthy Living System". Figure 2 shows the components of the ACF applied in the analysis. Since

1990 there has been a stable democratic institutionality governed by the same political coalition until 2010. Within the values and social structure, a free economic system stands out in a successful democratic transition to date, stable natural resources, a small state with a subsidiary system, basic constitutional norms with a reform to the constitution carried out in the year 2005. From the dynamic factors proposed by Sabatier<sup>14,15</sup>, the change in the governing coalition was a key factor in the case of study. All the actors involved in the problem of obesity and NCDs belong to the health promotion policy subsystem, among the main ones: research centers, scientific and academic societies, health professionals, executive power (Ministry of Health and others), legislative power, politicians, primary care centers, the media, civil society, small producers and traders, the food industry, large supermarkets, and the marketing industry.

Table 1 summarizes for the case of Chile, the actors, transversal beliefs, beliefs related to politics

**Table 1. Actors and beliefs of each advocacy coalition identified in "Choose Healthy Living System" (Law 20,670)**

|                                      | <b>Coalition A: pro "Healthy Living"</b>  | <b>Coalition B: pro "Social Determinants of Health"</b>  |
|--------------------------------------|---|--|
| Deep core beliefs (normative)        | Economic and individual freedom   | Social justice and equity  |
| Near core beliefs (policy)           | Health and lifestyle depend on individual choices<br>Approach to social determinants deviates from the focus of health<br>The role of the State is to carry out education and health promotion<br>Public-private partnerships       | Health and lifestyles depend on the social determinants of health<br>Reducing economic inequality is key to achieving health and behavioral change<br>The role of the state is to guarantee conditions so that individuals can have healthy lifestyles<br>Private economic actors must be regulated and not participate in public policy |
| Beliefs related to secondary aspects | Health promotion media campaigns.<br>Sporting events with private financing.<br>Health education and health promotion is a priority.<br>Healthy schools and workplaces.   | Health promotion is insufficient.<br>Regulation of the food industry.<br>Taxes on unhealthy foods.<br>Marketing regulation (food, tobacco, alcohol)<br>Improving food and community environments.<br>Participatory social and community programs.  |
| Actors                               | "Chile Vamos" politicians (moderate right wing)<br>Food industry<br>First Lady 2010-2014 (Cecilia Morel)<br>Chile Foundation<br>Health Ministry 2010-2014 (Jaime Mañalich)<br>Social Development Ministry 2012-2014 (Joaquín Lavín) | "Nueva Mayoría" politicians (moderate left wing)<br>Academics and researchers related to social determinants of health.<br>Ministry of health 2014-2018<br>Ministry of Social Development 2014-2018  |

Adapted from Sabatier (1988)<sup>14</sup>.

and beliefs of secondary aspects of each coalition. One coalition includes center-right politicians (coalition A), the food industry and economic elites, who defend individual freedom and has as its main belief that lifestyles depend on individual choices. For this coalition the solution for obesity and NCDs requires educational campaigns and the generation of awareness in the population to achieve changes in diet and physical activity, as the "Choose Healthy Living System" did between 2010 and 2013. The other coalition (coalition B: center-left) strongly believes in the role of the state, and finds the causal root of obesity and NCDs in social injustice and inequities in availability and access to a healthy life. This coalition, closely linked to the WHO SDoH Commission<sup>13,16</sup> privileges structural transformations that address urban environment, socioeconomic and educational level, working conditions and food environments, to modify the lifestyles of the population, considering that the context determine the behaviour<sup>17,18</sup>.

As can be seen in Table 2, the hypotheses proposed by Sabatier are fulfilled for advocacy coalitions and policy learning during the creation and evolution of the "Choose Healthy Living System" (2011-2021). Table 3 describes in detail changes in each one of the government coalitions in relation to the creation and evolution of the "Choose to Live Healthy System" and policy brokers identified in the process.

## Discussion

According to the information reviewed, the "Choose Healthy Living System" suits the Sabatier's advocacy coalitions framework. We observed how a coalition that defends individual freedom and establishes a program based on its beliefs, then incorporates aspects of the opposite coalition (intersectoral and social policy) but also allows the institutionalization of the policy by a Law<sup>3</sup>. It is important to highlight that the lack of permanent financing has generated interruptions and slows down the policy learning process in a policy that must be continuous to achieve results.

In the beginning, the "Choose to Live Healthy Program" was successful regarding the communication field and the development of massive sporting events, allowing it to establish as a permanent state policy that is sustainable over time and

that incorporate social aspects. However, policy results are not measurable in the short term. They require continuity, commitment from civil society and various actors, support from the media, and transgenerational structural and sociocultural changes to have impact, as demonstrated by the North Karelia Project<sup>19-21</sup>. Although no results have been observed in obesity, sedentary lifestyle decreased from 88.7% in 2010 to 86.7% in 2017, which was significant in the group of young adults (30-49 years: from 92.5% to 86.2%)<sup>17</sup>. Although these results are still insufficient, they could have long-term implications for obesity and NCDs.

The "Choose Healthy Living System" has recently completed 10 years as a public policy, which is roughly the minimum time to evaluate a policy under the Sabatier framework<sup>14,22</sup>. During this time, it is possible to observe how initial learning occurs to achieve a consensus and implement a state policy with subsequent changes and execution assumed by each ruling coalition. These differences are evident not only in political management, but also in the discourse of the actors of each coalition with some level of conflict between deep core beliefs, which slows down the policy learning process. One coalition criticizes the vision of individual choice, questioning whether there is absolute freedom to choose in an unequal environment. "Why treat the population and then return it to the living conditions that make it sick?"<sup>16</sup>. On the other side, criticism of the SDoH vision is based on the fact that addressing health issues outside the health spectrum can result in a lack of prioritization because "When everything is important, nothing is important"<sup>23</sup>. However, many of the actors involved in the political subsystem do not belong to any of these coalitions and contribute according to healthy interests and abilities.

An essential aspect of the "Choose Healthy Living System" is that it did not consider a significant increase in fiscal spending. It only considered financing to create the Executive Secretary in the first year and coordinate existing programs from other Ministries. Therefore, it was processed quickly in Congress and approved unanimously since it did not generate an economic conflict affecting interest groups. However, not considering permanent financing is a weakness that leaves this policy susceptible to the freezing of resources in the case of "external events" and thus affects its

**Table 2. Hypotheses proposed in the conceptual framework of cause coalitions proposed by Sabatier and compliance with “Choose Healthy Living System” (Law 20,670)**

|                                    | <b>Advocacy Coalition Framework Hypothesis</b>   | <b>Application in Law 20,670 (“Choose Healthy Living System”)</b>   |
|------------------------------------|--|---|
| Advocacy coalitions                | <p>On major controversies within a policy (i.e. when core beliefs are in dispute), the lineup of allies and opponents will tend to be rather stable over periods of a decade or so</p> <p>Actors within the same coalition will have substantial consensus on the core beliefs of the policies, but less on secondary aspects</p> <p>An actor or coalition will give up secondary aspects of his belief system before acknowledging weakness in the policy core</p> <p>The core (attributes) of a government program are unlikely to be significantly revised while the coalition which institute the program remains in power</p> <p>The core attributes of a government program are unlikely to be changed until there is significant disruption to components external to the subsystem</p>   | <p>Actors who criticized the “Choose Healthy Living System” program (2011-2013) support Law 20,606 (Nutritional Labeling) and the reformulations with subsequent governments and viceversa</p> <p>Some actors in favor of health promotion and education see as a fundamental secondary aspect the incorporation of food policies within the Ministry of Education (an instrument that is not transversal within the coalition)</p> <p>Creation of the law “Choose Healthy Living System” has an intersectoral vision coordinated by the Ministry of Social Development (core aspect: individual choice and interventions, secondary aspect: intersectoral approach)</p> <p>Law 20,670 is not revised until the governing coalition changes, which is a disruption of an external component to the subsystem (Second Government of Michelle Bachelet). This government had a lower priority for health promotion financing, but is later relaunched when the governing coalition changes again (Second Government of Sebastián Piñera)</p>  |
| Policy learning between coalitions | <p>Learning from politics between belief systems is likely to occur if there is an intermediate level of reported conflict between the two. This requires:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) both coalitions have the technical resources to carry out a debate and</li> <li>2) the conflicts are between core attributes of the politics of one coalition and secondary aspects of another or between secondary aspects of both belief systems</li> </ol> <p>Policy learning between belief systems of both coalitions is more likely to occur if a forum exists that is: 1) prestigious enough to force professionals from both coalitions to participate, and 2) dominated by professional norms</p> <p>Problems for which there are quantitative performance indicators are more conducive to policy learning than those with subjective indicators</p> <p>Problems involving natural systems are more conducive to public policy learning than purely social ones because controlled experimentation is more feasible and the critical variables are not active by themselves</p> | <p>Law 20,670 arises from policy learning incorporating secondary aspects of the opposition coalition. This would be that its intersectoral coordination is in charge of the Ministry of Social Development, maintaining the central axis and priorities of the “Choose Healthy Living System” Program. There is a degree of conflict between core or transversal beliefs, which slows down the learning process</p> <p>Scientific societies’ meetings allow discussing the approach to obesity and non-communicable diseases from different perspectives evaluated through scientific research (biomedical, prevention and health promotion, social determinants, food and community environments)</p> <p>Although there are increasing quantitative indicators of obesity, there are no successful policies worldwide to date. Furthermore, diet has a significant measurement error and is interrelated with culture and society. Behavior is a complex area to address, a transdisciplinary perspective is required. Therefore, learning is more difficult</p> <p>The problem of obesity and its determinants addresses social, cultural, economic, and biological aspects. Therefore, policy learning is more complex and requires a transdisciplinary perspective</p> |

Hypotheses cited and adapted from Sabatier (1988)<sup>1</sup>.

**Table 3. Change of governing coalitions in the period 2010-2021: creation and evolution of the "Choose Healthy Living System" (Law 20,670)**

| Government   | Year | Central Facts   | Characteristics   |
|--|------|---|---|
| First Government of Sebastián Piñera (2010-2014)   | 2011 | "Choose Healthy Living" Program was launched by the first lady, Cecilia Morel                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Private financing of the program from major enterprises (4.4 billion USD)</li> <li>2) Participation of public institutions (Ministries of Health, Agriculture and Education, and the National Institute of Sports) to increase the offer of sporting and multi-sport events</li> <li>3) Media campaign that gave national visibility to promoting healthy lifestyles that had not been achieved before</li> <li>4) Supported by Chile Foundation, who since 2012 has annually carried out the "Healthy Chile" study, which focuses on the role of the food industry in promoting healthy eating habits and the opportunity for innovation</li> </ol>  |
|  | 2012 | Criticisms to the "Choose Healthy Living" Program from academics and opposition politicians   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Lack of transparency regarding the tax exemptions made to companies that donated through the Family Foundation, dependent on the first lady cabinet</li> <li>2) Lack of impact after 2 years of the program</li> <li>3) Lobby exercised by the food industry in the government on banning the sale of ultra-processed foods and fast food in educational establishments</li> <li>4) Identified policy brokers who agree for long-term policy solutions (intersectoral system for health promotion): Congressmen, Government officials and researchers</li> </ol>  |
|  | 2013 | Transversal agreement between coalitions to institutionalize "Choose Healthy Living" in a Law | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) The Congress unanimously approved and promulgated in May 2013 the Law 20,670 to "create and regulate the "Choose Healthy Living System" whose administration, coordination, supervision and evaluation of its implementation correspond to the Ministry of Social Development, through the Executive Secretariat of "Choose Healthy Living System"</li> <li>2) The financing of the "Choose Healthy Living System" contemplated US\$ 0,2 million per year, which considered existing programs of several Ministries (Health, Housing and, Social Development, General Secretariat of the Government, and Interior). USD 500,000 for the creation of the Executive Secretary position</li> </ol> |
| Second Government of Michelle Bachelet (2014-2018) | 2014 | The " Choose Healthy Living System" is frozen and reviewed                                    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Minister of Social Development pointed out "like any program, it is subject to review in its components, in its results, and we are evaluating that"</li> <li>2) Former first lady indicated that the lack of prioritization of this policy is due to an ideological bias rather than to an advance or transformation of policies to address obesity</li> </ol>   |
|  |      | The agenda of the "Choose Healthy Living" was resumed and refounded                           | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Private financing was not allowed and the "Choose Healthy Living" seal lost the media presence observed in the previous Government,</li> <li>2) Refounded as the Choose Healthy Living in Community</li> <li>3) Designation of three consecutive executive directors over a period of four years</li> </ol>   |
|  | 2016 | Policies related to structural changes and healthy environments are implemented               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) "JUNAEB counterweight plan" implemented in schools (e.g. salad bar, use of local foods and restriction of free sugar in school meals, active recreation, delivery of physical activity monitor bracelets)</li> <li>2) Law 20,606 on the nutritional composition of food and its advertising takes center stage, including the warning stamps "high in" and prohibits advertising aimed at children under 14 years of age of these products their use and their sale in schools</li> </ol>   |
|  | 2017 | The Ministry of Health launched the National Food and Nutrition Policy                        | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Aims to establish a reference framework for developing policies related to food and nutrition focused on human rights, social determinants, gender, and food environments</li> </ol>  |

|   |      |   |  |
|---|------|---|--|
| Second Government of Sebastián Piñera (2018-2022) | 2018 | "Choose Healthy Living System" was relaunched   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) The General Secretary Minister of the Government declared: "Today we revive the commitment with a view of public policy so that all families have the certainty that by choosing the healthiest path they will choose a better life"</li> <li>2) President Piñera also criticized the management of the previous government with the "Choose Healthy Living System"</li> <li>3) New technical guidelines for "Choose Healthy Living seals" related to the axes of the system that must accomplish municipalities, schools, and workplaces</li> </ol> |
|   | 2020 | Pandemic caused by the SARS-COV2 virus (COVID-19) postpones the relaunched initiatives                        | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) The Ministry of Health, Education, and Social Development resources are used mainly to meet the excess health demand, maintain the remote school curriculum, expand mental health care ("Saludablemente" Program), and provide financial aid to households affected by the COVID-19 crisis</li> </ol>  |
|   | 2021 | Increase in childhood obesity during the pandemic leads to address it from the "Choose Healthy Living System" | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) "Choose Healthy Living Time Zone" is launched for the practice of physical activity in periods of confinement</li> <li>2) A mobile App is developed for purchases of fruits and vegetables in free fairs with free delivery</li> <li>3) Healthy food is delivered to communal pots</li> </ol>  |

continuity and sustainability in the long term. This fact has been the historical problem of policies in the field of health promotion. Some deputies requested to incorporate more funding to include regional teams that would adapt and coordinate the policy in the local context, but it was rejected. Since this System is only a coordinating entity dependent on the Ministry of Social Development, it does not have sufficient power over the other Ministries, which are its real executing arms, thus allowing the modification of environments that promote a healthier lifestyle in the population. When it was in the hands of the First Lady's cabinet, it had greater power.

Obesity and unhealthy lifestyles do not generate clear discontent in society, since various treatments have prevented cardiovascular mortality, so they are not seen as urgent problems to solve. According to Bradshaw, we can define this problem as a normative need raised by health professionals, academics and authorities rather than a need expressed by those affected<sup>24</sup>. Therefore, obesity and NCDs prevention within the agenda do not give political benefit as they are not considered a priority by the population, which prioritizes curative medical care. In addition, they involve social aspects, which slows down the policy learning between coalitions, according to the ACF.

It is important to note that according to Sabatier's framework there can be more than 2 coalitions

of cause within a policy subsystem. Within those related to health promotion, new coalitions related to different visions of the problem could emerge, for example, the "Body Positive" movement and "Fat Feminism". Within this movement, the use of body size or body mass index or an "obese body" as an indicator of health is criticized, alleging the existence of "fatphobia" and discrimination. This type of movement does not yet have a significant political force to affect the subsystem. Still, if it does, it could influence how to approach the problem<sup>25</sup>.

In conclusion, "Choose Healthy Living System" falls within the ACF as the key components were identified through the policy change and learning process. However, learning was slowed down because the problem involves conflicts between deep beliefs of both coalitions, which affects the continuity of the policy.

**Acknowledgements:** We thank Soledad Martínez (University of Chile) for guidance in policy analysis frameworks.

## References

1. Salinas J, Cancino A, Pezoa S, Salamanca F, Soto M. Vida Chile 1998-2006: resultados y desafíos de la política de promoción de la salud en Chile. *Rev Panam Salud*



- Pública 2007; 21: 136-44. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892007000200008>
2. Ministerio de Salud de Chile. (2006). Propuesta de Trabajo: Estrategia Global Contra la Obesidad (Ego-Chile).
  3. Biblioteca Nacional del Congreso de Chile. (2018). Historia De Ley N° 20.670: Crea el Sistema Elige Vivir Sano. <https://www.bcn.cl/historiadelaley/nc/historia-de-la-ley/4464/>
  4. Vio, F. *De la obesidad al coronavirus: una vision desde la salud publica*. Editorial Universidad de Talca. Primera Edición 2020.
  5. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07492-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07492-2)
  6. World Health Organization (WHO). (2004, May). FIFTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/20159/A57\\_REC1-en.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/20159/A57_REC1-en.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  7. Biblioteca del Congreso Nacional, M. de S. (2012). Ley 20.606: SOBRE COMPOSICIÓN NUTRICIONAL DE LOS ALIMENTOS Y SU PUBLICIDAD. <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1041570>.
  8. Daigre ML, Ferrer-Lues M, & Heynig E. (2016). INFORME FINAL DE EVALUACIÓN PROGRAMA VIDA SANA. [https://www.dipres.gob.cl/597/articles-149542\\_informe\\_final.pdf](https://www.dipres.gob.cl/597/articles-149542_informe_final.pdf).
  9. Salinas J, Vio F. Programas de salud y nutrición sin política de estado: el caso de la promoción de salud escolar en Chile. *Rev Chil Nutr* 2011; 38: 100-16. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182011000200001>.
  10. Ortiz Ruiz N. Informe Final Asesoría para el reforzamiento a la gestión territorial Estrategia EGO integral Evaluación cualitativa de la implementación de la Estrategia EGO-Escuelas, 2009.
  11. Ministerio de Salud de Chile. (2010). Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010. [https://www.who.int/fctc/reporting/party\\_reports/chile\\_annex1\\_national\\_health\\_survey\\_2010.pdf](https://www.who.int/fctc/reporting/party_reports/chile_annex1_national_health_survey_2010.pdf)
  12. Universidad de Chile. Encuesta Nacional de Consumo Alimentario ENCA 2010.
  13. World Health Organization. (2008). Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final report of the commission on social determinants of health. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241563703>.
  14. Sabatier PA. An advocacy coalition framework of policy change and the role of policy-oriented learning therein. *Policy Sciences* 1988; 21: 129-68.
  15. Sabatier P, Weible C. Advocacy Coalition Framework: Innovations and Clarifications. En: *Theories of policy change*. Boulder, Colorado, Estados Unidos: Editorial Westview Press 2007; 196-220.
  16. Siegrist J, Marmot M. (2004). Health inequalities and the psychosocial environment-two scientific challenges. *Social Science & Medicine* 2004; 58: 1463-73. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(03\)00349-6](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(03)00349-6).
  17. Ministerio de Salud de Chile. (2017a). Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Primeros resultados. [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17\\_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf)
  18. Vio F. (2018). Encuesta Nacional de Salud 2016-2017: Obesidad y falta de conciencia de la sociedad chilena. Instituto de Nutrición y Tecnología En Alimentos (INTA). <https://inta.cl/encuesta-nacional-de-salud-2016-2017-obesidad-y-falta-de-conciencia-de-la-sociedad-chilena/>
  19. Puska P. Why Did North Karelia-Finland Work?: Is it Transferrable? *Global Heart* 2016; 11: 387-91. <https://doi.org/10.1016/J.GHEART.2016.10.015/METRICS/>
  20. Puska P, Vartiainen E, Nissinen A, Laatikainen T, & Jousilahti P. Background, Principles, Implementation, and General Experiences of the North Karelia Project. *Global Heart* 2016; 11: 173-8. <https://doi.org/10.1016/J.GHEART.2016.04.010>.
  21. Vartiainen E. The North Karelia Project: Cardiovascular disease prevention in Finland. *Global Cardiology Science & Practice* 2018; (2). <https://doi.org/10.21542/GCSP.2018.13>.
  22. Ministerio de Salud de Chile. (2021, December 3). Elige Vivir Sano se consolida como política pública, al cumplir 10 años de existencia - Ministerio de Salud - Gobierno de Chile. <https://www.minsal.cl/elige-vivir-sano-se-consolida-como-politica-publica-al-cumplir-10-anos-de-existencia/>
  23. Rothman KJ, Adami HO, & Trichopoulos D. Should the mission of epidemiology include the eradication of poverty? *Lancet* 1998; 352: 810-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)01327-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)01327-0).
  24. Bradshaw J. Taxonomy of social need. In: McLachlan, Gordon, (ed.) *Problems and progress in medical care: essays on current research*, 7th series. Oxford University Press, London, 1972; 71-82.
  25. Espinoza, J. Andrea Ocampo y el feminismo gordo: "Para mí es tan político ir al gimnasio como ir a una marcha." Observatorio de Género y Equidad. 2 Agosto 2019. <https://oge.cl/andrea-ocampo-y-el-feminismo-gordo-es-tan-politico-ir-al-gimnasio-como-ir-a-una-marcha/>

# Caracterización de enfermedades glomerulares: análisis de 22 años de biopsias renales

RICARDO VALJALO<sup>1</sup>, MARÍA T. MALLEA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sección de Nefrología, Servicio de Medicina Interna, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Sección de Nefrología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar de Santiago. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 28 de febrero de 2022, aceptado el 12 de octubre de 2022.

Correspondencia a:

Dr. Ricardo Valjalo  
Servicio de Medicina Interna,  
Hospital del Salvador. Avenida  
Salvador 364, Providencia.  
Santiago, Chile.  
rvaljalo@gmail.com

## Frequency of glomerular diseases in an analysis of 550 kidney biopsies

**Background:** The frequency of glomerular diseases is dynamic and varies according to geographic area. **Aim:** To evaluate the frequency of primary and secondary glomerulopathies, their demographic profile and main clinical characteristics. **Material and Methods:** Renal biopsies from native kidneys performed between 1999 and 2020 were retrospectively reviewed. Demographic characteristics, clinical presentation, most relevant laboratory tests, frequency of primary and secondary glomerulopathies were analyzed. **Results:** We analyzed 550 kidney biopsies from patients with a median age of 48 years (64% females). Nephrotic syndrome was the main indication for renal biopsy. Primary and secondary glomerulopathies occurred with similar frequency. Within the primary glomerulopathies, membranous nephropathy (34.1%) was the most common, followed by IgA nephropathy (31.1%) and focal segmental glomerulosclerosis (14.1%). Among the secondary glomerulopathies, lupus nephropathy was the most common (41.7%), followed by pauciimmune glomerulonephritis (27.1%) and diabetic nephropathy (6.4%). When comparing the results with other regions, significant differences were observed with reported frequencies in United States, Europe, Asia and the rest of Latin America. **Conclusions:** The most common primary glomerulopathies were membranous nephropathy and IgA nephropathy. Among the secondary glomerulopathies lupus nephropathy and pauci-immune glomerulonephritis were the most common. Compared to international registries, we observed a high proportion of membranous nephropathy and pauci-immune glomerulonephritis.

(Rev Med Chile 2023; 151: 52-60)

**Key words:** Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis; Glomerulonephritis; Glomerulonephritis, Membranous; Kidney Glomerulus.

Las enfermedades glomerulares son una causa importante de enfermedad renal crónica (ERC) y de requerimiento sustitutivo renal. La biopsia renal constituye un elemento fundamental en su diagnóstico, entregando información adicional sobre el grado de actividad, daño crónico establecido y con todo ello, determina intervenciones terapéuticas<sup>1</sup>. La frecuencia de las distintas glomerulopatías varía

según el criterio de indicación de biopsia renal, características demográficas, área geográfica y condiciones socioeconómicas. La distribución de las distintas enfermedades glomerulares difiere considerablemente según la región estudiada: En Norte América predomina la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) y glomeruloesclerosis diabética, en Latino América la nefritis lúpica (NL) y GEFS, en Europa la nefropatía por IgA y

GEFS, y por último, en Asia prevalece la nefropatía por IgA y NL<sup>2</sup>.

En Chile, los registros son escasos, con bajo número de pacientes y limitados a períodos cortos de tiempo<sup>3</sup>. En nuestro centro, terciario y de referencia, se han recolectado las biopsias renales de los últimos 22 años, con el objetivo de describir la frecuencia y características clínicas de las glomerulopatías a nivel local, y compararlas con las frecuencias reportadas en otras áreas geográficas.

## Material y Métodos

### *Diseño del estudio*

Se analizaron de forma retrospectiva las biopsias renales percutáneas realizadas a pacientes mayores de 15 años, entre los años 1999 y 2020, en el Servicio de Nefrología del Hospital del Salvador (Santiago, Chile). Se obtuvieron datos demográficos, clínicos e histológicos de la enfermedad renal. Todos los datos fueron recolectados por revisión de fichas clínicas y registradas en base de datos. Se compararon las frecuencias de los diferentes diagnósticos histológicos con las reportadas en series internacionales. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

### *Datos clínicos y laboratorio*

Los síndromes clínicos de presentación fueron definidos según las características clínicas y de laboratorio al momento de la biopsia: 1) síndrome nefrótico (edema, proteinuria mayor de 3,5 g/día e hipoalbuminemia bajo 3 g/dL); 2) síndrome nefrítico (hipertensión, hematuria, proteinuria menor a 3,5 g/día y deterioro agudo de función renal); 3) glomerulonefritis rápidamente progresiva o GNRP (deterioro progresivo de función renal en menos de 3 meses y orina completa con proteinuria y microhematuria definida por más de 3 glóbulos rojos por campo); 4) proteinuria en rango nefrótico (proteinuria sobre 3,5 g/día y albúmina sobre 3 g/dL); 5) alteraciones del sedimento de orina (proteinuria, microhematuria, proteinuria y microhematuria, con función renal estable); 6) falla renal aguda de causa desconocida.

Se obtuvieron exámenes de laboratorio efectuados antes de la biopsia, con antigüedad menor a 3 meses. Los datos recolectados incluyeron los siguientes: Hemoglobina; VHS; creatinina; albú-

mina sérica; examen de orina; proteinuria 24 horas o índice proteinuria/creatinuria en muestra aislada de orina.

### *Biopsia renal*

Las biopsias se realizaron por técnica percutánea y bajo ecografía. Al menos dos fragmentos de tejido renal fueron obtenidos. Las muestras histológicas obtenidas fueron preparadas según protocolo y analizadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universidad Católica por un especialista en histopatología renal. Las secciones histológicas fueron fijadas en formalina para microscopía óptica y analizadas bajo la tinción de hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff, plata-metamina y tricómico de Masson. El fragmento congelado fue analizado para inmunofluorescencia usando los anticuerpos contra inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA, C3, C1q, cadenas ligeras lambda y kappa. Todas las muestras histológicas fueron analizadas bajo microscopía electrónica.

### *Clasificación histológica*

Los diagnósticos histológicos fueron clasificados como glomerulopatías primarias y secundarias. Las glomerulopatías primarias incluyeron enfermedad por cambios mínimos (ECM), glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS), nefropatía membranosa (NM) primaria, glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) primaria, nefropatía por IgA/Púrpura Schönlein-Henoch (IgAN/PSH), enfermedad por membrana basal delgada, glomerulonefritis mesangial proliferativa inespecífica y glomerulonefritis crónica esclerosante (GNEC). Las glomerulopatías secundarias se categorizaron como nefropatía lúpica (NL), nefropatía diabética, glomerulonefritis crecética paucimune, glomerulonefritis relacionada a infección, glomerulopatía por C3 (glomerulonefritis por C3 o enfermedad por depósitos densos), glomerulonefritis por anticuerpos anti membrana basal glomerular (AntiMBG), amiloidosis, enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (MIDD), glomerulopatía fibrilar, síndrome de Alport, glomerulopatías con causas secundarias establecidas (ej. nefropatía membranosa asociada a neoplasia) y microangiopatías trombóticas. Las glomerulonefritis crecéticas por complejos inmunes se clasificaron según la glomerulopatía causante. Las glomerulopatías que no fueron cla-

sificables se categorizaron como “otras”. Solo fue incluido un diagnóstico por paciente; en aquellos con más de un diagnóstico histológico, fue considerada la enfermedad clínicamente más relevante.

### Analisis estadístico

Las variables continuas son presentadas como promedios y desviación estándar; las variables categóricas son presentadas como números absolutos y porcentajes. La frecuencia de las distintas glomerulopatías en diferentes series, se comparó utilizando la prueba chi cuadrado. Se consideró significancia estadística un valor de  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 26.

### Resultados

Se realizaron 1.332 biopsias renales en el período estudiado; 718 en riñones nativos y 614 en riñones trasplantados. Se excluyeron 122 biopsias por ausencia de registros clínicos, 20 por muestra insuficiente y 26 con diagnóstico histológico de enfermedades tubulointersticiales. 550 biopsias de riñones nativos con patología glomerular fueron incluidas en el análisis. Del total de estudios histológicos, 15 correspondieron a una segunda biopsia en el mismo paciente, todas efectuadas con una diferencia temporal de más de 6 meses.

Las características demográficas, síndromes clínicos y exámenes de laboratorio de la población analizada se muestran en la Tabla 1. La edad promedio al momento de la biopsia fue 47,8 años (rango 15 a 88 años), predominando el sexo femenino en 63,5%. La presentación clínica más frecuente fue síndrome nefrótico, seguido por GNRP y luego alteraciones del sedimento urinario con 52,2%, 20,7% y 12,2% respectivamente.

La distribución según diagnóstico histológico se presenta en la Figura 1 y se detalla en la Tabla 4. Las glomerulopatías primarias correspondieron a un 48,4%; dentro de ese grupo (Figura 2), la nefropatía membranosa (34,1%) y nefropatía por IgA (31%) fueron los principales diagnósticos, seguidos por GEFS (14,1%), ECM (10,6%) y GNMP (3,9%). La variante histológica de GEFS más comúnmente encontrada fue la variedad clásica en 75% de casos, con un porcentaje menor (< 10%) de variantes colapsante, celular y “lesión de punta”. Las características clínicas de

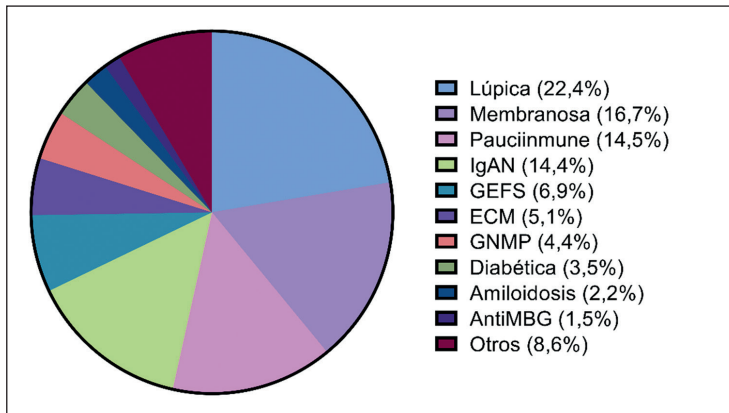
las glomerulopatías primarias son representadas en la Tabla 2. La nefropatía membranosa y GNMP fueron más frecuentes sobre los 50 años y predominaron en sexo masculino. El cuadro clínico al momento del diagnóstico fue predominantemente síndrome nefrótico en la nefropatía membranosa (97%), GEFS (87%) y ECM (89%). La nefropatía por IgA se presentó en pacientes más jóvenes, con leve predominancia en sexo femenino y con síndromes clínicos muy variados sin clara predominancia: Alteraciones del sedimento de orina (22,8%), GNRP (23%); síndrome nefrótico (19%), falla renal aguda (18%), síndrome nefrítico (14%) y proteinuria en rango nefrótico (6%).

Entre los pacientes con glomerulopatías secundarias (Figura 3), la NL fue la más frecuente (41,7%), seguida por glomerulonefritis pauci-

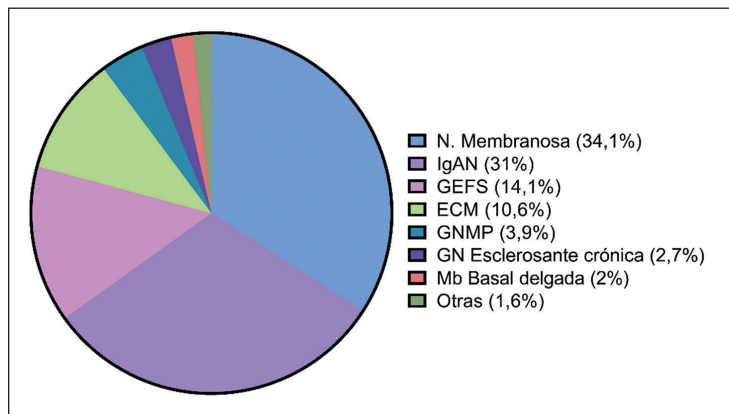
**Tabla 1. Características demográficas, de laboratorio y síndromes de presentación clínica**

| n = 550                      |             |
|------------------------------|-------------|
| Sexo femenino                | 349 (63,5%) |
| Edad (años)                  |             |
| Promedio                     | 47,8 ± 18,2 |
| 15-29                        | 112 (20,3%) |
| 30-49                        | 172 (31,3%) |
| 50-69                        | 182 (33,1%) |
| > 70                         | 84 (15,3%)  |
| Presentación clínica         |             |
| Síndrome nefrótico           | 285 (52,2%) |
| GNRP                         | 114 (20,7%) |
| Alteraciones sedimento orina | 67 (12,2%)  |
| Falla renal aguda            | 45 (8,2%)   |
| Síndrome nefrítico           | 20 (3,6%)   |
| Proteinuria rango nefrótico  | 15 (2,7%)   |
| Laboratorio                  |             |
| Hemoglobina (g/dL)           | 11,1 ± 2,3  |
| VHS (mm/h)                   | 64,3 ± 37,7 |
| Creatinina (mg/dL)           | 2,5 ± 2,8   |
| Albumina (g/dL)              | 2,7 ± 1,6   |
| Proteinuria (mg/g o g/24 h)  | 5,09 ± 4,7  |
| Hematuria                    | 349 (63,5%) |

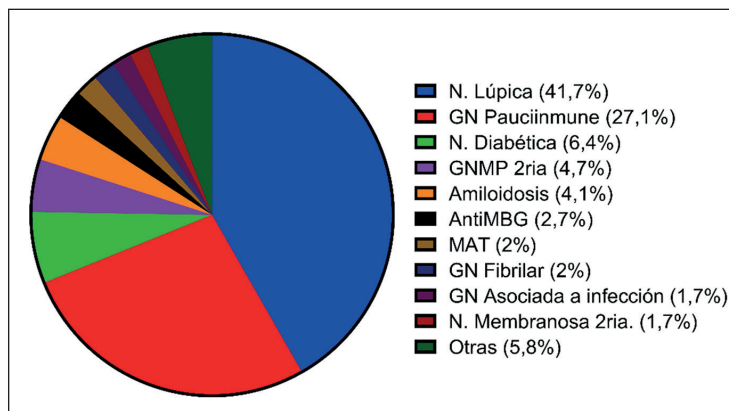
Abreviaturas: Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP). Valores ± corresponden a promedios ± desviación estándar.



**Figura 1.** Frecuencia global de glomerulopatías. Abreviaturas: Enfermedad por cambios mínimos (ECM); Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS); Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP); Nefropatía por IgA (IgAN); Otros: Glomerulopatías con frecuencia menor a 1,5% y patrones histológicos inespecíficos no clasificables.



**Figura 2.** Frecuencia de glomerulopatías primarias. Abreviaturas: Enfermedad por Cambios Mínimos (ECM); Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS); Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP); Nefropatía por IgA (IgAN); Enfermedad por membrana basal delgada (Mb Basal Delgada); Glomerulonefritis (GN). Otras: Glomerulopatías con frecuencia menor a 1,5% y patrones histológicos inespecíficos no clasificables.



**Figura 3.** Frecuencia de glomerulopatías secundarias. Abreviaturas: Enfermedad por anticuerpos anti membrana basal glomerular (AntiMBG); Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP); Microangiopatía trombótica (MAT); GN (Glomerulonefritis). Otras: frecuencia menor 1,5% y patrones histológicos inespecíficos no clasificables.

inmune (27,1%), nefropatía diabética (6,4%) y amiloidosis (4,1%). La distribución por clases de NL según clasificación ISN/RPS se grafica en la Figura 4, mostrando predominancia de NL proliferativa difusa y NL membranosa (74% entre

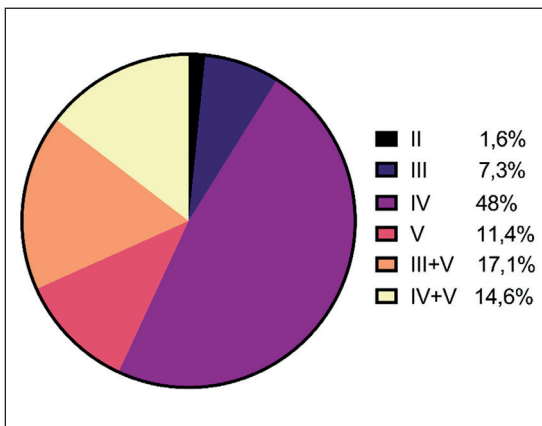
ambas). Las características clínicas de las glomerulopatías secundarias más frecuentes son mostradas en la Tabla 3. En la NL predomina el sexo femenino, edad bajo 40 años y la forma de presentación más frecuente fue síndrome nefrótico y altera-



**Tabla 2. Características demográficas, síndromes de presentación clínica y exámenes de laboratorio de glomerulopatías primarias más frecuentes**

|                             | NM          | GEFS        | IgAN        | ECM         | GNMP        |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Total de casos              | 92          | 38          | 79          | 28          | 24          |
| Edad (años)                 | 54,5 ± 15,4 | 39 ± 18     | 46,7 ± 12,5 | 46,1 ± 18   | 50,9 ± 17,4 |
| Sexo masculino (%)          | 62          | 36,8        | 41,8        | 39,3        | 66,7        |
| Presentación clínica (%)    |             |             |             |             |             |
| Síndrome nefrótico          | 96,7        | 86,8        | 19          | 89,3        | 54,2        |
| GNRP                        | 1,1         | 2,6         | 20,3        | -           | -           |
| Alteraciones sed. orina     | 1,1         | 10,5        | 22,8        | 7,1         | 8,3         |
| Falla renal aguda           | -           | -           | 17,7        | 3,6         | 20,8        |
| Síndrome nefrítico          | -           | -           | 13,9        | -           | 8,3         |
| Proteinuria rango nefrótico | 1,1         | -           | 6,3         | -           | 8,3         |
| Laboratorio                 |             |             |             |             |             |
| Hemoglobina (g/dL)          | 12,3 ± 1,9  | 12,4 ± 1,7  | 11,4 ± 2,3  | 12,8 ± 1,4  | 11,4 ± 1,6  |
| VHS (mm/h)                  | 63 ± 39,8   | 72,9 ± 34,6 | 39,8 ± 30   | 70,1 ± 26,5 | 57,1 ± 35,7 |
| Creatinina (mg/dL)          | 1,35 ± 1    | 1,5 ± 2,3   | 3,8 ± 3,3   | 1,8 ± 3,2   | 2,9 ± 3,3   |
| Albúmina (g/dL)             | 2,1 ± 0,7   | 2,1 ± 0,1   | 3,3 ± 0,6   | 2 ± 0,6     | 2,6 ± 0,7   |
| Proteinuria (mg/g o g/24 h) | 7,6 ± 5,1   | 6,07 ± 3,5  | 3,4 ± 4,1   | 7,4 ± 6     | 4,5 ± 3,7   |
| Presencia hematuria (%)     | 46          | 60,5        | 83,5        | 28,6        | 70,8        |

Abreviaturas: Nefropatía membranosa (NM); Glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS); Nefropatía por IgA (IgAN); Enfermedad por Cambios Mínimos (ECM); Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP); Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP). Valores ± corresponden a promedios ± desviación estándar.

**Figura 4.** Frecuencia de subtipos de nefropatía lúpica según clasificación ISN/RPS.

ciones del sedimento de orina. En los pacientes con glomerulonefritis crónica paucimune, la edad promedio fue 61 años y predominó el sexo femenino con 72%. La forma de presentación fue GNRP en 89% de los casos y en los exámenes de laboratorio destacaba anemia, VHS sobre 50 mm/h, falla renal con creatinina promedio 4,5 mg/dL, proteinuria en rango no nefrótico y presencia

**Tabla 3. Características demográficas, síndromes de presentación clínica y exámenes de laboratorio de glomerulopatías secundarias más frecuentes**

|                              | Nefropatía lúpica | GN Paucimune |
|------------------------------|-------------------|--------------|
| Total de casos               | 123               | 80           |
| Edad (años)                  | 32,4 ± 12,1       | 61 ± 13      |
| Sexo femenino (%)            | 90,2              | 72,5         |
| Presentación clínica (%)     |                   |              |
| Síndrome nefrótico           | 61                | -            |
| GNRP                         | 3,3               | 88,8         |
| Alteraciones sedimento orina | 22,8              | 5            |
| Falla renal aguda            | 4,9               | 2,5          |
| Síndrome nefrítico           | 3,3               | 1,3          |
| Proteinuria rango nefrótico  | 4,9               | -            |
| Laboratorio                  |                   |              |
| Hemoglobina (g/dL)           | 10,8 ± 2,2        | 9,1 ± 1,8    |
| VHS (mm/h)                   | 57,5 ± 35,5       | 79,8 ± 37,8  |
| Creatinina (mg/dL)           | 1,4 ± 1,3         | 4,5 ± 3,3    |
| Albúmina (g/dL)              | 2,5 ± 0,8         | 3,1 ± 0,6    |
| Proteinuria (mg/g o g 24 h)  | 4,2 ± 3,1         | 1,9 ± 1,9    |
| Hematuria (%)                | 72,4              | 81,3         |

Abreviaturas: Glomerulonefritis (GN); Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP). Valores ± corresponden a promedios ± desviación estándar.



de hematuria en 81% de los casos. El 68% presentó positividad de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) con patrón perinuclear, un 22% con patrón citoplasmático, y el 10% restante fue seronegativo.

De los 19 pacientes con nefropatía diabética, en 14 (74%) la biopsia fue motivada por síndrome

nefrótico, y en los restantes por falla renal aguda o GNRP.

Al comparar nuestros resultados con series internacionales<sup>2</sup> se observó una mayor representación de glomerulonefritis paucimune y nefropatía membranosa ( $p < 0,01$ ), y una menor frecuencia de GEFS (Tabla 4).

**Tabla 4. Comparación de las glomerulopatías de nuestra serie con USA/Canadá, Europa, Asia y Latinoamérica**

| Glomerulopatía                        | USA/Canadá               |                   | Europa                   |                   | Asia                   |                   | Latinoamérica          |                   | Chile               |      |
|---------------------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|---------------------|------|
|                                       | (10 centros; n = 23.391) |                   | (14 centros; n = 15.042) |                   | (2 centros; n = 1.609) |                   | (3 centros; n = 2.561) |                   | (1 centro; n = 550) |      |
|                                       | n                        | %                 | n                        | %                 | n                      | %                 | n                      | %                 | n                   | %    |
| GEFS                                  | 4.462                    | 19,1 <sup>†</sup> | 2.238                    | 14,9 <sup>†</sup> | 111                    | 6,9               | 404                    | 15,8 <sup>†</sup> | 38                  | 6,9  |
| IGAN/PSH                              | 2.762                    | 11,8              | 3.318                    | 22,1 <sup>†</sup> | 636                    | 39,5 <sup>†</sup> | 156                    | 6,1 <sup>†</sup>  | 79                  | 14,4 |
| ND                                    | 4.460                    | 19,1 <sup>†</sup> | 1.049                    | 7 <sup>†</sup>    | 172                    | 10,7 <sup>†</sup> | 110                    | 4,3               | 19                  | 3,5  |
| NM                                    | 2.710                    | 11,6 <sup>†</sup> | 1.885                    | 12,5 <sup>†</sup> | 162                    | 10,1 <sup>†</sup> | 284                    | 11,1 <sup>†</sup> | 92                  | 16,7 |
| NL                                    | 2.297                    | 9,8 <sup>†</sup>  | 1.524                    | 10,1 <sup>†</sup> | 270                    | 16,8 <sup>†</sup> | 976                    | 38,1 <sup>†</sup> | 123                 | 22,4 |
| GN pauci-inmune                       | 1.220                    | 5,2 <sup>†</sup>  | 1.198                    | 8 <sup>†</sup>    | 41                     | 2,6 <sup>†</sup>  | 121                    | 4,7 <sup>†</sup>  | 80                  | 14,5 |
| ECM                                   | 967                      | 4,1               | 964                      | 6,4               | 55                     | 3,4               | 175                    | 6,8               | 28                  | 5,1  |
| GNMP/GNC3                             | 609                      | 2,6*              | 557                      | 3,7               | 17                     | 1,1 <sup>†</sup>  | 71                     | 2,8*              | 24                  | 4,4  |
| Amiloidosis renal                     | 509                      | 2,2               | 661                      | 4,4*              | 14                     | 0,9*              | 37                     | 1,4               | 12                  | 2,2  |
| MAT                                   | 652                      | 2,8*              | 336                      | 2,2               | 13                     | 0,8               | 30                     | 1,2               | 6                   | 1,1  |
| EMBD                                  | 520                      | 2,2*              | 218                      | 1,5               | 50                     | 3,1 <sup>†</sup>  | 19                     | 0,7               | 5                   | 0,9  |
| GN mesangial prolif. inespecífica     | 452                      | 1,9 <sup>†</sup>  | 263                      | 1,8*              | 4                      | 0,3               | 62                     | 2,4 <sup>†</sup>  | 2                   | 0,4  |
| GNEC                                  | 245                      | 1,1               | 123                      | 0,8               | 1                      | 0,1 <sup>†</sup>  | 6                      | 0,2 <sup>†</sup>  | 7                   | 1,3  |
| GN asociada a infección               | 182                      | 0,8               | 115                      | 0,8               | 26                     | 1,6               | 43                     | 1,7               | 5                   | 0,9  |
| MIDD                                  | 249                      | 1,1               | 81                       | 0,5               | 6                      | 0,4               | 4                      | 0,2*              | 4                   | 0,7  |
| GN fibrilar                           | 291                      | 1,2               | 39                       | 0,3 <sup>†</sup>  | 2                      | 0,1 <sup>†</sup>  | 2                      | 0,1 <sup>†</sup>  | 6                   | 1,1  |
| Otras                                 | 101                      | 0,4 <sup>a</sup>  | 175                      | 1,2 <sup>a</sup>  | 3                      | 0,2 <sup>a</sup>  | 33                     | 1,3 <sup>a</sup>  | 11                  | 2    |
| GN crioglobulinémica                  | 155                      | 0,7               | 112                      | 0,7               | 13                     | 0,8               | 5                      | 0,2               | -                   | -    |
| Síndrome de Alport                    | 182                      | 0,8               | 61                       | 0,4               | 9                      | 0,6               | 8                      | 0,3               | 1                   | 0,2  |
| GN Anti-MBG                           | 123                      | 0,5 <sup>†</sup>  | 80                       | 0,5 <sup>†</sup>  | 1                      | 0,1 <sup>†</sup>  | 5                      | 0,2 <sup>†</sup>  | 8                   | 1,5  |
| Nefropatía C1q                        | 137                      | 0,6               | 14                       | 0,1               | 1                      | 0,1               | 3                      | 0,1               | -                   | -    |
| Glomerulosclerosis nodular idiopática | 106                      | 0,5               | 31                       | 0,2               | 2                      | 0,1               | 7                      | 0,3               | -                   | -    |

Abreviaturas: Glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS); Nefropatía por IgA (IgAN); Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH); Nefropatía diabética (ND); Nefropatía membranosa (NM); Nefropatía lúpica (NL); GN (Glomerulonefritis); Enfermedad por cambios mínimos (ECM); Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP); Glomerulonefritis por C3 (GNC3); Microangiopatía trombótica (MAT); Enfermedad por membrana basal delgada (EMBD); Glomerulonefritis esclerosante crónica (GNEC); Enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (MIDD); Glomerulonefritis por anticuerpos anti membrana basal glomerular (GN Anti-MBG). <sup>†</sup>p < 0,01. \*p < 0,05. <sup>a</sup>No comparado. Datos de referencia extraídos de O'Shaughnessy MM et al<sup>2</sup>.

## Discusión

La biopsia renal es un procedimiento seguro, utilizado con fines diagnósticos, pronósticos y terapéuticos. Adicionalmente a los criterios clásicos para realizar una biopsia renal, existe literatura que avala la indicación en pacientes mayores, en diabetes, e incluso en algunos pacientes con ERC avanzada como parte del estudio pre-trasplante<sup>4</sup>.

Este estudio de 550 biopsias realizadas durante 22 años, afirma la importancia de este procedimiento, que forma parte invaluable en el proceso diagnóstico y agrega información sobre los mecanismos patogénicos subyacentes.

Dentro de las glomerulopatías primarias, el diagnóstico más frecuente en nuestra serie fue nefropatía membranosa (34,1%), seguido de nefropatía por IgA (31%) y luego, GEFS (14,1%). Dentro de las glomerulopatías secundarias, la NL (41,7%), glomerulonefritis pauciinmune (27,1%) y diabética (6,4%) fueron las más frecuentes.

Al comparar nuestros resultados con un estudio multicéntrico que analizó diferentes continentes, nuestro perfil de glomerulopatías biopsiadas difiere considerablemente (Tabla 4). Llama la atención en otras zonas geográficas, que la nefropatía membranosa y glomerulonefritis pauciinmune -que en nuestra serie suman un 30%-, corresponden en conjunto a menos del 20%<sup>2</sup>. En relación a la NL, sigue siendo el principal diagnóstico histológico en Latinoamérica al igual que en nuestra casuística<sup>2</sup>. En el registro español de glomerulopatías, y en semejanza con nuestros resultados, la NL, membranosa y nefropatía por IgA son los diagnósticos más frecuentes de encontrar en las biopsias realizadas. Sin embargo, en nuestro caso, estas tres entidades agrupadas abarcan más del 50% del total versus el 30% en el registro español<sup>5</sup>.

Dentro de las glomerulopatías primarias, la nefropatía membranosa sigue siendo el principal diagnóstico a nivel local desde la serie reportada en 1985 por Rosenberg<sup>3</sup>. Esto difiere de las experiencias publicadas de Sudamérica; en el estudio de Polito et al., la serie más grande publicada en Brasil con 9.617 biopsias, ocupa el segundo lugar de las primarias con 21%<sup>6</sup>; mientras que en Colombia y Perú, la proporción es menor<sup>6-8</sup>. No obstante, su prevalencia ha aumentado en los últimos años en países en vías de desarrollo, como Brasil y Uruguay<sup>9,10</sup>. El estudio uruguayo de Garau et al. reportó

un aumento progresivo de nefropatía membranosa (2,38 pmp/año 1990-1994 a 8,04 pmp/año 2010-2014;  $p < 0,05$ )<sup>10</sup>. La predisposición genética, estratos socioeconómicos y la exposición ambiental en zonas industrializadas se han propuesto como factores que pueden influir en la alta frecuencia de nefropatía membranosa de algunos países<sup>11</sup>. Un estudio de Xu et al, reportó un notorio aumento en la frecuencia de nefropatía membranosa primaria desde 2004 a 2014 (12,2% a 24,9%), observándose una asociación con la exposición ambiental prolongada a altos niveles de material particulado menor a 2,5 micrones (MP2,5), situación ambiental compartida por varias regiones de Chile<sup>12,13</sup>. Otro estudio reciente, encontró una asociación entre nefropatía membranosa y exposición ambiental a solventes orgánicos y asbesto<sup>14</sup>. Estos factores ambientales podrían ser relevantes, interactuando sobre una base de predisposición genética, promoviendo una disregulación inmune y posterior generación de autoanticuerpos contra antígenos podocitarios, lo que debe fomentar estudios de asociación y/o causalidad a nivel local. Una limitación de este apartado, inherente a la temporalidad y recursos disponibles, fue la baja frecuencia de testeo de anticuerpos circulantes contra antígenos podocitarios (PLA<sub>2</sub>R1y THSD7A), altamente específicos y presentes hasta en 70-80% de casos de NM primaria<sup>15</sup>.

La GEFS sigue un patrón diferente. En nuestros resultados, la frecuencia global fue de 7% (tercer lugar entre las primarias), lo que difiere con lo reportado en series de USA/Canadá, Europa y resto de Latinoamérica, en las que la GEFS constituye el primer o segundo diagnóstico histológico más frecuente<sup>2,6,7</sup>. En el estudio de Polito et al., la GEFS representó 25% de las glomerulopatías primarias y en el de Barrera-Herrera et al este patrón también fue el más frecuente con el 22% del total<sup>6,7</sup>. El estudio argentino de Liderman y el de Perú por Hurtado et al. muestran una frecuencia más baja, en torno al 15%<sup>8,16</sup>, el doble en frecuencia que en nuestra serie. Es necesario considerar que la mayor proporción de ancestría afroamericana presente en otros países de Latinoamérica podría influir en esta mayor frecuencia observada. En Chile no tenemos información respecto a perfiles étnicos, pero debido a los fenómenos migratorios, es probable que aumente la representación de otras etnias que pudiesen influir en la frecuencia de las distintas glomerulopatías.

En relación a las glomerulopatías secundarias, observamos que la NL fue la más frecuente con 22,4%. En este análisis, los tipos IV y V fueron los patrones histológicos predominantes. Esta frecuencia es similar a la serie de Barrera-Herrera et al. con 17%<sup>7</sup>, pero mucho menor que las series brasileñas de Polito et al y Thomé et al. con 46% y 41% respectivamente<sup>6,17</sup>. Nuevamente, la mayor representación de descendencia afroamericana en dichas series podría explicar tales diferencias.

La glomerulonefritis pauciinmune destaca en nuestro estudio por debutar con falla renal pronunciada, y por ocupar el segundo lugar entre las secundarias. La comparación con los continentes mencionados, muestra diferencias significativas ( $p < 0,01$ ) observándose más del doble de frecuencia que en otras áreas geográficas (Tabla 4). La causa de esta alta proporción no está clara, pero se ha reportado un aumento de incidencia y prevalencia de vasculitis asociada a ANCA en países nórdicos y USA<sup>18,19</sup>. Los factores que pudiesen explicar este aumento serían susceptibilidad genética, factores ambientales y distribución geográfica<sup>19</sup>.

En relación a la nefropatía diabética, la frecuencia en nuestro estudio fue 3,5%, muy similar a lo descrito en el resto de Latinoamérica<sup>2</sup>. Llama la atención que en los otros continentes la frecuencia oscila entre 7 y 20% ( $p < 0,01$ )<sup>1</sup>. Nuestros resultados podrían dar cuenta de que la biopsia renal en pacientes diabéticos se realiza en casos muy seleccionados.

Este estudio tiene limitaciones. Es una revisión retrospectiva, unicéntrica, y carece de información precisa sobre el perfil étnico. Al no contar con cifras nacionales, los datos se expresan en frecuencias y no en incidencia absoluta. Dado que los datos analizados corresponden a mayores de 15 años, estos no son representativos de la población pediátrica. Un factor difícil de controlar es que los criterios para realización de biopsia pueden variar entre diferentes centros<sup>20</sup>. No obstante, considerando el número de biopsias descritas, este análisis entrega información muy relevante. A diferencia de otros estudios, la clasificación de glomerulopatías (primarias y secundarias) ha considerado los nuevos conocimientos en enfermedades glomerulares y de factores causales asociados a patrones histológicos (ejemplo: GNMP). En nuestro país, expandir este tipo de registro para identificar la prevalencia de estas enfermedades y los cambios epidemiológicos experimentados,

permitirá evaluar factores causales relacionados e implementar intervenciones preventivas y de diagnóstico precoz, con el objetivo de reducir el número de pacientes con ERC terminal por esta causa, un problema de salud pública relevante.

## Conclusión

Las glomerulopatías más frecuentes en nuestro medio fueron la NL, nefropatía membranosa, glomerulonefritis pauciinmune y la nefropatía por IgA. Entre las glomerulopatías primarias, la nefropatía membranosa fue la más frecuente y dentro de las secundarias la NL. En comparación con otros países, nuestro perfil de enfermedades glomerulares mostró diferencias, con un significativo predominio de NM y GN pauciinmune, y una menor representación de nefropatía diabética y GEFS.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen al Dr. Gonzalo Méndez, especialista en Anatomía Patológica Fellowship de Patología Renal, que informó la mayoría de las biopsias renales analizadas y al Servicio de Archivo del Hospital del Salvador por la amable disposición para la revisión extensa de los registros médicos.

## Referencias

1. Cohen AH, Nast CC, Adler SG, Kopple JD. Clinical utility of kidney biopsies in the diagnosis and management of renal disease. *Am J Nephrol.* 1989; 9(4): 309-15.
2. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, Coppo R, Fogo AB, Jennette JC. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33(4): 661-9.
3. Rosenberg HG. Primary glomerular diseases (primary glomerulopathies). *Pathol Res Pract.* 1986; 181(5): 489-523.
4. Dhaun N, Bellamy CO, Cattran DC, Kluth DC. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease. *Kidney Int.* 2014; 85(5): 1039-48.
5. Lopez-Gomez JM, Rivera F. Spanish Registry of glomerulonephritis 2020 revisited: past, current data and new challenges. *Nefrología (Engl Ed).* 2020; 40(4): 371-83.

6. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(2): 490-6.
7. Barrera-Herrera LE, Lopez Panqueva RDP, Florez Vargas AA, Andrade Perez RE. The spectrum of glomerular disease between the years 2003 and 2015 in Columbia: A review of 12,613 cases. *Rev Esp Patol*. 2017; 50(1): 3-7.
8. Hurtado A, Escudero E, Stromquist CS, Urcia J, Hurtado ME, Gretch D, et al. Distinct patterns of glomerular disease in Lima, Peru. *Clin Nephrol*. 2000; 53(5): 325-32.
9. Dos-Santos WLC, Sweet GMM, Azevedo LG, Tavares MB, Soares MFS, Melo CVB, et al. Current distribution pattern of biopsy-proven glomerular disease in Salvador, Brazil, 40 years after an initial assessment. *J Bras Nefrol*. 2017; 39(4): 376-83.
10. Garau M, Cabrera J, Ottati G, Caorsi H, Gonzalez Martinez F, Acosta N, et al. Temporal trends in biopsy proven glomerular disease in Uruguay, 1990-2014. *PLoS One*. 2018; 13(10): e0206637.
11. Woo KT, Chan CM, Lim C, Choo J, Chin YM, Teng EWL, et al. A Global Evolutionary Trend of the Frequency of Primary Glomerulonephritis over the Past Four Decades. *Kidney Dis (Basel)*. 2019; 5(4): 247-58.
12. Xu X, Wang G, Chen N, Lu T, Nie S, Xu G, et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(12): 3739-46.
13. Sexto Reporte del Estado del Medio Ambiente 2021. Disponible en: <https://sinia.mma.gob.cl/wp-content/uploads/2022/06/REMA2021.pdf> [Consultado el 25 de enero de 2023].
14. Cremoni M, Agbekodo S, Teisseyre M, Zorzi K, Brglez V, Benzaken S, et al. Toxic Occupational Exposures and Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022; 17(11): 1609-19.
15. Hoxha E, Reinhard L, Stahl RAK. Membranous nephropathy: new pathogenic mechanisms and their clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2022.
16. Liderman S. Registro Argentino de biopsias renales. Reporte de situación en Capital federal y Gran Buenos Aires a abril del 2008. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2008; 28(2): 55-0.
17. Thome GG, Bianchini T, Bringhenti RN, Schaefer PG, Barros EJJ, Veronese FV. The spectrum of biopsy-proven glomerular diseases in a tertiary Hospital in Southern Brazil. *BMC Nephrol*. 2021; 22(1): 414.
18. Nilsen AT, Karlsen C, Bakland G, Watts R, Luqmani R, Koldingsnes W. Increasing incidence and prevalence of ANCA-associated vasculitis in Northern Norway. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(9): 2316-24.
19. Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A Twenty-Year US Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(12): 2338-50.
20. Fuiano G, Mazza G, Comi N, Caglioti A, De Nicola L, Iodice C, et al. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35(3): 448-57.

# Implementación de una jornada virtual de telesalud y capacitación masiva para personas mayores chilenas y estudiantes de la salud. Impacto en la cobertura

MYRIAM GUTIÉRREZ<sup>1,2,3,5,6,7,a</sup>, JORGE MAURO<sup>3,a</sup>,  
JAVIERA ASECIÓ<sup>1,3,a</sup>, FABRIZIO ACEVEDO<sup>1,4,c</sup>,  
JAVIERA HERRADA<sup>1,5,d</sup>, CONSTANZA TORRES<sup>1,a</sup>,  
CAROLINA DELGADO<sup>1,2,6</sup>, GERARDO FASCE<sup>1,8</sup>

## Implementation of a virtual telehealth course for Chilean older adults and health students

**Background:** Aging increases the vulnerability to diseases and environmental changes such as the COVID-19 pandemic. Telehealth and tele-education are vital to prevent the deleterious effects of prolonged confinement, and to train the community, and constantly rotating medical students and health professionals. **Aim:** To assess the perception and impact of an online course about healthy aging aimed at the community and health care professionals. **Material and Methods:** An open online one-day course to promote healthy aging was carried out. A cross-sectional online survey about the course was answered by 386 attendants and a knowledge test was applied to 114 people. **Results:** Seventy-five percent of respondents attended the course synchronously. Of these, 79% were women, 20% were older people and 53% were caregivers of an older person. All respondents acquired new knowledge and were willing to participate again. The frequency of interest about self-care is three times greater than about caring for another person, In an older person, the interest is 101 more times about self-care than caring for another person. Ninety five percent of respondents felt more active and 84% felt more accompanied. **Conclusions:** The course facilitated access to information on the promotion of active and healthy aging in the community with a favorable perception and a positive impact. The coverage for older people with a digital gap should be improved.

(Rev Med Chile 2023; 151: 61-71)

**Key words:** Healthy Aging; Self Care; Interdisciplinary Research; Telemedicine; Education, Distance.

<sup>1</sup>Red Transdisciplinaria Sobre Envejecimiento, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Unidad de Cerebro Saludable, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Escuela de Kinesología, Centro de Estudios del Movimiento Humano, Facultad de Odontología y Salud, Universidad Diego Portales. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Clínico San José. Santiago, Chile.

<sup>5</sup>Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Mayor. Santiago, Chile.

<sup>6</sup>Departamento de Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>7</sup>Escuela de Kinesología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad De Las Américas. Santiago, Chile.

<sup>8</sup>Sección Geriatría, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Kinesióloga/o.

<sup>b</sup>Terapeuta Ocupacional.

<sup>d</sup>Fonoaudióloga.

Financiado por el Departamento de Postgrado y Postítulo de la Vicerrectoría de Asuntos Académicos Universidad de Chile.

Patrocinado por el Centro de Estudios del Movimiento Humano de la Universidad Diego Portales.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 2 de diciembre de 2021, aceptado el 24 de noviembre de 2022.

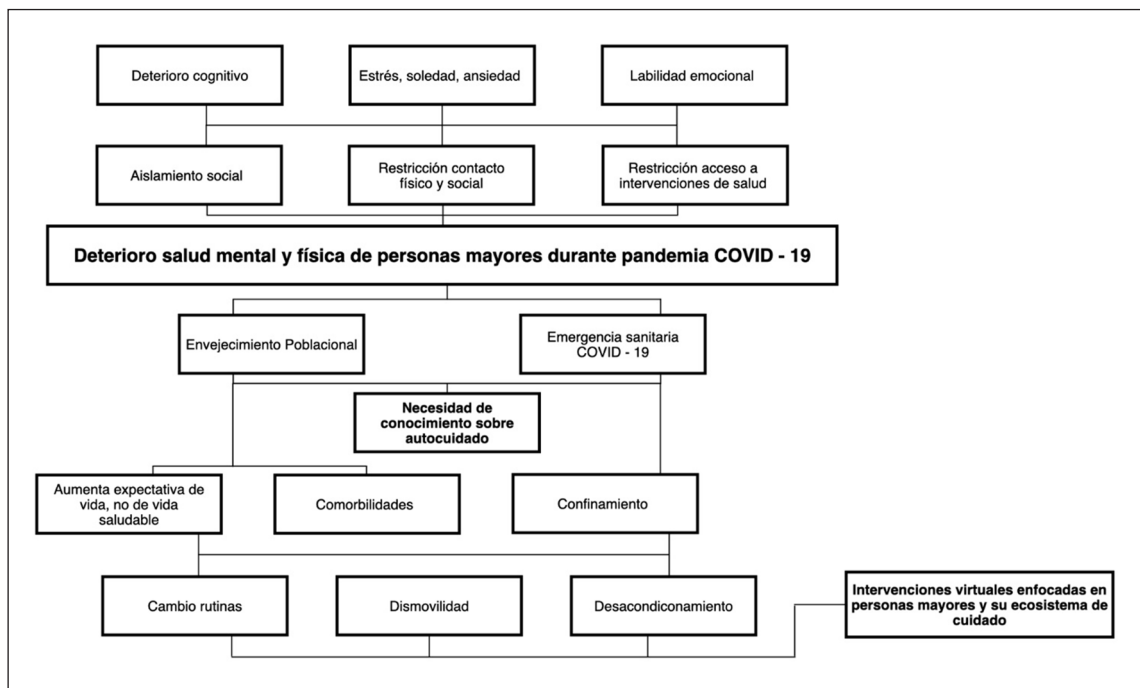
Correspondencia a:  
Myriam Gutiérrez  
Av. Independencia 1027,  
Independencia, Santiago.  
myrgutierrez@uchile.cl

La población mundial de 60 años se duplicará el 2050<sup>1</sup>. No obstante, existen grandes necesidades, inequidades y una brecha entre la expectativa de vida y expectativa de vida saludable<sup>1</sup>. En Chile, país en avanzada transición demográfica, casi 17% de la población corresponde a este grupo etario<sup>2</sup>, caracterizado por un

progresivo aumento de la morbilidad crónica<sup>3,4</sup>. Sumado a ello, durante los últimos años la pandemia por el virus SARS-CoV-2 ha implicado restricciones en el desplazamiento, distancia social y confinamiento<sup>5</sup>, impactando negativamente en la salud física, mental y bienestar de las personas mayores<sup>6,7</sup>. La mayor demanda, con saturación

de servicios de salud y la limitación al acceso de profesionales capacitados dado el constante recambio por contagios<sup>8</sup>, han hecho necesario contar con estrategias remotas para prevenir efectos deletéreos de la pandemia<sup>9,10</sup>. Una de ellas es la capacitación a la comunidad y estudiantes de la salud utilizando los cursos masivos en línea o MOOC (*masive online open courses*)<sup>11</sup> en el marco del auge creciente de la telesalud<sup>12</sup>. La telesalud es una estrategia de prestación de servicios de salud usando tecnologías, especialmente donde la distancia es una barrera<sup>10</sup>. Incluye la capacitación mediante telemedicina, teleasistencia y teleeducación<sup>13</sup>. La telemedicina permite el intercambio de información para diagnosticar, tratar y prevenir enfermedades y/o lesiones de manera remota<sup>14</sup>. Esta comunicación puede ser sincrónica o asincrónica<sup>14</sup> facilitando el acceso equitativo<sup>15</sup>. Mientras que la teleeducación es un método de aprendizaje guiado que permite la difusión de conocimientos preventivos en la comunidad<sup>13</sup>. No obstante, uno de los desafíos que presenta la teleeducación realizada en MOOC destinados a personas mayores es la brecha generacional en su cobertura<sup>16</sup>. Y a pesar de la abundancia

de medidas de promoción de salud, existe una limitada cobertura y aprendizajes vía medios virtuales para personas mayores<sup>17</sup> con interés en el autocuidado (Figura 1). En este contexto desafiante, una temática de enseñanza frecuente es el envejecimiento saludable, entendido como la optimización de las oportunidades de salud, participación y seguridad con el fin de mejorar la calidad de vida de las personas a medida que envejecen<sup>1</sup>, fomentando la mantención de la capacidad funcional como motor del bienestar en la vejez, incidiendo en disminuir la probabilidad de enfermar y de discapacidad<sup>18</sup>. Al respecto, en Chile se han generado capacitaciones y conversatorios virtuales para promover el envejecimiento saludable<sup>19</sup>. Un ejemplo es el proyecto autogestionado de naturaleza académica de estudiantes de postgrado de la Universidad de Chile titulado "Activas en Pandemia: I Jornada virtual de capacitación y telesalud para personas mayores, su ecosistema de cuidado y estudiantes de la salud". El objetivo de esta investigación es evaluar el impacto en la cobertura de dicho proyecto tras la implementación de la jornada virtual de telesalud y capacitación a personas mayores y estudiantes.



**Figura 1.** Caracterización del problema. Esquema descriptivo del problema que da origen al proyecto "Activas en pandemia" en base a la metodología del árbol de problemas modificado (CEPAL, 2004).



## Material y Método

El estudio es de tipo descriptivo y busca caracterizar la población asistente a la jornada de capacitación masiva a distancia del proyecto "Activas en Pandemia" de estudiantes de postgrado de la Universidad de Chile, y evaluar el impacto en su cobertura. También describe la percepción de la audiencia y el aprendizaje de los contenidos de la capacitación.

Tras consentimiento informado, los datos sociodemográficos y de percepción de la población de estudio provienen de una primera encuesta transversal construida en un *software* de administración de encuestas en línea (*Google*) siguiendo estándares de diseño instruccional<sup>20</sup>, donde se incluyeron características sociodemográficas, ocupacionales, formativas, intereses, y disponibilidad. Fue realizada a una población de 386 personas asistentes a la capacitación, que constó de 12 charlas, 4 conversatorios y 4 talleres virtuales transmitidos por una plataforma gratuita (*Zoom*) en marzo de 2021. El 79,27% eran mujeres, de las cuales 40,42% tenía una edad entre 20-29 años, 24,87% entre 30-39 años y 20,46% tenía 60 y más años (personas mayores). Las personas encuestadas pertenecieron a ocho países (88,34% Chile, 3,36% México, 1,54% Perú, 1,30% Bolivia, 1,30% Argentina, 1,30% Ecuador, 1,04% España).

Los datos de aprendizaje de contenidos provienen de una segunda encuesta aplicada a una muestra de 114 personas. El instrumento de recolección de datos consistió en una evaluación (prueba) con dos secciones de preguntas de selección múltiple: la primera parte consultó la opinión sobre la calidad de las jornadas, percepción de actividad y de acompañamiento; y la segunda parte constó de 25 preguntas donde se evaluaron contenidos de charlas y talleres. El instrumento fue validado en contenido según criterios de nivel de coincidencia entre expertos, índice de dificultad, índice de discriminación y eficiencia del distractor<sup>16</sup> resumidos en la Tabla 1. Se espera que un ítem (reactivo) de calidad en esta evaluación fuera acertado por la mitad de sus evaluados y fallados por la mitad restante, siempre y cuando la mitad que acierta sea de mejor aprovechamiento y viceversa. El nivel de coincidencia fue calculado como:  $(N^{\circ} \text{ de alternativas con mayor coincidencia} - N/2) / N/2$ , donde N es el total de expertos, en este caso 6 profesionales expertos (geriatra/a, neurólogo/a, kinesiólogo/a,

fonoaudiólogo/a, terapeuta ocupacional y académico/a). La validez de constructo fue evaluada con respecto a las características cuantitativas de los reactivos en cada pregunta, proporcionando dos indicadores para determinar su calidad: el índice

**Tabla 1. Criterios de construcción del instrumento de recolección de datos**

| Criterio: Nivel taxonómico (memoria, comprensión, aplicación)  |
|--|
| 1. ¿El reactivo presenta sólo un contenido temático?   |
| 2. ¿El reactivo presenta un solo resultado de aprendizaje?   |
| 3. ¿El contenido evaluado está en relación con la especificación de la pregunta?                       |
| 4. ¿El contenido del reactivo se refiere a una evidencia y no a una opinión?                           |
| 5. ¿La semántica utilizada está de acuerdo con el contenido del programa académico?                    |
| 6. ¿Las opciones de respuesta se presentan en vertical?  |
| 7. ¿El reactivo cuenta con una gramática, puntuación y ortografía correctas?                           |
| 8. ¿Es la cantidad de texto en el tallo adecuada para su comprensión?                                  |
| 9. ¿El tallo del reactivo plantea la idea central?   |
| 10. ¿La pregunta o instrucción se encuentra redactada con claridad?                                    |
| 11. ¿Es posible responder la pregunta sin necesidad de observar las respuestas?                        |
| 12. ¿El reactivo está expresado en forma positiva (es decir, no incluye palabras como NO o EXCEPTO)?   |
| 13. ¿El reactivo cuenta con tres o cuatro opciones de respuesta?                                       |
| 14. ¿El reactivo cuenta únicamente con una respuesta correcta?   |
| 15. ¿Las opciones son independientes entre sí?   |
| 16. ¿Las opciones son similares en cuanto a estructura gramatical, contenido y extensión?              |
| 17. ¿Las opciones se expresan de manera afirmativa?  |
| 18. ¿Los distractores son plausibles, es decir, no se descartan por inferencia lógica o sentido común? |
| 19. ¿Las opciones evitan dar pistas sobre la respuesta correcta?                                       |
| 20. ¿Se evita el uso de términos como SIEMPRE, NUNCA, COMPLETAMENTE o ABSOLUTAMENTE?                   |
| 21. ¿Se evita el uso de las opciones "Todas las anteriores" o "Ninguna de las anteriores"?             |

Se describe la lista para la construcción de preguntas de selección múltiple (reactivo) (Rivera et al., 2017).

de dificultad y el índice de discriminación, utilizados por su facilidad de cálculo e interpretación intuitiva. El primero (Dif I) describe el porcentaje de estudiantes que respondieron correctamente el ítem y oscila entre 0 y 100%. Cuanto mayor sea el valor de Dif I; cuanto menor es la dificultad (fácil); y cuanto menor sea su valor, mayor es la dificultad de un elemento. Cuando  $Dif I > 70\%$  se consideran ítems fáciles,  $< 30\%$  como difíciles y se aceptan porcentajes intermedios. Y el índice de distractor (DE) no debe ser bajo, para asegurar la eficiencia de la pregunta. Se resumen en la Tabla 2.

Si el criterio era inadecuado, o la dificultad elevada, o si había baja concordancia entre expertos, la pregunta era eliminada.

Además se recolectó información cualitativa mediante el análisis de contenido audiovisual del proyecto.

El estudio contó con aprobación del Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico Universidad de Chile en el marco del proyecto "Iniciativa para evaluar los efectos de la pandemia SARS-CoV-2 en los adultos mayores" (OAIC N°29, Acta N°33, 2021), y por el Comité

**Tabla 2. Validación de contenido del instrumento de recolección de datos**

| P  | Dif (%) | Etiqueta | Disc | Poder     | DE | Nivel (%) |
|----|---------|----------|------|-----------|----|-----------|
| 1  | 81,13   | Fácil    | 0,30 | Bueno     | 2  | 33        |
| 2  | 98,11   | Fácil    | 0,02 | Pobre     | 3  | 0         |
| 3  | 100,00  | Fácil    | 0,04 | Pobre     | 3  | 0         |
| 4  | 64,15   | Buena    | 0,58 | Excelente | 0  | 100       |
| 5  | 92,45   | Fácil    | 0,19 | Pobre     | 2  | 33        |
| 6  | 22,64   | Difícil  | 0,17 | Pobre     | 1  | 67        |
| 7  | 9,43    | Difícil  | 0,09 | Pobre     | 1  | 67        |
| 8  | 71,70   | Fácil    | 0,60 | Excelente | 1  | 67        |
| 9  | 35,85   | Buena    | 0,25 | Aceptable | 2  | 33        |
| 10 | 67,92   | Buena    | 0,68 | Excelente | 1  | 67        |
| 11 | 49,06   | Buena    | 0,49 | Excelente | 0  | 100       |
| 12 | 88,68   | Fácil    | 0,21 | Aceptable | 2  | 33        |
| 13 | 33,96   | Buena    | 0,34 | Bueno     | 0  | 100       |
| 14 | 64,15   | Buena    | 0,47 | Excelente | 0  | 100       |
| 15 | 33,96   | Buena    | 0,34 | Bueno     | 0  | 100       |
| 16 | 67,92   | Buena    | 0,68 | Excelente | 0  | 100       |
| 17 | 66,04   | Buena    | 0,55 | Excelente | 1  | 67        |
| 18 | 83,02   | Fácil    | 0,38 | Bueno     | 1  | 67        |
| 19 | 75,47   | Fácil    | 0,30 | Bueno     | 2  | 33        |
| 20 | 77,36   | Fácil    | 0,32 | Bueno     | 2  | 33        |
| 21 | 49,06   | Buena    | 0,43 | Excelente | 1  | 67        |
| 22 | 90,57   | Fácil    | 0,23 | Aceptable | 1  | 67        |
| 23 | 58,49   | Buena    | 0,30 | Bueno     | 2  | 33        |
| 24 | 43,40   | Buena    | 0,32 | Bueno     | 1  | 67        |
| 25 | 92,45   | Fácil    | 0,02 | Pobre     | 2  | 33        |

Se describe el índice de dificultad (Dif) y su etiqueta asociada ( $> 70$  pregunta es fácil;  $>30$  o  $< 70$  la pregunta es buena;  $< 30$  la pregunta es difícil). El índice de Discriminación (Disc) corresponde a la capacidad de la pregunta de poder discriminar entre el grupo con mejor resultado que al grupo con peor resultado (valor negativo: pregunta mal construida; si  $Disc < 0.2$  tiene un poder de discriminación pobre; si  $Disc > 0.2$  o  $< 0.3$  es aceptable; si  $Disc > 0.3$  o  $< 0.4$  es bueno; y si  $Disc > 0.4$  es excelente). El índice de eficiencia del distractor (DE) balancea la dificultad de la pregunta.

Ético Científico o de Investigación de la Vicerrectoría Académica de la Universidad Diego Portales en el marco del "Protocolo para la realización de Telemedicina para docentes con intervención de estudiantes" (Resolución N°322/2020).

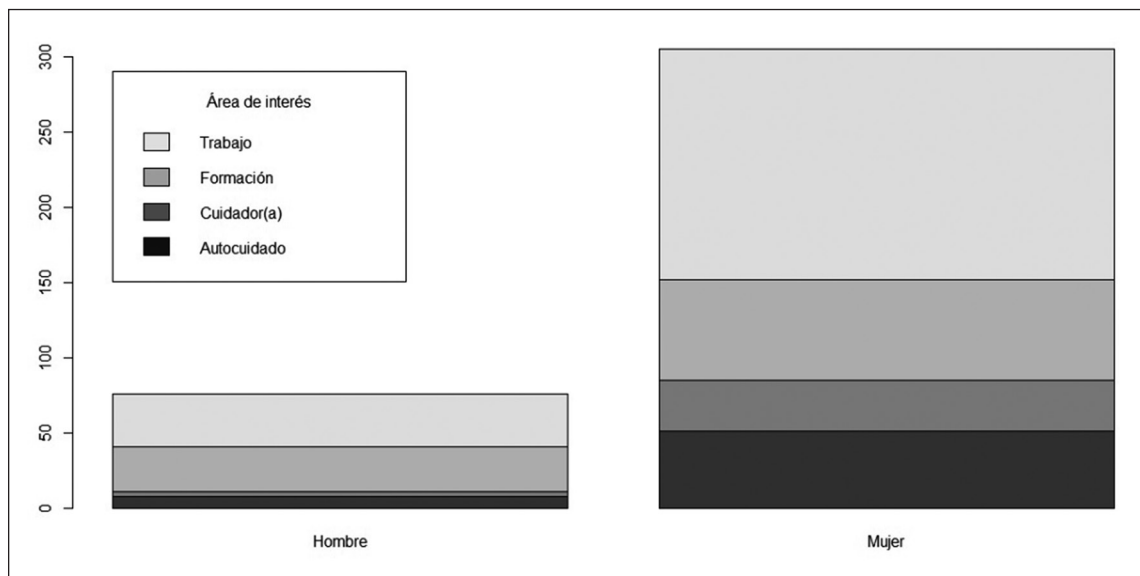
Se analizaron estadísticos descriptivos, se compararon variables sociodemográficas y de rendimiento en la prueba utilizando t Student y Coeficiente de correlación de Pearson, a través del programa R versión 4.0.0 Arbor Day (2020-04-24) The R Foundation for Statistical Computing Platform (64-bit). Se procesaron datos de encuestas, se crearon tablas y gráficos utilizando el programa Microsoft Excel 365 (2022-05-28).

## Resultados

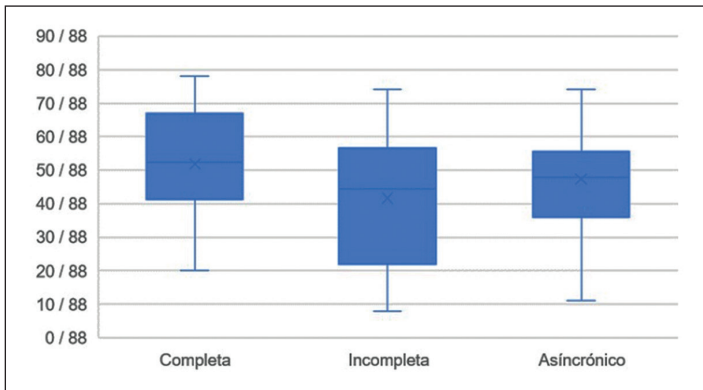
El 79,27% de encuestadas fueron mujeres. El 53,1% de las personas asistentes indica cuidar directa o indirectamente a una o más personas mayores. La frecuencia de interés por el autocuidado es tres veces mayor que por cuidar a otra persona (Figura 2). Además, en una persona mayor es 101 veces más probable que el interés sea autocuidado que cuidar a otra persona (OR 101,12).

En cuanto al sistema de conexión a las charlas,

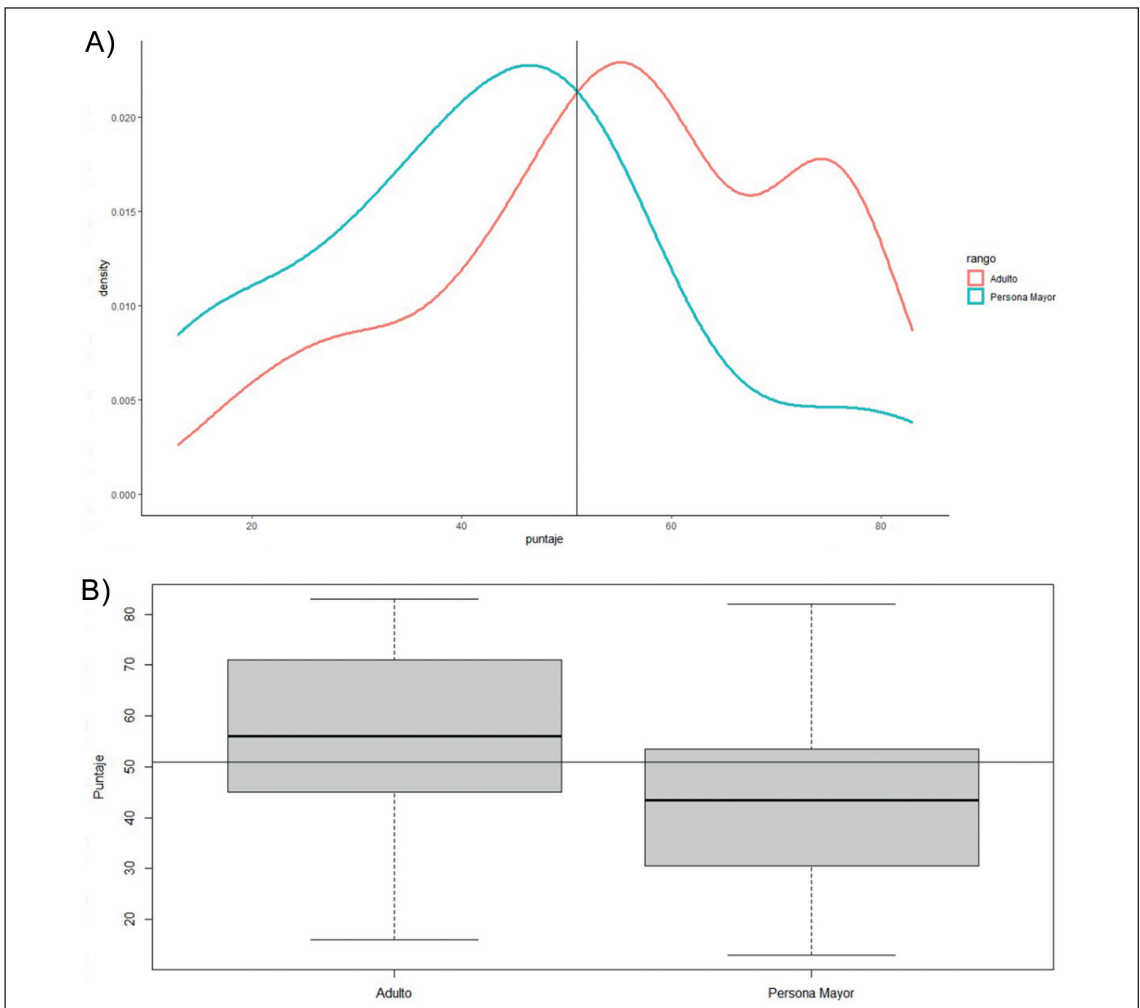
76,4% se conecta de manera sincrónica y el resto de manera asincrónica. De ellos, 146 personas (37,82%) deciden rendir una prueba, de las cuales 88,36% aprueba y obtiene certificación. En cuanto a las personas que rinden la prueba, 75,35% fueron mujeres, con una mediana de edad de 21 años, 9,6% eran extranjeros/as. En relación al rendimiento en dicha evaluación, se encuentran diferencias significativas según el tipo de asistencia, con mayor puntaje en aquellas personas que asistieron a las 4 jornadas (asistencia completa) (Figura 3). También hubo mayor puntaje obtenido en personas adultas versus personas mayores (95% IC 3,19980-21,00179) (Figura 4). Al analizar el instrumento de recolección de datos, se determinó el la eficiencia del distractor (DE) para explicar el nivel de dificultad de las preguntas (Tabla 2), entendiendo que una buena pregunta es aquella donde los distractores cumplen su función, es decir todos los distractores son seleccionados al menos por 5% de quienes contestaron la prueba. Los grupos con rendimiento bajo (percentil 27%, menor puntaje en la prueba) y alto (percentil 73%, mayor puntaje) presentan una diferencia significativa de sus medianas, donde el grupo con peor rendimiento se concentra la población mayor (Figura 6). A pesar de esto,



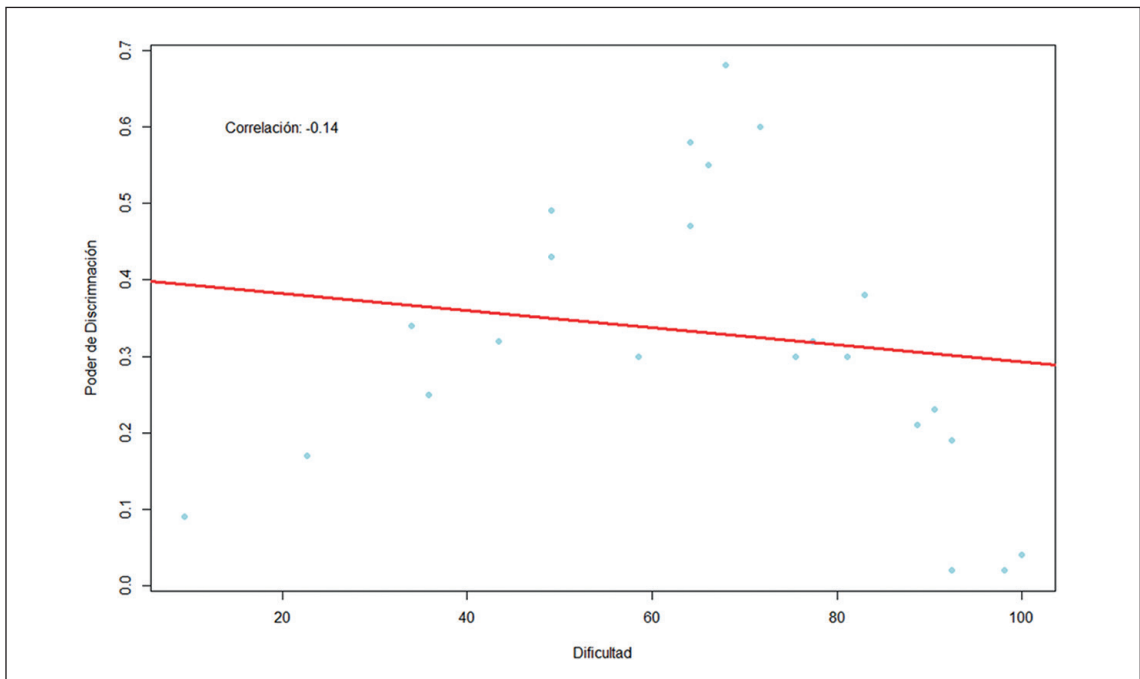
**Figura 2.** Gráfico de la población de estudio por sexo y área de interés. Caracterización de la población sexo y área de interés. Se describe la frecuencia del área de interés según sexo, donde se agrupan profesionales de la salud de todas las carreras en "trabajo", se agrupan estudiantes de pre y postgrado en "formación académica", se agrupan a todas las personas con rol de cuidar en "cuidador(a)" y se agrupan a las personas que manifiestan desear activarse en pandemia en "autocuidado".



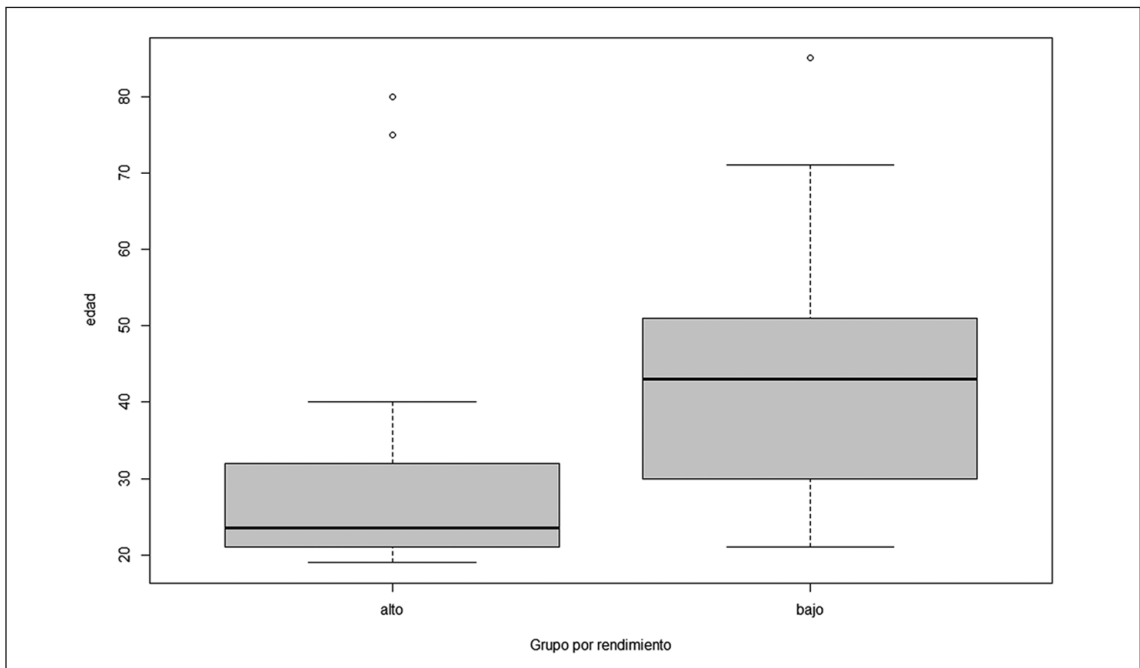
**Figura 3.** Resultados de la evaluación según tipo de asistencia a jornadas. En el gráfico se muestra que las personas que asisten los cuatro días de jornadas (asistencia "Completa") alcanzan mayores puntajes que las personas que asisten a menos de cuatro días ("Incompleta") o a ninguna y visualizan videos en forma "Asíncrona".



**Figura 4.** Distribución de puntajes en la evaluación según grupo etario. **A)** La distribución de puntajes en personas adultas es mayores que la distribución de puntajes de personas mayores. **B)** El puntaje indicado es el puntaje sin corregir, mínimo 1 punto, máximo 80 puntos, media 54,65. Welch Two Sample t-test:  $t = 2,8009$ ,  $df = 24,827$ ,  $p\text{-value} = 0,009726$ , 95% IC (3,19980 – 21,00179).



**Figura 5.** Relación entre nivel de dificultad y nivel de discriminación de las preguntas. El gráfico muestra la correlación entre el nivel de dificultad y el nivel de discriminación de las preguntas. No se encuentran diferencias significativas ( $p$ -value 0,49; índice de correlación de Pearson -0,14).



**Figura 6.** Relación entre rendimiento en la prueba y edad. El gráfico muestra el rendimiento por grupos de edad (Welch Two Sample t-test,  $t = -3,16$ ,  $df = 24,296$ ,  $p$ -value = 0,00419, 95%IC (-26,181488, -5,501519), edad promedio en grupo de "alto" rendimiento: 28,8 años; edad promedio en grupo de "bajo" rendimiento: 44,65).

100% refiere que aprendió cosas nuevas y considera que las charlas tuvieron un buen o excelente nivel. El 50% afirma que las charlas superaron sus expectativas. En relación con la cantidad de instancias y/o espacios disponibles para aprender y reflexionar sobre el envejecimiento y personas mayores, 31,5% consideró que son escasas, y 100% participaría de nuevo. Con respecto a la percepción, 100% refiere haberse divertido, 95,21% se sintió más activo/a cognitiva, física, social o recreativamente; 84,25% refiere sentirse más acompañado/a.

## Discusión

En base a la metodología basada en el árbol de problemas<sup>21</sup>, se evalúa el impacto social del proyecto "Activas en Pandemia" con cumplimiento parcial de su objetivo de cobertura y completo en términos de satisfacción usuaria. Esto se ve reflejado por la percepción de "haberse divertido" en la totalidad de participantes que rindieron la prueba, y en que la mayoría se sintió más activo/a cognitivamente, lo cual es explicable por el alto nivel de los expositores de las charlas, reflejado en la valoración de nivel de calidad de las charlas realizada por las personas encuestadas. Es importante señalar que las preguntas de satisfacción se construyeron sobre la base de las expectativas del curso, lo cual es útil para planificaciones futuras en caso de repetir el curso masivo, permitiendo una aproximación a la inclusión estimación de aprendizajes de la audiencia.

Por otro lado, en la realización de las jornadas de educación se pudo visualizar el alto interés de personas mayores sobre tecnología, conocer cómo prevenir estafas y distinguir entre noticias reales y falsas, lo cual evidencia que las personas mayores, si bien no nacieron bajo la era digital, sí tienen interés en poder alfabetizarse en este mundo digital<sup>22,23</sup>. No obstante, las personas mayores que se interesan en el autocuidado y en cuidar a otra persona probablemente posean menos recursos y menor acceso al tipo de difusión con la cual contó este curso, primariamente mediante instancias académicas que podrían considerarse adulto-centristas, si bien se consideraron corporaciones y sociedades científicas con participación de personas mayores, éstas tendrían una

menor brecha digital para acceder a este MOOC. Una oportunidad de mejora al respecto sería preguntar en la encuesta si necesitaron ayuda para entrar al Zoom y nivelar este acceso. Además, teniendo en cuenta que la audiencia considera importante generar espacios de conversación sobre envejecimiento y vejez que favorezcan la expresión de las personas como sujetos de derecho y promover el empoderar a los mismos como agentes de cambios en su entorno, es clave tener en cuenta la heterogeneidad de personas mayores y su ecosistema de cuidado. Por ello, también sería interesante conocer el perfil de salud de las personas asistentes, teniendo en cuenta su estilo de vida, enfermedades y su asociación con el interés en el autocuidado para la prevención de patologías<sup>24</sup>.

El rendimiento en la prueba de evaluación de la capacitación denota la importante diferencia etaria, con un menores puntajes obtenidos en personas mayores en relación a personas adultas (Figura 5) y concentrando los altos puntajes en personas más jóvenes (Figura 6). Esto puede explicarse, por una parte, por una brecha educativa, y en segundo lugar, por el diseño de la prueba, que a pesar de la validez de contenido, sería interesante revisar los criterios de elaboración de preguntas no sólo según índices de dificultad sino también aislar un solo tipo de población objetivo, separando personas mayores de estudiantes de la salud con el fin de ser una capacitación inclusiva y enfocada en los objetivos de aprendizaje. Se discute si los MOOC orientados a personas mayores y estudiantes son más democratizadores o perpetuadores de diferencias etarias. Sería interesante saber el nivel socioeconómico y años de estudio de los asistentes, debido a que hay evidencia de que un peor nivel educacional es factor de un peor rendimiento e inequidad en salud<sup>25</sup>.

El análisis cualitativo del contenido audiovisual nos permite observar la tendencia de las personas mayores a igualar el proceso de envejecimiento normal con el patológico, estigmatizando el concepto de vejez como un proceso homogéneo y deletéreo<sup>26</sup>. Esto es interesante de ver teniendo en cuenta que más de la mitad de las personas que asiste afirma tener el rol de cuidar a alguna persona mayor, y la mayoría de las personas que contesta la prueba son mujeres,



quienes tienen peor estado de salud y destinan más tiempo que los hombres al trabajo de cuidados<sup>27</sup>. Este rol cuidador también explicaría el alto interés en obtener la certificación. A pesar de la alta frecuencia de personas con rol cuidador y su aumento con la edad, el área de interés por el autocuidado triplica el interés por cuidar a otra persona. No obstante, si bien los beneficios físicos<sup>10,28</sup> y mentales están bastante descritos<sup>29</sup>, la brecha tecnológica para el acceso a cursos tipo MOOC e intervenciones mediadas por telesalud siguen siendo un desafío, lo cual es concordante con la cobertura de esta capacitación, reflejando la inequidad del acceso a teleeducación en Latinoamérica, cuya debilidad son los criterios racionales y éticos que requiere para su implementación<sup>30</sup>. No obstante, no se realizó una caracterización socioeconómica en detalle<sup>27</sup>. De todas maneras, este estudio permite contribuir a estrategias que aprovechen los medios digitales, sean éstos dispositivos electrónicos o teleconferencias, para ofrecer telesalud favoreciendo la disminución de barreras de acceso, promoviendo la inclusión en promoción de salud, en el cuidado remoto de la salud e impactando sobre la sociedad, como una herramienta que permita equiparar el acceso a salud en diversas poblaciones<sup>31</sup>. Este tipo de instancias logra visualizar el alto interés de personas mayores y adultos jóvenes por conocer sobre el envejecimiento desde una visión multidisciplinaria y que integre aspectos médicos, sociales, digitales y económicos.

La percepción favorable lo refleja el testimonio de una persona mayor asistente: “*La semilla quedó, después recogeremos el fruto. Ustedes sembraron, y los frutos han sido muy abundantes y provechosos para nosotros. Con plena conciencia, y tratando de que la costumbre se transforme en hábito, diariamente notamos que vamos hacia una mejor vejez*”. En suma, se genera un espacio virtual en el cual estudiantes, profesionales y la comunidad pueden reflexionar sobre el proceso de envejecimiento desde lo teórico y cómo lo vivencia la persona mayor.

**Agradecimientos:** Ese proyecto contó con el financiamiento del Departamento de Postgrado y Postítulo de la Vicerrectoría de Asuntos Académicos Universidad de Chile a través del

Programa “Estímulo para proyectos académicos de estudiantes de postgrado de la Universidad de Chile” Convocatoria 2020. Cabe señalar que dicha entidad no tuvo influencia en el diseño del estudio, ni en la recolección, análisis, interpretación de los datos; ni en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. También, contó con el patrocinio del Centro de Estudios del Movimiento Humano de la Universidad Diego Portales, y de la Red Transdisciplinaria sobre Envejecimiento de la Universidad de Chile; la Corporación Acción Mayor y la Sociedad de Geriatría y Gerontología de Chile. Agradecemos a académicos y profesionales que expusieron en la Jornada: Dr. Gerardo Fasce, Dr. José Luis Valdés, Dr. Pedro Maldonado, Dra. Bárbara Ángel, Dra. Nancy Yáñez, Mg. Felipe Rojas, Dr. Pablo Burgos, Flga. Daniela Pincheira, Flga. Marcela Vega, Ing. Andrés Almarza, Klgo. MPH Álvaro Besoain, Klgo. Eusebio Bravo, Klgo. Johan Navarro, Klgo. Sebastián Reyes y el apoyo de otras organizaciones y emprendedores, clave para el éxito del proyecto “Activas en Pandemia”.

## Referencias

1. WHO. World Report on Aging and Health. 2015.
2. INE. Resultados Definitivos Censo 2017. Población total por sexo y área urbana-rural, según grupos de edad. 2018.
3. Albala C. The aging of the Chilean Population and the Challenges for health and wellbeing of Older People. *Rev Med Clin Condes.* 2020; 31(1): 7-12. doi: 10.1016/j.rmcl.2019.12.001.
4. Chatterji S, Byles J, Cutler D, Seeman T, Verdes E. Health, functioning, and disability in older adults—present status and future implications. *The Lancet.* 2015; 385(9967): 563-75. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61462-8.
5. DEIS. Informe Epidemiológico N° COVID-1. Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud, Chile. 2020.
6. Albala C, Lera L, Sanchez H, Angel B, Marquez C, Arroyo P, et al. Frequency of frailty and its association with cognitive status and survival in older Chileans. *Clin Interv Aging.* 2017; 12: 995-1001. Epub 2017/07/20. doi: 10.2147/CIA.S136906. PubMed PMID: 28721027; PubMed Central PMCID: PMC5498773.
7. Yamada M, Kimura Y, Ishiyama D, otobe Y, Suzuki

- M, Koyama S, et al. The influence of the COVID-19 Pandemic on Physical Activity and New Incidence of Frailty among Initially Non-Frail Older Adults in Japan: A Follow-Up Online Survey. *J Nutr Health Aging*. 2021; 25(6): 751-6.
8. Cottrell MA, Hill AJ, O'Leary SP, Raymer ME, Russell TG. Service provider perceptions of telerehabilitation as an additional service delivery option within an Australian neurosurgical and orthopaedic physiotherapy screening clinic: A qualitative study. *Musculoskelet Sci Pract*. 2017; 32: 7-16. Epub 2017/08/09. doi: 10.1016/j.msksp.2017.07.008. PubMed PMID: 28787636.
  9. Sepúlveda-Loyola W, Rodríguez-Sánchez I, Pérez-Rodríguez P, Ganz F, Torralba R, Oliveira DV, et al. Impact of Social Isolation due to COVID-19 on Health in Older People: Mental and Physical Effects and Recommendations. *J Nutr Health Aging*. 2020.
  10. Hong J, Kim J, Kim SW, Kong HJ. Effects of home-based tele-exercise on sarcopenia among community-dwelling elderly adults: Body composition and functional fitness. *Exp Gerontol*. 2017; 87(Pt A): 33-9. Epub 2016/11/14. doi: 10.1016/j.exger.2016.11.002. PubMed PMID: 27838369.
  11. Foley K, Alturkistani A, Carter A, Stenfors T, Blum E, Car J, et al. Massive Open Online Courses (MOOC) Evaluation Methods: Protocol for a Systematic Review. *JMIR Research Protocols*. 2019;8(3). doi: 10.2196/12087.
  12. CENS. Telemedicina durante la epidemia de COVID-19 en Chile: Guía de buenas prácticas y recomendaciones. Centro Nacional en Sistemas de Información en Salud. 2020.
  13. MINSAL. Programa Nacional de Telesalud En el Contexto de Redes Integradas de Servicios de Salud. Subsecretaría de Redes Asistenciales, Minsal, Chile. 2020.
  14. WHO. Telemedicine. Opportunities and developments in member states. Report on the second global survey on eHealth. World Health Organization Global Observatory for eHealth Series. 2010;2.
  15. COLKINE. Guía Práctica de Telerrehabilitación. Colegio de Kinesiólogos de Chile. 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.15931.95526.
  16. Rivera Jiménez J, Flores Hernández F, Alpuche Hernández A, Martínez González A. Evaluación de reactivos de opción múltiple en medicina. Evidencia de validez de un instrumento. *Investigación en Educación Médica*. 2017;6(21):8-15. doi: 10.1016/j.riem.2016.04.005.
  17. Parslow P, Cuffe P. Elderly Learners and Massive Open Online Courses: A Review. *Interact J Med Res*. 2016;5(1):e1.
  18. PAHO. Final proposal for the Decade of Healthy Aging. Panamerican Health Organization. 2020; <https://www.paho.org/>.
  19. VID. Red Transdisciplinaria sobre Envejecimiento. Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo Universidad de Chile. 2020.
  20. Dehghani S, Zeinalipour H, Rezaei ESF, Ali Akbar. The Competencies Expected of Instructors in Massive Open Online Courses (MOOCs). *Interdisciplinary Journal of Virtual Learning in Medical Sciences*. 2020; 11(2): 70. doi: 10.30476/ijvlms.2020.86482.1036.
  21. CEPAL. Manual: Formulación, Evaluación y Monitoreo de proyectos sociales. División de Desarrollo Social. 2004.
  22. Taipale S, Hänninen R. More years, more technologies: Aging in the digital era. *Human Technology*. 2018;258-63. doi: 10.17011/ht/urn.201811224833.
  23. Hänninen R, Taipale S, Luostari R. Exploring heterogeneous ICT use among older adults: The warm experts' perspective. *New Media & Society*. 2020;23(6):1584-601. doi: 10.1177/1461444820917353.
  24. Mukadam N, Sommerlad A, Huntley J, Livingston G. Population attributable fractions for risk factors for dementia in low-income and middle-income countries: an analysis using cross-sectional survey data. *The Lancet Global Health*. 2019;7(5):e596-e603. doi: 10.1016/s2214-109x(19)30074-9.
  25. Grundy E, Holt G. The socioeconomic status of Older Adults: How should we measure it in studies of Health Inequalities? *J Epidemiol Community Health*. 2001; 55(1): 895-904.
  26. ONE. Reporte de medidas nacionales e internacionales de confinamiento y desconfinamiento en los 60+. Observatorio del Envejecimiento. 2020.
  27. INE. Encuesta Nacional de Uso del Tiempop (ENUT). Instituto Nacional de Estadísticas Síntesis de Resultados ENUT 2015. 2016.
  28. Sink KM, Espeland MA, Castro CM, Church T, Cohen R, Dodson JA, et al. Effect of a 24-Month Physical Activity Intervention vs Health Education on Cognitive Outcomes in Sedentary Older Adults: The LIFE Randomized Trial. *JAMA*. 2015;314(8):781-90. Epub 2015/08/26. doi: 10.1001/jama.2015.9617. PubMed PMID: 26305648; PubMed Central PMCID: PMC4698980.
  29. Callow DD, Arnold-Nedimala NA, Jordan LS, Pena GS, Won J, Woodard JL, et al. The Mental Health Benefits of Physical Activity in Older Adults Survive the COVID-19 Pandemic. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(10):1046-57. Epub 2020/07/28. doi: 10.1016/j.jagp.2020.06.024.

- PubMed PMID: 32713754; PubMed Central PMCID: PMC7831892.
30. Litewka S. Telemedicina: Un desafío para América Latina. *Acta Bioeth.* 2005;11(2):127-32. Epub 2005/01/01. doi: 10.4067/S1726-569X2005000200003. PubMed PMID: 21625326; PubMed Central PMCID: PMC3102535.
31. Vidal-Alaball J, Acosta-Roja R, Pastor Hernandez N, Sanchez Luque U, Morrison D, Narejos Perez S, et al. Telemedicine in the face of the COVID-19 pandemic. *Aten Primaria.* 2020;52(6):418-22. Epub 2020/05/14. doi: 10.1016/j.aprim.2020.04.003. PubMed PMID: 32402477; PubMed Central PMCID: PMC7164871.

## ARTE Y FOTOGRAFÍA



Paso Pehuenche, Talca. Dr. Jorge Sapunar Zenteno



<sup>1</sup>Unidad Renal, Clínica Colsanitas.  
Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup>Global Institute of Clinical  
Excellence, Keralty. Translational  
Research Group. Bogotá,  
Colombia.

<sup>a</sup>Clinical Epidemiology, Global  
Institute of Clinical Excellence,  
Keralty. Bogotá, Colombia  
Translational Research Group –  
Unisanitas. Bogotá, Colombia.

<sup>b</sup>Nurse Specialist in Nephrologist.  
Unidad Renal. Clínica Colsanitas,  
Bogotá, Colombia.

Recibido el 25 de julio de 2022,  
aceptado el 2 de noviembre de  
2022.

Corresponding author:  
Camilo Alberto González  
González, MD, Nephrologist,  
MSc Clinical Epidemiology,  
Unidad Renal, Clínica Colsanitas.  
Translational Research Group  
-Unisanitas.  
Calle 127 No 20-78 Piso 2.  
camiloalbgonzalez@colsanitas.  
com

## Prevention and control of COVID-19 outbreak in a hemodialysis center

CAMILO ALBERTO GONZÁLEZ GONZÁLEZ<sup>1</sup>,  
KELLY ROCÍO CHACÓN ACEVEDO<sup>a</sup>, ANA MARIA ARANA<sup>1</sup>,  
KATHERINE CORTÉS<sup>1</sup>, HERNANDO GIOVANNETTI<sup>1</sup>, ERICA YAMA<sup>1</sup>,  
DEISY BORRAEZ<sup>b</sup>, NANCY YOMAYUSA GONZÁLEZ<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Background:** The prevention and control of SARS-CoV-2 infection in hemodialysis (HD) units is challenging. **Aim:** To describe the clinical characteristics and outcome of patients with chronic kidney disease (CKD) on HD with COVID-19, between March 2020 and January 28, 2021, attending a single HD unit in Bogotá, Colombia. **Material and Methods:** In this prospective observational study, incidence, prevalence, and case-fatality rate were estimated, including screening results with RT-PCR and anti-SARS-CoV-2 IgG and IgM antibodies in all patients and health personnel in the HD unit. **Results:** Among patients and health workers, 55 and 9 cases of COVID-19 were identified, respectively. The median age of patients was 63 years (84% males). Fifty five percent of patients were symptomatic, with fever, cough and/or myalgia. The most common comorbidities were hypertension, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease. The cumulative incidence of infection was 30.2%, population seroprevalence was 24.9%, and fatality was 9.1%. **Conclusions:** The incidence of SARS-CoV-2 infection in this HD unit was high. Strict biosafety protocols are required to prevent outbreaks.

(Rev Med Chile 2023; 151: 72-80)

**Key words:** COVID-19; Kidney Failure, Chronic; Renal Dialysis; SARS-CoV-2.

## Prevención y control de un brote de COVID-19 en una unidad de hemodiálisis

**Introducción:** La prevención y el control de la infección por SARS-CoV-2 en las unidades de hemodiálisis (HD) es un desafío. **Objetivo:** Describir las características clínicas y la evolución de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en HD con COVID-19, entre marzo de 2020 y el 28 de enero de 2021, que acudieron a una unidad de HD en Bogotá, Colombia. **Material y Métodos:** Estudio observacional prospectivo con estimación de incidencia, prevalencia y letalidad, incluyendo los resultados del cribado con RT-PCR y anticuerpos IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 en todos los pacientes y personal sanitario de la unidad de HD. **Resultados:** Se identificaron 55 casos de pacientes en HD y 9 casos de trabajadores de salud con COVID-19. La mediana de edad de los pacientes fue de 63 años y 84% eran hombres. Cincuenta y cinco por ciento de los pacientes eran sintomáticos, con fiebre, tos y/o mialgia. Las comorbilidades más frecuentes

fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad coronaria. La incidencia acumulada de infección fue del 30,2%, la seroprevalencia poblacional del 24,9% y la letalidad del 9,1%. **Conclusiones:** La incidencia de infección por SARS-CoV-2 en esta unidad de HD fue alta. Se requieren de protocolos estrictos de bioseguridad para evitar brotes.

**Palabras clave:** COVID-19; Diálisis Renal; Fallo Renal Crónico; SARS-CoV-2.

At the end of 2019, a new disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, which was first reported in Wuhan (China), rapidly spread worldwide, and was declared as a pandemic by the WHO on March 11, 2020. Patients with chronic kidney disease (CKD) constitute a high-risk population due to multimorbidity and age, among other factors<sup>1</sup>. In Colombia, it is estimated that 10% of the population has some degree of CKD<sup>2</sup>. According to the 2019 report of the High Cost Account, 34,658 patients were on dialysis, of whom 25,510 (73.6%) received in-center hemodialysis (HD)<sup>3</sup>.

Following the declaration of the SARS-CoV-2 pandemic and the national order of mandatory confinement in Colombia, the scientific societies and the institutions providing dialysis services, joined efforts in order to prevent the dissemination of the virus. A series of recommendations based on the limited evidence available at that time were published, and were applied by consensus in the vast majority of Colombian dialysis units<sup>4</sup>. In the small areas designated for HD, it is particularly challenging to ensure adequate physical distancing. Furthermore, patients have to remain in these poorly ventilated areas for an average of 4 hours and they usually attend these centers 3 times per week. These circumstances, combined with the high comorbidity and age, resulted in an increased risk of serious disease and deaths from COVID-19<sup>5</sup>. The objective of this study was to describe the confirmed cases of COVID-19 in patients with chronic kidney disease in a hemodialysis unit, as well as the public health intervention strategies for prevention and control, achieved between March 2020 and January 28, 2021, at the Renal Unit of Bogota, Colombia.

## Methods

This was a prospective observational study conducted in a hemodialysis center in Bogota, Colombia. All adult patients with stage 5 CKD on

HD therapy between March 1, 2020, and January 28, 2021, and with a confirmed diagnosis of COVID-19 by RT-PCR test were consecutively included. Each case was followed-up for 3 months after the diagnosis. Patients with acute kidney disease requiring in-center hemodialysis were excluded.

The sociodemographic and clinical characteristics of the patients are described through absolute and relative frequencies, as well as by measures of central tendency and dispersion, after the bivariate analysis. Timelines of the cases and their orientation in space are presented; the case fatality rate was estimated, defined as the ratio between the number of confirmed fatal cases of COVID-19 (RT-PCR or specific antibodies) and the number of confirmed cases of COVID-19.

Population screening within the unit was used as a strategy for infection control and documented. Screening involved performing RT-PCR by nasal swab on January 18 and 19, 2021, and measuring anti-SARS-CoV-2 IgG and IgM antibodies in all patients and healthcare personnel of the renal unit.

The real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction or PCR performed for diagnosis and screening, amplifies the fragments of E, N, and RdRP genes, the latter being specific for SARS-CoV-2 using Allplex Assay technology by Seegene. The amplifications are detected with probes labeled with FAM, QUASAR 670, RED 610, respectively, and are analyzed on a Bio Rad CFX96 platform using the exclusive 2019-nCov Viewer software; with a sensitivity of 100 copies/reaction. The technique for measurement of antibodies in peripheral blood was the lateral chromatography immunoassay method, with a qualitative report and a cut-off point of titers of 25 U/ml.

## Results

Between March 1, 2020, and January 28, 2021; a average of 182 patients (IQR: 173-191) were

treated on the in-center HD unit, by 28 health professionals (8 nurses, 7 nursing assistants, 2 general physicians, 3 nephrologists, 4 administrative assistants and 4 individuals of the general services). Including those detected by active screening in January 2021, a total of 55 cases of COVID-19 was documented in patients and 9 in the staff. The median age in the patient group was 63 years (IQR: 28-90) and 83.6% of patients were male. Among the health personnel of the unit, median age was 29 years (IQR: 22-42) and one third of participants were male. Overall, 62.5% of participants were symptomatic (58% of the patients and 88% of the health worker).

The most commonly reported symptoms among the patients were fever, cough and myalgia (Table 1).

Of the 55 patients diagnosed during the study period, 90.9% had a diagnosis of hypertension, 50.9% had a diagnosis of type 2 diabetes mellitus, 29% had an antecedent of coronary heart disease, and 9.09% were recipients of kidney transplant. The mean body mass index was 25.6 Kg/m<sup>2</sup>, with a baseline albumin prior to infection of 3.98 g/dL ( $\pm 0.39$ ), and 25.4% of patients had residual renal function, defined as the presence of diuresis greater than 250 ml per day (Table 2).

Among the 32 symptomatic patients, the median duration on hemodialysis until the date of

onset of COVID-19 symptoms was 38.5 months (IQR: 20.7-62.3), median age was 63.5 years (IQR: 50.5-73), and the majority of patients were male. In 27 patients, laboratory information was available because they required attended at the home or the emergency medical services (Table 3).

In total, 20 patients (62.5% of symptomatic patients) required hospital admission and 6 patients (18.7%) required admission to the intensive care unit. Overall, 19.05% of the patients died during hospitalization. The median length of hospital stay was 13 days (IQR 2-48). Corticosteroids were administered to 13 (59%) patients and antibiotics were administered to 13 (59%) patients. Among the six patients requiring ICU admission due to severe hypoxemia, the median stay was 2 days (IQR: 1-15), and 2 patients died (33.3%); the non-renal SOFA score was 8 points (IQR: 6-15), the APACHE II score in the first 24 hours after admission was 15 (IQR 13-33). Only 2 cases (33.3%) presented with shock requiring vasopressor support, the same proportion was managed with mechanical ventilation, during 4 and 7 days each case. One patient was transiently managed with continuous renal replacement therapy for 3 days.

A 71-year-old female patient with a history of hypertension, coronary heart disease and diabetes was documented as a case of reinfection,

**Table 1. Symptoms reported by patients in the hemodialysis unit**

| Variable                 | Patients (n = 55) |                   |              | Staff (n = 9) |
|--------------------------|-------------------|-------------------|--------------|---------------|
|                          | Total             | Survival (n = 50) | Dead (n = 5) |               |
| Age median (R)- yr       | 63 (28-90)        | 61 (28-90)        | 71 (62-76)   | 29 (22-42)    |
| Male - no. (%)           | 46 (83.6)         | 41 (82)           | 5 (100)      | 6 (66.6)      |
| Afro-Colombian - no. (%) | 2 (3.12%)         | 2 (4%)            | 0            | 0             |
| Symptoms, no. (%)        |                   |                   |              |               |
| Fever                    | 20 (36.3)         | 16 (32)           | 4 (80)       | 4 (44.4)      |
| Cough                    | 18 (32.7)         | 14 (28)           | 4 (80)       | 4 (44.4)      |
| Sore throat              | 9 (16.3)          | 8 (16)            | 1 (20)       | 1 (11)        |
| Dyspnea                  | 13 (23.6)         | 11 (22)           | 2 (40)       | 0             |
| Diarrhea                 | 10 (18.1)         | 9 (18)            | 1 (20)       | 1 (11)        |
| Myalgia                  | 16 (29)           | 14 (28)           | 2 (40)       | 5 (55.5)      |
| Anosmia                  | 3 (5.4)           | 2 (4)             | 1 (20)       | 2 (22.2)      |
| Headache                 | 7 (12.7)          | 6 (12)            | 1 (20)       | 5 (55.5)      |

Source: Own elaboration. N: number, R: range.



**Table 2. Basal characteristics of patients**

| Variable                             | Patients (n = 55) |                      |                       |
|--------------------------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|
|                                      | Total             | Symptomatic (n = 32) | Asymptomatic (n = 23) |
| Age median (Range)-yr                | 63 (28-90)        | 63.5 (50.5- 73)      | 60 (51-68)            |
| Distribution- n. (%)                 |                   |                      |                       |
| < 65 yr                              | 39 (60.9)         | 25 (62.5)            | 14 (58.33)            |
| 65-80                                | 20 (31.25)        | 11 (27.5)            | 9 (37.5)              |
| ≥ 80                                 | 5(7.81)           | 4 (10)               | 1 (4.17)              |
| Male - n. (%)                        | 46 (83.6)         | 28 (87.5)            | 18 (78.26)            |
| Afro-Colombian- n. (%)               | 2 (3.12)          | 1 (2)                | 1 (2)                 |
| Vintage median (IQR) -yr             | 40.2 (19.2-48)    | 38.5 (20.7-62.3)     | 43.5 (24.1 -47.67)    |
| Previous kidney transplant - no. (%) | 5 (9.09)          | 1 (4.12)             | 4 (17.39)             |
| Coronary disease - no. (%)           | 16 (29)           | 10 (31.25)           | 6 (26.1)              |
| Hypertension- no. (%)                | 50 (90.9)         | 28 (87.5)            | 22 (95.6)             |
| Diabetes- n. (%)                     | 28 (50.9)         | 18 (56.25)           | 10 (43.5)             |
| COPD- n. (%)                         | 1 (1.8)           | 1 (3.12)             | 0                     |
| Cardiac failure - n. (%)             | 12 (21.8)         | 8 (25)               | 4 (17.4)              |
| Neoplasm- n. (%)                     | 6 (10.9)          | 3 (9.4)              | 3 (13)                |
| Autoimmune disease - no. (%)         | 5 (9)             | 3 (9.4)              | 2 (8.7)               |
| ECAi/RAA - n. (%)                    | 28 (51)           | 15 (46.8)            | 13 (56.5)             |
| Corticosteroids- n. (%)              | 4 (7.2)           | 4 (12.5)             | 0                     |
| Immunosuppression- n. (%)            | 4 (7.2)           | 2 (6.25)             | 2 (8.7)               |
| Anticoagulation- n. (%)              | 5 (9)             | 2 (6.25)             | 3 (13)                |
| Weigh median- Kg                     | 71.7 (±11.3)      | 71.4 (±12.3)         | 72.16 (±10)           |
| BMI median- Kg/m <sup>2</sup>        | 25.6 (±3.2)       | 26.3 (±3)            | 25.2 (±3.3)           |
| Residual function- n. (%)            | 14 (25.4)         | 10 (31.25)           | 4 (17.4)              |
| Baseline albumin median- g/dL        | 3.98 (±0.39)      | 3.9 (±0.4)           | 3.9(±0.3)             |

Source: Own elaboration. N= number, IQR: interquartile range, BMI: body mass index, ECAi/RAA: Angiotensin-converting enzyme inhibitors/ Renin-angiotensin antagonists COPD: Chronic obstructive pulmonary disease. Yr; years. G= grams, Kg: kilograms, dL: deciliter. M=meters.

with symptoms in July 2020 and in December 2020; a RT-PCR test was performed confirming SARS-CoV-2 infection. During follow time, 5 patients dead, with a mean age of 69.2 ±5.97 years. All fatal cases were men and hypertensive. Four patients had a diagnosis of diabetes and a history of coronary heart disease; two patients had lymphopenia on admission, median values for the following variables were: ferritin 2340 (IQR: 1687-28310) ng/mL, D-dimer 1017 (819-1076) ng/mL, troponin 105.7 (IQR: 67.2-129) ng/L, C- reactive protein 293 (IQR: 135.6-335.4) mg/L, and LDH 364 (IQR: 247-540) U/L.

### Screening results

Due to the increase in positive COVID-19 cases during the second wave of infections in Colombia, massive screening of the entire hemodialysis population was conducted. In January 2021, 186 patients undergoing hemodialysis services were reported, 8 patients were hospitalized during the screening period and 2 commenced renal replacement therapy after the screening dates. Therefore, 176 patients were included for screening, 155 (88%) were screened with RT-PCR (11 patients did not consent to screening and 10 patients were recorded as cases of infection confirmed by PCR

**Table 3. Labs in 27 with medical attention**

| Variable  | Total<br>(n = 27) | Hospital admission<br>(n = 20) | At home<br>(n = 7) |
|---|-------------------|--------------------------------|--------------------|
| Hemoglobin- median (IQR), g/dL                                | 12.1 (11.3-13.2)  | 12 (11.35-12.9)                | 12.3 (9.8-13.4)    |
| Leucocytes- median (IQR) cel/uL                               | 5990 (5040-7260)  | 6420 (5480-7520)               | 4600 (4556 – 6720) |
| Lymphocytes- median (IQR) cel/uL                              | 660 (350-1020)    | 560 (335-910)                  | 980 (620-1140)     |
| Ferritin- median (IQR) ng/mL                                  | 1849 (43.6-53791) | 2015 (1260-3532)               | 832.5 (491-1546)   |
| D-dimer- median (IQR) ng/mL                                   | 1022 (150-30262)  | 1137.5 (690.5-1857)            | 458 (193-465)      |
| Lactate dehydrogenase- median (IQR) U/L                       | 266.2 (170-617)   | 298.5 (229-505)                | 231.1 (182.9-266)  |
| Troponin- median (IQR) ng/L                                   | 58.2 (3-345)      | 67.2 (38-6-105.7)              | 50.8 (33.3-64.9%)  |
| C reactive protein- median (IQR) mg/L                         | 51.3 (1.8-348)    | 102.15 (22.8-261.35)           | 16.3 (7.8-13.6)    |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> at admission- median (IQR) | 281 (224-296)     | 273.5 (220-296)                | 290 (281-362)      |
| Oxygen supplementation- n. (%)                                | 23 (85%)          | 20 (100%)                      | 3 (42-8%)          |
| Corticosteroids- n. (%)                                       | 14 (51.8%)        | 14 (70%)                       | 0                  |
| Antibiotic - no. (%)  | 13 (28.1%)        | 13 (65%)                       | 0                  |

Source: Own elaboration. N = number, IQR: interquartile range, G = grams, dL: deciliter. ml = milliliters L: liters.

in the last 3 months). Ten days after collecting the samples for the RT-PCR test, samples for antibodies level tests were taken from the entire population. The average age of this screened cohort of patients was  $62.1 \pm 17.2$  years (range 19-93 years) and 68.9% of the patients were male and 46.3% had a diagnosis of diabetes.

The results of the screening with RT-PCR showed that 6.4% (n = 10) of the patients were positive (asymptomatic), 25% (n = 44) were positive for IgG, 26.5% were positive for IgM, 25% of patients were positive for IgG and IgM, in 10 cases (22.7%) patients had no history of symptoms or positive PCR test. Among the patients with positive IgG and IgM, the mean age was  $58.6 \pm 15.4$  years and 22.7% were female. The 3 cases with positive IgM and negative IgG, no symptoms, and with recent negative PCR, were considered false positives. All patients detected as positive cases by PCR at screening also had positive antibodies. For biosafety, the asymptomatic cases detected by PCR screening were isolated for 10 days.

Considering the median population at risk, the cumulative incidence of infection among patients on the hemodialysis unit was 30.2%; of the symptomatic cases, 68.7% seroconverted, with a median time of 175 days (IQR: 101-222.2) between the onset of symptoms and the date on which the

sample for antibodies was taken. The population seroprevalence with a cut-off date on January 28, 2021, was 24.9%. The estimated mortality rate corresponds to 9.1%. Regarding the human resource, the cumulative incidence was 32% during the same period.

#### *Preventive strategies implemented*

Among the transversal interventions for the prevention of COVID-19 in the HD unit, they are in accordance with the recommendations published in the Colombian consensus<sup>4</sup> such as:

1. Re-education on hand washing and technique supervision.
2. Mandatory and correctly use of a disposable face-mask.
3. Tele-medicine.
4. Structured telephone triage of symptoms on the non-hemodialysis day and/or at the entrance to dialysis.
5. HD temperature measurement
6. HD seat distancing of 1.8 meters.
7. Waiting room limit.
8. Fixed HD seat point and schedule for each patient, in order to guarantee the same contiguous person in the HD machine.
9. HD room natural ventilation (opening windows).

10. Route and room isolation for confirmed case, different to suspected case for HD session.
11. Diagnosis prioritization for HD suspected patients.
12. The time of isolation by risk of transmissibility.
13. Health professionals used N95 masks, glasses and exclusive clothing for COVID 19 patient assistance.

The timeline cases and their specific orientation by sequence and location in the HD room is available in the supplementary material 1 and 2. We considered 2 cases were health care-associated on HD room. Given the nature of the virus and its transmissibility in the community, it was difficult to determine the presence of other outbreaks inside the center. (See supplementary material).

## Discussion

Since SARS-CoV-2 pandemic emergency declaration on March 2020, our medium-sized HD center in Bogota, Colombia, established rigorous biosafety protocols and prevention guidelines under international and national guidelines<sup>4</sup>. In order to mitigate the risks of viral transmission, strategies for grouping patients in the available space according to their epidemiological and serological characterization were established. For example, individuals with a history of infection or seroconversion were placed next to higher-risk patients, such as older adults without antecedent of infection or positive antibodies. At the same time, a SARS-CoV-2 epidemiological surveillance program was in place, and a cumulative COVID-19 incidence of 30.2% was reported, including asymptomatic individuals detected by screening with PCR on January 2021 and antibodies during the same time frame; among symptomatic cases, 62.5% of patients required hospital admission and 18.7% required admission to the ICU.

Our data confirm the susceptibility of patients on HD to SARS-CoV-2 infection. Reports from Europe and the United States show that the population requiring in-center hemodialysis was 5 to 16 times more likely to be diagnosed with COVID-19 disease compared with the general population and approximately 20% of patients undergoing

in-center hemodialysis were positive for SARS-CoV-2 infection, particularly in countries with high rates of viral circulation and in multimorbid populations<sup>6,7,8</sup>.

In Barranquilla, the initial focus of the pandemic in Colombia, seven positive cases for SARS-CoV-2 infection were described in patients with CKD on hemodialysis requiring hospitalization<sup>9</sup>. Meantime, in 65 hemodialysis centers in Wuhan, China, the original focus of the epidemic, show that of 7154 patients, a diagnosis of COVID-19 was confirmed in 154 patients, average age was 63.2 years, 57% of patients were male, and the majority had cardiovascular comorbidity (68.7%). And reported mortality rate of 2%, slightly higher than the mortality rates reported among the general population in Wuhan at the same time<sup>10</sup> information about this population of patients is limited. Using data retrospectively collected from a registration system that included 7154 patients undergoing hemodialysis at 65 hospitals in Wuhan, China, the authors found that 154 patients had laboratory-confirmed COVID-19. In a detailed analysis of epidemiologic and clinical characteristics for 131 COVID-19 patients who provided oral consent, they showed that hemodialysis centers are high-risk settings for COVID-19, and described interventions that effectively prevented COVID-19 spread among patients at such centers. These measures included requiring patients to wear a medical mask during dialysis and in public, conducting universal screening for the infection, and isolating infected patients and directing them to designated hemodialysis centers. Background Reports indicate that those most vulnerable to developing severe coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Different outcomes were reported in a cohort of patients in New York including 57 patients on hemodialysis and 59 on peritoneal dialysis with confirmed COVID-19 who required hospitalization. The patients had a high prevalence of hypertension (98%) and type 2 diabetes (69%). The most frequent symptoms were fever (49%) and cough (39%). During the follow-up time, 18 patients died (31%) after an average of 6 days of hospitalization, including 75% of those who required mechanical ventilation<sup>11</sup> the outcomes for COVID-19 in this patient population are not clear. In their study of 59 patients with ESKD and COVID-19 receiving dialysis at a New York City

medical center, the authors found that although the presentation of patients on dialysis with COVID-19 was similar to that of the general population, these patients have poor outcomes, including 31% overall mortality and 75% mortality among those requiring mechanical ventilation. In addition, higher levels of inflammatory markers associated with severe disease. This information will help inform care of patients on dialysis who develop COVID-19 and reinforces the importance of infection control measures when treating this vulnerable population. Background The relative immunosuppression and high prevalence of comorbidities in patients with ESKD on dialysis raise concerns that they may have an elevated risk of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19).

In France, the national registry of patients on dialysis (*French REIN registry*) provides a more robust source of data to identify the number of confirmed cases of COVID-19 infection used as the denominator for the case fatality rate<sup>7</sup>. A total of 1621 patients with confirmed COVID-19 infection were reported between March 16 and May 4, 2020. Of these, 344 died, estimating an incidence of < 1% to 10% among the different regions. The probability of infection was higher among men, patients with diabetes, and among patients with limited functionality and it was less frequent among patients undergoing dialysis at home compared to that requiring in-center hemodialysis. The mortality rate among patients with a positive diagnosis of COVID-19 was 21%. Age, hypoalbuminemia, and the presence of coronary heart disease were independently the risk factors for mortality<sup>7</sup>.

Patients on HD are susceptible to infection, and have an increased mortality risk of 130% compared to patients with COVID-19 without CKD<sup>12,13,14</sup>. In our cohort, the mortality rate was 9.1% over the 10 month-observation period among patients with hypertension, diabetes, and coronary heart disease. These finding conflicts with the 16-32% mortality rate reported among patients with well-established risk factors for death from COVID-19, such as hypertension, obesity, diabetes, and heart disease<sup>14,15,16,17</sup>. Explaining a little bit the divergence of information on the frequency of infection and mortality, a significant burden of asymptomatic cases within the HD centers has been observed.

In our center, sero-prevalence after the second wave of transmission in Colombia was 25%, which is consistent with 28%-36% reported in studies involving HD units in the United Kingdom and New York<sup>18,19</sup>.

Finally, and to get the most information, derived from the DOPPS registry, we can obtain the global effect of the COVID-19 pandemic on the patients on dialysis, including 15 countries from Europe, Asia and America. In this study, it was possible to identify positive cases by population, which vary by more than 100 times among the participating countries, with the highest number of cases reported in the USA, followed by Belgium. Mortality rates ranged from 10 to 30%, with the highest number of deaths per population recorded in Belgium<sup>20</sup>.

## Conclusions

The findings of this study show a high frequency (~25%) and mortality (9.1%) of SARS-CoV-2 infection on HD. Our data are consistent with results reported in other centers. The frequency of asymptomatic and/or pauci-symptomatic patients is important, and may be explained by the immunological biology of the patients on dialysis.

## List of abbreviations

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome by coronavirus 2.

HD: hemodialysis

CKD: chronic kidney disease.

COVID-19: coronavirus infectious disease 2019

RT-PCR: reverse transcription - polymerase chain reaction

IgG: Immunoglobulin G

IgM: Immunoglobulin M

WHO: world health organization

IQR: Interquartile range

CRP: C-reactive protein

ICU: intensive care unit

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II

LDH: lactate dehydrogenase

DOPPS: Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study

USA: United States of America

## Declarations

**Ethics approval and consent to participate:** The research protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Sanitas University Foundation (CEIFUS 087-21). The study complies with the Declaration of Helsinki, the ethical guidelines for biomedical research prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) and Habeas Data Law 1581 of 2012. The research is categorized as risk-free, according to Resolution 8430 of 1993 of the Colombian Ministry of Health and did not require informed consent.

## References

1. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (7): 6049-57.
2. Lopera Medina MM. La Enfermedad renal crónica en Colombia: Necesidades en salud y respuesta del Sistema General de Seguridad Social en Salud. RGYPS [Internet]. 2016; 15: 212-33. Available from: [file:///Users/kelly/Library/Application Support/Mendeley Desktop/Downloaded/Lopera-Medina - 2016 - La enfermedad renal crónica en Colombia Necesidades en salud y respuesta del Sistema General de Seguridad Social.pdf](file:///Users/kelly/Library/Application%20Support/Mendeley%20Desktop/Downloaded/Lopera-Medina%20-%20La%20enfermedad%20renal%20crónica%20en%20Colombia%20Necesidades%20en%20salud%20y%20respuesta%20del%20Sistema%20General%20de%20Seguridad%20Social.pdf)
3. Cuenta de alto costo de Colombia. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y diabetes mellitus en Colombia 2019 [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 11]. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/site/erc/>
4. Yomayusa N, Yama E, González C, Ariza A, Aroca G, Baquero R, et al. Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico y manejo de infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en diálisis. *Rev Colomb Nefrol*. 2020; 7 (Suppl:13-4).
5. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020; 395 (10242): 1973-87.
6. Weiss S, Bhat P, del Pilar Fernandez M, Bhat JG, Coritidis GN. COVID-19 infection in ESKD: Findings from a prospective disease surveillance program at dialysis facilities in New York City and Long Island. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020; 31 (11): 2517-21. Available from: [file:///Users/kelly/Library/Application Support/Mendeley Desktop/Downloaded/Weiss et al. - 2020 - COVID-19 infection in ESKD Findings from a prospective disease surveillance program at dialysis facilities in New.pdf](file:///Users/kelly/Library/Application%20Support/Mendeley%20Desktop/Downloaded/Weiss%20et%20al.%20-%20COVID-19%20infection%20in%20ESKD%20Findings%20from%20a%20prospective%20disease%20surveillance%20program%20at%20dialysis%20facilities%20in%20New.pdf)
7. Couchoud C, Bayer F, Ayav C, Béchade C, Brunet P, Chantrel F, et al. Low incidence of SARS-CoV-2, risk factors of mortality and the course of illness in the French national cohort of dialysis patients. *Kidney Int*. 2020; 98 (6): 1519-29.
8. De Meester J, De Bacquer D, Naesens M, Meijers B, Couttenye MM, De Vriese AS, et al. Incidence, characteristics, and outcome of COVID-19 in adults on kidney replacement Therapy: A regionwide registry study. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32 (2): 385-96.
9. Aroca G, Vélez-Verbel M, Cadena A, Avendaño LG, Hernández S, Sierra A, et al. COVID-19 en pacientes en hemodiálisis en Colombia: reporte de siete casos. *Biomedica* [Internet]. 2020; 40: 50-67. Available from: [file:///Users/kelly/Library/Application Support/Mendeley Desktop/Downloaded/Aroca et al. - 2020 - COVID-19 en Pacientes en Hemodiálisis en Colombia Reporte de Siete Casos.pdf](file:///Users/kelly/Library/Application%20Support/Mendeley%20Desktop/Downloaded/Aroca%20et%20al.%20-%20COVID-19%20en%20Pacientes%20en%20Hemodiálisis%20en%20Colombia%20Reporte%20de%20Siete%20Casos.pdf)
10. Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian J-B, Lei C-T, et al. Clinical characteristics of and medical interventions for COVID-19 in hemodialysis patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31: 1387-97.
11. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, et al. Presentation and outcomes of patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31: 1409-15.
12. Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, Odabas AR, Altıparmak MR, Aydın Z, et al. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: A nationwide analysis from Turkey. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35: 2083-95.
13. Flythe JE, Assimon MM, Tugman MJ, Chang EH, Gupta S, Shah J, et al. Characteristics and outcomes of individuals with pre-existing kidney disease and COVID-19 admitted to intensive care units in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2021; 77: 190-203.e1.
14. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M, Sakhiya V, Hong S, et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98: 1530-9.
15. Hsu CM, Weiner DE, Awew G, Miskulin DC, Manley HJ, Stewart C, et al. COVID-19 among US dialysis

- patients: Risk factors and outcomes from a national dialysis provider. *Am J Kidney Dis.* 2021; 77: 748-56.e1.
16. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int.* 2020; 98: 1540-8.
  17. Turgutalp K, Ozturk S, Mustafa A, Eren N, Gorgulu N, Islam M, et al. Determinants of mortality in a large group of hemodialysis patients hospitalized for COVID-19. *BMC Nephrol.* 2021; 22: 29.
  18. Clarke C, Predecki M, Dhutia A, Ali MA, Sajjad H, Shivakumar O, et al. High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 Infection in Hemodialysis Patients Detected Using Serologic Screening. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31 (9): 1969-75.
  19. Khatri M, Islam S, Dutka P, Carson J, Drakakis J, Imbriano L, et al. COVID-19 antibodies and outcomes among outpatient maintenance hemodialysis patients. *Kidney.* 2021; 2: 263-9.
  20. Robinson BM, Guedes M, Alghonaim M, Cases A, Dasgupta I, Gan L, et al. Worldwide early impact of COVID-19 on dialysis patients and staff and lessons learned: A DOPPS roundtable discussion. *Kidney Med [Internet].* 2021; 3: 619-34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.03.006>



# El ayuno intermitente y sus efectos en la salud metabólica en humanos

VANESSA CARVAJAL<sup>1,a</sup>, ANDREA MARÍN<sup>1,a</sup>,  
DANIÉLA GIHARDO<sup>2,b</sup>, FERNANDO MALUENDA<sup>2</sup>,  
FERNANDO CARRASCO<sup>2,3</sup>, RODRIGO CHAMORRO<sup>3,c</sup>

## Intermittent fasting and human metabolic health

*Intermittent fasting (IF) has gained increasing scientific and general attention. Most studied forms of IF include alternate-day fasting, modified alternate-day fasting, and time-restricted eating (TRE). Several cardiometabolic effects of IF have been described in animal models and, to a lesser extent, in humans. This review analyzes the impact of IF on weight loss, glucose metabolism, blood pressure, and lipid profile in humans. A literature search was conducted in the Pubmed/Medline, Scopus, and Google Scholar databases. Controlled observational or interventional studies in humans, published between January 2000 and June 2021, were included. Studies comparing IF versus religious fasting were not included. Most studies indicate that the different types of IF have significant benefits on body composition, inducing weight loss and reducing fat mass. Changes in cardiometabolic parameters show more divergent results. In general, a decrease in fasting glucose and insulin levels is observed, together with an improved lipid profile associated with cardiovascular risk. High heterogeneity in study designs was observed, particularly in studies with TRE, small sample sizes, and short-term interventions. Current evidence shows that IF confers a range of cardiometabolic benefits in humans. Weight loss, improvement of glucose homeostasis and lipid profile, are observed in the three types of IF protocols evaluated.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 81-100)

**Key words:** Blood Pressure; Glucose Metabolism Disorders; Intermittent Fasting; Obesity; Weight Loss.

El exceso de peso es un factor de riesgo para diversas enfermedades crónicas no transmisibles, al año 2020 había 1.900 millones de adultos con sobrepeso, de los cuales 650 millones padecían obesidad<sup>1</sup>. El enfoque primario para la malnutrición por exceso se basa en protocolos de alimentación restringidos en energía, también conocidos como restricción energética continua (REC). La REC ha demostrado ser efectiva a corto plazo para lograr una pérdida de peso, mejorar la homeostasis de la glucosa, reducir el estrés oxidativo y prevenir la aparición de diabetes tipo 2 (DT2)<sup>2-4</sup>. No obstante, la adherencia a la REC

disminuye tempranamente incluso luego de un mes de tratamiento<sup>5</sup> y es común la recuperación del peso perdido<sup>6,7</sup>.

Uno de los enfoques actuales más interesantes y novedosos para el control del peso y tratamiento de alteraciones metabólicas es el ayuno intermitente (AI), el cual ha despertado gran interés en la comunidad científica y en la población general<sup>8</sup>. La presente revisión se centra en analizar y resumir la evidencia disponible, a partir de estudios controlados, acerca de los efectos del AI sobre la pérdida de peso, metabolismo de glucosa, presión arterial y perfil lipídico en humanos.

<sup>1</sup>Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Centro de Nutrición y Cirugía Bariátrica, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Alumna, Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>b</sup>Nutricionista.

<sup>c</sup>Nutricionista, MSc, PhD.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 6 de abril de 2022, aceptado el 28 de diciembre de 2022.

Correspondencia a:  
Dr. Rodrigo Chamorro  
Departamento de Nutrición,  
Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile.  
Av. Independencia 1027,  
Independencia, Santiago, Chile.  
rchamorro@uchile.cl

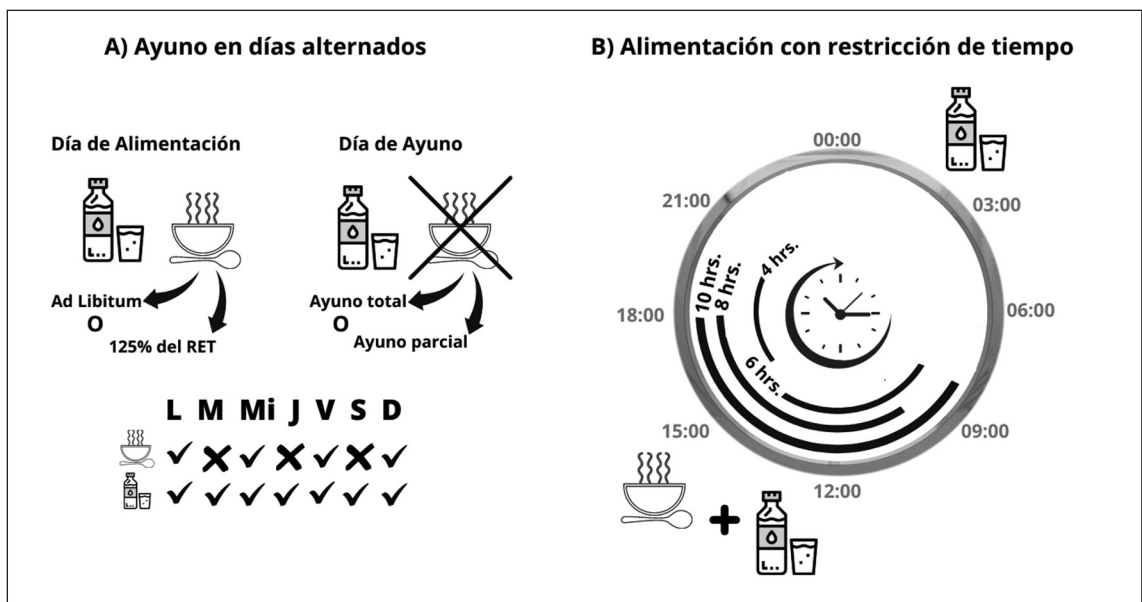
## Búsqueda de información

La búsqueda de literatura se realizó desde enero hasta junio de 2021, en las bases de datos Pubmed/Medline, Scopus y Google Académico. Los términos utilizados fueron “ayuno en días alternados”, “alimentación con restricción de tiempo”, “ayuno en días alternados modificado”, “ayuno intermitente y diabetes”, “ayuno intermitente y pérdida de peso”, “ayuno intermitente e hipertensión”, “ayuno intermitente y presión arterial” y “ayuno intermitente y perfil lipídico”. La búsqueda se centró en estudios de intervención y ensayos controlados, en humanos, publicados en inglés, desde el año 2000 en adelante. Los estudios que evaluaron efectos de ayunos religiosos o que compararon AI versus ayunos religiosos no fueron incluidos.

## Desarrollo

### Tipos de ayuno intermitente

Algunas de las más modalidades más estudiadas de AI incluyen (Figura 1): i) ayuno en días alternados (ADA), donde se alternan días sin ingesta calórica con días de alimentación *ad libitum*<sup>10</sup>; ii) ayuno en días alternados modificado (ADAm), en donde se alterna uno o dos días de la semana (consecutivos o no) sin o con muy poca ingesta calórica al día (< 25% de las necesidades energéticas diarias)<sup>11</sup>; iii) alimentación con restricción de tiempo (ART), en donde la alimentación se restringe a un periodo –también llamado “ventana de alimentación”– de usualmente 8-12 horas/día en forma continua, pero sin cambios en la ingesta energética<sup>12,13</sup>. A continuación, se describirán algunos de los estudios para los tres



**Figura 1.** Esquema de los protocolos de ayuno en días alternados y de la alimentación con restricción de tiempo. **A.** El Ayuno de Días Alternados (ADA) se basa en restringir totalmente la ingesta de alimentos en los denominados “Días de Ayuno” dejando solo el consumo de líquidos sin aporte de calorías e intercalando estos con los “Días de Alimentación” en donde la ingesta de alimentos suele ser *Ad Libitum*, es decir, sin restricción alguna, o bien permitirse el consumo de 125% del Requerimiento Energético Total (RET). Por otra parte, en el ADA Modificado se propone una parcial ingesta de alimentos y a su vez se modifica la cantidad de días en los que se ayunan en la semana (ejemplo: ayunar 2 días a la semana, pudiendo ser días consecutivos o no). **B.** La Alimentación con Restricción de Tiempo (ART) se refiere a un patrón de alimentación en el que la ingesta de alimentos se restringe a una ventana de tiempo de 10 horas o menos, pudiendo incluso llegar a ser de solo 4 horas cada día de la semana con un horario preestablecido definido según los objetivos de cada uno de los estudios, sin embargo, cabe destacar que muchos de los estudios revisados no preestablecieron los horarios, dejándolo a criterio de cada participante. En la figura se logran apreciar algunas duraciones de ART que fueron incluidas en la presente revisión.

tipos de ayuno. Todos los estudios revisados se muestran en las Tablas 1-3.

### *Ayuno en días alternados*

#### *Pérdida de peso*

Catenacci et al.<sup>14</sup> sometieron a un grupo de adultos con obesidad ( $n = 25$ , 19 mujeres) a: i) ADA (alternando un día con 0 Kcal y un día de alimentación habitual), y ii) REC (-400 Kcal/d), por 8 semanas. En ambos grupos se observó una reducción significativa del peso corporal (ADA  $-8,8 \pm 0,9\%$ , REC  $-6,2 \pm 0,9\%$ ) y de la tasa metabólica en reposo. Los niveles de ghrelina aumentaron significativamente mientras que la insulina se mantuvo sin cambios<sup>15</sup>. En otro estudio<sup>16</sup>, se evaluó el efecto del ADA con intervalos de ayuno de 24 horas y la ART (16:8) en adultos con esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) ( $n = 264$ ) por 12 semanas<sup>16</sup>, resultando en una reducción significativa del peso (ADA  $5,4 \pm 0,7\%$ , ART  $4,3 \pm 0,9\%$ )<sup>17</sup>, mismo resultado observado en adultos con exceso de peso<sup>18</sup> (Tabla 1).

#### *Metabolismo de glucosa*

Cho et al.<sup>19</sup>, compararon el efecto de 3 intervenciones en adultos con sobrepeso u obesidad ( $n = 31$ , 16 mujeres) por 8 semanas: i) ADA + ejercicio; ii) sólo ADA; iii) sólo ejercicio, y iv) grupo control. Tanto en el grupo ADA + ejercicio como en el grupo ADA, hubo una disminución de la glicemia en ayunas, sin cambios en la insulinemia<sup>20</sup>. Esto concuerda con el estudio de Catenacci et al.<sup>15</sup> descrito previamente, donde sólo el grupo ADA tuvo una disminución significativa de la glucosa en ayunas<sup>15</sup>. En otros estudios realizados en adultos con obesidad o con EHNA, no se observaron cambios significativos en la glicemia o insulinemia<sup>17,21</sup>.

#### *Presión arterial*

Trepanowski et al.<sup>21</sup>, sometieron a sujetos con obesidad ( $n = 69$ , 57 mujeres) a dos intervenciones por 12 meses: (i) ADA con un 25% del requerimiento energético total (RET) en días de ayuno y 125% del RET en días de alimentación, y (ii) REC con 75% del RET. El estudio se dividió en una fase de pérdida de peso inicial (6 meses) y en una fase de mantención (6 meses), y no mostró cambios significativos sobre la presión arterial<sup>21</sup>. De igual forma, otro estudio realizado en adultos con EHNA ( $n = 264$ ) tampoco mostró cambios en la presión arterial sistólica y diastólica<sup>17</sup>.

#### *Perfil lipídico*

Un estudio evaluó el efecto del ADA (25% del RET en días de ayuno) en adultos con obesidad ( $n = 30$ , 22 mujeres) durante 12 semanas<sup>18</sup>. Se observó una reducción significativa del nivel de triglicéridos, leptina y proteína C reactiva y un aumento de adiponectina, mientras que el colesterol HDL (col-HDL), colesterol LDL (col-LDL), resistina y homocisteína no presentaron cambios significativos<sup>18</sup>. En otro estudio<sup>22</sup> se sometió a un grupo de adultos con obesidad ( $n = 16$ , 12 mujeres) a una intervención dietaria de 10 semanas dividida en 3 fases: (i) fase inicial de control (2 semanas); (ii) fase de alimentación controlada con ADA (4 semanas); y (iii) fase de alimentación autoseleccionada con ADA (4 semanas)<sup>22</sup>. Respecto al perfil lipídico, el col-LDL se redujo significativamente mientras que las concentraciones de col-HDL y triglicéridos no se modificaron<sup>23</sup>. Resultados similares se han descrito tras una intervención con ADA de 12 semanas<sup>17</sup>, junto con una reducción significativa de la trigliceridemia<sup>17</sup>. En adultos con sobrepeso sometidos a un ADA estricto por 4 semanas también se redujo la colesterolemia total además de una mejoría de marcadores metabólicos de salud cardiovascular y reducción del col-LDL<sup>24</sup> (Tabla 1).

### *Ayuno en días alternados modificado (ADAm)*

#### *Pérdida de peso*

Bowen et al.<sup>25</sup> sometieron a un grupo de adultos con sobrepeso u obesidad ( $n = 163$ , 132 mujeres) a dos intervenciones dietarias por 16 semanas: i) ADA con REC (ADA+REC) y ii) REC. Se observó que ambos grupos presentaron una reducción significativa y similar de peso corporal (ADA+REC  $-10,7 \pm 0,5$  kg, REC  $-11,2 \pm 0,6$  kg)<sup>25</sup>. Otro estudio mostró resultados semejantes entre ADAm y REC (REC  $-6,6$  kg, ADAm+REI  $-5,1$  kg, ADAm 5:2  $-5,0$  kg)<sup>26</sup>. Adultos con síndrome metabólico (SM) ( $n = 69$ , 28 mujeres) fueron sometidos a: (i) ADAm con 25% del RET en los días de ayuno y 100% del RET en días de alimentación, y (ii) REC con 75% del RET todos los días, por un período de 8 semanas; se observó una disminución significativa del peso corporal ( $-4,1 \pm 3,65$  kg) en el grupo ADAm vs el grupo REC ( $-1,7 \pm 1,49$  kg), además de una reducción significativa de la circunferencia de cintura (CC)<sup>27</sup> (Tabla 2).

**Tabla 1. Estudios evaluando el ayuno en días alternados sobre el peso corporal y biomarcadores de salud metabólica en humanos**

| Autor (año) <sup>(ref.)</sup>         | Diseño del estudio                  | Participantes                                 | Tipo de intervención  | Duración   | Cambios en peso corporal | Cambios en la concentración de biomarcadores                                     |  | Observaciones   |
|---------------------------------------|-------------------------------------|---|---|------------|--------------------------|--|--|---|
|                                       |                                     |   |   |            |                          | Regulación de glucosa  | Lípidos inflamatorios  |   |
| Halberg et al. (2005) <sup>85</sup>   | Estudio de intervención de un brazo | Hombres adultos sanos sin obesidad (n = 8)    | Ayuno en días alternados (c/ intervalo de ayuno de 20 h); Grupo de comparación: No                            | 15 días    | ↔                        | Glucosa ↓<br>Insulina ↔  | s/i<br>Adiponectina ↑<br>Leptina ↓<br>IL-6 ↔<br>TNF-α ↔                        | La glicemia disminuyó significativamente en comparación con los ayunos más cortos (8 h), sin cambios significativos tras la intervención  |
| Heilbronn et al. (2005) <sup>86</sup> | Estudio de intervención de un brazo | Adultos sanos sin obesidad (n = 16, 8F, 8M)   | Ayuno en días alternados (c/ intervalo de ayuno de 36 h); Grupo de comparación: No                            | 22 días    | ↓                        | Glucosa ↔<br>Insulina ↓  | s/i<br>AGL ↑   | El hambre aumentó en el primer día de ayuno y se mantuvo elevada  |
| Bhutani et al. (2010) <sup>33</sup>   | Estudio de intervención de un brazo | Adultos con obesidad (n = 16, 12F, 4M)        | Ayuno en días alternados (25% de RET en ayuno; <i>ad libitum</i> en días sin ayuno); Grupo de comparación: No | 8 semanas  | ↓                        | s/i  | LDL ↓<br>HDL ↔<br>TG ↓   | La disminución de LDL se relacionó con el aumento de adiponectina y con la reducción de la CC, mientras que la disminución de TG se asoció a un aumento de la adiponectina y reducción de leptina |
| Varady et al. (2013) <sup>87</sup>    | Estudio controlado aleatorizado     | Adultos con y sin sobrepeso (n = 30, 22F, 8M) | Ayuno en días alternados (c/25% de RET); Grupo de comparación: Control  | 12 semanas | ↓                        | s/i  | LDL ↔<br>HDL ↔<br>TG ↓   | n/a   |
| Catenacci et al. (2016) <sup>25</sup> | Estudio controlado aleatorizado     | Adultos con obesidad (n = 25, 19F, 6M)        | Ayuno en días alternados (día 0 calorías, día normal) (ADA); Grupo de comparación: REC (-400 kcal/d)          | 8 semanas  | ADA: ↓<br>REC: ↓         | ADA: Glucosa en ayunas ↓<br>Insulina ↔<br>REC: Glucosa en ayunas ↔<br>Insulina ↔ | ADA: Col. total ↓<br>LDL ↓<br>HDL ↓<br>TG ↓<br>REC: Leptina ↓<br>HDL ↓<br>TG ↓ | n/a   |

|   |   |   |  |   |                                    |  |   |   |  |  |
|---|---|---|--|---|------------------------------------|--|---|---|--|--|
| Trepanowski et al. (2018) <sup>88</sup> | Estudio controlado aleatorizado (análisis secundario) | Adultos con sobrepeso y obesidad (n = 79, 66F, 13M)     | Ayuno en días alternados (25% de RET en ayuno; 125% RET en días sin ayuno), n = 25; REC (75% de RET), n = 29; Grupo de comparación: Control sin intervención, n = 25 | 24 semanas  | ↔                                  | ADA: Glucosa ↓<br>Insulina ↓<br>REC: Glucosa ↔<br>Insulina ↓   | s/í   | ADA: Leptina ↓<br>Adiponectina ↔<br>Resistina ↔<br>IL-6 ↔<br>TNF-α ↔<br>REC: Leptina ↓<br>Adiponectina ↔<br>Resistina ↔<br>IL-6 ↔ TNF-α ↔ | ADA: HOMA-IR ↓<br>Tej. adiposo visceral ↔<br>REC: HOMA-IR ↔<br>Tej. adiposo visceral ↔ | Existió una interacción dieta-tiempo en insulina, HOMA-IR y leptina, y un efecto del tiempo sobre la adiponectina, IL-6 y resistina  |
| Trepanowski et al. (2017) <sup>32</sup> | Estudio controlado aleatorizado                       | Adultos con obesidad (n = 69, 57F, 12M)                 | Ayuno en días alternados (25% de RET en ayuno; 125% RET en días sin ayuno); REC (75% de RET); Grupo de comparación: Control sin intervención                         | Fase pérdida de peso: 6 meses<br>Fase de mantenimiento: 6 meses | ↔                                  | Ambar fases: Glucosa ↔<br>Insulina ↔<br>(en ambos grupos)  | Pérdida de peso:<br>LDL ↔ HDL ↑<br>(sólo ADA)<br>TG ↔<br>Mantención:<br>LDL ↑<br>(sólo ADA)<br>HDL ↔ TG ↔ | Ambar fases: PCR ↔<br>(en ambos grupos)   | Ambar fases: Presión arterial ↔<br>Homocisteína ↔<br>(en ambos grupos)                 | n/a  |
| Cho et al. (2019) <sup>31</sup>         | Estudio controlado aleatorizado                       | Adultos con sobrepeso y obesidad (n = 31, 16F, 15M)     | Grupo ADA + Ejercicio (ADA+E); Grupo (ADA); Grupo (Ejercicio); Grupo de comparación: Control   | 8 semanas   | ADA+E: ↓<br>ADA: ↓<br>Ejercicio: ↓ | ADA + Ejercicio: Glucosa ↓<br>Insulina ↔<br>ADA: Glucosa ↓<br>Insulina ↔<br>Ejercicio: Glucosa ↔<br>Insulina ↔ | s/í   | ADA+E: Col. total ↔<br>TG ↓ HDL ↔<br>ADA: Col. total ↔<br>TG ↔ HDL ↔<br>Ejercicio: Col. total ↔<br>TG ↓ HDL ↑                             | ADA+E: HOMA-IR ↔<br>ADA: HOMA-IR ↔<br>Ejercicio: HOMA-IR ↔                             | Los participantes del grupo ADA y ADA+E consumieron el 25% de su RET (aprox. 500 kcal/d) en los días de ayuno, mientras que en los días de no ayuno su ingesta fue <i>ad libitum</i> |
| Stekovic et al. (2019) <sup>15</sup>    | Estudio controlado aleatorizado                       | Adultos sanos sin obesidad (n = 60)                     | Ayuno en días alternados (c/ intervalo de 2 días); Grupo de comparación: Control   | 4 semanas   | ↓                                  | s/í  | s/CAM-1 ↓   | LDL ↓<br>HDL ↔<br>TG ↓  | T3 ↓<br>βHB ↑  | n/a  |
| Cai et al. (2019) <sup>27</sup>         | Estudio controlado aleatorizado                       | Adultos con esteatosis hepática no alcohólica (n = 264) | Ayuno en días alternados (c/ intervalo de ayuno de 24 h); Grupo de comparación: ART, 16:8 Control  | 12 semanas  | ADA: ↓<br>ART: ↓                   | ADA y ART: Glucosa ↔<br>Insulina ↔   | s/í   | ADA: Col. total ↓<br>LDL ↔ TG ↓<br>ART: Col. total ↔<br>LDL ↔ TG ↓  | ADA y ART: PAS ↔<br>PAD ↔  | Resultados corresponden a las medidas realizadas tras las 12 semanas de intervención   |

†: aumento estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ); ↓: disminución estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ); ↔: cambio no significativo ( $p \geq 0,05$ ). ADA: ayuno en días alternados; ADA+E: ADA + Ejercicio; AGL: ácidos grasos libres; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; βHB: β-hidroxibutirato; CC: circunferencia de cintura; F: femenino; M: masculino; HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina; IL-6: interleuquina 6; Col.: colesterol; LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; n/a: ninguna; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; REC: restricción energética continua; RET: requerimiento energético total; s/í: sin información; s/CAM-1: molécula de adhesión intercelular soluble tipo 1; T3: triyodotironina; ART: Alimentación con restricción de tiempo; TG: triglicéridos; TMR: tasa metabólica de reposo; TNF-α: factor de necrosis tumoral-α.

**Tabla 2. Estudios evaluando el ayuno en días alternados modificado, sobre el peso corporal y biomarcadores de salud metabólica en humanos**

| <b>Autor (año)<sup>(ref.)</sup></b> | <b>Diseño del estudio</b>   | <b>Participantes</b>                          | <b>Tipo de intervención</b>  | <b>Duración</b>      | <b>Cambios en peso corporal</b>     | <b>Cambios en la concentración de biomarcadores</b>  | <b>Otros cambios</b>  | <b>Observaciones</b>   |                                       |
|-------------------------------------|---|---|--|----------------------|-------------------------------------|--|---|--|---------------------------------------|
|                                     |   |   |  |                      | <b>Regulación de glucosa</b>        | <b>Lípidos</b>   | <b>Marcadores inflamatorios</b>   |  |                                       |
| Goldhamer (2001) <sup>39</sup>      | Estudio de intervención de un brazo                                 | Adultos con hipertensión (n = 174, 100F, 74M) | Ayuno de agua<br>Grupo comparación: No   | 10 a 11 días         | ↓<br>s/í                            | s/í  | s/í   | El ayuno de agua fue precedido por un período de alimentación basada en plantas y baja en grasas (media 2,8 días). Luego de la intervención vino un período de realimentación supervisado (media 6,8 días)   |                                       |
| Varady et al. (2009) <sup>39</sup>  | Estudio de intervención de un brazo, de 3 fases                     | Adultos con obesidad (n = 16, 12F, 4M)        | ADAm (25% de RET en ayuno; <i>ad libitum</i> en días sin ayuno); Grupo de comparación: No                        | 10 semanas (3 fases) | ↓<br>s/í                            | Col. total ↓<br>LDL ↓<br>HDL ↔<br>TG ↓   | s/í   | Las 10 semanas contemplaban 3 fases: (i) fase de control de 2 semanas (ii) fase de ingesta de alimentos controlada (pérdida de peso/ADAm) durante 4 semanas, con un consumo de 25% de la ingesta habitual en días de ayuno e ingesta <i>ad libitum</i> en días sin ayuno, y (iii) fase de ingesta de alimentos autoseleccionados (pérdida de peso/ADAm) en forma ambulatoria |                                       |
| Bhutani et al. (2013) <sup>40</sup> | Estudio controlado aleatorizado con brazos de alimentación paralelo | Adultos con obesidad (n = 64)                 | Grupo ADAm + Ejercicio (ADAm+E); Grupo (ADA); Grupo Ejercicio; Grupo de comparación: Control (n = 16; por grupo) | 12 semanas           | ADAm+E: ↓<br>ADA: ↓<br>Ejercicio: ↓ | ADAm+E: Col. total ↔<br>TG ↔<br>LDL ↓<br>ADA: ↓<br>Col. total ↔<br>TG ↔<br>HDL ↔<br>Ejercicio: ↓ | ADAm+E: Glucosa ↓<br>Insulina ↔<br>ADA: Glucosa ↓<br>Insulina ↔<br>Ejercicio: Glucosa ↔<br>Insulina ↔ | ADAm+E: PAS ↔<br>PAD ↔<br>HOMA-IR ↔<br>ADA: PAS ↓<br>PAD ↓<br>HOMA-IR ↔<br>Ejercicio: PAS ↔<br>PAD ↔<br>HOMA-IR ↔  | El ejercicio era del tipo "endurance" |



|   |  |   |   |            |                        |                                  |  |  |  |   |
|---|--|---|---|------------|------------------------|----------------------------------|--|--|--|---|
| Eshghinia & Mohamadzadeh (2013) <sup>43</sup> | Estudio de intervención de un brazo, de 2 fases                      | Mujeres adultas con sobrepeso u obesidad (n = 15) | ADAm (25-30% del RET en ayuno x 3 días; 1.700-1.800 kcal x 3 días; ad libitum 1 día); Grupo de comparación: No  | 8 semanas  | ↓                      | s/í                              | Col. total ↔<br>TG ↔<br>HDL ↔<br>LDL ↔   | s/í  | CC ↓<br>PAS ↓<br>PAD ↓   | Intervención dividida en 2 fases: (i) 2 semanas de observación, y (ii) 6 semanas de ADAm  |
| Klempel et al. (2013) <sup>51</sup>           | Estudio aleatorizado   | Mujeres adultas con obesidad (n = 32)             | ADAm con dieta alta y baja en grasas (ADA-DAG y ADA-DBG) (c/ intervalo de ayuno de 24 h); Grupo de comparación: No  | 10 semanas | ADA-DAG ↓<br>ADA-DBG ↓ | s/í                              | ADA-DAG: Col. total ↓<br>LDL ↓<br>HDL ↔<br>TG ↓<br>ADA-DBG: Col. total ↓<br>LDL ↓<br>HDL ↔<br>TG ↓ | ADA-DAG: Adiponectina ↑<br>Leptina ↓<br>Resistina ↓<br>ADA-DBG: Adiponectina ↑<br>Leptina ↓<br>Resistina ↓ | ADA-DAG: CC ↓<br>DMF ↓<br>PAS ↔<br>PAD ↔<br>ADA-DBG: CC ↓<br>DMF ↑<br>PAS ↔<br>PAD ↔ | Intervención dividida en 2 fases: (i) 2 semanas de mantenimiento de peso, y (ii) 8 semanas de pérdida de peso con ADAm  |
| Horne et al. (2013) <sup>52</sup>             | Estudio aleatorizado cruzado   | Adultos sanos (n = 30, 20F, 10M)                  | Ayuno de agua (24 h); Grupo de comparación: No  | 1 día      | ↓                      | Glucosa ↔<br>Insulina ↔          | Col. total ↑<br>LDL ↔<br>HDL ↑<br>TG ↓   | Adiponectina ↔<br>PCR ↔  | HOMA-IR ↔<br>HC ↑  | La mayoría de los factores, incluyendo HC y colesterol, volvieron a la línea de base después de 48 horas, a excepción del peso y TG                           |
| Hoddy et al. (2014) <sup>90</sup>             | Estudio controlado aleatorizado con brazos de alimentación paralelos | Adultos con obesidad (n = 59, 50F, 9M)            | ADAm (ADAm-A: almuerzo) (n = 20) (ADAm-C: cena) (n = 19) (ADAm-Pequeñas comidas) (n = 20) Grupo de comparación: No  | 8 semanas  | Todos: ↓               | Todos: Glucosa ↔<br>Insulina ↔   | Col. total ↔<br>TG ↔<br>HDL ↔<br>LDL ↔   | s/í  | Todos: HOMA-IR ↔<br>ADAm-Pequeñas comidas: PAS ↓                                     | Los lípidos plasmáticos no presentaron cambios significativos. No obstante, el tamaño de las partículas de LDL aumentó significativamente en todos los grupos |
| Varady et al. (2015) <sup>91</sup>            | Estudio aleatorizado   | Mujeres adultas con obesidad (n = 29)             | Ayuno en días alternados con dieta alta en grasas (ADA-DAG) (45% del RET en grasas) Grupo de comparación: Ayuno en días alternados con dieta baja en grasas (ADA-DBG) (25% del RET en grasas) | 10 semanas | Ambos: ↓               | Ambos: Glucosa ↔<br>Insulina s/í | Ambos: Col. total ↓<br>LDL ↓<br>HDL ↔<br>TG ↓  | s/í  | Ambos: CC ↓<br>AGL ↓   | Las 10 semanas contemplaban 2 fases: (i) fase de 2 semanas con mantenimiento de peso corporal, y (ii) fase de 8 semanas con ADA-DAG o ADA-DBG                 |

|                                       |  |   |   |            |          |   |   |       |   |  |
|---------------------------------------|--|---|---|------------|----------|---|---|-------|---|--|
| Wei et al. (2017) <sup>17</sup>       | Estudio controlado aleatorizado (un brazo cruzado) | Adultos sanos (n = 100, 63F, 37M)                     | Dieta de ayuno simulado (c/intervalo de 5 días consecutivos por mes); Grupo de comparación: Control (hábitos alimentarios usuales)  | 3 meses    | ↓        | Glucosa ↔<br>Insulina s/í                       | Col., total ↓<br>LDL ↓<br>HDL ↓<br>TG ↔           | PCR ↔ | CC ↓<br>PAS ↓<br>PAD ↓<br>βHB ↔<br>IGFBP-1 ↔<br>IGF-1 ↓     | Se compararon a aquellos sujetos que siguieron la dieta de ayuno simulado por un periodo de 3 meses, vs el grupo control. En total hubo 71 personas que completaron 3 ciclos de dieta de ayuno simulado  |
| Bowen et al. (2018) <sup>36</sup>     | Estudio aleatorizado                               | Adultos con sobrepeso u obesidad (n = 163, 132F, 31M) | ADA+REC<br>Grupo de comparación: REC  | 16 semanas | Ambos: ↓ | Ambos:<br>Glucosa ↓<br>Insulina ↓               | Ambos:<br>Col., total ↓<br>LDL ↓<br>HDL ↓<br>TG ↓ | s/í   | Ambos:<br>PAS ↓<br>PAD ↓                                    | Se comparó un programa de sustitución de comidas rico en proteínas y REC, con otro que proporcionaba una mayor restricción energética añadiendo ADA (ADA+REC más 1 día de ingesta ad libitum a la semana)  |
| Headland et al. (2019) <sup>37</sup>  | Estudio aleatorizado paralelo                      | Adultos con sobrepeso u obesidad (n = 146, 124F, 22M) | Alimentación con REC<br>Grupo de comparación: REI (1 semana sí; 1 semana no); ADAM (5:2)  | 12 meses   | Todos: ↓ | Todos:<br>Glucosa ↔<br>Insulina s/í             | Todos:<br>Col., total ↓<br>LDL ↔<br>HDL ↑<br>TG ↓ | s/í   | s/í   | Ninguna de las dos intervenciones con restricción de energía intermitente (REI y ADAM) presentaron diferencias significativas en cuanto a la pérdida de peso, composición corporal y factores de riesgo cardiometabólicos, en comparación con la REC |
| Panvaresh et al. (2019) <sup>38</sup> | Estudio clínico aleatorizado                       | Adultos con síndrome metabólico (n = 69, 28F, 41M)    | Ayuno en días alternados modificado (ADAM) (n = 35)<br>(25% del RET en día de ayuno; 100% del RET en día sin ayuno)<br>Grupo de comparación: REC (n = 34)<br>(75% del RET todos los días) | 8 semanas  | ↓        | Sólo ADAM:<br>Glucosa ↓<br>Ambos:<br>Insulina ↔ | Ambos:<br>Col., total ↔<br>LDL ↔<br>HDL ↔<br>TG ↔ | s/í   | Ambos:<br>CC ↓<br>PAD ↔<br>HOMA-IR ↔<br>Sólo ADAM:<br>PAS ↓ | Ninguno de los participantes afirmó tener dificultades para adherirse a ADAM o REC   |

|                                      |                                 |                                  |   |        |     |     |        |     |   |
|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---|--------|-----|-----|--------|-----|---|
| Washburn et al. (2019) <sup>92</sup> | Estudio controlado aleatorizado | Adultos sanos (n = 30, 20F, 10M) | Ayuno de agua (24 h) y Alimentación ad libitum (24 h); Grupo de comparación: No | 2 días | s/i | s/i | TMAO ↔ | s/i | Niveles de TMAO volvieron a línea de base tras la realimentación. Se observaron alteraciones agudas en los niveles plasmáticos de prolina, tirosina, galactitol, urea y en otros 24 metabolitos durante el período de ayuno |
|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---|--------|-----|-----|--------|-----|---|

↑: aumento estadísticamente significativo (p < 0,05); ↓: disminución estadísticamente significativa (p < 0,05); ↔: cambio no significativo (p ≥ 0,05). ADA: ayuno en días alternados; ADAm: ayuno en días alternados modificado; AGL: ácidos grasos libres; βHB: β-hidroxibutirato; CC: circunferencia de cintura; DAG: dieta alta en grasas; DBG: dieta baja en grasas; DMF: dilatación mediada por flujo; M: masculino; F: femenino; HC: hormona del crecimiento; Coli: colesterol; HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; IGFBP-1: proteína de unión al factor de crecimiento insulínico tipo 1; LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; REC: restricción energética continua; REI: requerimiento energético total; s/i: sin información; TG: triglicéridos; TMAO: N-óxido de trimetilamina.

**Tabla 3. Estudios evaluando la alimentación con restricción de tiempo sobre el peso corporal y biomarcadores de salud metabólica en humanos**

| Autor (año) <sup>(Ref.)</sup>           | Diseño del estudio                      | Participantes                             | Tipo de intervención   | Duración  | Cambios en peso corporal | Cambios en Regulación de glucosa | Cambios en biomarcadores Lipídicos              | Marcadores inflamatorios                   | Otros cambios                                     | Observaciones  |
|---|---|---|--|-----------|--------------------------|----------------------------------|---|--|---|--|
| Carlson et al. (2007) <sup>53</sup>     | Estudio controlado aleatorizado cruzado | Adultos sanos normopeso (n = 15, 10F, 5M) | 1 comida al día (4:00 pm - 8:00 pm); Grupo de comparación: 3 comidas al día                                  | 8 semanas | ↓                        | Glucosa ↓<br>Insulina ↔          | LDL ↑<br>HDL ↑<br>TG ↑                          | Leptina ↔<br>Resistina ↔<br>Adiponectina ↔ | Ghrelina ↔<br>BDNF ↔                              | Glicemia en ayunas más elevada, respuesta de la glucosa y la insulina retardada a un TTGO en el grupo de una comida al día. No se redujo la ingesta de energía               |
| Stote et al. (2007) <sup>54</sup>       | Estudio controlado aleatorizado cruzado | Adultos sanos normopeso (n = 15, 5F, 10M) | Dieta con restricción de energía con 3 comidas/día<br>Grupo de comparación: 1 comida/día (4:00 pm - 8:00 pm) | 8 semanas | ↓                        | s/i                              | 1 comida/día:<br>Col. total ↑<br>LDL ↑<br>HDL ↑ | s/i  | 1 comida/día:<br>Presión arterial ↑<br>Cortisol ↓ | Aumento del hambre en el grupo de una comida al día. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de macronutrientes, ácidos grasos, colesterol y fibra, entre dietas |
| LeCheminant et al. (2013) <sup>55</sup> | Estudio cruzado                         | Hombres adultos sanos (n = 29)            | ART (ventana de alimentación entre 6 am y 7 pm); Grupo de comparación: Control (sin restricción de tiempo)   | 2 semanas | ↓                        | s/i                              | s/i   | s/i  | s/i   | Reducción de la ingesta de energía. Reducción del peso corporal (-0,4 kg después de la ART). Aumento del hambre por la mañana (después de despertarse) tras la ART           |

|  |  |  |  |            |          |   |   |                                    |   |  |
|--|--|--|--|------------|----------|---|---|------------------------------------|---|--|
| Kahleova et al. (2014) <sup>56</sup>   | Estudio aleatorizado cruzado                                   | Adultos con DM2 (n = 54, 25F, 29M)         | Dos tratamientos:<br>1) 3 comidas y 3 snacks<br>2) 2 comidas (desayuno y almuerzo entre 6 am y 4 pm)                                       | 12 semanas | Ambos: ↓ | Ambos: Glucosa ↓                          | Ambos: Col. total ↔ HDL ↔ TG ↓<br>Grupo 3 comidas y 3 snacks: LDL ↓ | s/í                                | Ambos: CC ↓   | Disminución de la masa grasa del hígado en ambos grupos, con una mayor disminución en el grupo de dos comidas/día. Disminución de los niveles de glucosa en ayunas, péptido C y glucagón en el grupo de 2 comidas/día. Ingesta dietética disminuyó en ambos tratamientos     |
| Moro et al. (2016) <sup>57</sup>       | Estudio aleatorizado cruzado                                   | Hombres adultos deportistas (n = 34)       | ART (ventana de alimentación de 8 h) (1 pm - 8/9 pm)<br>Grupo de comparación: Dieta normal (ventana de alimentación de 12 h) (8 am - 8 pm) | 8 semanas  | ↓        | ART: Glucosa ↓<br>Insulina ↓              | Ambos: Col. total ↔ LDL ↔ HDL ↔ TG ↓                                | Ambos: Leptina ↔<br>Adiponectina ↑ | ART: IGF-1 ↓  | Los sujetos sometidos a la ART dividieron su ingesta energética en 3 comidas (1 pm, 4 pm, y 8 pm). Estos debían haber realizado entrenamiento de resistencia durante al menos 5 años y estar en el momento del reclutamiento realizando entrenamiento regular de resistencia |
| Sutton et al. (2018) <sup>56</sup>     | Estudio aleatorizado con alimentación controlada (isocalórica) | Hombres adultos con prediabetes (n = 8)    | Ayuno temprano (ventana de alimentación de 6 h con cena antes de las 3 pm);<br>Grupo de comparación:                                       | 5 semanas  | s/í      | Glucosa ↔<br>Insulina ↓                   | Col. total ↑<br>LDL ↔ HDL ↔ TG ↑                                    | s/í                                | PAS ↓<br>PAD ↓  | Aumento de la sensibilidad a la insulina y de la respuesta de las células β. Reducción de la presión arterial sistólica y diastólica matutina. Reducción del estrés oxidativo y de los marcadores inflamatorios. Mejora del apetito y de la sensación de saciedad            |
| Hutchinson et al. (2019) <sup>67</sup> | Estudio controlado aleatorizado cruzado                        | Hombres adultos con riesgo de DM2 (n = 15) | ARTtem (8:00 am - 5:00 pm)<br>Grupo de comparación: ARTtar (12:00 pm - 9:00 pm)  | 1 semana   | Ambos: ↓ | Ambos: Glucosa ↔<br>Insulina ↔<br>AUC-G ↓ | Ambos: TG ↓ (ayunas)<br>TG ↔ (postprandial)                         | s/í                                | Ambos: GLP-1 ↓ (ayunas)<br>GLP-1 ↔ (postprandial)<br>GIP ↔<br>PYY ↔<br>Amilina ↔<br>Ghrelin ↔ | Ghrelin fue menor en la ARTtem en comparación con la ARTtar. La glicemia en ayunas fue menor (en comparación con el valor inicial) sólo después de la ARTtem   |

|  |  |   |  |                          |    |    |                      |  |   |   |   |   |
|--|--|---|--|--------------------------|----|----|----------------------|--|---|---|---|---|
| McAllister et al. (2020) <sup>53</sup> | Estudio aleatorizado (diseño entre sujetos)    | Hombres adultos jóvenes físicamente activos (n = 22)    | ART e ingesta isocalórica (ventana de 8 h); Grupo de comparación: ART e ingesta ad libitum (ventana de 8 h)  | 4 semanas                | ↔  | ↔  | Ampos: ↓<br>Ampos: ↓ | Ampos: Glucosa ↔<br>ART e ingesta ad libitum: Insulina ↑ | Ampos: HDL ↑<br>TG ↔<br>ART e ingesta ad libitum: LDL ↑   | Ampos: Adiponectina ↑   | Ampos: Presión arterial ↓   | Todos los participantes realizaron más de 150 min/sem de actividad física regular. Cada sujeto eligió el horario de la alimentación, siempre cuando este mantuviese una ventana de 8 h. Se pidió al grupo isocalórico que observara su ingesta calórica diaria mediante una aplicación y que se mantuviese dentro de las 300 kilocalorías la ingesta dietética habitual |
| Ravussin et al. (2019) <sup>58</sup>   | Estudio aleatorizado con asignación controlada | Adultos sanos con sobrepeso (n = 11, 4F, 7M)            | ARTtem (ventana de alimentación de 8 am a 2 pm) Grupo de comparación: Control (alimentación con horario normal (8 am a 8 pm))                                      | 4 días en cada condición | ↔  | ↔  | sí                   | sí   | Oxidación de grasas ↓   | Leptina ↓ (matutina)<br>Leptina ↔ (nocturna)                      | Oxidación de proteínas ↑<br>Ghrelin ↓<br>GLP-1 ↓<br>PYY ↔ (matutina)<br>PYY ↑ (nocturna)                        | ART redujo el apetito, pero no afectó el gasto energético. El estudio concluye que las intervenciones en el horario de las comidas facilitan la pérdida de peso, principalmente al disminuir el apetito, en lugar de aumentar el gasto energético   |
| Tinsley et al. (2019) <sup>60</sup>    | Estudio aleatorizado controlado con placebo    | Mujeres sanas con entrenamiento de resistencia (n = 40) | ART (ventana de alimentación: 12 pm - 8 pm.)<br>ART (ventana de alimentación: 12 pm - 8 pm) + suplementación de βHB (3 g por día)<br>Grupo de comparación: Control | 8 semanas                | sí | sí | sí                   | sí   | sí  | sí  | sí  | Ingesta similar de energía y proteínas entre grupos. Disminución de la masa grasa en los grupos ART y ART + βHB. Además, hubo presencia de mejoras similares en el rendimiento muscular   |
| Jamshed et al. (2019) <sup>68</sup>    | Estudio controlado aleatorizado cruzado        | Adultos con sobrepeso (n = 11, 4F, 7M)                  | ARTtem (8:00 am - 2:00 pm) Grupo de comparación: Control (8:00 am - 8:00 pm)   | 4 días                   | sí | sí | sí                   | sí   | Mañana: Col. total ↑<br>LDL ↑<br>HDL ↑<br>TG ↔<br>Noche: Col. total ↔<br>LDL ↔<br>HDL ↔<br>TG ↔ | Mañana: Glucosa ↓<br>Insulina ↓<br>Noche: Glucosa ↔<br>Insulina ↑ | Mañana: HOMA-IR ↓<br>Expresión de IRS2 ↑<br>Cortisol ↔<br>Noche: HOMA-IR ↑<br>Expresión de AKT2 ↑<br>Cortisol ↓ | Durante la mañana, antes del desayuno, la ARTtem aumentó las cetonas, colesterol y la expresión del gen de respuesta al estrés y al envejecimiento SIRT1, y del gen de la autofagia LC3A, mientras que, por la tarde, tendió a aumentar el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF (no significativo) y también aumentó la expresión de mTOR (p = 0,007)         |

|                                       |                                 |  |   |            |                  |                                    |   |  |  |  |
|---------------------------------------|---------------------------------|--|---|------------|------------------|------------------------------------|---|--|--|--|
| Lowe et al. (2020) <sup>63</sup>      | Estudio controlado aleatorizado | Adultos con sobrepeso u obesidad (n = 116, 46F, 70M) | ART (12:00 pm - 8:00 pm); Grupo de comparación: 3 comidas al día con horarios fijos (CHF)               | 12 semanas | ART: ↓<br>CHF: ↔ | ART y CHF: Glucosa ↔<br>Insulina ↔ | ART y CHF: Col. total ↔<br>LDL ↔<br>HDL ↔<br>TG ↔ | Leptina ↔  | ART: PAS ↔<br>PAD ↓<br>HOMA-IR ↔<br>CHF: PAS ↓<br>PAD ↔<br>HOMA-IR ↔   | La intervención solo incluyó recomendaciones del tiempo de ingesta alimentaria, no incluyó recomendaciones respecto a calorías, ni macronutrientes ni actividad física |
| Pureza et al. (2020) <sup>59</sup>    | Estudio controlado aleatorizado | Mujeres adultas con obesidad (n = 58)                | ART (ventana de 12 h) y dieta hipoenergética (RC ~650 kcal); Grupo de comparación: Dieta hipoenergética | 3 semanas  | ↔                | Glucosa ↔<br>Insulina ↔            | Leptina ↔   | CC ↓<br>HOMA-IR ↔  | Se les permitió elegir el horario de la alimentación, siempre cuando este mantuviese una ventana de 12 h. Por otra parte, a partir del requerimiento energético de cada mujer se hizo la restricción energética de 500 a 1.000 kcal dependiendo del caso |  |
| Wilkinson et al. (2020) <sup>65</sup> | Estudio de un brazo             | Adultos con síndrome metabólico (n = 19, 6F, 13M)    | ART (ventana de alimentación de 10 h)<br>Grupo de comparación: No ración: No                            | 12 semanas | ↓                | Glucosa ↔<br>Insulina ↔            | Col. total ↓<br>LDL ↓<br>HDL ↔<br>TG ↔            | Grasa visceral ↓<br>CC ↓<br>%GC ↓<br>PAS ↓<br>HbA1c ↓<br>HOMA-IR ↔                       | Se les permitió a los participantes elegir el horario de alimentación, siempre cuando este mantuviese una ventana de 10 h  |  |
| Jones et al. (2020) <sup>61</sup>     | Estudio controlado              | Hombres adultos sanos (n = 16)                       | ARTem (n = 8) (8:00 am - 4:00 pm)<br>Grupo de comparación: Control/<br>Restricción calórica (n = 8)     | 2 semanas  | ↓                | Glucosa ↔<br>Insulina ↔            | TG ↔  | Sensibilidad a insulina ↑<br>Captación de glucosa ↑<br>músculo ↑<br>Captación de BCAAs ↑ | La ARTem era con ingesta ad libitum. ART indujo reducción de ingesta energética (400 Kcal)   |  |



|  |  |   |   |            |     |                                    |                        |                  |                                       |  |
|--|--|---|---|------------|-----|------------------------------------|------------------------|------------------|---------------------------------------|--|
| Chow et al. (2020) <sup>62</sup>       | Estudio controlado aleatorizado                          | Adultos con sobrepeso u obesidad (n = 20, 17F, 3M)            | ART (ventana 8 h)<br>Grupo de comparación: Control  | 12 semanas | ↓   | Glucosa ↓<br>Insulina ↔            | LDL ↔<br>HDL ↔<br>TG ↓ | s/í              | PAS ↔<br>PAD ↔<br>HOMA-IR ↔           | Se les permitió a los participantes elegir el horario de la alimentación, siempre cuando este mantuviese una ventana de 8 h  |
| Martens et al. (2020) <sup>58</sup>    | Estudio aleatorizado cruzado                             | Adultos sanos de mediana edad y mayores (n = 24)              | ART (ventana de alimentación de 8 h, entre 10-11 am a 6 pm)<br>Grupo de comparación: Control  | 6 semanas  | ↔   | Glucosa ↔<br>AUC-G ↓<br>Insulina ↔ | Col. total ↑<br>LDL ↑  | PCR ↔            | Presión arterial ↔<br>βHB ↔           | ART se asoció con una excelente adherencia y reducción de la sensación de hambre por la mañana y noche y no influyó en la masa magra, la densidad ósea o la ingesta de nutrientes.   |
| Parr et al. (2020) <sup>69</sup>       | Estudio aleatorizado cruzado con alimentación controlada | Hombres adultos sedentarios con sobrepeso u obesidad (n = 11) | ART (10 am - 6 pm)<br>Grupo de comparación: Alimentación prolongada (7 am - 9 pm)<br>Los 2 patrones consistieron en un 50% de la energía total proveniente de grasas, 30% proveniente de carbohidratos y 20% proveniente de proteínas | 5 días     | s/í | Glucosa ↓<br>Insulina ↓            | s/í                    | s/í              | s/í                                   | Horarios fijos para cada tiempo de comida. Las actitudes hacia ART fueron positivas con una mejor sensación de bienestar   |
| Cienfuegos et al. (2020) <sup>82</sup> | Estudio controlado aleatorizado                          | Adultos con obesidad (n = 49, 44F, 5M)                        | ART 4h (ventana de alimentación: 3 pm - 7 pm);<br>ART 6 h (ventana de alimentación: 1 pm - 7 pm)<br>Grupo de comparación: Control   | 8 semanas  | ↓   | Glucosa ↔<br>Insulina ↓            | LDL ↔<br>HDL ↔<br>TG ↔ | TNF- ↔<br>IL-6 ↔ | Presión arterial ↔<br>8-isoprostano ↓ | Reducciones comparables en el peso corporal, la ingesta de energía, la resistencia a la insulina (cambios significativos en la insulina en ayunas y la resistencia a la insulina) y el estrés oxidativo en los grupos de ART de 4 y 6 h. Las ART de 4 y 6 h no afectaron a los marcadores inflamatorios, la presión arterial, el colesterol o los niveles de TG. |

|                                      |                                 |  |   |           |          |                                    |            |                                 |                         |   |
|--------------------------------------|---------------------------------|--|---|-----------|----------|------------------------------------|------------|---------------------------------|-------------------------|---|
| Stratton et al. (2020) <sup>84</sup> | Estudio controlado aleatorizado | Hombres adultos jóvenes que realizan entrenamiento de resistencia 2-4 veces por semana (n = 26)                    | ART con 25% de déficit energético (ventana de alimentación: 12 pm /1 pm - 8 pm/9 pm) Grupo de comparación: Alimentación diaria regular con un déficit calórico del 25%  | 4 semanas | Ambos: ↓ | s/i                                | s/i        | Ambos: Leptina ↓ Adiponectina ↓ | s/i                     | Ambos grupos ingirieron 1,8 g/kg/d de proteínas. Hubo disminución significativa en peso, porcentaje de grasa corporal, testosterona, adiponectina y gasto energético en reposo, en los 2 grupos   |
| Kotarsky et al. (2021) <sup>85</sup> | Estudio controlado aleatorizado | Adultos con sobrepeso u obesidad (n = 21, 18F, 3M)   | ART de 8 h con ventana de alimentación desde las 12 pm hasta 8 pm (n = 11, 9F, 2M); Grupo de comparación: Alimentación normal (n = 10, 9F, 1M). Ambos grupos fueron sometidos a ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia supervisado | 8 semanas | ↓        | s/i                                | s/i        | s/i                             | s/i                     | Disminución significativa de la masa grasa en el grupo ART. La masa magra aumentó en ambos grupos. Reducción significativa de la ingesta energética en ambos grupos (~300 y 250 kcal/día para ART y alimentación normal, respectivamente) |
| Phillips et al. (2021) <sup>80</sup> | Estudio controlado aleatorizado | Adultos (n = 54) con ventana de alimentación >14 h, y al menos un componente del SM; IMC (IQR): 28,3 (24,6 - 30,5) | ART con ventana de alimentación de 12 h autoseleccionada (desde ~ 8,3 am a 8,8 pm) Grupo de comparación: Grupo con asesoramiento dietético estándar   | 6 meses   | ↓        | Glucosa en ayunas: ↔ Insulina: s/i | HDL ↔ TG ↔ | s/i                             | CC ↔ Presión arterial ↔ | Reducción del peso corporal (1,6%) en el grupo ART, pero sin diferencias entre los grupos a los 6 meses. No hubo cambios significativos en la CC, la presión arterial, perfil lipídico, ni la glucosa en ayunas                           |

↑: aumento estadísticamente significativo (p < 0,05); ↓: disminución estadísticamente significativa (p < 0,05); ↔: cambio no significativo (p ≥ 0,05). AKT2: proteína quinasa serina/treonina; ART: alimentación con restricción de tiempo; ARTtem: ART temprana; ARTtar: ART tardía; AUC-G: área bajo la curva de glucosa; BCAAs: aminoácidos ramificados; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; βHB: β-hidroxibutirato; CC: circunferencia de cintura; CHF: comidas con horarios fijos; DM2: diabetes mellitus tipo 2; F: femenino; M: masculino; GLP-1: polipéptido inhibidor gástrico; GLP-1: péptido similar a glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glicosilada; Col.: colesterol; HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; IL-6: interleuquina 6; IMC: índice de masa corporal; IQR: rango intercuartil; IRS2: sustrato receptor de insulina tipo 2; LC3A: anticuerpo policlonal; LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; mTOR: diana de rapamicina en mamíferos; TTGO: test de tolerancia a la glucosa oral; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PY: péptido YY; s/i: sin información; SIRT1: anticuerpo policlonal sirtuina; PCR: proteína C reactiva; SM: síndrome metabólico; TG: triglicéridos; TNF-α: factor de necrosis tumoral-α; %GC: porcentaje de grasa corporal.

### Metabolismo de glucosa

Bowen et al.<sup>25</sup>, sometieron a individuos con sobrepeso u obesidad a 2 intervenciones: (i) ADA + restricción calórica diaria (ADA + RCD), y (ii) RCD, por 16 semanas, reportando una disminución significativa de la insulinemia y glicemia de ayuno en ambos grupos<sup>25</sup>; la disminución de la glicemia en ayunas concuerda con un estudio que utilizó ADAM restringido en energía<sup>27</sup>, pero no con otro estudio<sup>28</sup>. En adultos con obesidad (n = 64), se evaluó el efecto de: (i) ADAM + ejercicio (ADAM + E); (ii) ADAM; y (iii) Ejercicio (de resistencia muscular), por 12 semanas<sup>29</sup>. El peso disminuyó en las 3 intervenciones, mientras que la glucosa disminuyó sólo en los grupos ADAM + E y ADAM, sin cambios en la insulinemia<sup>29</sup>. En pacientes con DT2 tomando hipoglicemiantes orales, se observó una disminución del peso (~ 3,5 kg) y de la CC, sin cambios en la hemoglobina glicosilada o insulinemia. La terapia de ayuno no indujo efectos adversos<sup>30</sup>.

### Presión arterial

Quince mujeres adultas con sobrepeso u obesidad fueron sometidas a un ADAM con ingesta del 25%-30% del RET durante 3 días; los siguientes 3 días consumieron entre 1.700-1.800 kcal/d y un día con ingesta *ad libitum*, repitiendo este ciclo por 8 semanas<sup>31</sup>. Se observó una disminución del peso y de la CC junto con una reducción significativa de la presión arterial diastólica y sistólica<sup>32</sup>, hallazgo concordante con otros estudios en mujeres con obesidad<sup>29</sup>. Esos datos concuerdan parcialmente con otros<sup>27</sup>, quienes mostraron que un ADAM junto con restricción calórica (25% del RET) por 8 semanas, disminuyó la presión arterial sistólica en pacientes con SM<sup>27</sup>. Wei et al.<sup>33</sup> sometieron a 100 individuos sanos (63 mujeres) a una dieta de ayuno simulado (aportando entre 717 a 1.099 Kcal/día), con intervalos de 5 días consecutivos por mes, durante 3 meses<sup>33</sup>. En los 71 sujetos que terminaron la intervención, hubo una disminución significativa del peso y de la presión arterial diastólica y sistólica en el grupo intervenido vs. el grupo control<sup>33</sup>, resultados concordantes con otros estudios<sup>25</sup>.

### Perfil lipídico

Klempel et al.<sup>34</sup>, sometieron a 32 mujeres con obesidad a: i) ADAM con dieta alta en grasas (45% de lípidos; 14% grasas saturadas,

20% monoinsaturadas y 11% poliinsaturadas) y ii) ADAM con dieta baja en grasas (25% de lípidos; 6% grasas saturadas, 13% monoinsaturadas y 6% poliinsaturadas), por 10 semanas. En ambos grupos hubo una disminución significativa del peso, leptina, col-LDL y triglicéridos, sin cambios en el col-HDL<sup>35</sup>. Otro estudio aleatorizó a un grupo de adultos sanos (n = 59, 50 mujeres) en: i) ADA - almuerzo; ii) ADA - cena; y iii) ADA en pequeñas comidas, por 8 semanas<sup>28</sup>. En todos los grupos hubo una reducción significativa del peso. No obstante, en ninguno de estos se observaron cambios significativos respecto del colesterol total, col-LDL, col-HDL y triglicéridos, al igual que en otros estudios<sup>27,32,33</sup>. Esos resultados contrastan con aquellos del estudio de Headland et al.<sup>26</sup>, y otros<sup>25</sup>, quienes mostraron que un ADAM y una REC disminuyeron similarmente los niveles de colesterol total y triglicéridos, un aumento significativo del col-HDL, sin cambios en los niveles de col-LDL. Por otro lado, en sujetos sanos bajo un ayuno simulado por 5 días consecutivos/mes, por 3 meses, disminuyó el colesterol total, col-LDL y col-HDL, sin cambios en el nivel de triglicéridos<sup>33</sup> (Tabla 2).

### Alimentación con restricción de tiempo

#### Pérdida de peso

Un estudio evaluó una ART por 2 semanas (ventana de alimentación entre 6 am y 7 pm) en 29 hombres sanos, observándose una reducción significativa del peso (-0,4 kg) en el grupo ART vs. una condición control<sup>36</sup>, resultados similares a los encontrados en pacientes con DT2, donde además hubo una disminución de la CC y del contenido de grasa hepática<sup>37</sup> (Tabla 3).

Similares resultados en la composición corporal se observaron en otro estudio en adultos y adultos mayores (n = 24, ventana de alimentación de 8 h) por 6 semanas<sup>38</sup>. En adultos con sobrepeso y obesidad, la ART durante 12 semanas resultó en disminución del peso (3,7 %) en conjunto con reducción de la masa grasa total y visceral<sup>41,42</sup>, disminución del apetito y el deseo de comer, y aumentó la saciedad en el corto plazo<sup>43</sup>, resultados similares a los de otro estudio en pacientes con SM<sup>44</sup>.

### Metabolismo de glucosa

En el estudio de Sutton et al.<sup>45</sup>, 8 hombres adultos con prediabetes fueron sometidos a:

i) ART con una ventana de alimentación de 6 horas, y ii) 3 comidas al día con 12 horas de alimentación (condición control), por 5 semanas. Se observó un aumento de la sensibilidad a la insulina y de la respuesta de las células  $\beta$  pancreáticas, con disminución en los niveles de insulina posprandial y de la resistencia a la insulina en el grupo con ART<sup>45</sup>. En adultos con obesidad ( $n = 11$ , 4 mujeres) se reportó que una ART de 6 horas y 3 comidas diarias<sup>46</sup>, resultó en una disminución del índice glicémico nocturno, aumento de la respuesta de insulina y glucosa de ayunas, así como un aumento en la insulina posprandial y menor resistencia insulínica (medido por HOMA-IR), sin cambios en la glicemia de ayuno<sup>46</sup>; este último resultado es concordante con otros<sup>42,47</sup>, sin embargo, la reducción en la glicemia de ayunas también ha sido reportada<sup>37</sup>. En hombres con obesidad sometidos a una ART (ventana alimentación 10 am a 5 pm) durante 15 días, se observó una disminución del AUC-G en 24 horas ( $-5,5 \pm 9,0$  mmol/L/h), la glicemia nocturna ( $-4,2 \pm 5,8$  mmol/L/h) y del AUC de insulina durante 24 horas ( $-114 \pm 197$  mUI/mL/h), en comparación a una condición control<sup>48</sup>.

### Presión arterial

McAllister et al.<sup>49</sup>, estudiaron 2 tratamientos: (i) ART e ingesta isocalórica, y (ii) ART e ingesta ad libitum (ambas con ventanas de alimentación de 8 horas), en un grupo de hombres jóvenes y físicamente activos ( $n = 22$ ), por 4 semanas, observando una disminución significativa de la presión arterial en ambos grupos. Por otro lado, en el estudio de Lowe et al.<sup>42</sup> descrito previamente, se observó una reducción significativa del peso corporal y presión arterial diastólica en el grupo ART, mientras que en el grupo de tres comidas diarias sólo se apreció una disminución significativa de la presión arterial sistólica. En pacientes con SM, la ART por 12 semanas resultó en una caída en la presión arterial sistólica (-3%) y diastólica (-8%). Es interesante, además, que la reducción en los niveles de presión arterial se produjo en conjunto con el tratamiento antihipertensivo, por lo que la ART podría ser un tratamiento adyuvante para mejorar el control metabólico de los pacientes<sup>44</sup>. El estudio de Sutton et al.<sup>45</sup> en hombres con prediabetes, también mostró una reducción de los niveles de presión

arterial sistólica y diastólica en las horas de la mañana luego de una ART de 6 h/día.

### Perfil lipídico

Una ART tardía (4 pm a 8 pm) en adultos sanos aumentó el nivel de col-HDL y col-LDL, a la vez que existió un aumento en el nivel de colesterol total en un grupo que consumió 1 comida/día comparado con un grupo control<sup>47,50</sup>. Esos resultados deben ser tomados con cautela debido a que el diseño del estudio utilizó además de la ART una restricción muy importante de la frecuencia alimentaria. Moro et al.<sup>51</sup>, observaron tras una ART, una reducción del peso corporal, triglicéridos e IGF-1, y un aumento significativo de la adiponectina en comparación al grupo control. Sin embargo, los parámetros de leptina, colesterol total, col-LDL y col-HDL no presentaron cambios significativos.

En el estudio de Chow et al.<sup>41</sup>, se observó que una ART con ventana de 8 horas por 12 semanas, resultó en una disminución significativa del peso corporal, masa libre de grasa y grasa visceral. Sin embargo, no se observó ningún cambio significativo en los indicadores HOMA-IR, col-LDL, col-HDL y triglicéridos. No obstante, otros estudios con un ART de 8 horas por 12 semanas, sí han mostrado una disminución en los niveles de colesterol total y el col-LDL, sin cambios en el col-HDL<sup>44</sup> (Tabla 3).

### Discusión

El presente trabajo resumió la evidencia acerca de tres tipos de AI y su relación con la salud y enfermedad metabólica. Se desprende que el AI puede ser un tratamiento útil para la pérdida de peso y mejoramiento del perfil glicémico y lipídico, con cambios favorables en la presión arterial.

Se propone que los beneficios en salud metabólica tendrían su base en la "flexibilidad metabólica", la que podría explicarse como el cambio de la utilización de glucosa hacia una utilización preferentemente de cuerpos cetónicos provenientes de la oxidación de ácidos grasos<sup>52</sup>. Este cambio ocurre al agotarse las reservas de glucógeno hepático, con lipólisis acelerada en el tejido adiposo, lo cual suele suceder entre las primeras 12 y 36 horas de ayuno<sup>53</sup>. Tras la lipó-

lisis, se comienzan a generar ácidos grasos libres los cuales son transportados hacia la sangre con destino a los hepatocitos, donde serán metabolizados mediante  $\beta$ -oxidación para producir los cuerpos cetónicos acetoacetato y  $\beta$ -hidroxiacetato<sup>54</sup>. La utilización de los cuerpos cetónicos a nivel celular da lugar al aumento de acetyl-CoA, sustrato inicial para la producción de energía en forma de ATP<sup>54</sup>.

Es interesante mencionar que, en estudios de ART, se logra una reducción no intencionada de la ingesta energética y una pérdida de peso en el corto plazo similar a la REC (alrededor del 3%)<sup>55,56</sup>, siendo una alternativa favorable en grupos específicos de pacientes con baja adherencia a la REC<sup>55,57</sup>. Es importante señalar que las intervenciones que han utilizado AI han mostrado ser seguras. En ADA y ADAM, estudios han descrito efectos secundarios menores<sup>28</sup>. Respecto de ART se han descrito síntomas como mareos, dolores de cabeza y náuseas, todas complicaciones leves y que cesan a los 7-10 días de iniciada la intervención, no exacerbando síntomas de trastornos alimentarios<sup>58</sup>.

Por otra parte, la adherencia es clave para el éxito de las intervenciones. En ADA, algunos estudios han mostrado una alta adherencia al ayuno (~ 90%) y al horario de las comidas indicadas en adultos con obesidad<sup>28</sup>. En la ART se ha descrito una adherencia superior al 80% en diversos estudios, con ventana de alimentación corta<sup>59</sup> o moderada<sup>60</sup>, con otros mostrando adherencia al horario de alimentación cercana al 85%<sup>38,61</sup>. Es importante señalar que esos datos provienen de estudios de hasta 3 meses.

## Conclusión

El AI puede ser utilizado como una estrategia eficaz para la pérdida de peso y mejoramiento de parámetros cardiometabólicos. Existe una gran heterogeneidad con respecto a las poblaciones de estudio. En general, los tamaños de las muestras son bajos, variables, y de corta duración (< 12 semanas). Se requieren estudios de mayor duración y seguimiento que permitan determinar los efectos de estas intervenciones sobre biomarcadores de regulación de glucosa, perfil lipídico, presión arterial, marcadores inflamatorios y de salud circadiana en sujetos sanos y en pacientes con enfermedades cardio-metabólicas.

## Referencias

1. World Health Organization. Obesity and overweight. 2018.
2. Kheniser K, Saxon DR, Kashyap SR. Long-term weight loss strategies for obesity. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab091>
3. Jiménez R. Caloric restriction, a way for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Rev Chil Nutr*. 2012; 39 (3): 88-93.
4. Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2003; 78 (3): 361-9. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.3.361>
5. Gonzalez L, Giraldo N, Estrada A, Muñoz A, Mesa E, Herrera C. Adherence to the nutritional treatment and body composition: A cross-sectional study in patients with obesity or overweight. *Rev Chil Nutr*. 2007; 34 (1).
6. Mann T, Tomiyama AJ, Westling E, Lew AM, Samuels B, Chatman J. Medicare's Search for Effective Obesity Treatments: Diets Are Not the Answer. *Am Psychol*. 2007; 62 (3): 220-33.
7. Dandanell S, Skovborg C, Præst CB, Kristensen KB, Nielsen MG, Lionett S, et al. Maintaining a clinical weight loss after intensive lifestyle intervention is the key to cardiometabolic health. *Obes Res Clin Pract* [Internet]. 2017; 11 (4): 489-98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871403X16301077>
8. Stockman M-C, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep* [Internet]. 2018; 7 (2): 172-85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13679-018-0308-9>
9. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2017; 37 (1): 371-93. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064634>
10. Varady KA, Hellerstein MK. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007; 86 (1): 7-13. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.1.7>
11. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, Hartman SJ, Natarajan L, Senger CM, et al. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2015; 115 (8): 1203-12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.02.018>
12. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab* [Internet]. 2016; 23 (6): 1048-59. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413116302509>



13. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, Hartman SJ, Natarajan L, Senger CM, et al. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *J Acad Nutr Diet*. 2015; 115 (8): 1203-12.
14. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity [Internet]*. 2016; 24 (9): 1874-83. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.21581>
15. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity*. 2016; 24 (9): 1874-83.
16. Cai H, Qin Y-L, Shi Z-Y, Chen J-H, Zeng M-J, Zhou W, et al. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol [Internet]*. 2019; 19 (1): 219. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1132-8>
17. Cai H, Qin Y-L, Shi Z-Y, Chen J-H, Zeng M-J, Zhou W, et al. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19 (1): 219.
18. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Haus JM, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2013; 12 (1): 146.
19. Cho A-R, Moon J-Y, Kim S, An K-Y, Oh M, Jeon JY, et al. Effects of alternate day fasting and exercise on cholesterol metabolism in overweight or obese adults: A pilot randomized controlled trial. *Metabolism [Internet]*. 2019; 93: 52-60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049519300095>
20. Cho A-R, Moon J-Y, Kim S, An K-Y, Oh M, Jeon JY, et al. Effects of alternate day fasting and exercise on cholesterol metabolism in overweight or obese adults: A pilot randomized controlled trial. *Metabolism*. 2019; 93: 52-60.
21. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017; 177 (7): 930-8.
22. Bhutani S, Klempel MC, Berger RA, Varady KA. Improvements in Coronary Heart Disease Risk Indicators by Alternate-Day Fasting Involve Adipose Tissue Modulations. *Obesity [Internet]*. 2010; 18 (11): 2152-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/oby.2010.54>
23. Bhutani S, Klempel MC, Berger RA, Varady KA. Improvements in Coronary Heart Disease Risk Indicators by Alternate-Day Fasting Involve Adipose Tissue Modulations. *Obesity*. 2010; 18 (11): 2152-9.
24. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, Aon MA, Royer P, Pein L, et al. Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. *Cell Metab*. 2019; 30 (3): 462-476.e6.
25. Bowen J, Brindal E, James-Martin G, Noakes M. Randomized Trial of a High Protein, Partial Meal Replacement Program with or without Alternate Day Fasting: Similar Effects on Weight Loss, Retention Status, Nutritional, Metabolic, and Behavioral Outcomes. *Nutrients*. 2018; 10 (9): 1145.
26. Headland ML, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared to continuous energy restriction on weight loss and weight maintenance after 12 months in healthy overweight or obese adults. *Int J Obes [Internet]*. 2019; 43 (10): 2028-36. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0247-2>
27. Parvaresh A, Razavi R, Abbasi B, Yaghoobloo K, Hassanzadeh A, Mohammadifard N, et al. Modified alternate-day fasting vs. calorie restriction in the treatment of patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Complement Ther Med*. 2019; 47: 102187.
28. Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky A, Bhutani S, Varady KA. Meal timing during alternate day fasting: Impact on body weight and cardiovascular disease risk in obese adults. *Obesity*. 2014; 22 (12): 2524-31.
29. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity [Internet]*. 2013; 21 (7): 1370-9. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.20353>
30. Li C, Sadraie B, Steckhan N, Kessler C, Stange R, Jeitler M, et al. Effects of A One-week Fasting Therapy in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome - A Randomized Controlled Explorative Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017; 125 (09): 618-24.
31. Eshghinia S, Mohammadzadeh F. The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women. *J Diabetes Metab Disord [Internet]*. 2013; 12 (1): 4. Available from: <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-4>
32. Eshghinia S, Mohammadzadeh F. The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD



- risk factors in overweight and obese women. *J Diabetes Metab Disord*. 2013; 12 (1): 4.
33. Min W, Sebastian B, Mahshid S, Hamed M, Wei CC, Julia B, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med*. 2017; 9 (377):eaa18700.
  34. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet. *Metabolism [Internet]*. 2013; 62 (1): 137-43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049512002569>
  35. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet. *Metabolism*. 2013; 62 (1): 137-43.
  36. LeCheminant JD, Christenson E, Bailey BW, Tucker LA. Restricting night-time eating reduces daily energy intake in healthy young men: a short-term cross-over study. *Br J Nutr [Internet]*. 2013/05/23. 2013; 110 (11): 2108-13. Available from: <https://www.cambridge.org/core/article/restricting-nighttime-eating-reduces-daily-energy-intake-in-healthy-young-men-a-short-term-crossover-study/3627087601F148E8D16163468FCB3F05>
  37. Kahleova H, Belinova L, Malinska H, Oliyarnek O, Trnovska J, Skop V, et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: A randomised crossover study. *Diabetologia*. 2014; 57 (8): 1552-60.
  38. Martens CR, Rossman MJ, Mazzo MR, Jankowski LR, Nagy EE, Denman BA, et al. Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults. *GeroScience*. 2020; 42 (2): 667-86.
  39. Pureza IROM, Melo ISV, Macena ML, Praxedes DRS, Vasconcelos LGL, Silva-Júnior AE, et al. Acute effects of time-restricted feeding in low-income women with obesity placed on hypoenergetic diets: Randomized trial. *Nutrition*. 2020; 77: 110796.
  40. Tinsley GM, Moore ML, Graybeal AJ, Paoli A, Kim Y, Gonzales JU, et al. Time-restricted feeding plus resistance training in active females: A randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2019; 110: 628-40.
  41. Chow LS, Manoogian ENC, Alvear A, Fleischer JG, Thor H, Dietsche K, et al. Time-Restricted Eating Effects on Body Composition and Metabolic Measures in Humans who are Overweight: A Feasibility Study. *Obesity*. 2020; 1-10.
  42. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, Liu YE, et al. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: The TREAT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020; 180 (11): 1491-9.
  43. Ravussin E, Beyl RA, Poggiogalle E, Hsia DS, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Reduces Appetite and Increases Fat Oxidation But Does Not Affect Energy Expenditure in Humans. *Obesity*. 2019; 27 (8): 1244-54.
  44. Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A, Lo H, Fakhouri S, Shoghi A, et al. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell Metab*. 2020; 31: 1-13.
  45. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab*. 2018; 27: 1-10.
  46. Jamshed H, Beyl RA, Manna DLD, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients*. 2019; 11 (6): 1234.
  47. Carlson O, Martin B, Stote KS, Golden E, Maudsley S, Najjar SS, et al. Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women. *Metabolism [Internet]*. 2007; 56 (12): 1729-34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049507002806>
  48. Parr EB, Devlin BL, Radford BE, Hawley JA. A delayed morning and earlier evening time-restricted feeding protocol for improving glycemic control and dietary adherence in men with overweight/obesity: A randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 505.
  49. McAllister MJ, Pigg BL, Renteria LI, Waldman HS. Time-restricted feeding improves markers of cardio-metabolic health in physically active college-age men: a 4-week randomized pre-post pilot study. *Nutr Res*. 2020; 75: 32-43.
  50. Stote KS, Baer DJ, Spears K, Paul DR, Harris GK, Rumpler WV, et al. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85 (4): 981-8.
  51. Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli QF, Battaglia G, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med*. 2016; 14 (1): 290.

52. Rajpal A, Ismail-Beigi F. Intermittent fasting and 'metabolic switch': Effects on metabolic syndrome, prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2020; 22 (9): 1496-510.
53. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous III AG, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity [Internet]*. 2018; 26 (2): 254-68. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.22065>
54. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res [Internet]*. 2014; 55 (11): 2211-28. Available from: <https://doi.org/10.1194/jlr.R048975>
55. Gabel K, Varady KA. Current research: effect of time restricted eating on weight and cardiometabolic health. *J Physiol.* 2020.
56. Adafer R, Messaadi W, Meddahi M, Patey A, Harderbach A, Bayen S, et al. Food Timing, Circadian Rhythm and Chrononutrition: A Systematic Review of Time-Restricted Eating's Effects on Human Health. *Nutrients.* 2020; 12 (12): 3770.
57. Phillips NE, Mareschal J, Schwab N, Manoogian ENC, Borloz S, Ostinelli G, et al. The Effects of Time-Restricted Eating versus Standard Dietary Advice on Weight, Metabolic Health and the Consumption of Processed Food: A Pragmatic Randomised Controlled Trial in Community-Based Adults. *Nutrients.* 2021; 13 (3): 1042.
58. Gabel K, Hoddy KK, Varady KA. Safety of 8-h time restricted feeding in adults with obesity. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019.
59. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, Ezpeleta M, Wiseman E, Pavlou V, et al. Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metab.* 2020.
60. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, Song J, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Heal Aging.* 2018.
61. Kesztyüs D, Cermak P, Gulich M, Kesztyüs T. Adherence to time-restricted feeding and impact on abdominal obesity in primary care patients: Results of a pilot study in a pre-post design. *Nutrients.* 2019.

# Consumo de tabaco en pacientes hospitalizados en Clínica Alemana de Santiago de Chile

XAVIERA MOLINA<sup>1</sup>, MAURICIO FERNÁNDEZ<sup>2</sup>, ÓSCAR URREJOLA<sup>1</sup>,  
KAREN CZICHKE<sup>2</sup> Y MARCELA GÓMEZ<sup>2</sup>

## Frequency of smoking among hospitalized patients

**Background:** Smoking is one of the most relevant public health problems worldwide and one of the main causes of preventable premature death. In-hospital treatment and subsequent follow-up are effective in terms of cessation. **Aim:** To determine the frequency of smoking habits among patients hospitalized at a private clinic in Santiago. **Material and Methods:** Hospitalized patients were invited to answer a structured and adapted questionnaire on smoking habits. **Results:** The survey was answered by 294 patients (56% women). Twenty three percent of respondents were smokers. Among smokers, 50% indicated a consumption from 1 to 5 cigarettes per day, 19% smoked during the first hour after waking, and 43% lived with another smoker in their home. Eighty three percent thought about quitting and made unsuccessful attempts to quit using different strategies. **Conclusions:** The percentage of smokers in this group of patients is lower than that reported in the national health survey. The high proportion of respondent that are attempted to quit and failed, justifies the availability of structured quitting programs at the hospital and follow-up strategies after discharge.

(Rev Med Chile 2023; 151: 101-104)

**Key words:** Epidemiology; Hospitals; Smoking; Tobacco Smoking.

<sup>1</sup>Centro de Epidemiología y Políticas de Salud, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

Fuente de apoyo financiero:

Apoyo a investigadores, Departamento Desarrollo Académico e Investigación / Unidad de Investigación y Ensayos Clínicos. Clínica Alemana de Santiago.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 20 de julio de 2022, aceptado el 4 de abril de 2023.

Correspondencia a:

Mauricio Fernández  
Av Vitacura 5951, Vitacura,  
Región Metropolitana.  
mfernandezr@alemana.cl

El tabaquismo es uno de los problemas de salud pública mundialmente relevantes, siendo una de las principales causas de muerte prematura evitable. El tabaco, junto al sobrepeso, la obesidad y la inactividad física han contribuido a que las enfermedades cardiovasculares sean la primera causa de muerte a nivel global<sup>1</sup>.

En nuestro país, la prevalencia de tabaquismo según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017 es de 33,3%. De este total, 22,3% de los fumadores tiene alta dependencia de la nicotina y el grupo etario con mayor consumo se encuentra entre los 20 y 49 años<sup>2</sup>.

El dejar de fumar antes de los 40 años reduce el riesgo de morir por una enfermedad relacionada al tabaco en 90%<sup>1</sup>. Por lo anterior, es de vital importancia identificar las instancias en las cuales

las personas puedan ser motivados a suspender su uso. La evidencia actual sugiere que el tratamiento intrahospitalario y el seguimiento posterior mejoran la eficacia de la terapia antitabaco<sup>3</sup>. Los pacientes hospitalizados se encuentran en áreas libres de tabaco, donde su motivo de hospitalización puede tener relación directa o indirecta con su uso, por tanto podrían tener mayor receptividad a un programa de cesación una vez que reciben el alta hospitalaria<sup>4</sup>.

Estudios en Inglaterra muestran prevalencias de tabaquismo intrahospitalario de 26%<sup>5</sup> y hasta 40% en algunas ciudades de Norteamérica<sup>6</sup>. La prevalencia de tabaquismo en pacientes hospitalizados en nuestro país aún es desconocida.

El objetivo de este estudio es conocer la frecuencia y hábito tabáquico en los pacientes hos-

pitalizados en Clínica Alemana Santiago (CAS), con el fin de cuantificar la magnitud del problema a nivel hospitalario que favorecerían el diseño futuro de programas de intervención para pacientes hospitalizados.

### Metodología

El estudio se realizó respetando las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki y fue revisado y aprobado por el Comité de Ética Científico de la Facultad de Medicina de la Universidad del Desarrollo.

Se trata de un estudio observacional, transversal, mediante la aplicación de un cuestionario estructurado, anónimo, que pregunta sobre la frecuencia de tabaquismo y factores de riesgo en pacientes hospitalizados en CAS, que atienden principalmente a usuarios ISAPRE, pero también a usuarios FONASA. Este establecimiento, en el año 2020, registró 32.999 egresos hospitalarios.

La población objetivo fueron pacientes mayores de 18 años hospitalizados en servicios de intensivo, intermedio o médico quirúrgico, y padres de niños hospitalizados en servicios de pediatría de CAS. La población a encuestar consistió en hospitalizados en 414 camas, 377 de adultos y 37 pediátricas. Criterios de inclusión: pacientes hospitalizados en las unidades señaladas entre el 15 de agosto y el 15 de septiembre de 2021. Se validó un cuestionario de 15 preguntas, adaptado de la encuesta de tabaquismo en adultos recomendado y creado por la Organización Mundial de la Salud: "Encuesta de tabaquismo para adultos". Las variables a analizar fueron sociodemográficas, consumo de tabaco, cesación de tabaco y antecedentes de salud mental. El levantamiento de información se hizo desde una base de datos proporcionada por el Departamento de Informática Biomédica de CAS. En el análisis descriptivo se calcularon los promedios y desviación estándar para las variables cuantitativas y para las variables cualitativas se usaron frecuencias y porcentajes. El análisis se realizó con el *software* Stata 14.0. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

### Resultados

Se obtuvieron 294 respuestas (56% mujeres y 94% perteneciente a ISAPRE), de una muestra de 4.925 usuarios a los que se les envió la encuesta

(Tabla 1). De este total 243 eran pacientes adultos, 28 madres y 3 padres de algún paciente menor de edad. Se registraron 20 personas que no se identificaron en ninguna de estas categorías. De las 294 personas que respondieron la encuesta, 67 declararon ser fumadoras (22,8%) y 227 (77,2%) no fumadoras. De los 67 fumadores, se identificaron 4 personas como madres de paciente.

En el grupo de fumadores (Tabla 2), sobre el tipo de tabaco consumido, 55 refirieron consumir cigarro convencional, 12 tabaco enrolado, 2 tabaco puro, 3 cigarro electrónico y 1 pipa de agua, 9% de los fumadores consumían más de 1 tipo de tabaco.

Los fumadores reportaron una edad de inicio, en promedio, de 16,7 años (mínima 11 y la máxima 34 años). La mayoría de los consumidores indicaron que consumían tabaco de 1 a 5 veces al día (49,9%), seguido por más de 20 veces al día (22,4%), 11 a 20 veces al día (14,9%) y entre 6 a 10 veces al día (13,4%). El promedio de horas que pasa desde que se despierta hasta que consume por primera vez en el día tabaco fue de 8,6 horas (rango 0-20 horas). El 19,4% fumaba a la primera hora de haberse levantado y 30% a las dos horas de haberse levantado. Los consumidores indicaron ser los únicos fumadores en su hogar en 56,7% (n = 38). De los 67 fumadores actuales, 56 personas habían pensado en dejar el cigarro, todas ellas habían tenido intentos frustrados de abandonar a través de diferentes estrategias. Las estrategias más mencionadas fueron hipnosis (n = 6) y medicamentos (n = 5), cabe destacar que ninguno refirió haberlo intentado a través de programas de cesación. Otras terapias que se mencionaron en menor frecuencia fueron cambiar a tabaco enrolado (n = 1), voluntad propia (n = 4), por estar embarazada (n = 3), cigarro electrónico (n = 1) y lectura de libros con relación a la temática y meditar (n = 2).

**Tabla 1. Usuarios fumadores y no fumadores**

| Tipo de usuario  | Fumador<br>n = 67<br>(22,8%) |      | No fumador<br>n = 227<br>(79,2%) |      |
|------------------|------------------------------|------|----------------------------------|------|
|                  | n                            | %    | n                                | %    |
| Paciente         | 55                           | 82,1 | 188                              | 82,8 |
| Madre            | 4                            | 5,9  | 24                               | 10,6 |
| Padre            | 0                            | 0    | 3                                | 1,3  |
| No se identifica | 8                            | 11,9 | 12                               | 5,3  |

**Tabla 2. Características de usuarios fumadores**

| Característica                             | n  | %     |
|--|----|-------|
| Edad de inicio del consumo                 |    |       |
| 11-13 años                                 | 7  | 10,4% |
| 14-16 años                                 | 33 | 49,3% |
| 17-19 años                                 | 16 | 23,9% |
| 20-22 años                                 | 6  | 9,0%  |
| Más de 23 años                             | 5  | 7,5%  |
| Tipo de tabaco                             |    |       |
| Cigarro convencional                       | 55 | 82,1% |
| Tabaco enrolado                            | 12 | 17,9% |
| Tabaco puro                                | 2  | 3,0%  |
| Cigarro electrónico                        | 3  | 4,5%  |
| Pipa de agua                               | 1  | 1,5%  |
| Consumo de tabaco al día                   |    |       |
| 1 a 5 al día                               | 33 | 49,3% |
| 6 a 10 al día                              | 9  | 13,4% |
| 11 a 20 al día                             | 10 | 14,9% |
| Más de 20 veces al día                     | 15 | 22,4% |
| Horas desde que se despiertan hasta fumar  |    |       |
| 1-3  | 23 | 34,3% |
| 4-6  | 10 | 14,9% |
| 7-9  | 11 | 16,4% |
| 10-12                                      | 12 | 17,9% |
| 13-15                                      | 5  | 7,5%  |
| 16-18                                      | 1  | 1,5%  |
| 19-21                                      | 3  | 4,5%  |
| Otros fumadores viven en su casa           |    |       |
| Sí   | 29 | 43,3% |
| No   | 38 | 56,7% |
| Personas que han pensado en dejar de fumar |    |       |
| Sí   | 56 | 83,6% |
| No   | 11 | 16,4% |

De los consumidores de tabaco, en el contexto de atención de salud, 64,2% (n = 43) refirió que se les había aconsejado dejar de fumar y 1 de ellos fue invitado a participar de un programa de cesación. Del total de los consumidores, solo 1 usuario refirió haber tenido una consulta por angustia en los últimos meses.

## Discusión

En nuestro estudio encontramos que la prevalencia de adicción al tabaco en pacientes hospitalizados fue de 22,8%, menor al 26% reportado en Inglaterra<sup>5</sup>, y a 33% reportado en la ENS 2016-2017<sup>2</sup> que se refiere a población general del país. El porcentaje con alta dependencia al tabaco, definido como fumar dentro de la primera hora posterior a despertarse, es 19,4%, similar a 22,3% reportado por la ENS 2016-2017. Esta alta dependencia se refleja también en 37% de fumadores que fuma más de 10 cigarros al día. Otro punto interesante es que 43,3% convive con otro fumador dentro de su hogar. Todo sugiere que la población de pacientes hospitalizados que fuma presenta altos niveles de exposición o adicción al tabaco.

Como se mencionó previamente, la última ENS muestra una prevalencia de tabaquismo de 33% en Chile, una disminución relevante al comparar con la ENS anterior del 2008-2009<sup>7</sup>, (39,8%). El descenso se da principalmente en los grupos jóvenes, que se están iniciando en la adicción, muy relacionado con las políticas de salud enfocadas en la prevención en edades tempranas, más que en los mayores de 30 años. Este grupo ya tiene consolidada la adicción al tabaco y es el que requiere y se beneficia con estrategias de cesación. El 83% de fumadores que en nuestro estudio manifestó que ha pensado e intentado sin éxito el dejar de fumar, coincide a lo reportado históricamente en estudios internacionales<sup>8</sup>. No obstante, actualmente, en CAS no se ofrece consejería ni programas en cesación tabáquica durante la hospitalización, por lo tanto, sería una oportunidad para ofrecer alguna alternativa de tratamiento, aunque eso signifique la implementación de mayores recursos.

Publicaciones nacionales apoyan la creación de programas de cesación tabáquica en contextos hospitalarios<sup>9,10</sup>, donde el instaurar una política intrahospitalaria de consejería de cesación tabáquica, definida como una intervención de más de 15 minutos, asociado a un seguimiento de más de un mes posterior al alta, ya sea por un profesional de salud o un programa de cesación, logra 37% de cesación. Menores niveles de intensidad de intervención no logran resultados estadísticamente significativos<sup>11,12</sup>. La intervención realizada en forma interdisciplinaria durante la atención hospitalaria: personal administrativo, personal auxiliar de salud, enfermeras, kinesiólogos, nutricionistas



y médicos, ha demostrado ser más efectiva que solamente la entregada por el grupo médico<sup>13</sup>, entre más profesionales entreguen consejería, más efectiva la intervención<sup>11</sup>. Por último, se recomienda que la cesación tabáquica sea complementada con el uso de terapia farmacológica, principalmente el uso de terapia de reemplazo con nicotina y uso de vareniclina<sup>14,15</sup>.

La baja tasa de respuesta es una de las limitaciones del estudio, a pesar de implementar una estrategia persistente de comunicación por notificaciones, esta fue de 6%, lo que es esperable en este tipo de encuestas y no afecta el carácter descriptivo de esta investigación. Se recomienda realizar estudios con una mayor y representativa población del país. Otra limitación es que se trata de un grupo principalmente de nivel socioeconómico alto dado su afiliación al sistema ISAPRE, lo que la hace no extrapolable a la población nacional hospitalizada.

En conclusión, el presente estudio deja en evidencia la necesidad de contar con programas de cesación de tabaco, desarrollar estrategias para detectar aquellos pacientes fumadores, ofrecerles consejería mientras están hospitalizados y terapia farmacológica en caso de requerirlo con seguimiento al alta.

## Referencias

- Zoorob RJ, Levine RS, Hennekens CH. Smoking Cessation and Hospitalized Patients: A Missed Opportunity to Avoid Premature Deaths. *Ochsner J* 2021; 21 (1): 10 LP-13. <http://doi.org/10.31486/toj.20.0095>.
- MINSAL. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 Primeros resultados. Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria, Subsecretaría de Salud Pública 2017; 1-61. Retrieved from [http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17\\_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf](http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf)
- Bickerstaffe G. Smoking cessation for hospital inpatients. *BMJ Qual Improv Rep*. 2014; 3 (1): u204964.w2110. doi: 10.1136/bmjquality.u204964.w2110. PMID: 26732425; PMCID: PMC4645840.
- Rigotti NA, Regan S, Levy DE, Japuntich S, Chang Y, Park ER, et al. Sustained care intervention and postdischarge smoking cessation among hospitalized adults: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312 (7): 719-28. doi: 10.1001/jama.2014.9237. PMID: 25138333; PMCID: PMC4507269.
- Hospital based smoking cessation practice | NICE. (s/f). Recuperado el 23 de noviembre de 2022, de <https://www.nice.org.uk/sharedlearning/hospital-based-smoking-cessation-practice>
- Benowitz NL, Schultz KE, Haller CA, Wu AH, Dains KM, Jacob P 3rd. Prevalence of smoking assessed biochemically in an urban public hospital: a rationale for routine cotinine screening. *Am J Epidemiol*. 2009; 170 (7): 885-91. doi:10.1093/aje/kwp215
- MINSAL. (2010). Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria, Subsecretaría de Salud Pública. Retrieved from <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults-United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007; 56 (44): 1157-61. PMID: 17989644.
- Fernández RM. Tabaquismo e Infarto agudo al Miocardio. *Rev Chil Enf Respir* 2017; 33 (3): 230-1. Retrieved from <https://revchilenfermrespir.cl/index.php/RChER/article/view/783#.XL4xX-RJDs0.mendeley>
- Stuardo TL, Bambs SC. Enfrentamiento del tabaquismo en el paciente hospitalizado. *Rev Chil Enf Respir* 2017; 33 (3): 242-5. <https://dx.doi.org/10.4067/s0717-73482017000300242>
- Rigotti NA, Clair C, Munafò MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 5 (5): CD001837. doi: 10.1002/14651858.CD001837.pub3. PMID: 22592676; PMCID: PMC4498489.
- Bowman J, Stockings EA. Smoking cessation for hospitalised patients: intensive behavioural counselling started in hospital and continued after discharge increases quit rates; with additional benefit from adding nicotine replacement therapy. *Evid Based Nurs*. 2013; 16 (1): 21-2. doi: 10.1136/eb-2012-100890. Epub 2012 Sep 8. PMID: 22961882.
- Jiménez Ruiz CA, de Granda Orive JI, Solano Reina S, Riesco Miranda JA, de Higes Martínez E, Pascual Lledó JF, et al. Guidelines for the Treatment of Smoking in Hospitalized Patients. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53 (7): 387-94. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2016.11.004. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28017455.
- Thomson CC, Rigotti NA. Hospital- and clinic-based smoking cessation interventions for smokers with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003; 45 (6): 459-79. doi: 10.1053/pcad.2003.YPCAD15. PMID: 12800128.
- Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, Old W, Grondin FR, Bata I, et al; EVITA Investigators. Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2016; 133 (1): 21-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019634. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26553744.



# El largo y sinuoso camino de la farmacia clínica en Chile

ROBERTO AMADOR<sup>1,a</sup>, INÉS RUIZ<sup>2,a</sup>,  
GUILLERMO GONZÁLEZ-MARTÍN<sup>a</sup>

## The long and winding road of the clinical pharmacy in Chile

*Clinical pharmacy is a health discipline in which pharmacists provide patient care that optimizes rational medication use and promotes health, wellness and disease prevention. The beginnings of clinical pharmacy in Chile were inspired by the origin in the School of Pharmacy of the University of California, San Francisco (UCSF), in the mid-1960s. However, the historical development in our country, both in teaching and in the professional field, was accompanied by difficulties and success, which became a long and winding road. This article shares the events that gave rise to its beginnings in Chile, first through teaching, then in pharmacovigilance and clinical pharmacokinetics, to later describe its professional expansion and recognition as a specialty of pharmacy. This article briefly recounts the history of the Chilean clinical pharmacy to this day. Some names of people or institutions were not mentioned. Therefore the authors apologize in advance to pharmacists and organizations whose contribution cannot be recognized in this way. However, we know that this specialty has not been forged only by the names that appear, but by all those who love and respect the work of the clinical pharmacy.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 105-112)

**Key words:** Pharmacokinetics; Pharmacovigilance; Pharmacy Service, Hospital.

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Sub-departamento de Farmacovigilancia, ANAMED, ISP.

<sup>a</sup>Químico-Farmacéutico.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 8 de noviembre de 2021, aceptado el 24 de enero de 2023.

Correspondencia a:  
Roberto Amador Carrasco  
Servicio de Farmacia y Unidad de Paciente Crítico, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.  
ramador@uc.cl  
ramador@hsalvador.cl

### Los inicios

Hasta fines de los años 60', el ejercicio profesional del Químico-Farmacéutico (QF) en Chile se caracterizó por una labor centrada en el producto farmacéutico, tanto en su fabricación como dispensación, con alta carga administrativa en todo el desarrollo profesional. Lamentablemente, su labor no era percibida por la población en las farmacias comunitarias ni por el personal de la salud en los centros asistenciales. Al mismo tiempo, en el mundo académico, las universidades que impartían la carrera de Química y Farmacia, tenían un currículo dirigido hacia la formación de un profesional científico, totalmente disociado a la realidad de la práctica profesional.

Realidades similares se relataban en Estados Unidos<sup>1</sup> y el camino que enfrentaban muchos QF en Chile se mostraba bastante complejo.

Si bien, esto trajo frustración en muchos egresados de ese tiempo, también incentivó a un grupo de docentes nacionales a expandir el rol del farmacéutico hacia una labor más orientada al paciente y así replicar el movimiento clínico iniciado en la Universidad de California, San Francisco. En este centro, un grupo de profesores también descontentos con la labor administrativa en hospitales y farmacias comunitarias, desarrollaron estrategias para que el farmacéutico tuviera una labor más comprometida con el paciente. Así, se crea una farmacia satélite en el 9º piso de este hospital universitario para implementar activamente servicios

farmacéuticos en las salas de enfermos y de esta forma entregar máxima seguridad en el uso de los medicamentos, responsabilizar al QF en todas las fases de distribución de los medicamentos, proporcionar información sobre medicamentos al personal profesional de las salas y desarrollar investigación para evaluar la función clínica de la farmacia institucional en el equipo de salud<sup>2</sup>. Este proyecto tuvo tal éxito, que sirvió de modelo para la mayoría de las universidades de los Estados Unidos y motivó a un grupo de docentes farmacéuticos chilenos para replicar la misma idea.

La propuesta inicia su desarrollo en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, donde académicos decidieron introducir en el currículo la asignatura de farmacia clínica. Esta se llevaría a cabo en el último semestre de la carrera con un internado clínico en el Hospital José Joaquín Aguirre. Además, se realizaron gestiones para contar con la asesoría de dos destacados docentes de farmacia clínica de la Universidad de California: Donald Sorby y Eric Herfindal, junto con iniciar la búsqueda de docentes idóneos para esta asignatura. La primera idea fue enviar a profesionales del área hospitalaria, a alguna universidad norteamericana para obtener la formación y experiencia necesaria y así implementar labores de docencia de farmacia clínica en Chile. Sin embargo, la situación política de la época, no permitió concretar las becas gestionadas. Debido a esto, se decidió contratar directamente a cuatro farmacéuticos con jornada completa universitaria e iniciar un período de capacitación clínica de dos años en el Hospital José Joaquín Aguirre, para posteriormente realizar el internado clínico con estudiantes de pregrado de Química y Farmacia de la Universidad de Chile.

El primer equipo docente quedó constituido en el año 1972 por los QF Raquel González Diez, Juan Sahady, Hernán Gómez y Guillermo González Martín, quienes realizaron la capacitación en dos fases. La primera consistió en una pasantía por la farmacia del hospital, para que el docente se interiorizara de los servicios que la unidad entregaba a los pacientes ambulatorios y hospitalizados. Como la dispensación de medicamentos a los pacientes se efectuaban a granel y por servicios, lo que favorecía al error de administración en las salas, los docentes implementaron un sistema de distribución por dosis unitaria, que ya en Estados Unidos había demostrado ser más seguro<sup>1</sup>.

La segunda fase fue realizar un internado clínico en salas de medicina interna. A cada docente se le asignó un tutor médico con el objetivo de capacitarlo en el lenguaje clínico, fisiopatológico y farmacoterapéutico. El docente se integraba también al grupo de internos de medicina, participando diariamente de las visitas médicas a los pacientes y a otras actividades académicas. La sola presencia del docente de farmacia en las salas de hospitalización, estimuló a médicos internos, residentes y enfermeras a formular preguntas sobre el uso de los medicamentos y a entregar una mayor importancia a su uso seguro. Esta nueva participación, dio paso a la creación de un centro de información de medicamentos, liderado por el profesor Mario Castillo, y a la conformación del grupo de farmacovigilancia a cargo del farmacólogo clínico Dr. Claudio Naranjo. Para ese entonces, ya se habían incorporado al grupo de farmacia clínica, las QF Usoa Busto, Catalina Domecq e Inés Ruiz, generando así un equipo que tendría a su cargo el internado hospitalario de los estudiantes de Química y Farmacia (Figura 1).

En 1974, una vez constituido el grupo de docentes, se estableció como primera misión que el equipo clínico validara la inclusión del farmacéutico al grupo de atención del paciente. Sin embargo, esta tarea no estuvo exenta de dificultades. La visión que tenían algunos médicos del QF, era la de un administrativo que estaba en la farmacia despachando medicamentos. No obstante, su aporte a través de interconsultas por posibles reacciones adversas a medicamentos, fue fundamental para que los farmacéuticos logran credibilidad y aceptación frente a los otros profesionales de la salud.

El otro inconveniente estuvo relacionado con los primeros estudiantes del internado en farmacia clínica. Ellos realizarían una pasantía por las diferentes salas del servicio de medicina interna, evaluando la farmacoterapia de cada paciente, detectando posibles reacciones adversas a los medicamentos (RAM) y educando a los pacientes sobre el uso de los medicamentos al momento del alta. Para esto, se debía obtener la autorización de los jefes de servicios de nefrología, gastroenterología y cardiología para el uso de la ficha clínica por parte de los tutores e internos de farmacia. Si bien, con los años se logró aceptar a los estudiantes de farmacia, también hubo problemas al interior de ellos. Muchos se quejaban que no les



**Figura 1.** Visita clínica de docentes de farmacia clínica, año 1976. De izquierda a derecha: Usoa Busto, Mario Castillo (de espalda), Guillermo González-Martín, Claudio Naranjo e Inés Ruiz.

gustaban las labores clínicas y rehuían interactuar con el paciente. Para otros, la idea de trabajar con enfermos les aterraba y era difícil para el docente tutor educar a este grupo de estudiantes. No obstante, al transcurrir el tiempo y ganar experiencia docente, esta actividad se fue internalizando en la formación de los futuros QF.

Este impulso y desarrollo en la docencia de farmacia clínica también fue asumido por las universidades de Concepción (UdeC) y de Valparaíso (UV). El apoyo recíproco con la Universidad de Chile también fue importante para el desarrollo de los docentes Humberto Martínez y Eliana Aste en la UdeC, y Waldo Vergara en la UV.

Si bien, se ha descrito que el camino inicial fue complejo, hubo dos áreas claves que otorgaron el reconocimiento de la labor del QF en la práctica clínica: la farmacovigilancia y la farmacocinética. Inicialmente, el seguimiento prospectivo de pacientes hospitalizados, permitió entregar una buena visión de la incidencia de RAM en patologías gastroenterológicas<sup>3,4</sup>. La investigación en farmacovigilancia fue adquiriendo importancia a nivel nacional y en 1978 la Revista Médica de Chile le dedicó su número 3 del volumen 106 a varios artículos escritos por el grupo de farmacovigilancia<sup>5-9</sup>. Con los años, se logró seguir a más de 3.600 pacientes, que dieron origen a varias publicaciones nacionales e internacionales<sup>10-14</sup>. Sin embargo, el hito más importante del grupo liderado por el Dr.

Naranjo, se refirió a la búsqueda de un instrumento que permitiera medir la causalidad de las RAM, ya que la experiencia demostró lo difícil que era clasificarlas. Este trabajo dio origen a una publicación en 1981 que validaba un algoritmo para evaluar su causalidad<sup>15</sup>. El “Algoritmo de Naranjo” se difundió rápidamente en todo el mundo y en farmacovigilancia es utilizado hasta nuestros días.

Junto con el inicio de la docencia en farmacia clínica y farmacovigilancia, en esos años tuvo un gran auge la farmacocinética. La formación inicial de esta disciplina en nuestro país, se desarrolló en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile. Fundamental fue el impulso del Dr. Leslie Benet de la Universidad de California, quien dictó un curso intensivo a los docentes de la facultad durante 2 semestres. Posteriormente, el desarrollo de la docencia e investigación en esta área fue liderada por los profesores Aquiles Arancibia y Guillermo González-Martín, quienes generaron publicaciones que fueron fundamentales para recibir el reconocimiento de los académicos y todo el staff médico del hospital<sup>16-22</sup>.

Con varios años de ejercicio de la farmacia clínica y el desarrollo de investigación, el grupo docente fue ganando también reconocimiento internacional, convirtiéndose en la primera experiencia latinoamericana. En el año 1977, en el 10º Congreso Panamericano de Farmacia y Bioquímica se presentó el tema “Farmacia clínica

*en Chile: primera experiencia docente en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile*". La asamblea estableció que el mismo grupo académico debería liderar la formación en Latinoamérica. El desafío fue aceptado ese mismo año y con apoyo de la Organización Panamericana de la Salud, se dictó el primer curso latinoamericano de farmacia clínica de la Universidad de Chile. Este curso se realizó año por año hasta el año 2013, y en total, lo cursaron cerca de 400 profesionales extranjeros y chilenos. Adicionalmente, los docentes participaron como invitados en varios cursos de diferentes países latinoamericanos como Argentina, Brasil, Uruguay, Perú y Bolivia. Durante la década siguiente, la docencia en farmacia clínica continuó extensamente su desarrollo de la mano de sus iniciadores. Un acontecimiento importante, donde participó activamente el profesor Guillermo González Martín junto a otros docentes, fue la creación de la carrera de Química y Farmacia en la Pontificia Universidad Católica de Chile a fines de los años 80'. Aquí se generó un gran número de publicaciones internacionales en farmacovigilancia y farmacocinética<sup>23-40</sup>, y se configuró como un importante centro formador de futuros farmacéuticos clínicos. Al parecer, lo mejor estaba por venir.

### **La expansión profesional**

Hasta 1989, la farmacia clínica en Chile quedó enmarcada en el ámbito docente universitario, y su gran expansión profesional en países desarrollados, no tuvo réplica en el nuestro. No obstante, en la década posterior, el interés personal de algunos farmacéuticos permitió desarrollar interesantes experiencias profesionales en labores clínicas. Así, a inicios de los años 90' en el Hospital de Arauco, el QF Luis Ortiz fue incorporado al equipo clínico de cuidados paliativos. En esa oportunidad, el farmacéutico comenzó realizando vigilancia de reacciones adversas a medicamentos para luego continuar con educación a pacientes y familiares. También en esta década, pequeñas estrategias personales, pero no menos importantes, surgieron en farmacocinética (QF Ruth Rosales en Hospital de Limache) y en anestesia (Luz Monsalve en Hospital Regional de Concepción). Al mismo tiempo, fueron muy destacables las labores clínicas impulsadas en el Hospital Capredena en Santiago y de consultorías farmacéuticas ambulatorias en

Punta Arenas, a cargo de los QF Jaime Ramírez y Ricardo Borguenson, respectivamente.

Ya en 1998, en el Hospital Gustavo Fricke, se incorporó al equipo de infectología la QF Ángela Cabello, con la finalidad de exponer el consumo de antimicrobianos y desarrollar una línea de investigación que sería fundamental para impulsar la Norma General Técnica sobre racionalización del uso de antimicrobianos en atención clínica. El impacto de esta normativa fue descrito por Bavecstrello et al.<sup>41</sup> y el reconocimiento de las labores clínicas del QF comenzaba a tomar preponderancia en las enfermedades infecciosas.

En el año 2000, se crea el primer programa de formación de especialistas en farmacia clínica en la Universidad de Chile, existente hasta la fecha. En esta década, también se sumaron nuevas experiencias clínicas, algunas como parte de un programa de generales de zona para QF. Así, en el Hospital de Nueva Imperial, el QF Leonardo Arriagada implementó labores de farmacovigilancia activa y evaluación continua de la farmacoterapia en las salas medicina interna y el policlínico de salud cardiovascular, posicionando al QF en la vigilancia de clozapina, además de obtener resultados clínicos positivos en pacientes diabéticos. En otras áreas como oncología, nutrición, pediatría, geriatría, VIH/SIDA y medicina interna, también se lograron importantes reconocimientos a estas labores, pero siempre iniciadas desde el interés propio y la autoformación de QF entusiastas y visionarios.

Una experiencia destacable fue la desarrollada el 2001 por los QF José Vega, Cristian González, Jorge Amador y Roberto Amador, que consistió en la presentación de un proyecto formal para desarrollar farmacia clínica, en varios hospitales de la ciudad de Santiago. Si bien, en ese momento no se concretó en ninguno de ellos, incentivó a jefes de farmacia a implementar posteriormente estas propuestas. Así, se impulsaron varios cargos jornada completa en distintos centros asistenciales como el Hospital del Salvador (HDS), de la Universidad Católica, Luis Calvo Mackenna, Gustavo Fricke y el Instituto de Geriatría, y en clínicas privadas como Las Condes y Santa María, por nombrar algunos. Las primeras experiencias lamentablemente no fueron publicadas, sin embargo, la buena recepción de los equipos clínicos anunciaba el gran desarrollo que vendría en los años posteriores. Al mismo tiempo, el HDS decidió iniciar un proyecto formativo y en octubre



de 2006 se realiza la primera versión del Curso de farmacia clínica HDS, el cual existe hasta nuestros días, contribuyendo a la educación nacional e internacional de esta disciplina. A este proyecto, se sumaron varios cursos, congresos y jornadas que se convirtieron en las principales instancias de formación para los futuros QF clínicos.

Pero sin lugar a dudas, el gran impulso de la farmacia clínica en Chile se desarrolló en el área de los cuidados intensivos. El 2004, algunas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de hospitales y clínicas privadas, invitaron a QF a formar parte de sus equipos clínicos. Los inicios fueron complejos, especialmente por la formación teórica de los profesionales farmacéuticos y el desconocimiento de esta área en la formación de pregrado. No obstante, el interés de ellos, el apoyo de médicos intensivistas y la experiencia clínica que iban obteniendo, fue fundamental para la formación de un grupo de QF que comenzó a participar activamente de los congresos de la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI). Luego de casi 2 años de actividades y reuniones, el 9 de diciembre de 2008 en la reunión de directorio de la SOCHIMI, se realiza la presentación formal de farmacéuticos para pertenecer a la sociedad, y en la asamblea ampliada del 10 de marzo de 2009 se autoriza la formación de la División de Farmacéuticos Clínicos. Su participación formal ocurre en noviembre de ese año, en el XXVII Congreso SOCHIMI, donde por primera vez farmacéuticos forman parte del programa oficial de un congreso de medicina intensiva. Todo esto sirvió como catalizador para que muchos QF participaran activamente en la División y en las UCI del país. El gran sueño de los primeros formadores se comenzaba a hacer realidad, y ahora faltaba seguir el camino de la formación específica en las distintas áreas de la farmacia clínica.

### **La consolidación: actualidad y futuro**

La última década ha sido favorable para los QF clínicos en lo profesional, científico y ministerial. La participación en guías de práctica clínica para tratamientos farmacológicos, el Programa Nacional de Cáncer, el proyecto de atención primaria Polaris y actualmente en los Programas de optimización del uso de antimicrobianos, son algunos de los destacados aportes a nivel nacional. Esto se

ha complementado con su contribución activa en sociedades médicas como la de Infectología (SOCHINF), de Geriátrica y Gerontología (SGGCh), y la SOCHIMI, que es la que hospeda el mayor número de farmacéuticos clínicos. Asimismo, muchos QF participan activamente en congresos y proyectos de investigación nacionales, propiciando la enseñanza en farmacoterapia y demostrando su impacto en la reducción de errores de medicación<sup>42</sup>, farmacovigilancia activa<sup>43</sup>, atención primaria<sup>44,45</sup> e incluso beneficios económicos de su labor clínica en UCI<sup>46</sup>.

No obstante, el gran hito en farmacia clínica fue ser reconocida oficialmente como especialidad en nuestro país. Para lograrlo, el 2015 un grupo de QF clínicos inician reuniones para formalizar una propuesta ministerial. Al año siguiente, se constituye una comisión para redactar la Norma Técnica Operativa que definiera los aspectos técnicos y conocimientos mínimos para la certificación de la especialidad. Luego de un extenso trabajo, el 15 de marzo de 2019, se dicta el decreto del Ministerio de Salud que aprueba esta norma, y el 13 de diciembre del mismo año, se actualiza el Decreto Supremo N°8, acreditando la farmacia clínica como una especialidad, cumpliéndose por fin un objetivo tan anhelado por académicos y profesionales que han trabajado en esta disciplina.

Del mismo modo, la presencia del QF en unidades clínicas ha sido garantizada en documentos ministeriales. La Norma de Organización y Funcionamiento de Unidades de Pacientes Críticos Pediátricos, recomienda que sus unidades de alta complejidad deben contar con un QF clínico por 22 horas semanales<sup>47</sup>. Las Orientaciones Técnicas de atención integral para personas mayores frágiles en unidades geriátricas de agudos (UGA), indican 22 horas de labores de QF clínico por cada 12 camas<sup>48</sup>. Y en el 2020, se aprueba la Guía de Funcionamiento y Organización Unidad de Pacientes Críticos Adultos, que establece el indicador de 1 QF 44 horas para 12 camas<sup>49</sup>.

Todo este trabajo, ha sido acompañado con una creciente educación farmacéutica de postgrado en programas de especialidad y diplomados en farmacia clínica, convirtiendo a los QF clínicos nacionales en referentes, incluso en Latinoamérica. Así, como en los inicios el grupo académico lideró esta formación, hoy muchos QF chilenos son invitados a dictar cursos en varios países, haciendo eco de la responsabilidad que tuvieron

los primeros formadores. Sin lugar a dudas, un hermoso reconocimiento a la historia y al esfuerzo de quienes lo iniciaron.

Si bien hay grandes logros, es evidente que queda mucho por recorrer. La complejidad y avances en medicina, exigirá a los QF clínicos buscar formación en áreas específicas, lo que dará paso a la subespecialización en años venideros. Al mismo tiempo, la importancia que ha ido tomando la individualización posológica, dará una importancia sublime a la farmacocinética, farmacogenómica y farmacometría. Definitivamente, el camino de casi 50 años ha sido enriquecedor y bello, ya que cada paso ha ido forjando la misión del QF clínico en Chile: “promover una farmacoterapia eficaz, segura y costo-efectiva para el paciente”.

**Agradecimientos:** A los farmacéuticos que entregaron información valiosa para el desarrollo de este manuscrito: Renato Carrasco, Luis Ortiz, Ángela Cabello, Leonardo Arriagada, Cristian Plaza, Yanneth Moya, Claudio Paulos, Mariela López, Ruth Rosales y Luz Monsalve. A los farmacéuticos clínicos docentes de las universidades chilenas que impartieron o impartieron esta disciplina, y que han contribuido a la formación de cientos de profesionales a lo largo de Chile, y que por razones de espacio no los podemos nombrar. A los médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud que han promovido las actividades clínicas del farmacéutico durante 5 décadas. A las universidades, hospitales y otros establecimientos de salud que han entregado espacio para la formación y docencia de las nuevas generaciones. Finalmente, a todos los Químico-Farmacéuticos chilenos que trabajan y han trabajado por esta hermosa profesión, en la prevención y recuperación de la salud de nuestros pacientes.

## Referencias

- Durant WJ, Zilz DA. Some deficiencies of the pharmacist in the clinical environment. *Am J Hosp Pharm.* 1968; 25 (4): 172-5.
- Day RL, Goyan JE, Herfindal ET, Sorby DL. The Origins of the Clinical Pharmacy program at the University of California, San Francisco. *Ann Pharmacother.* 1991; 25: 308-14.
- Naranjo CA, Sanhueza P, Factores predisponentes a las reacciones adversas a medicamentos en pacientes gastroenterológicos. *Rev Med Chile* 1973; 100: 528-33.
- Ruiz I, González-Martín G, Naranjo CA, Busto U. Farmacovigilancia de pacientes gastroenterológicos por monitores médicos y farmacéuticos. *Rev Med Chile* 1976; 104: 701-8.
- Busto U, Ruiz I, Naranjo CA, González-Martín G, Domecq C, Castillo M. Rol del farmacéutico clínico en el Programa de farmacovigilancia de la Universidad de Chile. *Rev Med Chile* 1978; 106: 188-91.
- Naranjo CA, Ruiz I, Busto U, Mayorga L, González-Martín G. Un estudio prospectivo de farmacovigilancia en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev Med Chile* 1978; 106: 176.
- González-Martín G, Naranjo CA, Busto U, Ruiz I. Un estudio comparativo de farmacovigilancia intrahospitalaria. *Rev Med Chile* 1978; 106: 182.
- Naranjo CA, González-Martín G, Busto U, Ruiz I. Ingreso al Hospital causado por Reacciones Adversas a los medicamentos. *Rev Med Chile* 1978; 106:192.
- Naranjo CA, Valdenegro C, González-Martín G. Influencia de la enfermedad hepática en la incidencia de las Reacciones Adversas a los medicamentos. *Rev Med Chile* 1978; 106: 200.
- Ruiz I, Naranjo CA, Campillo G. Influence de l'insuffisance rénale sur la fréquence des effets indésirables des médicaments, *Thérapie.* 1977; 32: 271-81.
- Naranjo CA, Busto U, Mardones R. Adverse drug reactions in liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1978; 13: 429-34.
- Naranjo CA, Pontigo E, Valdenegro C, González-Martín G. Furosemide-induced adverse drug reactions in liver disease. *Clin Pharmacol Ther.* 1979; 25: 154.
- Domecq C, Naranjo CA, Ruiz I, Busto U. Sex-related variations in the frequency and characteristics of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1980; 18:362-6.
- Ruiz I, Ortiz M. Adverse drug reactions (ADRs) in patients with heart diseases. Comparison between patients without and with heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1984; 22: 595-601.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30 (2): 239-45.
- Arancibia A, González-Martín G. Factores biofarmacéuticos que influyen la acción anticolinérgica de difemanilo. *Ciencia e Industria Farmacéutica (España).*1978; 10: 198.
- Arancibia A, Guttman J, González-Martín G. Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal



- subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980; 17 (2): 199-202.
18. González-Martin G, Arancibia A, Marinovic G, Moya JC, Antezana C. Etude pharmacocinetique du furose-mide chez l'homme sain. *Therapie (France).* 1980; 35: 525-32.
  19. Guttman J, González-Martin G, González C, Arancibia A. Parámetros farmacocinéticos de Amoxicilina en voluntarios sanos. *Rev Med Chile* 1981; 109: 1-8.
  20. Arancibia A, Drogue MT, Fuentes G, González-Martin G. Pharmacokinetics of amoxicillin in subjects with normal and impaired renal function. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1980; 20: 447-53.
  21. González-Martin G, Arancibia A, Rivas MI, Caro P, Antezana C. Pharmacokinetics of furosemide in patients with hepatic cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982; 22: 315-20.
  22. González-Martin G, Bravo I, Ibarra N. Clinical Pharmacokinetics of furosemide in children with nephrotic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1983; 21: 598-601.
  23. González-Martin G, Thambo S, Paulos C, Vásquez I, Paredes J. The pharmacokinetics of nifurtimox in chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992; 42: 671-4.
  24. González-Martin G, Ponce G, Inostroza V, González M, Guevara A, Paulos C. The disposition of nifurtimox in the rat isolated perfused liver: effect of dose size. *J Pharm Pharmacol.* 1993; 45: 72-4.
  25. Guevara A, Labarca J, G González-Martin. Heparin-induced transaminase elevations: a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1993; 31(3): 137-41.
  26. González-Martin G, Paulos C, Guevara A, Ponce G. Disposition of Nifurtimox and metabolites activity against Trypanosome cruzi using a isolated perfused rat-liver. *J Pharm Pharmacol.* 1994; 46: 356-9.
  27. González-Martin G, Dominichini H, Diaz M, Guevara A. Adverse Drug Reactions in patients with previous history of alcohol consumption without signs of chronic hepatic damage. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995; 33 (1): 20-6.
  28. González-Martin G, Acuña V, Pérez C, Labarca J. Pharmacokinetics of Vancomycin in patients with severely impaired renal function. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996; 34 (2): 71:753.
  29. González-Martin G, Cattán C, Zuñiga S. Pharmacokinetics of lysine clonixinate in children in postoperative care. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996; 35 (4): 160-3.
  30. González-Martin G, Maggio L, González-Sotomayor J, Zuñiga S. Pharmacokinetics of ketorolac in children after abdominal surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997; 35 (4) 160-3.
  31. González-Martin G, Dominguez AR, Guevara A. Pharmacokinetics and hepatotoxicity of diclofenac using an isolated perfused rat liver. *Biomed Pharmacother.* 1997; 51 (4): 170-5
  32. González-Martin G, Yañez L, Valenzuela E. Reacciones Adversas a Medicamentos en Pacientes Geriátricos Hospitalizados. Estudio prospectivo. *Rev Med Chile* 1997; 125: 1129-36.
  33. González-Martin G, Dominichinni H. Adverse Drug Reactions in Patients with Chronic Hepatic damage Associated with Chronic Alcoholism. *J Applied Therapeutics.* 1997; 1 (3): 237-42.
  34. González-Martin G, Merino I, Rodriguez-Cabezas N, Torres M, Nuñez R, Osuna A. Characterization and Trypanocidal Activity of Nifurtimox-contained and empty nanoparticles of polyethylcyanoacrylate. *J Pharm Pharmacol.* 1998; 50: 29-35.
  35. González-Martin G, Caroca CM, Paris E. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Pediatric patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998; 36 (10): 530-3.
  36. González-Martin G, Lyndon C, Sunkel C. Hepatic Kinetics of LAU-0401 (N-alpha-(1,2-benzisothiazol-3(2H)-ona-1,1-dioxide-2-yl)-acetyl-p-aminophenol) compared to acetaminophen in isolated rat liver. *Eur J Pharm Biopharmaceutics.* 1998; 46 (3): 293-7.
  37. González-Martin G, Yañez CG, Gonzalez-Contreras L, Labarca J. Adverse Drug Reactions in Patients with HIV infections. A prospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999; 37 (1): 34-40.
  38. González-Martin G, Figueroa C, Merino I, Osuna A. Allopurinol encapsulated in polycyanoacrylate nanoparticles as potential lysosomatropic carrier. Preparation and trypanocidal activity. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000; 49:137-42.
  39. Sánchez G, Cuellar D, Zulantay I, Gajardo M, González-Martin G. Citotoxicity and trypanocidal activity of nifurtimox encapsulated in ethylcyanoacrylate nanoparticles. *Biological Research.* 2002; 35 (1): 39-45.
  40. González Martin G, Joo I, Sánchez I. Evaluation of the impact of a pharmaceutical care program in children with asthma. *Patient Education and Counseling.* 2003; 49: 13-8.
  41. Bavestrello L, Cabello A, Casanova D. Impact of regulatory measures in the trends of community consumption of antibiotics in Chile. *Rev Med Chile* 2002; 130: 1265-72.
  42. Romero CM, Salazar N, Rojas L, Escobar L, Griñén H, Berasáin MA, et al. Effects of the implementation of a preventive interventions program on the reduction of medication errors in critically ill adult patients. *J Crit Care.* 2013; 28 (4): 451-60.

43. Sánchez I, Amador C, Plaza JC, Correa G, Amador R. Assessment of an active pharmacovigilance system carried out by a pharmacist. *Rev Med Chile* 2014; 142 (8): 998-1005.
44. Ahumada-Canale A, Vargas C, Martinez-Mardones F, Plaza-Plaza JC, Benrimoj S, Garcia-Cardenas V. Cost-utility analysis of medication review with follow-up for cardiovascular outcomes: A microsimulation model. *Health Policy*. 2021; S0168-8510 (21)00237-2.
45. Ahumada-Canale A, Vargas C, Balmaceda C, Martinez-Mardones F, Plaza-Plaza JC, Benrimoj S, et al. Medication review with follow-up for cardiovascular outcomes: a trial based cost-utility analysis. *J Comp Eff Res*. 2021; 10 (3): 229-42.
46. Muñoz-Pichuante D, Villa-Zapata L. Benefit of Incorporating Clinical Pharmacists in an Adult Intensive Care Unit: A Cost-saving Study. *J Clin Pharm Ther*. 2020; 00: 1-7.
47. Ministerio de Salud de Chile. Norma de Organización y Funcionamiento de Unidades de Pacientes Críticos Pediátricos 2017. [Internet]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/04/NORMA-ORGANIZACIÓN-Y-FUNCIONAMIENTO-DE-UNIDADES-DE-PACIENTE-CRÍTICO-PEDIÁTRICO-003.pdf>.
48. Ministerio de Salud de Chile. Orientaciones Técnicas de Atención Integral para personas mayores frágiles en unidades geriátricas de agudos UGA); 2018. [Internet]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/01/Orientación-Técnica-de-Atención-Integral-para-Personas-Mayores-Frágiles-en-Unidades-Geriátricas-de-AgudosUGA.pdf>.
49. Ministerio de Salud de Chile. Guía de Funcionamiento y Organización Unidad de Pacientes Críticos Adultos; 2020. [Internet]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/514415566/Norma-UPC-2020>.

# Implementación de docencia de postgrado y pregrado presencial y remota con pacientes simulados en psiquiatría

LILIAN SALVO G.<sup>1,2</sup>, RODRIGO ARRAU G.<sup>1,2</sup>

## Implementation of postgraduate and undergraduate teaching with simulated patients in Psychiatry

**Background:** Clinical simulation is a strategy with broad support especially when face-to-face medical attention is difficult. In Psychiatry, the use and availability of simulation is lower than in other medical specialties, even for remote teaching. **Aim:** To report a pedagogical experience whose objective was to develop and implement the simulated patient technique as a teaching strategy for psychopathology and face-to-face Psychiatry for Psychiatry residents and remote for undergraduate medical students. **Material and Methods:** Six residents and 115 medical students participated in the activity. A descriptive qualitative-quantitative study was designed. Surveys were used to measure the quality and satisfaction of clinical simulation and simulation in psychopathology and psychiatry. In addition, an opinion was requested about the activity. All residents and 104 students participated in the assessment. **Results:** The simulations were satisfactorily evaluated. The participants perceived that the pedagogical activity favored the development of generic competencies and specific skills for general Psychiatry. **Conclusions:** Simulation in Psychiatry does not replace face-to-face practical teaching, but it is a transitional and complementary method for clinical activities.

(Rev Med Chile 2023; 151: 113-119)

**Key words:** Patient Simulation; Psychiatry; Teaching.

El contacto directo con pacientes, manteniendo el respeto y ética profesional, protegiendo la confidencialidad y el ejercicio de sus derechos es fundamental en la atención y en la formación médica general y de especialidad<sup>1</sup>. A través del tiempo, diversos factores están dificultando la oportunidad del contacto presencial en la docencia, especialmente en psiquiatría. Entre ellos destaca el avance tecnológico (telepsiquiatría), exigencias de productividad (rendimiento), creciente escasez de pacientes por disminución de hospitalizaciones y estancias más breves, negativa

de algunos y algunas pacientes para cooperar con la docencia y mayor número de estudiantado en establecimientos sanitarios<sup>2-4</sup>. En 2020 y 2021 dicha realidad se hizo más evidente debido a la pandemia por SARS-CoV-2. Disminuyeron las atenciones presenciales y como medidas preventivas fue necesario suspender la presencialidad en prácticas clínicas de pregrado, distanciar el contacto, usar elementos de protección personal con mascarillas que dificultan la interrelación y observación de las expresiones faciales<sup>5,6</sup>.

En ese contexto, la simulación clínica (SC)

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción. Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico Herminda Martín. Chillán. Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 13 de octubre de 2022, aceptado el 8 de mayo de 2023.

Correspondencia a:  
Lilian Salvo G.  
Bulnes 473, Chillán.  
lsalvog@gmail.com

cobra importancia como estrategia docente, representando una metodología enmarcada en problemas reales de la sociedad regional y nacional, instaurada en un proceso centrado en los estudiantes, desarrollando competencias y resultados de aprendizaje relacionados con los programas curriculares<sup>3</sup>.

Pacientes simulados (PS) son actores o personas entrenadas rigurosamente para presentar una historia clínica o manifestaciones físicas o psicopatológicas, con el objeto de constituirse en una herramienta didáctica complementaria para docencia y evaluación de prácticas clínicas<sup>4,7-10</sup>. A nivel mundial, se usan en numerosas escuelas de medicina, permitiendo preparar a estudiantes para el mundo real, practicar situaciones difíciles, realizar un aprendizaje activo con *feedback* inmediato<sup>3,7,8,10</sup>. En Chile, la mayoría de las instituciones formadoras de profesionales de salud cuentan con centros de simulación en el ámbito de lo somático, pero existe menos visualización de experiencias en psiquiatría.

En docencia en psiquiatría, la SC es descrita como una estrategia efectiva y aceptada por estudiantes<sup>4,8,10,11</sup>; mostrado ser beneficiosa en mejorar actitudes, habilidades, conocimientos y comportamiento de médicos y enfermeras durante su entrenamiento<sup>10,12</sup>. Ha demostrado ser útil para perfeccionar habilidades de comunicación y entrevista, recogida de datos, realización de historia clínica, examen psicopatológico y diagnóstico<sup>7,9,13</sup>. Se emplea en entrenamiento de habilidades específicas, tales como manejo de urgencias psiquiátricas<sup>14-17</sup>, indicación de tratamiento<sup>18</sup> y comunicación de malas noticias<sup>7,19</sup>. Entre sus beneficios se menciona: disponibilidad de PS, oportunidad para un gran número de estudiantes, mayor diversidad de casos, posibilidad de repetición, práctica de situaciones difíciles, ambiente menos amenazante, aprendizaje activo, retroalimentación inmediata, protección de pacientes y preparación para el momento de enfrentar situaciones y pacientes reales<sup>3,7,20</sup>. También permite una evaluación más equitativa. Pero, tiene el inconveniente de la dificultad en expresar síntomas psicóticos, simular a veces casos ideales y limitaciones en la relación médico paciente (problemas en replicar interacción real, empatía, sintonización e irradiación afectiva, transferencia y contratransferencia)<sup>7,20,21</sup>.

Por la pandemia de SARS-CoV-2, las univer-

sidades chilenas suspendieron transitoriamente la asistencia del alumnado a aulas y a establecimientos de salud, iniciándose la docencia vía telemática. La universidad del estudio no contaba con banco de videos de PS en psiquiatría. En Chile existen escasas publicaciones de experiencias pedagógicas nacionales con SC en psiquiatría y no existe evidencia de docencia remota utilizando videos de PS.

En base a lo anterior, se planteó implementar la técnica de PS en psiquiatría como estrategia de docencia clínica, presencial para residentes de psiquiatría y remota para estudiantes de quinto de medicina. Específicamente se propuso fortalecer conocimientos en psicopatología y psiquiatría en residentes a través de grabación de PS, contar con videos de PS en psiquiatría, realizar docencia clínica vía remota sincrónica a estudiantes de medicina utilizando videos de PS de acuerdo con el programa de la actividad curricular psicopatología y psiquiatría; y evaluar dicha experiencia docente.

## Metodología

Se desarrolló una estrategia de docencia clínica de psicopatología y psiquiatría, a través de grabación presencial de videos de PS para residentes de psiquiatría y docencia remota sincrónica usando dichos videos para estudiantes de medicina.

Para evaluar los resultados se diseñó un estudio mixto, descriptivo, con una primera parte con enfoque cuantitativo que recolectó datos a través de variables cuantificadas que posteriormente se analizaron estadísticamente, y una segunda con enfoque cualitativo que capturó la experiencia de participantes en SC, expresada por su propio lenguaje (escrito) a través de comentarios que fueron sometidos a análisis cualitativo de contenido temático, codificándose en categorías los datos obtenidos. Aprobado por Comité de Ética de la Universidad Católica de la Santísima Concepción. Se empleó un cuestionario que contenía: a) Encuesta de Calidad y Satisfacción de SC<sup>22</sup>: compuesta por 11 ítems, mide calidad y satisfacción con la SC en general, recoge información sobre aprendizaje significativo, estructura de la sesión y relación interpersonal, en una escala de acuerdo de 1 a 5 puntos. Puede considerarse el puntaje por subescalas o por ítem. Nosotros consideramos frecuencia y porcentaje por ítem; b) Encuesta de

satisfacción con simulación en psicopatología y psiquiatría, de 3 ítems, graduados con cinco opciones de satisfacción; y c) Sección de comentarios para opinar sobre la actividad.

Participaron la totalidad de residentes de segundo año de los Programas de Especialización de Psiquiatría del Niño y Adolescente (n: 3) y Psiquiatría Adultos (n: 3), del año 2020, de la Universidad Católica de la Santísima Concepción (UCSC) y todo el estudiantado de 5° de Medicina que cursaron la asignatura Psiquiatría y Psicopatología el año 2020 (n: 53) y 2021 (n:62), de la misma universidad. Se contó con el consentimiento de residentes para realizar los videos. En la evaluación de los resultados participaron quienes firmaron el consentimiento informado.

## Resultados

### Desarrollo de la estrategia docente

La actividad se realizó desde el 1/07/2020 al 23/12/2021. Entre el 1/07/2020 y el 28/05/2021 se efectuó la docencia a residentes. Entre octubre y diciembre de 2020 y de 2021 la docencia a estudiantes de medicina de cada año.

La actividad se planificó, implementó y desarrolló según las siguientes fases:

1. Preparación preliminar
  - Toma de conocimiento de la realidad de docencia en período pandémico.
  - Búsqueda de evidencias de docencia con PS en psiquiatría.
2. Autorizaciones
  - De autoridades y responsables de las actividades curriculares.
  - Consentimiento informado firmado por residentes para grabar videos de PS y emplearlos posteriormente en docencia.
3. Docencia Postgrado
  - Asignación de casos clínicos a simular, a residentes y docentes supervisores: síndromes ansioso, depresivo, maniaco, psicótico, catatónico, delirium, suicidalidad, dependencia a alcohol, dependencia a drogas y trastorno de personalidad.
  - Profundización de conocimientos respecto a cuadros clínicos citados. Discusión entre residentes y docentes.

- Preparación de los casos a actuar y grabar. Con capacitación, entrenamiento, discusión y supervisión de docentes de psiquiatría.
- Actuación y grabación de videos de PS, con residente ejerciendo rol de paciente o de entrevistador. Según el síndrome clínico, cada video dura entre 5 y 20 minutos.
- Revisión y análisis del video de PS por docente junto a residentes. *Feedback* inmediato. Se profundizan aspectos de historia, examen psicopatológico, diagnóstico, diagnóstico diferencial y manejo de cada caso clínico. Regrabación si fuese necesario

### 4. Docencia Pregrado

- Organización y programación con encargado de la actividad curricular y con representante de los y las estudiantes.
- Efectuada vía remota sincrónica, en plataforma Eva, por programa Zoom, a estudiantes de medicina, en activador curricular psiquiatría y psicopatología. A través de 10 sesiones, 1 semanal, con duración programada de 1 hora. Se toman resguardos para evitar difusión del video.
- A cargo de residentes (supervisada por docente) o docentes de psiquiatría
- Realización de docencia clínica: dos primeros pasos de entrevista psiquiátrica, historia y examen psicopatológico. En los siguientes, se presentan casos clínicos en videos de PS, uno por sesión. Cada estudiante realiza la historia, examen psicopatológico y diagnóstico, revisándolos luego con el o la docente. Se efectúa discusión y *feedback*. La actividad termina con un examen en la modalidad de pasos previos.

### 5. Evaluación de la estrategia

- Residentes y estudiantes de pregrado, en forma voluntaria, anónima y con consentimiento informado, participaron en la evaluación, respondiendo vía online el cuestionario del estudio.

## Evaluación

Participaron en la evaluación el total de residentes (n: 6) y el 90,4% (n: 104) del estudiantado de medicina.

**Residentes de psiquiatría**

Cuatro eran de género femenino y 2 masculinos. Tenían en promedio 31,5 años (mínimo 30 y máximo 35).

Fueron calificados con una evaluación formativa. Todos recibieron muy buena evaluación en responsabilidad, compromiso, motivación, competencias teóricas y prácticas demostradas en la SC.

Respecto a la satisfacción con la docencia con PS, todos y todas estuvieron muy de acuerdo en que la SC fue un método útil para el aprendizaje. Percibieron que les ayudó a mejorar habilidades técnicas, aumentar seguridad y confianza, integrar teoría y práctica y mejorar competencias clínicas. Cinco estuvieron muy de acuerdo en que ayuda a mejorar conocimientos teóricos y 1 indiferente. La totalidad estuvo muy de acuerdo en que la actividad fue satisfactoria, la capacitación del docente y duración del caso fue adecuada, que fue útil ver las actuaciones grabadas y fomentó la comunicación entre integrantes del grupo.

En cuanto a la satisfacción con el aprendizaje en psicopatología y psiquiatría, todos y todas expresaron estar muy de acuerdo en que les permitió mejorar habilidades para realizar la entrevista psiquiátrica, el examen psicopatológico y el diagnóstico.

La codificación de las opiniones expresadas sobre la actividad permitió establecer tres categorías: 1) Conocimiento/Habilidades: les fue útil para consolidar conocimientos teóricos y fortalecer habilidades clínicas de entrevista y realización del examen psicopatológico; 2) Personales: les permitió acercarse a las vivencias de un paciente real, fomentó sus habilidades de interacción y permitió compartir una experiencia satisfactoria entre pares y docentes; 3) Recomendaciones: que la estrategia se mantenga más allá de la pandemia como parte de la formación de residentes y alumnos.

**Estudiantes de quinto año de medicina:**

El 60,6% (n: 63) era de género femenino, el 37,5% (n: 39) masculino y 1,9% (n: 2) no binario. La edad fluctuó entre 22 y 30 años, con promedio de 23,6 años (DS 1,3).

Fueron calificados con evaluación sumativa. Todos y todas aprobaron la actividad; el año 2020 con nota promedio 6,6 y el 2021 con 6,5.

En cuanto a la satisfacción con la docencia con PS, la gran mayoría estuvo de acuerdo o muy de acuerdo con cada ítem que mide la Escala de Satisfacción con la SC. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

El grado de satisfacción con el aprendizaje en psicopatología y psiquiatría se muestra en la

**Tabla 1. Satisfacción de estudiantes de quinto de medicina con simulación clínica con PS**

| Tipo de aprendizaje                                  | Nivel de satisfacción |            |            |            |            |
|--|-----------------------|------------|------------|------------|------------|
|  | 1<br>n (%)            | 2<br>n (%) | 3<br>n (%) | 4<br>n (%) | 5<br>n (%) |
| La S es un método docente útil para el aprendizaje   | 1 (1)                 | -          | 2 (2)      | 25 (24)    | 76 (73)    |
| La S ayudó a mejorar mis habilidades técnicas        | 1 (1)                 | 1 (1)      | 1 (1)      | 28 (27)    | 73 (70)    |
| Los PS ayudaron a mejorar mis conocimientos teóricos | 1 (1)                 | -          | 3 (3)      | 13 (12)    | 87 (84)    |
| La S ayudó a aumentar mi seguridad y confianza       | 1 (1)                 | 5 (5)      | 18 (17)    | 30 (29)    | 50 (48)    |
| La S me ayudó a integrar teoría y práctica           | 1 (1)                 | -          | 1 (1)      | 23 (22)    | 79 (76)    |
| La S ayudó a mejorar mis competencias clínicas       | 1 (1)                 | -          | 10 (9)     | 37 (36)    | 56 (54)    |
| En general, la experiencia con S fue satisfactoria   | 1 (1)                 | 1 (1)      | 2 (2)      | 15 (14)    | 85 (82)    |
| En S fue útil ver las actuaciones grabadas           | 1 (1)                 | -          | 2 (2)      | 18 (17)    | 83 (80)    |
| La duración del caso fue adecuada                    | 1 (1)                 | -          | 5 (5)      | 17 (16)    | 81 (78)    |
| La capacitación del docente era adecuada             | -                     | -          | 1 (1)      | 5 (5)      | 98 (94)    |
| La S fomentó la comunicación en el equipo            | -                     | -          | 17 (16)    | 34 (33)    | 53 (51)    |

S= Simulación. 1: Muy en desacuerdo; 2: En desacuerdo; 3: Indiferente; 4: De acuerdo; 5: Muy de acuerdo.



**Tabla 2. Satisfacción de estudiantes de quinto de medicina con el aprendizaje en psicopatología y psiquiatría utilizando PS**

| Tipo de aprendizaje en psicopatología y psiquiatría | Nivel de satisfacción |            |            |            |            |
|---|-----------------------|------------|------------|------------|------------|
|   | 1<br>n (%)            | 2<br>n (%) | 3<br>n (%) | 4<br>n (%) | 5<br>n (%) |
| La docencia con PS me permitió:                     |                       |            |            |            |            |
| Adquirir habilidades de entrevista psiquiátrica     | 1 (1)                 | 4 (4)      | 11 (11)    | 37 (36)    | 50 (48)    |
| Adquirir habilidades para examen psicopatológico    | 1 (1)                 | 1 (1)      | 7 (7)      | 31 (30)    | 64 (61)    |
| Adquirir habilidades para realizar el diagnóstico   | 1 (1)                 | 1 (1)      | 8 (8)      | 39 (38)    | 54 (52)    |

1: Muy en desacuerdo; 2: En desacuerdo; 3: Indiferente; 4: De acuerdo; 5: Muy de acuerdo.

Tabla 2. La mayoría estuvo de acuerdo o muy de acuerdo en que les permitió adquirir habilidades para recoger la historia, realizar examen psicopatológico y para plantear el diagnóstico.

El 60% (n: 62) de quienes completaron la evaluación opinaron sobre la actividad. La codificación de los comentarios permitió establecer cuatro categorías: 1) Valoración de la estrategia: valoraron positivamente la organización, estructura y metodología; la consideraron innovadora, creativa, motivadora, satisfactoria, interesante y útil; 2) Calidad de la Docencia/Docentes: la calificaron satisfactoriamente destacando la retroalimentación; 3) Conocimientos/Habilidades: les fortaleció conocimientos teóricos y habilidades clínicas en psicopatología, integrando teoría y práctica, les aproximó a casos reales, preparándolos para su acercamiento al internado. Tuvieron la oportunidad de acceder a más casos y con mayor diversidad que lo que saben se accede en la realidad; 4) Recomendaciones: mantener PS a futuro cuando presencialidad no sea posible o como complemento, realizarla en grupos más pequeños para favorecer participación y confianza. Facilitar el acceso y comunicación remota.

## Discusión

La estrategia presentada resultó ser efectiva considerando las calificaciones, los resultados en las encuestas y comentarios. Dada las escasas publicaciones nacionales con PS en psiquiatría de pre y postgrado, esta experiencia podría constituir un aporte para la docencia en dicha especialidad; destacando también el uso de residentes como

actores. Es mencionable que a pesar de la contingencia por pandemia, estudiantes de pregrado recibieron docencia clínica remota en psicopatología y psiquiatría con PS. Si bien, en psiquiatría no es reemplazable el contacto presencial directo y los mecanismos que se generan en la relación, cuando esta no es posible, los PS permiten al estudiantado adquirir conocimiento, desarrollar habilidades y destrezas que preparan su futuro contacto con pacientes reales<sup>3,7,20,21,23</sup>.

No cabe duda de que el desarrollo de competencias genéricas incide en la progresión académica, desarrollo profesional, vinculación con el medio y principalmente en la relación y trato con los y las pacientes<sup>23,24</sup>. Tanto residentes como alumnos reconocieron el fortalecimiento de tales competencias. Aunque el desarrollo de competencias transversales requiere de capacitación docente, realización de actividades prácticas y más tiempo<sup>24</sup>, nuestros resultados, concordante con otros estudios<sup>8,10,12</sup> apoyan la importancia de instalar o mantener experiencias de este tipo.

Respecto a la adquisición de competencias específicas a través de PS, en psiquiatría existe controversia. Esta dice relación con áreas específicas como el uso en psicoterapia, en casos complejos o su empleo preferente en desmedro de interacción directa<sup>7,20,21,23</sup>. Pero, su utilización en psiquiatría general para adquirir habilidades de entrevista, realización de examen psicopatológico, planteamiento de diagnósticos, preparación para enfrentar casos de urgencia, comunicar malas noticias y acercarse a la práctica real, tiene amplio respaldo<sup>7,9,13-19,23</sup>. Todos esos aspectos, salvo comunicación de noticias adversas, fueron abordados en nuestra experiencia docente.

El trabajo colaborativo fue una dimensión no planificada y por tanto no evaluada, pero visualizada durante la actividad. Estimamos que las estrategias que llevan a estudiantes a trabajar en colaboración les permite alcanzar objetivos comunes de mayor calidad, además de promover en el camino características cognitivas y de desarrollo como persona<sup>25,26</sup>. La realización de videos por grupo generó un trabajo colaborativo entre residentes, quienes pusieron en función de la otra persona sus mejores y diversas capacidades. Además, sus videos se emplearon en docencia a estudiantes que no tendrían actividades prácticas presenciales.

Otro aspecto no evaluado fue el rol actoral propiamente tal. Sin embargo, en los comentarios de los y las residentes apareció que dicho rol los acercó a las vivencias del paciente y fomentó sus habilidades de interacción respecto a atreverse a presentarse en público, potenciar su confianza y mejorar su comunicación verbal, corporal y emocional. Para la actuación se mostraron con motivación y disposición a regrabar en algunos casos para ajustar la interpretación emocional.

La actividad no estuvo exenta de limitaciones. Estas dicen relación con aspectos técnicos para la grabación de videos y problemas de conectividad. Pero la mayor dificultad fue lograr un nivel actoral que permitiera una inmersión completa en el clima emocional de la entrevista, con todas las implicancias relacionales, transferenciales y contratransferenciales que podrían alcanzarse con actores profesionales.

La actuación de residentes tiene ventajas: por un lado, el aprendizaje y práctica de la entrevista y el fortalecimiento del conocimiento de la patología actuada; y por otro, el desarrollo o potenciación de habilidades personales favorecidas por la actuación. Además de constituir un recurso accesible con conocimientos de psicopatología cuando no se cuenta con actores profesionales.

Podemos concluir que la experiencia presentada fue evaluada satisfactoriamente por residentes de psiquiatría y estudiantes de medicina, quienes percibieron desarrollo en sus competencias genéricas y habilidades específicas de psiquiatría general. Puede complementar la docencia clínica presencial o utilizarse cuando la presencialidad no es posible. Se sugiere su método en ambientes donde no se cuenta con unidades de actores profesionales.

## Referencias

1. Grupo de Estudios de Ética Clínica de la Sociedad Médica de Santiago. Dimensión ética en la organización de la atención de salud. *Rev Med Chile* 2013; 141: 780-6.
2. Jiménez de la Jara J. Cambios en el entorno del trabajo médico. *Rev Med Chile* 2004; 132: 637-42.
3. Moore P, Leighton M, Alvarado C, Bralic C. Pacientes simulados en la formación de los profesionales de salud: el lado humano de la simulación. *Rev Med Chile* 2016; 144: 617-25.
4. Piot MA, Dechartres A, Guerrier G, Lemogne C, Layat C, Falissard B, et al. Effectiveness of simulation in psychiatry for initial and continuing training of healthcare professionals: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2018; 8 (7): e021012.
5. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública. Resolución Exenta 644. Establece Tercer Plan "Paso a Paso". Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1162728&idParte=10252465>. [Consultado el 19 de agosto de 2022].
6. Ministerio de Salud y Ministerio de Educación. Protocolo sanitario para el retorno a clases presenciales en instituciones de educación superior. Disponible en: <https://educacionsuperior.mineduc.cl/wp-content/uploads/sites/49/2021/07/Recomendaciones-actuacion-IES-julio2021.pdf> [Consultado el 19 de agosto de 2022].
7. Franco S, Delgado M, Gómez-Restrepo C. Uso de pacientes simulados en psiquiatría. *Rev Colomb Psiquiat*. 2012; 52S-68S.
8. Williams B, Reddy P, Marshall S, Beovich B, McKarney L. Simulation and mental health outcomes: a scoping review. *Advances in Simulation*. 2017; 2 (2). <https://doi.org/10.1186/s41077-016-0035-9>.
9. Zambrano G, Montesdeoca L, Morales T, Tarupi W. Percepción de los estudiantes de medicina sobre la utilización de los pacientes simulados como estrategia para el mantenimiento en el manejo integral de los pacientes. *Educ Med*. 2020; 21(2): 123-6.
10. Piot MA, Dechartres A, Attoe C, Jollant F, Lemogne C, Layat C, et al. Simulation in psychiatry for medical doctors: a systematic review and meta-analysis. *Med Educ*. 2020; 54(8): 696-708.
11. Pheister M, Stagno S, Cotes R, Prabhakar D, Mahrs F, Crowell A, et al. Simulated patients and scenarios to assess and teach psychiatry residents. *Acad Psychiatry*. 2017; 41: 114-7.
12. Piot MA, Dechartres A, Attoe C, Romeo M, Jollant F, Billon G, et al. Effectiveness of simulation in psychiatry for nursing students, nurses and nurse practitioners: A

- systematic review and meta-analysis. *J Adv Nur*, 2022; 78 (2): 332-47.
13. Amsalem D, Gothelf D, Soul O, Dorman A, Ziv A, Gross R. Single-Day Simulation-Based Training improves communication and psychiatric skill of medical students. *Front Psychiatry*. 2020; 1: 221.
  14. Thomson A, Cross S, Key S, Jaye P, Iversen A. How we developed an emergency psychiatry training course for new residents using principles of high-fidelity simulation. *Med Teach*. 2013; 35 (10): 797-800.
  15. Bhalla I, Wilkins K, Moadel T, Wong A, Trevisan L, Fuehrlein B. Alcohol withdrawal and lithium toxicity: A novel psychiatric mannequin-based simulation case for medical students. *MedEdPORTAL*. 2017; 13: 10649. doi: 10.15766/mep\_2374-8265.10649.
  16. Rolland B, Fovet T, Poissy J, Eichholtzer C, Lesage M, Thomas P, et al. Evaluation by undergraduate medical students of a role-playing training program on the management of acute states of agitation. *Encephale*. 2018; 44 (2): 101-5.
  17. Steinmann M, Case G, Ferrell S. Preclinical medical student attitudes toward use of psychiatry residents as actors in a suicide and violence risk assessment simulation Activity. *Acad Psychiatry*. 2019; 43 (4): 451-4.
  18. Martínez P, Rojas G, Martínez V, Marin R, Cornejo J, Gómez V. Measuring Primary Health Care Clinicians' Skills for Depression Management. *Front Psychiatry*. 2019; 10: 570. doi: 10.3389/fpsy.2019.00570.
  19. Carrard V, Bourquin C, Orsini S, Schmid M, Berney A. Virtual patient simulation in breaking bad news training for medical students. *Patient Educ Couns*. 2020; 103 (7): 1435-8.
  20. Dave S. Simulation in psychiatric teaching. *Adv Psychiatr Treat*. 2012; 8: 292-8.
  21. Brenner AM. Uses and limitations of simulated patients in psychiatric education. *Academ Psychiatry*. 2009; 33: 112-9.
  22. Astudillo A, López M, Cádiz V, Fierro J, Figueroa A, Vilches N. Validación de la encuesta de calidad y satisfacción de simulación clínica en estudiantes de enfermería. *Cienc Enferm*. 2017; 23 (2): 133-45.
  23. Piot MA, Attoe C, Billon G, Cross S, Rethans J, Falissard B. Simulation training in psychiatry for medical education: A review. *Front Psychiatry*. 2021; 2:658967. doi: 10.3389/fpsy.2021.658967.
  24. Villarroel V, Bruna D. Reflexiones en torno a las competencias genéricas en educación superior: un desafío pendiente. *Psicoperspectivas*. 2014; 13 (1): 23-34.
  25. Aravena, F. Desarrollando el modelo colaborativo en la formación docente inicial: la autopercepción del desempeño profesional del practicante en acción. *Estudios Pedagógicos*. 2013; 30 (1): 27-44.
  26. Bruna C, Gutiérrez M, Ortiz L, Inzunza B, Zaror C. Promoviendo el trabajo colaborativo y retroalimentación en un programa de postgrado multidisciplinario. *Red Estud Exp Educ*. 2022; 21 (45): 475-95.

<sup>1</sup>Unidad de Paciente Crítico,  
Clínica Santa María. Santiago,  
Chile.

<sup>2</sup>Escuela de Medicina, Universidad  
Finis Terrae. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Unidad de Infectología, Clínica  
Santa María. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió  
financiamiento.

Los autores declaran no tener  
conflictos de interés.

Recibido el 23 de diciembre de  
2021, aceptado el 10 de marzo  
de 2023.

Correspondencia a  
Dr. Tomás Regueira, PhD  
Unidad de Paciente Crítico,  
Clínica Santa María. Santiago,  
Chile.  
tregueira@gmail.com

## Shock séptico de foco respiratorio por *Pasteurella multocida* en un paciente inmunocompetente. Caso Clínico

TOMÁS DE LA BARRA<sup>1</sup>, LEONARDO SOTO<sup>1,2</sup>, MILENA CHIAPPE<sup>3</sup>,  
MARCELO VALDÉS<sup>1</sup>, PEDRO FREN<sup>1</sup>, DANIEL RAMOS<sup>1</sup>,  
CRISTIAN PADILLA<sup>1</sup>, PABLO ARELLANO<sup>1,2</sup>, TOMÁS REGUEIRA<sup>1,2</sup>

### Septic shock originating from a pulmonary focus caused by *Pasteurella multocida*. Report of one case

*Pasteurella multocida* is a gram-negative coccobacillus bacterium found as a commensal in the oropharynx of domestic animals such as cats and dogs and some farm animals. Soft tissue infections and occasionally bacteremia in immunocompromised patients with direct contact with animals are described. We report a 61 year old male with a history of scratches and close contact with domestic cats, with a septic shock originating from a pulmonary focus, requiring mechanical ventilation and vasopressors. Blood cultures disclosed the presence of *Pasteurella multocida*. He responded successfully to antimicrobials.

(Rev Med Chile 2023; 151: 120-124)

**Key words:** *Pasteurella*; Pneumonia; Sepsis.

En la actualidad cada vez se hace más frecuente la tenencia domiciliar de mascotas como perros y gatos. Según la Subsecretaría de Desarrollo Regional y Administrativo, en Chile en el año 2019 existe un registro de 1.529.576 mascotas inscritas entre perros y gatos<sup>1</sup>, de los cuales en su microbiota orofaríngea portan *Pasteurella multocida* en 60% y 90% respectivamente<sup>2-4</sup>. Esta bacteria corresponde a un cocobacilo gram negativo que crece en cultivo agar sangre y agar chocolate<sup>4</sup>, el cual puede colonizar al ser humano y ocasionalmente generar infecciones, siendo la más frecuentes las de piel y tejidos blandos, aunque también se han descrito artritis séptica, osteomielitis y bacteriemia<sup>5</sup>. La puerta de entrada de este microorganismo es por vía cutánea secundario a rasguños, mordidas y lamidas de animales. Sin embargo, también existen reportes de pacientes con bacteriemia sin contacto animal<sup>6</sup>.

En 2009 se publicó una serie de casos de infecciones por *Pasteurella multocida* en 20 años de

experiencia, desde 1987 a 2007. En ella describen 179 pacientes, de los cuales 14 presentaron bacteriemia por *Pasteurella multocida*, de estos, el 100% presentaba edad avanzada y comorbilidades importantes como cardiopatía coronaria, diabetes mellitus, neoplasias, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y accidente cerebrovascular entre otros. En esta serie de casos el 23%-30% de los pacientes no recordaba tener contacto con animales domésticos<sup>6</sup>.

La mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *Pasteurella multocida* varía entre 7,1% del estudio de Ebright hasta 20%-30% en series de casos de Francia y USA<sup>6,7</sup>. Sin embargo, hay que considerar el valor agregado de la mortalidad por sepsis y shock séptico la cual ronda entre 40%<sup>8-10</sup>.

Presentamos a continuación caso clínico de shock séptico severo por *Pasteurella multocida* en paciente inmunocompetente. El presente caso cuenta con el consentimiento informado del paciente.

## Caso Clínico

Se trata de un paciente masculino de 61 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, resistencia a la insulina y asma en la infancia, con episodios recurrentes de obstrucción bronquial con broncodilatación de rescate. Refiere un cuadro de 2 semanas de evolución de compromiso del estado general asociado a tos con crisis obstructivas bronquiales por lo que decidió acudir a su médico broncopulmonar quien agregó terapia con corticoides inhalatorios. En las siguientes 48 h el paciente evoluciona con empeoramiento de los síntomas y fiebre hasta 39°C por lo que es llevado al servicio de urgencias donde ingresa al reanimador hipotenso 80/40 mmHg, mal perfundido, taquicárdico hasta 130 latidos x min, taquipneico hasta 48 respiraciones x min y saturando 88% ambiental. Se realiza reanimación inicial con fluidos, se pancultiva, y se indican antibióticos. Rápidamente se intuba y conecta a ventilación mecánica invasiva e inician drogas vasoactivas (DVA) en dosis crecientes.

Dentro de sus exámenes de ingreso destaca un ácido láctico en 48 mg/dl (5,3 mmol/L), leucocitosis 15.600 cel/mm<sup>3</sup> con predominio baciliforme de 55%, PCR en 506 mg/dl, injuria renal aguda con creatinina ingreso 2,4 mg/dl y por oliguria, y disfunción miocárdica con FE 45% por ecoscopia (Tabla 1).

Al ingreso se realiza angioTAC que descarta tromboembolismo pulmonar, pero confirma extenso foco de relleno alveolar en lóbulo superior izquierdo asociado a signos de bronquiolitis, además de otro foco de relleno alveolar en lóbulo inferior izquierdo (Figura 1).

Se ingresa a unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de shock séptico de foco pulmonar. Entre los resultados microbiológicos obtenidos destacan 4 hemocultivos positivos a las 8 h de incubación a cocobacilos gram negativos, los cuales se identifican posteriormente como *Pasteurella multocida*. El resto de los estudios (urocultivo, lavado broncoalveolar y PCR Film-array® para sepsis y neumonía) fueron negativos.

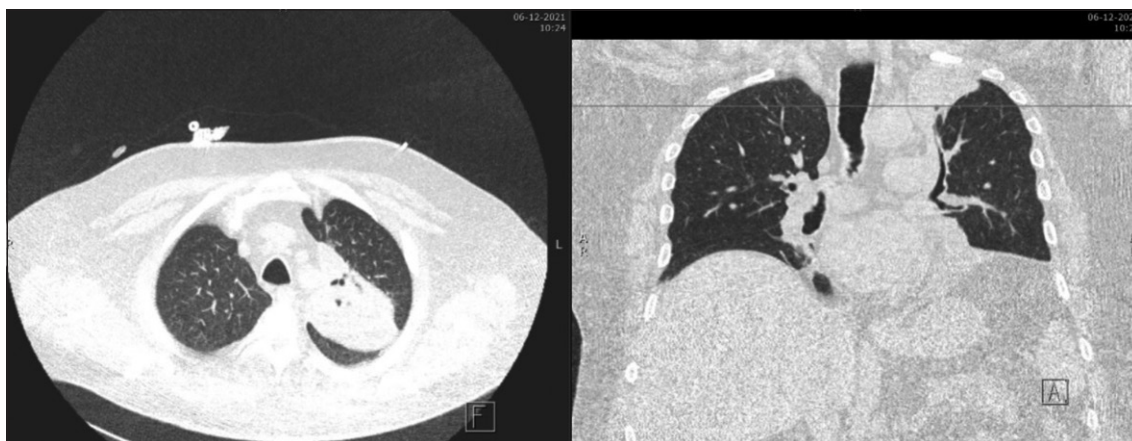
El paciente requirió reanimación enérgica con fluidos (aproximadamente 2,5 l) guiados por meta de perfusión y optimización de flujo. Se apoyó además con dosis altas de DVA (norepinefrina hasta 0,7 ug/kg/min, vasopresina hasta 0,02 U/min y dobutamina hasta 6 ug/kg/min), corticoides en dosis de estrés y 2 sesiones prolongadas (48 h en total) de hemofiltración de alto volumen para apoyo hemodinámico y acido base. Desde el punto de vista antibiótico se manejó por 24 h con piperacilina/tazobactam y vancomicina y luego rápidamente pasó a ampicilina/sulbactam en dosis plena.

La respuesta clínica del paciente fue favorable, recuperando sus disfunciones orgánicas, destetan-

**Tabla 1. Evolución de los exámenes de laboratorio del paciente desde su ingreso al servicio de urgencias hasta su egreso de la unidad de paciente crítico**

| Exámenes                       | Día 1   | Día 2   | Día 4  | Día 6  | Día 9  | Día 12 | Día 16  | Día 18  |
|--------------------------------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|
| Leucocitos (cel/uL)            | 19.000  | 22.200  | 20.700 | 20.800 | 12.800 | 10.000 | 9.400   | 7.800   |
| Baciliformes - neutrófilos (%) | 55 - 38 | 40 - 32 | 14-69  | 8-78   | 2-87   | 2-80   | 4-81    | 0-72    |
| recuento plaquetas (cel/ul)    | 151.000 | 101.000 | 81.000 | 95.000 | -      | -      | 344.000 | 269.000 |
| Procalcitonina (ng/mL)         | -       | 107,54  | 85,12  | 35,94  | 5,26   | -      | -       | 0,17    |
| Proteína C reactiva (mg/L)     | 506,22  | 534,34  | 206,63 | 47,5   | 31,04  | 16,61  | 16,07   | 18,2    |
| Fibrinógeno (mg/dL)            | -       | 615     | 735,6  | -      | -      | -      | -       | -       |
| Ácido láctico (mg/dL)          | 42.2    | 26      | 7      | -      | -      | -      | -       | -       |
| pH venoso                      | 7.366   | 7,2     | 7,3    | -      | -      | -      | -       | -       |
| Bicarbonato (mg/dl)            | 21,2    | 21,1    | 23.1   | -      | -      | -      | -       | -       |
| Hemoglobina (g/dL)             | 15,8    | 13,7    | 11,1   | 11,6   | 11,4   | 10,3   | 10,9    | 11,1    |
| Creatinina (mg/dL)             | 3,01    | 3,3     | 3,75   | 4,57   | 2,52   | 0,86   | 0,63    | 0,65    |
| Nitrógeno ureico (mg/dL)       | 42,7    | 48,2    | 47,6   | 99,5   | 73,5   | 88,3   | 29,4    | 25,1    |





**Figura 1.** AngioTC de Tórax que evidencia extenso foco de relleno alveolar en lóbulo superior izquierdo asociado a signos de bronquiolitis, además de otro foco de relleno alveolar en lóbulo inferior izquierdo.

dose de vasoactivos y, finalmente, de la ventilación mecánica a los 7 días luego del ingreso.

## Discusión

La caracterización microbiológica y bioquímica de estas bacterias la realizó Pasteur en 1880, quien aisló por primera vez *Pasteurella multocida* desde la sangre de aves. Actualmente las bacterias del género *Pasteurella*, cocobacilos gram negativos zoonóticos, incluyen 20 especies, dentro de las que se encuentran *Pasteurella multocida*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella stomatis* y *Pasteurella dagmatis*.

*Pasteurella multocida* la especie tipo del género, y la más comúnmente implicada en infecciones en seres humanos, corresponde a un cocobacilo gram negativo inmóvil, anaerobio facultativo y pleomórfico, que en la tinción de gram puede observarse como formas cocoides o como bacilos (filamentosos o cortos), con una tinción bipolar típica, pudiendo estar sueltos o agrupados en parejas o cadenas cortas. Crece en medios de agar sangre, chocolate y Mueller-Hinton, y es típicamente sensible a la penicilina<sup>11</sup>.

El principal reservorio de esta bacteria corresponde al tracto gastrointestinal y respiratorio de una gran variedad de mamíferos y aves, dentro de los cuales los más frecuentemente colonizados son los gatos y los perros<sup>4,10</sup>. La colonización en humanos es muy baja (2%-3%), siendo más frecuente en la orofaringe de personas que tienen contacto

con animales y que presentan patología respiratoria crónica (EPOC, bronquiectasias), edad avanzada o algún grado de inmunodepresión<sup>10</sup>. El ser humano adquiere la infección generalmente por inoculación directa a través de mordeduras o arañazos de animales, principalmente de gatos y, en menor medida, de perros<sup>4,10</sup>.

Desde el punto de vista clínico, *Pasteurella* se asocia con mayor frecuencia a infecciones de diversa severidad de partes blandas, y menos frecuentemente, artritis séptica y osteomielitis. Están descritas también presentaciones como neumonía, sepsis, endocarditis, infecciones intraabdominales, intraoculares y meningitis, esto último con mayor frecuencia en niños e inmunocomprometidos. La forma más frecuente de presentación son las infecciones de piel y tejidos blandos, que incluyen celulitis en el sitio de rasguño o mordida, las cuales pueden evolucionar hacia absceso, pudiendo también afectarse por inoculación, o más frecuentemente por extensión, articulaciones y huesos, originando artritis séptica y osteomielitis<sup>12,13</sup>. Son característicos el intenso enrojecimiento y edema local, así como la presencia de drenaje purulento de partes blandas hasta en la mitad de los pacientes. En segundo lugar de frecuencia se describen las infecciones del tracto respiratorio, que se dan mayormente en pacientes respiratorios crónicos que viven con animales, y en cuyos casos, la *P. multocida* puede comportarse como un patógeno oportunista, causando bronquitis, neumonía, empiema y/o abscesos pulmonares. Menos frecuen-



temente afecta las vías respiratorias altas, donde puede presentarse como otitis, epiglotitis y/o sinusitis. Otras manifestaciones menos frecuentes son las infecciones intraabdominales, estas están descritas en pacientes en diálisis peritoneal contaminada e infecciones de heridas quirúrgicas<sup>13,14</sup>.

En Chile, una revisión que incluyó 20 casos de infecciones por *P. multocida* en 15 años de seguimiento, demostró que la gran mayoría de los casos (16/20) desarrollaron infecciones de piel, óseas y/o de tejidos blandos y todos evolucionaron hacia la recuperación con tratamiento adecuado. De los otros 4 casos: uno presentó una infección de herida quirúrgica, otro presentó una bacteriemia sin foco aparente, otro bronquitis y el cuarto neumonía con compromiso hemodinámico y respiratorio. Los 3 primeros evolucionaron satisfactoriamente pero el último caso falleció a las 48 h pese a soporte invasivo<sup>15</sup>.

Para el diagnóstico definitivo se requiere el aislamiento de *Pasteurella* en un cultivo de muestras clínicas (como sangre, secreción bronquial, secreción de herida o tejido comprometido u orina), cuya identificación es relativamente fácil desde el punto de vista microbiológico dadas las características de crecimiento y pruebas bioquímicas, que incluye la sensibilidad a penicilina<sup>10,11</sup>.

El manejo incluye el tratamiento local de las heridas, con drenaje de abscesos o colecciones, más antibioterapia. La mayoría de las cepas de *P. multocida* son sensibles a penicilina, tetraciclinas, cefalosporinas de segunda y tercera generación, quinolonas y cotrimoxazol. La cloxacilina y las cefalosporinas de primera generación no deberían usarse, pues son menos activas contra este microorganismo, así como los aminoglucósidos, sobre los cuales existe poca experiencia clínica disponible. En pacientes alérgicos a penicilina el tratamiento de elección es con quinolonas y sulfas. Se han identificado algunas cepas de *P. multocida* productoras de betalactamasa, por lo que en infecciones graves, se recomienda realizar pruebas de sensibilidad adecuadas. La duración de la terapia antibiótica varía según la severidad de la infección, con períodos que van de los 7 a 14 días para infecciones de tejidos blandos y mayores a 21 días para infecciones graves o que involucren huesos o articulaciones<sup>16</sup>. En general, por lo atípico del cuadro, se recomienda la participación de infectología en el cuidado del paciente.

## Conclusión

Las infecciones por *Pasteurella multocida* se pueden presentar en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos, con mayor riesgo en quienes tienen contacto con animales domésticos como perros y gatos. El número de mascotas en Chile ha ido al alza en el último tiempo, por lo que se debe tener algún grado de sospecha clínica respecto de la participación de este micro organismo en infecciones humanas. La tasa de complicaciones asociadas a rasguño por animal doméstico es muy baja (< 0,005% de la población) y no representa una indicación de consulta, pero es importante educar en el seguimiento de potenciales complicaciones de la herida por parte del paciente o su familiar responsable<sup>17</sup>.

## Referencias

1. Subsecretaría de Desarrollo Regional y Administrativo. (s. f.). Las curiosidades del Registro Nacional de Mascotas a dos años de su obligatoriedad. <http://www.subdere.gov.cl/sala-de-prensa/las-curiosidades-del-registro-nacional-de-mascotas-dos-a%C3%B1os-de-su-obligatoriedad> (Recuperado 9 de diciembre de 2021).
2. Navarro-Navajas A, Ariza-Ordoñez N, Barrera C. Bacteriemia por *Pasteurella multocida* asociada al contacto con un animal doméstico. *Rev Chilena Infectol* 2019; 36 (5): 667-9.
3. Wilson BA, Ho M. *Pasteurella multocida*: from zoonosis to cellular microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 2013; 26 (3): 631-55.
4. Pardal-Peláez B, Sarmiento-García A. Microbiología de las infecciones causadas por mordeduras de perros y gatos en personas: Una revisión. *Rev Chilena Infectol* 2021; 38 (3): 393-400.
5. Narsana N, Farhat F. Septic shock due to *Pasteurella multocida* bacteremia: a case report. *J Med Case Rep*. 2015; 9: 159.
6. Ebright J, Frey AB, Fairfax MR. *Pasteurella multocida* infections and bacteremia: a twenty year experience at an urban medical center. *Infect Dis Clin Pract*. 2009; 17: 102-4.
7. Raffi F, Barrier J, Baron D, Drugeon HB, Nicolas F, Courtieu AL. *Pasteurella multocida* bacteremia: report of thirteen cases over twelve years and review of the literature. *Scand J Infect Dis*. 1987; 19 (4): 385-93.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis

- and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 801-10.
9. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. Med Clin North Am. 2020; 104 (4): 573-85.
  10. Giordano A, Dincman T, Clyburn BE, Steed LL, Rockey DC. Clinical Features and Outcomes of *Pasteurella multocida* Infection. Medicine (Baltimore). 2015; 94 (36): e1285.
  11. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis. 2018; 67 (6): e1-e94.
  12. Guilbart M, Zogheib E, Hchikat AH, Kirat K, Ferraz L, Guerin-Robardey AM, et al. Fatal multifocal *Pasteurella multocida* infection: a case report. BMC Res Notes. 2015; 8: 287.
  13. Arbefeville S, Harris A, Dittes S, Ferrieri P. *Pasteurella multocida* Bacteremia With Associated Knee Arthroplasty Infection in an 80-Year-Old Caucasian Man. Lab Med. 2016; 47 (3): 241-5.
  14. Clarke DA, McBride A, Kelsey M, Killingley B. *Pasteurella multocida* meningoencephalitis in an immunocompetent adult with multiple cat scratches. BMJ Case Reports. 2017; 2017.
  15. Braun JS, Morales IR, Méndez PE, Orriols WM, Ramos JS, Triantafilo VV. Infecciones por *Pasteurella* spp: reporte de 20 casos en un período de quince años. Rev Chilena Infectol 2002; 19 (2): 74-8.
  16. Brook I. Management of human and animal bite wound infection: an overview. Curr Infect Dis Rep. 2009; 11 (5): 389-95.
  17. Nelson CA, Saha S, Mead PS. Cat-Scratch Disease in the United States, 2005-2013. Emerg Infect Dis. 2016; 22 (10): 1741-6. <https://doi.org/10.3201/eid2210.160115>.

# Mucormicosis invasora en pacientes con COVID-19: reporte de 2 casos

DANA CAMHI<sup>1</sup>, MARÍA IGNACIA LÓPEZ<sup>1</sup>, ALAN WIENER<sup>1</sup>,  
KARIN HEINRIKSEN<sup>1</sup>, IGNACIO PÉREZ<sup>1</sup>, FERNANDO VERDUGO<sup>2</sup>,  
REINALDO ROSAS<sup>2</sup>, PAMELA FARÍAS<sup>2</sup>

## Invasive mucormycosis during COVID-19 infection. Report of two cases

*COVID-19 disease is associated with a significant number of opportunistic infections, including invasive fungal infections such as mucormycosis. The prevalence of the latter is rare, estimated to be between 0.005 and 1.7 per million inhabitants. Risk factors include hematological diseases, Diabetes Mellitus with poor metabolic control, solid organ transplantation, neutropenia, and prolonged administration of systemic corticosteroids. We report two males aged 60 and 75 years with pulmonary and tracheobronchial invasive mucormycosis, respectively. Both patients had a deficient metabolic control of their diabetes as a predisposing risk factor added to severe COVID-19 infection. High suspicion and early diagnosis are essential for prompt treatment, especially considering the associated high morbidity and mortality of this fungal infection.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 125-128)

**Key words:** COVID-19; Diabetes Mellitus; Mucormycosis; Opportunistic Infections.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se ha asociado a un número importante de infecciones oportunistas, lo cual puede atribuirse a mecanismos propios de la enfermedad, incluyendo un estado de inmunosupresión secundario a la incapacidad del huésped de contener la replicación viral<sup>1</sup>, así como la presencia de comorbilidades de los pacientes y el uso con fines terapéuticos de la terapia esteroideal<sup>2</sup>.

Las coinfecciones bacterianas son las más habituales<sup>3</sup>, describiéndose mayor incidencia de agentes infecciosos tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias, pero también fúngicas como las fungemias por *Candida sp.*, la aspergilosis pulmonar invasora (API) y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*<sup>4</sup>.

Recientemente se han publicado casos de mucormicosis en pacientes con COVID-19 en diferentes partes del mundo. El primero fue repor-

tado en Italia en noviembre de 2020 y actualmente adquirió mayor relevancia en relación a 82 casos de mucormicosis rinoorbitaria reportados desde India<sup>5</sup>.

Su prevalencia es poco frecuente, entre 0,005 y 1,7 por millón de habitantes en la población general.

A continuación, presentamos un caso de mucormicosis pulmonar y un caso de mucormicosis traqueobronquial.

Trabajo aceptado por Comité de Ética Científico de Hospital Militar de Santiago.

### Presentación del caso

#### Caso 1

Paciente masculino de 75 años, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no insulino requirente.

<sup>1</sup>Residente Programa Especialidad Médica en Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Santiago, Chile.  
<sup>2</sup>Hospital Militar de Santiago. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 5 de noviembre de 2021, aceptado el 30 de marzo de 2023.

Correspondencia a:  
Dana Camhi Krausz  
Av. Alcalde Fernando Castillo Velasco 9100, La Reina.  
danacamhik@gmail.com

Recibió dos dosis de vacuna Coronavac (Sinovac) contra COVID-19 (última dosis aplicada 12 días antes del inicio de síntomas). Consultó por cuatro días de tos y odinofagia, realizándose una prueba de polimerasa en cadena (PCR) para SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo que resultó positiva. A los doce días de síntomas progresó a insuficiencia respiratoria aguda parcial, requiriendo oxigenoterapia con mascarilla de alto flujo, con mala respuesta clínica debiendo progresar el soporte ventilatorio con cánula nasal de alto flujo (CNAF).

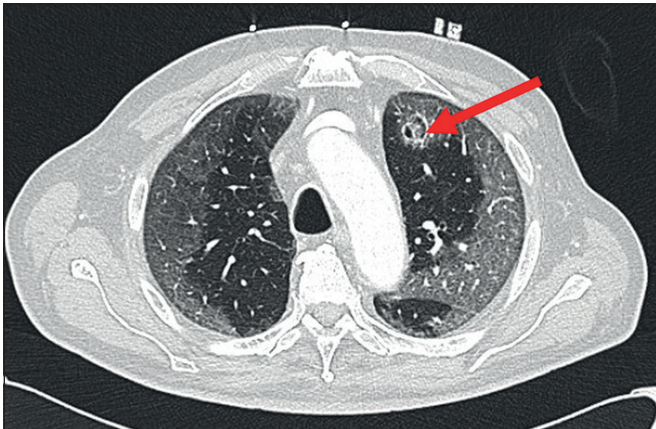
Dentro de exámenes de laboratorio de ingreso destacó: proteína C reactiva 203,9 mg/L (VN 0-5 mg/L), lactato deshidrogenasa (LDH) 386 U/L (VN120-246 U/L), procalcitonina 2 ng/mL (VN 0-0,5 ng/mL), dímero D 2.031 U/L y hemoglobina glicosilada (HbA1c) 12%. Leucocitos y linfocitos normales.

Se solicitó tomografía pulmonar que describió extensas áreas en vidrio esmerilado que comprometían más de 70% del parénquima pulmonar, además de tenue opacidad pseudonodular de

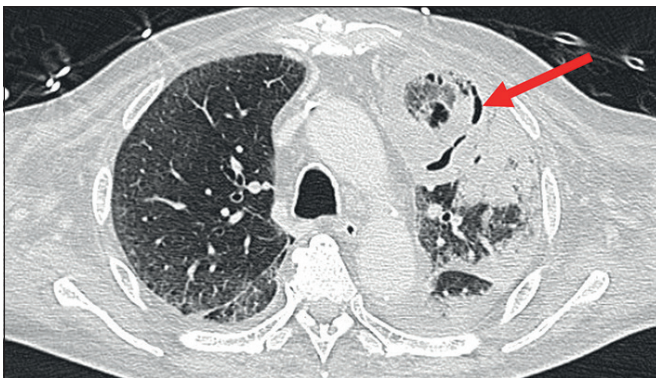
15 mm en vidrio esmerilado en lóbulo superior izquierdo probablemente de similar origen, sin elementos de tromboembolismo pulmonar agudo (Figura 1). En este contexto se inició tratamiento con dexametasona 6 mg/día vía endovenosa y ceftriaxona 2 g/día previa toma de hemocultivos.

El paciente evolucionó de forma tórpida, con progresivo deterioro del intercambio gaseoso, debiendo conectarse a ventilación mecánica invasiva. Se realizó un cultivo corriente de aspirado endotraqueal (CCAET), urocultivo, hemocultivos centrales y periféricos. Se aisló *Candida albicans* en hemocultivos, sin cumplir criterios de infección de torrente sanguíneo asociada a dispositivo vascular, iniciándose terapia con fluconazol intravenoso.

Se solicitó una imagen de control (Figura 2) que reveló una importante área de consolidación que comprometía el segmento anterior del lóbulo superior izquierdo, en cuyo espesor existía un área parcialmente cavitada de 50 mm de diámetro. Se solicitó nuevo CCAET con cultivo de hongos, el



**Figura 1.** AngioTAC de ingreso. Se describen extensas áreas en "vidrio esmerilado" bilaterales que comprometen más un 70% del parénquima. Tenue opacidad pseudonodular de 15 mm en "vidrio esmerilado" en segmento anterior de lóbulo superior izquierdo.



**Figura 2.** Control de angioTAC, 18 días posterior al ingreso. Se describe progresión significativa en extensión de las áreas de consolidación del lóbulo superior izquierdo, la última con un área a nivel del segmento anterior de aproximadamente 50 mm.

que resultó positivo para *Rhizopus oryzae* y se modificó tratamiento antifúngico por anfotericina liposomal 6 mg/Kg/día vía intravenosa.

Dada rápida progresión con extenso compromiso pulmonar e inestabilidad hemodinámica en reunión multidisciplinaria se decidió adecuación del esfuerzo terapéutico. Paciente falleció al decimoprimer día de hospitalización.

### Caso 2

Paciente masculino de 60 años con antecedente de HTA y DM2 no insulino requirente, sin inmunizaciones contra SARS-CoV-2. Consultó en un hospital terciario por 7 días de evolución de compromiso del estado general asociado a dificultad respiratoria, realizándose PCR para SARS-CoV-2 que resultó positiva. Se hospitalizó por insuficiencia respiratoria con requerimiento de soporte ventilatorio que rápidamente progresó hasta requerir ventilación mecánica invasiva. A los 5 días el paciente evolucionó febril asociado a elevación de parámetros inflamatorios, se solicitaron hemocultivos centrales y periféricos resultando todos positivos para *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. Se inició tratamiento antibiótico empírico piperacilina-tazobactam asociado a vancomicina, luego ajustado por antibiograma, y se retiraron dispositivos invasores, sin embargo, persistió con cultivos positivos. Se realizó un ecocardiograma transtorácico, sin hallazgos sugerentes de endocarditis infecciosa. Se realizó fibrobroncoscopia que evidenció extensas placas de fibrina hasta bronquio fuente derecho sugerentes de micosis invasora traqueobronquial, se tomó cultivo corriente y cultivo de hongos en lavado bronquial y se inició voriconazol 6 mg/kg/día dividido en 2 dosis de forma empírica. Se aisló al cuarto día *Lichteimia corymbifera*, por lo que se modificó terapia antifúngica a anfotericina liposomal. El paciente evolucionó con shock séptico y falla orgánica múltiple, sin respuesta a medidas terapéuticas instauradas. Paciente falleció a los 32 días de su ingreso.

### Discusión

En los dos casos presentados podemos visualizar una relación entre la infección grave por SARS-CoV-2 y su tratamiento como factores pre-disponentes para el desarrollo de mucormicosis.

La mucormicosis es una infección causada por un hongo filamentoso, poco documentada, muy agresiva, difícil de diagnosticar y, por lo tanto, asociada a una elevada mortalidad, acercándose a 40%-80%<sup>6</sup>.

Los géneros más frecuentemente asociados a infección en humanos son *Rhizopus*, *Lichteimia* y *Mucor*. Dentro de los factores de riesgo destaca enfermedades hematológicas, DM con mal control metabólico, trasplante de órganos sólidos, neutropenia y uso prolongado de corticoides sistémicos<sup>7</sup>.

El diagnóstico se realiza mediante cultivo obtenido por lavado bronquioalveolar o por biopsia.

Si bien hay muchos reportes que asocian infecciones fúngicas a SARS-CoV-2, no está claro el mecanismo fisiopatológico. Se ha descrito que esta enfermedad podría causar cierto tipo de inmunomodulación suprimiendo las células T y la producción de interferón  $\gamma$ , favoreciendo el riesgo de infecciones oportunistas<sup>8</sup>.

Es importante recordar la necesidad de valorar estos pacientes por equipos multidisciplinarios, con la finalidad de sospechar y diagnosticar en forma precoz esta infección oportunista. Lo anterior incluye la disponibilidad de broncoscopia diagnóstica en las unidades de cuidados intensivos, considerando su elevada mortalidad y morbilidad asociada, así como la posibilidad de disponer de un tratamiento con en forma oportuna, combinado con cirugía radical en algunas ocasiones.

### Referencias

1. Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, Daix T, Deutchman CS, Monneret G, et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (10): 946-9.
2. Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Mederos LE. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev Haban Cienc Med [Internet]*. 2020 [citado el 28 de mayo de 2021]; 19( Suppl 1 ): e3389. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2020000400002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000400002&lng=es). Epub 10-Jun-2020
3. Lai C-C, Wang C-Y, Hsueh P-R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53 (4): 505-12.
4. Pemán J, Ruiz-Gaitán A, García-Vidal C, Salavert M,



- Ramírez P, Puchades F, et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Rev Iberoam Micol* 2020. doi: 10.1016/j.riam.2020.07.001.
5. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr* 2021; S1871402121001570.
  6. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi* 2019; 5: 26.
  7. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: Analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17 (12): 1859-67.
  8. Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. *Clin Infect Dis Issue suppl\_1*, February 2012; 54: S23-S34, <https://doi.org/10.1093/cid/cir866>
  9. Remy KE, Mazer M, Striker DA, Ellebedy AH, Walton AH, Unsinger J, et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI Insight* 2020; 5 (17): e140329.

## ARTE Y FOTOGRAFÍA



Cerro Campanario, Paso Pehuenche, Talca. Dr. Jorge Sapunar Zenteno



**En búsqueda de un Chile menos centralizado y segregado: el rol sobre la salud**

*In search of a less centralized and segregated Chile: The role on health*

Señor Editor,

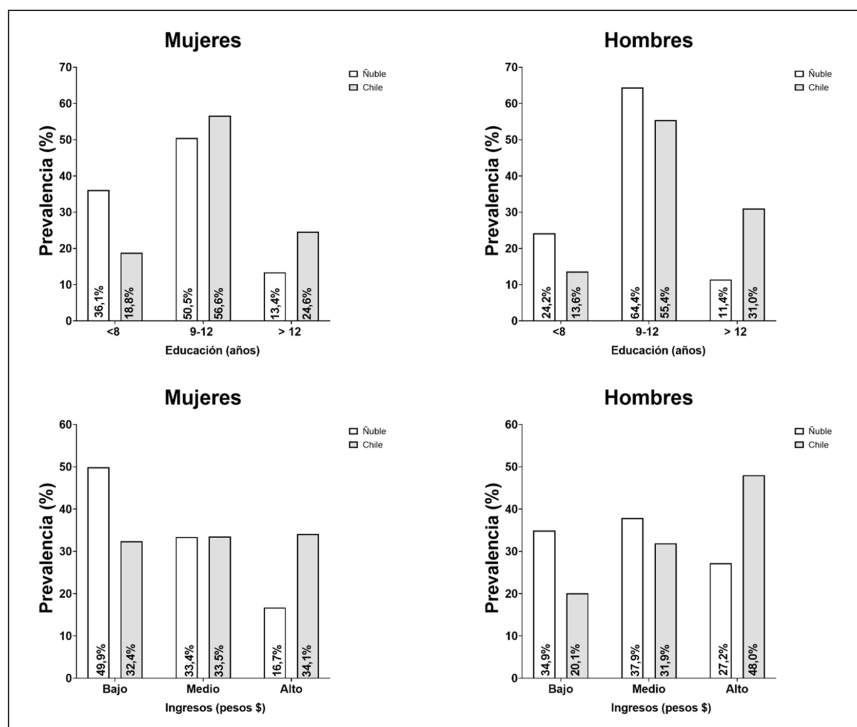
Los determinantes sociales de la salud (DSS) son reconocidos como aquellas condiciones en las cuales las personas nacen, crecen, viven, trabajan, se desarrollan y envejecen. Reconocer su importancia permite comprender los orígenes y diferencias en salud, más allá de la biología y carga genética individual, ya que poseen un rol esencial en las inequidades entre los distintos grupos poblacionales. Lamentablemente, su rol no solo hace alusión a cómo las personas viven su salud dentro de las distintas etapas de la vida. De hecho, estudios internacionales han evidenciado que DSS como pobreza, falta de educación, posición socioeconómica, falta de apoyo social, discriminación racial, entre otros, desempeñan un papel clave en el desarrollo de enfermedades prevalentes como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer<sup>1,2</sup>.

En Chile se ha avanzado en la formulación de políticas públicas sociales y económicas que han intentado

reducir las inequidades en la población, incorporando programas sociales que abarcan a todos los grupos etarios, haciendo énfasis en personas con discapacidad, situación de calle y pueblos originarios<sup>3</sup>. No obstante, éstas no han sido suficientes. La Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional (CASEN 2020) –que tiene entre sus objetivos evaluar las brechas de pobreza por ingresos y carencias en los distintos grupos de la población y regiones del país– mostró un aumento de la pobreza por ingresos, alcanzando los dos dígitos (10,8%) con mayores incidencias de pobreza en las regiones de Tarapacá, La Araucanía y Ñuble, con porcentajes que superan el 14%<sup>4</sup>.

Por otra parte, indicadores de escolaridad como la incidencia de la carencia de escolaridad (en el hogar, si al menos uno de sus integrantes mayor de 18 años ha alcanzado menos años de escolaridad que los establecidos por ley, de acuerdo con su edad), también evidencian diferencias regionales. Por ejemplo, una mayor proporción se observa en las regiones del Maule, Ñuble y La Araucanía (36% de los hogares) en comparación con las regiones de Antofagasta y Metropolitana que alcanzan proporciones significativamente menores (20%)<sup>5</sup>.

Sumado a lo anterior, el IDC (Índice de Desarrollo Comunal) –que incluye las dimensiones: i) salud y bienestar social, ii) educación y iii) economía y recursos– destaca que las regiones con mayor desarrollo son la Metropolitana de Santiago y la de Valparaíso, con



**Figura 1.** Comparación entre el nivel educacional e ingresos entre la comuna de Ñuble y Chile entre hombres y mujeres. Datos adaptados utilizando la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017.

promedios cercanos a 0,5. Sin embargo, las regiones de Ñuble y La Araucanía no alcanzan en promedio un 0,3. Lo anterior vuelve a destacar que, a pesar de las políticas de distribución de recursos, aún existe un alto nivel de centralismo y concentración de recursos en el conurbano de Santiago que concentra 75% de las comunas con nivel de desarrollo alto, evidenciando una marcada desigualdad y brecha territorial<sup>6</sup>.

A modo de ejemplo, la Figura 1 destaca las diferencias observadas entre la región de Ñuble y Chile por sexo, utilizando datos de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Se aprecia que, a nivel nacional, 18,8% de las mujeres reportaron poseer menos de 8 años de estudio, mientras que, en la región de Ñuble, esta cifra se dobla (36,1%). Por otro lado, las mujeres que tenían más de 12 años de educación a nivel nacional alcanzaban un ~25%, mientras que en Ñuble esta cifra solo llegaba a 13,4%. Datos muy similares son observados en hombres. Sin embargo, se alcanzan mayores proporciones en los 9-12 años, con 9 puntos porcentuales superior a los datos nacionales (64,4% v/s 55,4%). Con respecto al ingreso, ~50% de las mujeres y 34,9% de los hombres de Ñuble reportó bajos ingresos, en comparación con el 32,4% nacional en mujeres y 20,1% de hombres. Por el contrario, los altos ingresos se presentan en mayor proporción en hombres y mujeres a nivel nacional (48% y 34,1% respectivamente), comparado con 16,7% en mujeres y 27,2% en hombres.

En este contexto, sin duda Chile ha logrado avanzar enormemente en distintos marcadores, entre ellos, aumento de la esperanza de vida. No obstante, mientras las brechas de inequidades se mantengan tan marcadas entre regiones, será muy difícil disminuir las altas prevalencias de patologías crónicas no transmisibles que afectan a un gran porcentaje de la población y que, lamentablemente, presentan un claro componente social en su etiología.

Jacqueline Araneda-Flores<sup>1,a</sup>,  
Fanny Petermann-Rocha<sup>2,a</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición y Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud y de los Alimentos, Universidad del Bío-Bío. Chillán, Chile.

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>PhD Nutricionista.

## Referencias

- Hill-Briggs F, Ephraim PL, Vraney EA, Davidson KW, Pekmezaris R, Salas-Lopez D, et al. Social Determinants of Health, Race, and Diabetes Population Health Improvement: Black/African Americans as a Population Exemplar. *Curr Diab Rep.* 2022; 22(3): 117-28. DOI: 10.1007/S11892-022-01454-3. Epub 2022 marzo 3. PMID: 35239086; PMCID: PMC8891426.
- Jilani MH, Javed Z, Yahya T, Valero-Elizondo J, Khan SU, Kash B et al. Social Determinants of Health and Cardiovascular Disease: Current State and Future Directions Towards Healthcare Equity. *Curr Atheroscler Rep.* 2021 Jul 26;23(9):55. doi: 10.1007/s11883-021-00949-w. PMID: 34308497.
- Ministerio de Desarrollo Social y Familia. Programa Sociales [consultado el 25 de enero de 2023]. Disponible: <https://www.desarrollosocialyfamilia.gob.cl/programas-sociales>
- Ministerio de Desarrollo Social y Familia. CASEN 2020. Resumen de resultados: Pobreza por Ingresos y Distribución de Ingresos [consultado el 25 de enero de 2023]. Disponible: [http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/storage/docs/casen/2020/Resumen\\_de\\_resultados\\_de\\_Pobreza\\_por\\_Ingresos\\_y\\_Distribucion\\_de\\_Ingresos\\_revisado2022\\_09.pdf](http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/storage/docs/casen/2020/Resumen_de_resultados_de_Pobreza_por_Ingresos_y_Distribucion_de_Ingresos_revisado2022_09.pdf)
- Ministerio de Desarrollo Social y Familia. CASEN 2020. Análisis de carencias de la Pobreza Multidimensional en pandemia [consultado el 26 de enero de 2023]. Disponible: [http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/storage/docs/casen/2020/210707\\_Carencias\\_PM\\_Casen\\_en\\_Pandemia\\_2020.pdf](http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/storage/docs/casen/2020/210707_Carencias_PM_Casen_en_Pandemia_2020.pdf)
- Universidad Autónoma de Chile. Índice de Desarrollo Comunal 2020. [consultado el 26 de enero de 2023]. Disponible: [https://repositorio.uaautonoma.cl/bitstream/handle/20.500.12728/6742/V11\\_digital\\_final.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uaautonoma.cl/bitstream/handle/20.500.12728/6742/V11_digital_final.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Correspondencia a:

Jacqueline Araneda Flores  
Profesora Asociada, Facultad de Ciencias de la Salud y de los Alimentos, Universidad del Bío-Bío. Avenida Andrés Bello N° 720. Chillán. Chile.  
[jaraneda@ubiobio.cl](mailto:jaraneda@ubiobio.cl)

## RAI Modificado, una herramienta validada en Chile para tamizaje de fragilidad preoperatoria

### *Modified RAI, a tool validated in Chile for preoperative frailty screening*

Señor Editor,

En un artículo publicado en Revista Médica de Chile en el año 2020, presentamos la validación de una herramienta para evaluar la fragilidad de personas mayores previo a la cirugía, el *Risk Analysis Index-Modified* (RAI modificado)<sup>1</sup>. En tal artículo describimos el proceso de validación y resultados preliminares de su capacidad predictiva. A la fecha hemos recibido correspondencia

con dudas respecto a motivos de la modificación y solicitando la publicación de la escala final (Figura 1). Esperando responder sus dudas y con el fin de dar a conocer la escala RAI modificada en su versión final, hemos decidido escribir esta carta al Editor esperando sea un aporte para nuestra actividad clínica.

La mejor forma de detectar fragilidad es a través de una valoración geriátrica integral, que implica evaluar diferentes dominios que pudieran estar afectados en personas mayores (biomédico, afectivo, cognitivo, funcionalidad y social); sin embargo, realizar esta valoración requiere de profesionales entrenados y de un tiempo habitualmente escaso en un preoperatorio. En este contexto, es importante tener herramientas de tamizaje que permitan detectar a los pacientes con mayor riesgo de tener complicaciones. Dentro de esta

| ÍNDICE DE ANÁLISIS DE RIESGO MODIFICADO (RAI-M)   |   |      |      |
|---|---|------|------|
| A continuación, deberá responder algunas preguntas sobre su historia médica y su vida diaria. Por favor, responda "Sí" o "No" a las siguientes preguntas. |   |      |      |
| <b>Componente físico y nutricional</b>  |   |      |      |
| 1   | En los últimos 6 meses, ¿ha bajado 3 kilos o más sin hacer dieta?   | Sí:1 | No:0 |
| 2   | En los últimos 6 meses ¿ha notado que la ropa le queda más suelta?  | Sí:1 | No:0 |
| <b>Componente afectivo</b>  |   |      |      |
| 3   | ¿Usted ha sentido poco interés por hacer sus cosas?   | Sí:1 | No:0 |
| 4   | ¿Usted se ha sentido triste o deprimido frecuentemente?   | Sí:1 | No:0 |
| 5   | En los últimos 6 meses, ¿usted cree que ha dejado de hacer las cosas que antes disfrutaba? (ej. tejer, jugar cartas, hablar con sus amigos o vecinos) | Sí:1 | No:0 |
| 6   | ¿Usted se siente solo?  | Sí:1 | No:0 |
| 7   | ¿Usted se siente cansado la mayor parte del tiempo?   | Sí:1 | No:0 |
| <b>Componente funcional</b>   |   |      |      |
| 8   | Si usted está solo en su casa, ¿sería capaz de ducharse? (ej. entrar a la ducha, jabonarse)   | Sí:0 | No:1 |
| 9   | ¿Usted es capaz de vestirse solo? (ej. elegir su ropa, poner y sacar la ropa)   | Sí:0 | No:1 |
| 10  | ¿Usted usa ayuda para caminar? (ej. usa bastón o burrito)   | Sí:1 | No:0 |
| 11  | ¿Usted es capaz de caminar de su pieza al baño sin ayuda de otros?  | Sí:0 | No:1 |
| <b>Componente Social</b>  |   |      |      |
| 12  | ¿Usted tiene a alguien que lo pueda cuidar en los 7 días posteriores a su cirugía?  | Sí:0 | No:1 |
| 13  | ¿Usted tiene a alguien que lo ayude en caso de tener algún problema?  | Sí:0 | No:1 |
| 14  | ¿Usted tiene pensión o dinero para comprar sus fármacos sin problemas?  | Sí:0 | No:1 |
| 15  | ¿Usted tiene quién lo acompañe a sus controles postoperatorios?   | Sí:0 | No:1 |
| Mayor o igual de 3 puntos: Riesgo de fragilidad   |   |      |      |

Figura 1.

evaluación, la pesquisa de fragilidad es fundamental. A pesar de que existen múltiples herramientas para valorar fragilidad en personas mayores, existen pocas validadas para el ámbito quirúrgico y algunas de ellas incorporan pruebas físicas o cognitivas que no siempre son fáciles de realizar en un preoperatorio. En el año 2016 se publica la escala *Risk Analysis Index* (RAI) en *JAMA Surgery*<sup>2</sup>, una herramienta de tamizaje para pacientes mayores que serían sometidos a cirugía. Esta nace de la modificación de la escala *Minimum data set mortality index* (MMRI)<sup>3,4</sup>, desarrollada y validada para predecir mortalidad en pacientes que ingresaban a instituciones de larga estancia. A partir de esta, los autores de la escala RAI generaron un cuestionario de 14 preguntas que evalúan edad, género, presencia de cáncer, comorbilidades, funcionalidad y cognición, demostrando la capacidad predictiva de esta herramienta para mortalidad y morbilidad postoperatoria en pacientes frágiles. Por su sencillez, facilidad y poco tiempo de aplicación, decidimos realizar la validación de esta herramienta en nuestro país, esperando obtener resultados similares. Se realizó la traducción y transculturación al español. Al realizar la validez de contenido del cuestionario en nuestro grupo piloto, el constructo de la prueba no era adecuado para nuestra población, es decir, no había concordancia entre respuestas dentro de una misma dimensión. De este modo, apoyados por especialistas en psicometría y geriatras construimos preguntas para evaluar los diferentes dominios que no se encontraban claramente representados para nuestra población en la escala original.

Tras el proceso de creación y validación de nuestro instrumento descrito en la publicación original, la escala RAI-M quedó compuesta por 15 preguntas, y este es el cuestionario final que queremos compartir, ya que en el artículo original publicamos la herramienta previo a sus modificaciones.

Tener 3 o más puntos en el cuestionario sugiere fragilidad con una sensibilidad de 78% y una especificidad de 85%. Este punto de corte se asoció a mayor estadía

hospitalaria y mayor mortalidad a 9 meses en pacientes de 65 años y más sometidos a cirugías electivas.

Javiera Vargas<sup>1</sup>, Maricarmen Andrade<sup>2</sup>,  
Macarena Honorato<sup>3</sup>, Mariana Rojas<sup>1</sup>,  
María de los Ángeles Gálvez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Anestesiología. Universidad del Desarrollo-  
Clínica Alemana Santiago. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Unidad de Geriatría. Departamento de Medicina  
Interna. Clínica Universidad de los Andes. Santiago,  
Chile.

<sup>3</sup>Unidad de Geriatría. Departamento de Medicina  
Interna. Universidad del Desarrollo-Clínica Alemana  
Santiago. Santiago, Chile.

## Referencias

1. Vargas J, Gálvez MDLÁ, Rojas M, Honorato M, Andrade M, Leyton P, et al. Fragilidad: en busca de herramientas de evaluación preoperatoria. *Rev Med Chile* 2020; 148(3): 311-9. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872020000300311>.
2. Porock D, Parker-Oliver D, Zweig S, Rantz M, Mehr D, Madsen R, et al. Predicting death in the nursing home: development and validation of the 6-month minimum data set mortality risk index. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60 (4): 491-8.
3. Hall D, Arya S, Schmid K, Blaser C, Carlson M, Bailey T, et al. Development and initial validation of the risk analysis index for measuring frailty in surgical populations. *JAMA Surg* 2016; 15213: 1-8.
4. Hall D, Arya S, Schmid K, Carlson M, Lavedan P, Bailey T, et al. Association of a frailty screening initiative with postoperative survival at 30, 180, and 365 days. *JAMA Surg* 2016; 378 (9800): 1408-13.

Correspondencia a:

Javiera Paola Vargas Zúñiga

Av. Vitacura 5951. Vitacura. Santiago, Chile.

[jpvargas@gmail.com](mailto:jpvargas@gmail.com)

# Conmemoración 150 Años Revista Médica de Chile

## RECEPCIÓN EN HALL CENTRAL

El primer número de la revista médica de Chile apareció en julio de 1872. En la primera página, el doctor **Germán Schneider** (primer editor) anuncia los objetivos del nuevo periódico en un artículo editorial que lleva por título "Prospecto". En el mismo número dedica a los estudiantes un mensaje *"el rol del médico"*, en el que les explica lo que representa el médico en la sociedad y los insta a que una vez realizado su trabajo propiamente médico propendan en ese enfermo a obtener *"el mejoramiento incesante del hombre como ser físico, su desarrollo como ser intelectual, su perfeccionamiento como ser moral, nobles objetos a los que deben dirigir constantemente sus esfuerzos"*.



Maestra de la Medicina Interna Chilena 2021 **Dra. María Eugenia Pinto**, Presidenta SMS **Dra. Andrea Flabane**, Presidenta Capitulo Chileno del ACP **Dra. Luz María Letelier** y Expresidente SMS **Dr. Guillermo Acuña**.



Expresidente SMS, **Dr. José Adolfo Rodríguez**, Presidenta Sociedad Médica de Santiago **Dra. Andrea Flabane**, Maestro de la Medicina Interna Chilena 2022 **Dr. Sergio Iacobelli**, Expresidente SMS **Dr. Miguel Oyonarte** y Expresidente SMS **Dr. Rodolfo Armas**.



Presidente de la Academia de Medicina **Dr. Emilio Roessler**, Presidenta SMS **Dra. Andrea Flabane** Presidenta del Colegio Médico de Chile **Dr. Patricio Meza** y Presidenta de Asocimed **Dra. Carmen Gloria Aylwin**.



Hospital Barros Luco, **Dr. Ignacio Silva**, **Dra. Mariella Rajmakers**, **Dra. Andrea Flabane** y **Dr. Felipe Bustos**.



Hospital San José, **Dra. Anne-Marie Chassin-Trubert**, **Dra. Andrea Flabane**, **Dr. Luis Ramírez**, **Dr. Luis Pérez**.



Pontificia Universidad Católica de Chile, **Dr. Eduardo Valenzuela**, **Dr. Robinson González** y **Dr. Arnoldo Riquelme**.





Sociedad Médica de Santiago

Sociedad Chilena de Medicina Interna

153 años al Servicio de la Medicina

# CURSOS EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA 2023

## MODALIDAD ONLINE

**Directora General Cursos EMC:**

Dra. Ximena Monsalve V.

**1**

### ***XXXIII Curso Problemas Frecuentes en Medicina Ambulatoria del Adulto 2023. Consejos Prácticos***

Modalidad online

45 horas académicas

03 de abril al 06 de noviembre

**2**

### ***V Curso Modular Actualizaciones en Medicina Interna 2023, Módulo V: Gastroenterología - Oncología - Nutrición***

Modalidad online

20 horas académicas

+ Streaming con caso clínico

21 de abril al 10 de julio

**3**

### ***V Curso Modular Actualizaciones en Medicina Interna 2023, Módulo VI: Infectología - Hematología - Trasplante***

Modalidad online

20 horas académicas

+ Streaming con caso clínico

25 de agosto al 13 de noviembre

**4**

### ***XIII Curso Medicina Interna Hospitalaria 2023***

Modalidad online

16 horas académicas

+ Streaming con caso clínico

Próximamente



**INFORMACIONES, MATRÍCULA Y  
REGLAMENTOS DE LOS CURSOS VISITE:**

[www.smschile.cl](http://www.smschile.cl)

[www.medicinainterna.cl](http://www.medicinainterna.cl)

Sociedad Médica de Santiago

Bernanda Morán 488, Providencia, Santiago

Teléfonos: (56-2) 2 2753 5500 / (56-2) 2 2753 5507

Email: [educacioncontinua@smschile.cl](mailto:educacioncontinua@smschile.cl)