

# Revista MÉDICA de Chile



AÑO (VOL) 151

Nº 3

MARZO 2023

## ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

- COVID-19 en Chile: análisis de su impacto por olas y regiones.
- Experiencia de la pandemia por SARS-CoV-2 en un centro hospitalario de alta complejidad en Chile.
- Uso de plantas medicinales por adultos mayores en Centros de Atención Primaria de una Comuna de la Región Metropolitana de Chile.
- Inseguridad alimentaria en estudiantes universitarios durante la pandemia de COVID-19.
- Efectividad del moxifloxacino intracameral profiláctico para reducir la endoftalmitis posterior a cirugía de cataratas en población chilena.
- ¿Ha disminuido la colectomía por crisis de colitis ulcerosa?
- Validación del test Nuevo Signo Vital para la medición de la alfabetización en salud.
- Estilos de vida y calidad de vida asociados a la calidad de sueño en estudiantes universitarios.
- Distribución geográfica de la incidencia de cáncer de beneficiarios de un convenio de atención oncológica en Chile.

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Nuevas estrategias tecnológicas para la administración de fármacos en el tratamiento de patologías articulares.
- Posibles mecanismos de acción de la terapia electroconvulsiva en trastornos afectivos: revisión de la evidencia disponible en investigación con seres humanos.

## COMUNICACIÓN BREVE

- Nefrolitotomía Endoscópica ex vivo del injerto renal de donante vivo con instrumento flexible.

## EDUCACIÓN MÉDICA

- Percepción de preparación de los internos y egresados de Medicina para enfrentar la muerte de un paciente.

## CASOS CLÍNICOS

- Linfoma de células T/NK primario de testículo. Caso clínico y revisión de la literatura.
- Síndrome de hipertensión intracraneana como manifestación inhabitual del síndrome de Sjögren. Caso clínico.



**Sociedad Médica de Santiago**

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

# Commemoración 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.

5000



Sociedad Médica de Santiago  
Sociedad Chilena de Medicina Interna  
152 años al Servicio de la Medicina

# Revista MÉDICA de Chile

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

AÑO (VOL) 151 - N° 3 - MARZO 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****COVID-19 en Chile: análisis de su impacto por olas y regiones**

The impact of the different waves of COVID-19 pandemic in Chile across regions.

*Andrés Ayala, Pablo Villalobos Dintrans, Felipe Elorrieta, Matilde Maddaleno,**Claudio Vargas, Andrés Iturriaga* ..... 269**Experiencia de la pandemia por SARS-CoV-2 en un centro hospitalario de alta complejidad en Chile.**

Epidemiological profile of patients with COVID-19 admitted to a tertiary care public hospital.

*Andrés Giglio, Patricio Astudillo, Rodrigo Naser, José del Campo, Paulina Bouniot, Paulina Ramírez,**Francisca García, Sylvia Echavarrí, Paula Arriagada, Isabel Hoffmann* ..... 280**Uso de plantas medicinales por adultos mayores en Centros de Atención Primaria de una Comuna de la Región Metropolitana de Chile.**

Use of medicinal plants among older people attending a public primary care center.

*Raquel Bridi, Roberto Ebensperger, Paulette Trittini, Felipe Maturana, José Cristian Plaza-Plaza* ..... 289**Inseguridad alimentaria en estudiantes universitarios durante la pandemia de COVID-19.**

Food insecurity in Chilean university students during the COVID-19 pandemic.

*Daniel Egaña Rojas, Patricia Gálvez Espinoza, Fabian Duarte Vásquez, Lorena Rodríguez-Osiac* ..... 296**Efectividad del moxifloxacin intracameral profiláctico para reducir la endoftalmitis posterior a cirugía de cataratas en población chilena.**

Effectiveness of prophylactic intracameral moxifloxacin to reduce endophthalmitis after cataract surgery.

*Rodolfo Garretón, Paulina Liberman, Camila Sanhueza, Andrea Cruzat, Marcelo Coria* ..... 306**¿Ha disminuido la colectomía por crisis de colitis ulcerosa?**

Has colectomy for moderate-severe active ulcerative colitis decreased?

*Nicolás Besser, Erika Chacón, Andrés Iglesias, Manuel Álvarez-Lobos, Carolina Pavez,**Constanza Villalón, Gonzalo Urrejola, Álvaro Zúñiga, María Elena Molina, Rodrigo Miguieles, Felipe Bellolio* ..... 313**Validación del test Nuevo Signo Vital para la medición de la alfabetización en salud.**

Adaptation and validation of the new vital sign test for measuring health literacy in primary care.

*Alexis González-Burboa, Aldo Vera-Calzaretta, Patricia Villaseca-Silva, Ángel Otero-Puime,**Bárbara Sepúlveda-Bustamante, Fabiola Troncoso-Gutiérrez, Omar Salazar-Provoste, Luisa Rivas-Calabrán,**Hans Müller-Ortiz, Claudia Carrasco Dájer, Darío Páez Rovira* ..... 321**Estilos de vida y calidad de vida asociados a la calidad de sueño en estudiantes universitarios.**

Lifestyles and quality of life indicators associated with sleep quality in university students.

*Alexis Espinoza Salinas, Paula Mödinger Rondanelli, Marlis Bernales Hermosilla, Igor Cigarroa* ..... 330**Distribución geográfica de la incidencia de cáncer de beneficiarios de un convenio de atención oncológica en Chile.**

Regional cancer incidence among beneficiaries of a private oncological insurance program in Chile.

*Carolina Villalobos, Pedro Ferrer-Rosende, Carla Cavallera, Gabriel Cavada, Macarena Manríquez,**Camila Quirland, Christian Caglevic, Jorge Sapunar* ..... 340**Artículos de Revisión / Review Articles****Nuevas estrategias tecnológicas para la administración de fármacos en el tratamiento de patologías articulares.**

New technological strategies for drug administration in the treatment of joint pathologies

*Pedro Torres Bodevin, Carolina Gómez-Gaete* ..... 349

<b>Posibles mecanismos de acción de la terapia electroconvulsiva en trastornos afectivos: revisión de la evidencia disponible en investigación con seres humanos.</b> Putative mechanisms of action of electroconvulsive therapy in affective disorders, a review. <i>Marcelo Arancibia, Camila Vargas, Maximiliano Abarca, Javier Fernández, Daniela Peña, Ulises Ríos, Álvaro Cavieres</i> .....	360
<b>Comunicación Breve / Brief Communication</b>	
<b>Nefrolitotomía Endoscópica ex vivo del injerto renal de donante vivo con instrumento flexible.</b> Living-donor kidney graft ex vivo endoscopic nephrolithotomy with flexible instrument. <i>Héctor Gallegos, Francisca Sepúlveda, Javier Domínguez, Gerardo Sáez, Elizabeth Galdames Pablo Troncoso</i> .....	370
<b>Educación Médica / Medical Education</b>	
<b>Percepción de preparación de los internos y egresados de Medicina para enfrentar la muerte de un paciente.</b> Medical students and graduates' perceptions of preparation to face a patient's death. <i>Pedro Lavín Ferrada, Dominga Rodríguez Christiana, Juan Pablo Beca Infante</i> .....	375
<b>Casos Clínicos / Cases Reports</b>	
<b>Linfoma de células T/NK primario de testículo. Caso clínico y revisión de la literatura.</b> Primary testicular NK/T cell lymphoma. Case report and review of literature. <i>Alejandro Avilés-Salas, Andrea Nallely Heredia-Jara, Laura Felisa Peña-Carvajalino, José Gregorio Chanona-Vilchis, José Ángel Arriaga-Marroquín, Myrna Candelaria</i> .....	381
<b>Síndrome de hipertensión intracraneana como manifestación inusual del síndrome de Sjögren. Caso clínico.</b> Intracranial hypertension syndrome as an unusual manifestation of Sjögren's syndrome. Report of one case. <i>Dominga García, Cristián Labarca</i> .....	387
<b>Cartas al Editor / Letter to the Editor</b>	
<b>Enfermedad relacionada a IgG4. Visión de pancreatólogos.</b> IgG4-Related Disease from the Pancreatologist's point of view. <i>Zoltan Berger, Carla Mancilla Asencio</i> .....	392
<b>Vinculando la docencia de pregrado con la investigación científica en carreras biomédicas: importancia del entrenamiento del estudiantado.</b> Connecting undergraduate teaching to scientific research in biomedical study programmes: The importance of students' training. <i>Manuel E. Cortés, Vania Fuentes Bazzi, Felipe Valenzuela Vidal, Álvaro Becerra, Martín Lara Ortega, Jaime Zañartu Reyes, Andrea A. Alfaro-Silva</i> .....	394

# COVID-19 en Chile: análisis de su impacto por olas y regiones

ANDRÉS AYALA<sup>1,a</sup>, PABLO VILLALOBOS DINTRANS<sup>2,b</sup>,  
FELIPE ELORRIETA<sup>1,c</sup>, MATILDE MADDALENO<sup>2</sup>,  
CLAUDIO VARGAS<sup>1</sup>, ANDRÉS ITURRIAGA<sup>1,d</sup>

## The impact of the different waves of COVID-19 pandemic in Chile across regions

**Background:** The effects of COVID-19 in Chile changed over time and among regions. **Aim:** To identify patterns in the impact and evolution of COVID-19 for each wave generated between 2020 and 2022 at the 16 regions of the country. **Material and Methods:** Several indicators related to the pandemic, their evolution and their consequences for the health system and the health of the population were calculated. **Results:** There are differences in the evolution of the infection across the regions of the country, as well as heterogeneity between waves. Specifically, the second wave in Chile was identified as the one with the greatest impact, with a national death rate of 123.5 deaths per 100,000 inhabitants and 66.4% intensive care unit occupancy rate due to COVID-19. Performing a geographic analysis, it was possible to find systematic patterns, for example, between regions with higher immunization rates and lower rates of lethality, such as the cases of Ñuble and Atacama regions. **Conclusions:** These results emphasize the need to consider regional differences and the temporal context for the elaboration of strategies to the efficient management of a pandemic.

(Rev Med Chile 2023; 151: 269-279)

**Key words:** COVID-19; Health Impact Assessment; Prevention & Control.

<sup>1</sup>Departamento de Matemáticas y Ciencia de la Computación, Facultad de Ciencias, Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Programa Centro Salud Pública, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Ingeniero Estadístico.

<sup>b</sup>Ingeniero Comercial, Doctor en Salud Pública.

<sup>c</sup>Ingeniero Estadístico, Doctor en Estadística.

<sup>d</sup>Ingeniero Civil Matemático, Doctor en Estadística.

Trabajo financiado por Proyecto Dicyt Asociativo 022191MH DAS, Universidad de Santiago de Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido el 11 de octubre de 2022, aceptado el 16 de diciembre de 2022.

Correspondencia a:  
Andrés Ayala  
Santa Rita 951, La Reina  
andres.ayala@usach.cl

En el contexto de la pandemia por COVID-19, América es la región que ha concentrado algunas de las tasas de incidencia y mortalidad más altas del mundo<sup>1</sup>. Así, Chile constituye un caso relevante de estudio, estando entre los cinco países con mayor tasa de mortalidad acumulada del continente<sup>2</sup>.

Después de más de dos años de pandemia-al 31 de mayo de 2022-, el país registra más de 3,7 millones de casos totales y 57 mil muertes por COVID-19<sup>3</sup>. Sin embargo, estos dos años, han mostrado una dinámica marcada por cambios en la información sobre el virus y la enfermedad, aparición de nuevas cepas y variantes, y respuestas de política, incluida la disponibilidad de

vacunas<sup>4</sup>. También se han observado variaciones en el comportamiento de la población, caracterizándose por un relajamiento de las medidas de autocuidado<sup>5,6</sup>.

El impacto de la pandemia no solo ha ido variando a lo largo del tiempo, sino también entre regiones del país. Esto se ha reflejado en que las medidas de prevención para el avance del COVID-19, contempladas en el Plan Paso a Paso, se han aplicado de maneras más o menos restrictivas dependiendo de la zona geográfica.

Entender similitudes y diferencias en distintos indicadores relacionados con el impacto del COVID-19 en Chile es relevante hoy, pensando en que la identificación de patrones temporales y

geográficos puede dar luces de cómo abordar la pandemia en los próximos meses, considerando que aún no existe un control de su evolución.

Este artículo busca identificar, mediante un análisis descriptivo, patrones en la evolución del COVID-19 y su impacto. Para esto, se propone analizar diversos indicadores relacionados a la pandemia, evaluando el impacto de esta a través del tiempo-analizando las distintas “olas” de casos entre 2020 y 2022- para las distintas regiones. El análisis de estos indicadores a nivel de ola permite que se examine la evolución de la pandemia de manera desagregada, permitiendo enfocarnos en sus etapas más críticas. Esto resulta ventajoso en comparación con el uso de otros períodos de estudio, por ejemplo, años.

## Materiales y Métodos

Para examinar el impacto del COVID-19 en el país para el período comprendido entre marzo de 2020 y abril de 2022, se seleccionaron una serie de indicadores relacionados a la pandemia, a su evolución y consecuencias para el sistema de salud y la salud de la población: duración de la ola, tasa de casos acumulados por 100.000 habitantes, tasa de defunciones acumuladas por 100.000 habitantes, tasa de letalidad, positividad, ocupación de camas UCI por COVID-19 promedio, número de semanas con una ocupación UCI sobre un 90%, porcentaje de vacunados con primera y segunda dosis, además del porcentaje de vacunados con dosis de refuerzo. El detalle sobre los indicadores se muestra en la Tabla 1.

La información de este estudio se obtuvo de datos abiertos provenientes de instituciones públicas. Para los casos confirmados, datos relativos a PCR realizados, ocupación de unidad de cuidados intensivos (UCI) y vacunaciones se utiliza la información proveniente del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), publicada por el Ministerio de Ciencia (MinCiencia)<sup>7</sup>. En el caso de la población regional, se utilizaron las proyecciones estadísticas del INE, con base en el censo de 2017<sup>8</sup>. Finalmente, los datos de defunciones por COVID-19 se recopilaron de la base abierta del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud<sup>9</sup>.

Para la tasa de defunciones acumuladas se consideran las muertes con subcategoría U071:

“COVID-19 virus identificado” y U072: “COVID-19 virus no identificado”. Es importante que para este indicador se consideraron hasta dos semanas después del término de la ola con el fin de capturar completamente el impacto del COVID-19 en defunciones.

Cada indicador fue calculado a nivel país y para las 16 regiones administrativas. Adicionalmente, se calcularon para el período completo de estudio y también por subperíodos (“olas” COVID-19). Para identificar las olas de cada región, se utilizó la definición propuesta en<sup>10</sup>, que combina datos epidemiológicos de cada región, analizando tanto la tendencia (número de semanas en alza o descenso) como la escala (umbral de 70 casos confirmados por 100.000 habitantes) de las tasas de incidencia semanal de casos confirmados en cada región, para definir el comienzo y fin de una ola COVID-19 en base a los criterios establecidos inicialmente por el gobierno para decretar cuarentenas y etapas comunales dentro del Plan Paso a Paso<sup>11</sup>.

Esta metodología permite identificar olas, con períodos de inicio y término diferentes para cada región, según su propia realidad epidemiológica. Esto es relevante, ya que permite comparar indicadores de intensidad e impacto de las distintas olas entre regiones, no restringiendo el análisis temporal a los datos agregados a nivel nacional, que en muchas ocasiones dan cuenta de la realidad de la Región Metropolitana, minimizando las diferencias y contextos regionales. Posteriormente, para cada ola se identificaron las regiones con los tres mayores y menores valores de cada indicador, a fin de identificar patrones de desempeño de las distintas etapas de la pandemia.

Cabe considerar que el presente estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética Institucional de la Universidad de Santiago de Chile.

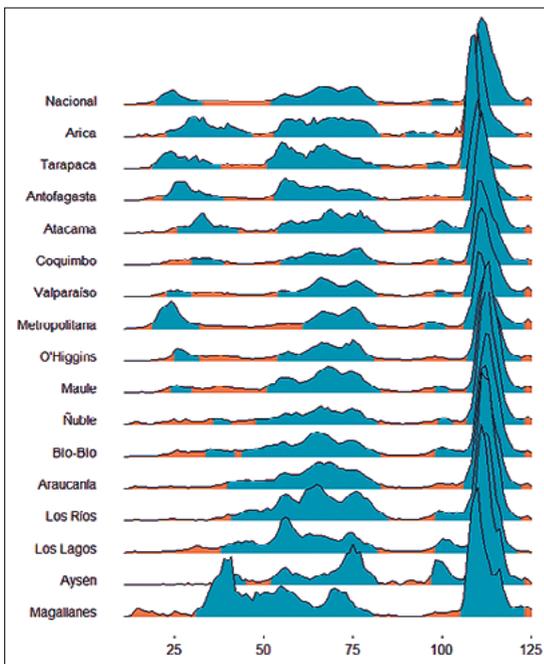
## Resultados

La Figura 1 exhibe, de manera exploratoria, el comportamiento de las olas de COVID-19 para las regiones del país, definidas a partir de la tasa de incidencia semanal de casos.

Se observan diferencias en la evolución de la pandemia (número de casos acumulados, duración en semanas, *peaks* de contagio) entre las

**Tabla 1. Indicadores de impacto COVID-19**

Área	Nombre indicador	Forma de cálculo
Propiedades de la ola e impacto sobre población	Largo ola.	Número de semanas que duró la ola en la región
	Tasa de casos por 100.000 habitantes.	Cociente entre el número de casos de COVID-19 acumulados durante la ola y la población de la región; por cien mil habitantes
	Tasa de defunciones por 100.000 habitantes.	Cociente entre el número de defunciones por COVID-19 acumulados durante ola y población de la región; por cien mil habitantes
	Tasa de letalidad por 1.000 casos.	Cociente entre el número de defunciones por COVID-19 acumulados durante la ola y el número de casos; por mil casos.
	Positividad ola (%).	Cociente entre el número de casos confirmados por PCR durante la ola y número de PCR realizados; por cien
Impacto Sistema de salud	Ocupación UCI (COVID) promedio.	Promedio de la ocupación UCI por COVID-19 durante la ola Ocupación UCI por COVID-19: cociente entre el número de camas críticas ocupadas por COVID-19 y el número de camas críticas ocupadas
	Semanas con ocupación UCI sobre 90%.	Número de semanas durante la ola en que la ocupación UCI estuvo sobre 90%. Ocupación UCI: cociente entre el número de camas críticas ocupadas y el número de camas críticas
	Porcentaje población con 1° dosis.	Cociente entre el número de personas vacunadas con primera dosis al final de la ola y población de la región; por cien
	Porcentaje población con 2° dosis.	Cociente entre el número de personas vacunadas con segunda dosis al final de la ola y población de la región; por cien
	Porcentaje población con dosis de refuerzo.	Cociente entre el número de personas vacunadas con dosis de refuerzo al final de la ola y población de la región; por cien

**Figura 1.** Olas de casos de COVID-19 por Región.

- Eje x de la Figura: "Semanas Epidemiológicas correlativas"
- Eje y de la Figura: "Regiones del país"
- Color naranja: "Período de transición"
- Color azul: "Ola identificada".

regiones y entre las distintas olas a lo largo del tiempo. Es interesante que no todas las regiones mantienen siempre la sincronía con el agregado a nivel nacional. La primera ola nacional coincide temporalmente sólo con la Región Metropolitana, mientras que para las olas posteriores hay una sincronía entre todas las regiones.

A fin de profundizar en estas diferencias, la Tabla 2 presenta un conjunto de indicadores del impacto COVID-19 por región y olas. Destacar que, para facilitar la comparación de los resultados, las columnas de la tabla identifican cuatro olas, resultado de aplicar el criterio de identificación de olas a los datos agregados a nivel nacional. En específico, la primera ola nacional comenzó el día 10 de mayo de 2020 y terminó el 2 de agosto del mismo año, la segunda ola lo hizo el 20 de diciembre de 2020 y finalizó el 11 de julio de 2021, la tercera se extendió entre el 31 de octubre de 2021 y el 5 de diciembre del mismo año, la cuarta ola inició el 2 de enero de 2022 y finalizó el 24 de abril de 2022. Adicionalmente, la última columna resume la información para todo el período de estudio. Finalmente, los tres valores mayores y los tres menores de cada indicador por ola son identificados en negrita en la tabla, a

Tabla 2. Indicadores COVID-19 por región y ola						
Región	Indicador	Ola 1	Ola 2	Ola 3	Ola 4	Período completo
Chile	Largo ola	13	30	6	17	112
	Tasa casos x 100.000 hab.	1.604,4	5.218,1	462,1	8.435,9	17.586,5
	Tasa muertes x 100.000 hab	71,3	123,5	6,4	38,3	296,3
	Tasa letalidad x 1.000 casos.	4,44	2,37	1,41	0,45	1,69
	Positividad (%).	21,4	8,4	3,2	16,0	8,6
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	64,3	66,4	32,7	31,9	47,3
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	2	27	2	4	35
	% con 1° dosis hasta fin ola.	0	65,6	84,0	89,1	89,1
	% con 2 dosis hasta fin ola	0	56,6	80,5	86,7	86,7
	% dosis refuerzo hasta fin ola	0	0	46,2	71,5	71,5
Arica y Parinacota	Largo ola	24	30	8	15	108
	Tasa casos x 100.000 hab	<b>3.726,5 (+)</b>	6.185,0	<b>531,9 (+)</b>	8.265,8	19.950,8
	Tasa muertes x 100.000 hab.	<b>98,8 (+)</b>	<b>138,4 (+)</b>	<b>7,5 (+)</b>	<b>51,6 (+)</b>	<b>320,5 (+)</b>
	Tasa letalidad x 1.000 casos.	2,65	2,24	<b>1,42 (+)</b>	<b>0,62 (+)</b>	1,61
	Positividad (%).	11,8	<b>6,0 (-)</b>	<b>1,9 (-)</b>	<b>11,9 (-)</b>	<b>6,2 (-)</b>
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	<b>76,5 (+)</b>	<b>75,1 (+)</b>	<b>15,1 (-)</b>	<b>27,8 (-)</b>	<b>56,2 (+)</b>
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	0	<b>9 (-)</b>	<b>0 (-)</b>	<b>0 (-)</b>	9
	% con 1° dosis hasta fin ola	0	<b>62,4 (-)</b>	<b>79,3 (-)</b>	<b>88,6 (-)</b>	88,6
	% con 2 dosis hasta fin ola	0	<b>52,8 (-)</b>	<b>71,3 (-)</b>	<b>84,6 (-)</b>	<b>84,6 (-)</b>
	% dosis refuerzo hasta fin ola	0	0	<b>23,1 (-)</b>	<b>65,3 (-)</b>	<b>65,3 (-)</b>
Tarapacá	Largo ola	19	32	6	14	105
	Tasa casos x 100.000 hab.	<b>2.760,1 (+)</b>	<b>6.766,9 (+)</b>	<b>516,4 (+)</b>	8.625,5	20.213,8
	Tasa muertes x 100.000 hab.	69,8	<b>150,0 (+)</b>	<b>4,2 (-)</b>	37,1	283,7
	Tasa letalidad x 1.000 casos.	<b>2,53 (-)</b>	2,22	<b>0,81 (-)</b>	0,43	1,40
	Positividad (%).	17,5	8,2	<b>2,4 (-)</b>	14,3	7,7
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	<b>83,3 (+)</b>	<b>84,6 (+)</b>	<b>37,3 (+)</b>	<b>46,1 (+)</b>	<b>62,2 (+)</b>
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	<b>2 (+)</b>	22	<b>3 (+)</b>	2	30
	% con 1° dosis hasta fin ola	0	<b>60,8 (-)</b>	<b>80,2 (-)</b>	89,0	89,0
	% con 2 dosis hasta fin ola	0	<b>52,1 (-)</b>	<b>73,8 (-)</b>	<b>83,5 (-)</b>	<b>83,5 (-)</b>
	% dosis refuerzo hasta fin ola	0	0	<b>32,5 (-)</b>	<b>63,3 (-)</b>	<b>63,3 (-)</b>
Antofagasta <sup>1</sup>	Largo ola	17	29	-	15	109
	Tasa Casos x 100.000 hab.	2.458,2	5.159,0	-	<b>7.396,4 (-)</b>	16928,3
	Tasa muertes x 100.000 hab.	<b>89,8 (+)</b>	98,0	-	<b>28,3 (-)</b>	254,2
	Tasa letalidad x 1.000 casos.	3,65	1,90	-	<b>0,38 (-)</b>	1,50
	Positividad (%).	16,6	<b>5,8 (-)</b>	-	<b>14,1 (-)</b>	<b>6,6 (-)</b>
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	57,0	<b>60,7 (-)</b>	-	37,1	<b>42,1 (-)</b>
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	<b>6 (+)</b>	<b>28 (+)</b>	-	<b>9 (+)</b>	<b>57 (+)</b>
	% con 1° dosis hasta fin ola	0	<b>62,5 (-)</b>	-	90,9	90,9
	% con 2 dosis hasta fin ola	0	<b>52,2 (-)</b>	-	87,9	87,9
	% dosis refuerzo hasta fin ola	0	0	-	69,9	69,9

Atacama <sup>2</sup>	Largo ola	17	30	25		111
	Tasa casos x 100.000 hab	2.186,5	5.814,6	11.349,5		20.313,1
	Tasa muertes x 100.000 hab.	34,3	<b>94,4 (-)</b>	36,9		<b>185,9 (-)</b>
	Tasa letalidad x 1.000 casos	<b>1,57 (-)</b>	<b>1,62 (-)</b>	0,32		<b>0,92 (-)</b>
	Positividad (%)	11,1	7,2	8,6		<b>6,6 (-)</b>
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	<b>53,4 (-)</b>	<b>65,7 (-)</b>	32,1		44,9
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	0	6 (-)	1		7 (-)
	% con 1° dosis hasta fin ola	0	69,6	95,6		<b>95,6 (+)</b>
	% con 2 dosis hasta fin ola	0	59,8	92,3		<b>92,3 (+)</b>
	% dosis refuerzo hasta fin ola	0	0	72,7		72,7
Coquimbo	Largo ola	9	27	4	17	111
	Tasa casos x 100.000 hab	817,1	<b>3.828,1 (-)</b>	<b>325,7 (-)</b>	8.069,2	<b>14.628,7 (-)</b>
	Tasa muertes x 100.000 hab	23,9	<b>89,2 (-)</b>	5,3	<b>34,6 (-)</b>	<b>200,5 (-)</b>
	Tasa letalidad x 1.000 casos	2,93	2,33	<b>1,62 (+)</b>	0,43	1,37
	Positividad (%)	13,1	8,5	<b>4,5 (+)</b>	20,1	9,1
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	59,4	71,5	<b>37,4 (+)</b>	<b>32,6 (-)</b>	43,5
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	1	<b>23 (+)</b>	2	<b>10 (+)</b>	44
	% con 1° dosis hasta fin ola	0	66,5	86,9	92,7	92,7
	% con 2 dosis hasta fin ola	0	56,4	82,7	90,1	90,1
	% dosis refuerzo hasta fin ola	0	0	44,4	73,0	73,0
Valparaíso	Largo ola	7	28	5	17	110
	Tasa casos x 100.000 hab.	<b>598,2 (-)</b>	<b>4.206,6 (-)</b>	401,6	8.248,6	<b>15.270,3 (-)</b>
	Tasa muertes x 100.000 hab	32,3	127,2	<b>6,5 (+)</b>	40,9	286,1
	Tasa letalidad x 1.000 casos.	<b>5,40 (+)</b>	<b>3,02 (+)</b>	<b>1,63 (+)</b>	<b>0,50 (+)</b>	<b>1,87 (+)</b>
	Positividad (%)	<b>30,0 (+)</b>	8,4	<b>4,7 (+)</b>	17,5	8,9
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	65,6	65,8 (-)	<b>27,1 (-)</b>	33,4	44,4
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	0	<b>27 (+)</b>	<b>5 (+)</b>	<b>13 (+)</b>	<b>57 (+)</b>
	% con 1° dosis hasta fin ola	0	<b>70,0 (+)</b>	<b>88,2 (+)</b>	93,1	93,1
	% con 2 dosis hasta fin ola	0	60,7	<b>84,6 (+)</b>	90,6	90,6
	% dosis refuerzo hasta fin ola	0	0	<b>50,1 (+)</b>	74,8	74,8
Metropoli- tana	Largo ola	13	21	6	17	112
	Tasa casos x 100.000 hab.	<b>2.661,4 (+)</b>	<b>3.820,4 (-)</b>	<b>505,0 (+)</b>	<b>6.695,9 (-)</b>	15.657,9
	Tasa muertes x 100.000 hab	<b>125,9 (+)</b>	104,0	<b>6,7 (+)</b>	<b>30,6 (-)</b>	<b>348,4 (+)</b>
	Tasa letalidad x 1.000 casos.	<b>4,73 (+)</b>	<b>2,72 (+)</b>	<b>1,33 (-)</b>	0,46	<b>2,23 (+)</b>
	Positividad (%)	<b>28,0 (+)</b>	<b>9,4 (+)</b>	3,4	<b>13,9 (-)</b>	8,5
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	71,2	72,0	33,1	<b>28,3 (-)</b>	46,8
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	<b>8 (+)</b>	21	<b>4 (+)</b>	7	<b>53 (+)</b>
	% con 1° dosis hasta fin ola	0	63,0	<b>78,9 (-)</b>	<b>84,0 (-)</b>	<b>84,0 (-)</b>
	% con 2 dosis hasta fin ola	0	53,9	<b>74,7 (-)</b>	<b>81,8 (-)</b>	<b>81,8 (-)</b>
	% dosis refuerzo hasta fin ola	0	0	<b>40,3 (-)</b>	<b>68,1 (-)</b>	<b>68,1 (-)</b>

O'Higgins <sup>1</sup>	Largo ola	7	27	-	15	109
	Tasa casos x 100.000 hab.	852,1	4.531,6	-	<b>7.457,9 (-)</b>	<b>14.864,1 (-)</b>
	Tasa muertes x 100.000 hab.	34,7	108,4	-	34,8	254,3
	Tasa letalidad x 1.000 casos	<b>4,06 (+)</b>	<b>2,39 (+)</b>	-	<b>0,47 (+)</b>	<b>1,71 (+)</b>
	Positividad (%)	<b>36,2 (+)</b>	<b>9,8 (+)</b>	-	<b>21,9 (+)</b>	9,8
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	70,1	73,4	-	37,5	50,0 (+)
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	1	14	-	0 (-)	16
	% con 1° dosis hasta fin ola	0	69,7	-	<b>96,3 (+)</b>	<b>96,3 (+)</b>
	% con 2 dosis hasta fin ola	0	58,5	-	<b>94,0 (+)</b>	<b>94,0 (+)</b>
	% dosis refuerzo hasta fin ola	0	0	-	<b>77,0 (+)</b>	<b>77,0 (+)</b>
Maule	Largo ola	6	32	4	16	112
	Tasa casos x 100.000 hab.	<b>497,6 (-)</b>	<b>6.802,1 (+)</b>	<b>315,4 (-)</b>	<b>11.140,8 (+)</b>	20.900,7
	Tasa muertes x 100.000 hab.	<b>18,1 (-)</b>	128,2	<b>4,2 (-)</b>	<b>50,7 (+)</b>	258,2
	Tasa letalidad x 1.000 casos	3,64	<b>1,89 (-)</b>	1,35	0,46	1,24
	Positividad (%)	20,2	<b>10,3 (+)</b>	<b>2,8 (-)</b>	18,3	9,7
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	<b>71,9 (+)</b>	<b>76,3 (+)</b>	<b>36,0 (+)</b>	40,	49,7
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	0	12	0 (-)	3	16
	% con 1° dosis hasta fin ola	0	<b>71,0 (+)</b>	<b>88,6 (+)</b>	<b>94,3 (+)</b>	94,3
	% con 2 dosis hasta fin ola	0	<b>62,7 (+)</b>	<b>85,2 (+)</b>	<b>92,0 (+)</b>	92,0
	% dosis refuerzo hasta fin ola	0	0	<b>46,4 (+)</b>	76,5	76,5
Ñuble	Largo ola	5	34	4	16	111
	Tasa casos x 100.000 hab	<b>368,9 (-)</b>	5.212,2	<b>335,5 (-)</b>	<b>11.509,2 (+)</b>	19.325,4
	Tasa muertes x 100.000 hab	<b>13,7 (-)</b>	108,7	<b>4,5 (-)</b>	48,9	217,0
	Tasa letalidad x 1.000 casos	3,71	2,09	<b>1,34 (-)</b>	<b>0,43 (-)</b>	1,12 (-)
	Positividad (%)	<b>7,4 (-)</b>	8,8	<b>3,6 (+)</b>	<b>21,8 (+)</b>	9,2
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	<b>38,9 (-)</b>	67,7	<b>32,8 (-)</b>	<b>41,1 (+)</b>	49,6
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	0	10	<b>0 (-)</b>	<b>0 (-)</b>	10
	% con 1° dosis hasta fin ola	0	<b>73,1 (+)</b>	<b>91,6 (+)</b>	<b>96,9 (+)</b>	<b>96,9 (+)</b>
	% con 2 dosis hasta fin ola	0	<b>64,8 (+)</b>	<b>88,8 (+)</b>	<b>95,1 (+)</b>	<b>95,1 (+)</b>
	% dosis refuerzo hasta fin ola	0	0	<b>51,3 (+)</b>	<b>80,3 (+)</b>	<b>80,3 (+)</b>
Bío-Bío <sup>2</sup>	Largo ola	8	39	25		111
	Tasa casos x 100.000 hab.	690,4	<b>7.181,5 (+)</b>	11.851,7		21.106,0
	Tasa muertes x 100.000 hab.	19,5	<b>151,2 (+)</b>	55,9		257,4
	Tasa letalidad x 1.000 casos.	2,82	2,11	0,47		1,22
	Positividad (%)	<b>7,5 (-)</b>	7,6	13,5		8,3
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	<b>54,7 (-)</b>	67,8	37,4		48,1
	Semanas ocupación UCI sobre 90%.	0	19	8		27
	% con 1° dosis hasta fin ola	0	68,4	90,7		90,7
	% con 2 dosis hasta fin ola	0	60,4	88,6		88,6
	% dosis refuerzo hasta fin ola	0	0	74,0		74,0

Araucanía <sup>1,3</sup>	Largo ola	43	-	16	109
	Tasa casos x 100.000 hab	8.680,8	-	10.789,1	20.992,6
	Tasa muertes x 100.000 hab	163,9	-	45,6	253,4
	Tasa letalidad x 1.000 casos.	1,89	-	<b>0,42 (-)</b>	1,21
	Positividad (%)	12,8	-	<b>20,8 (+)</b>	<b>12,0 (+)</b>
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	62,7	-	38,4	<b>42,3 (-)</b>
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	40	-	6	47
	% con 1° dosis hasta fin ola	67,5	-	92,7	92,7
	% con 2 dosis hasta fin ola	59,4	-	90,3	90,3
% dosis refuerzo hasta fin ola	0	-	71,1	71,1	
Los Ríos <sup>2,3</sup>	Largo ola.	44	-	24	109
	Tasa Casos x 100.000 hab.	11.531,0	-	13.713,5	<b>26.101,5 (+)</b>
	Tasa muertes x 100.000 hab	201,8	-	76,6	301,1
	Tasa letalidad x 1.000 casos	1,75	-	0,56	1,15
	Positividad (%)	11,3	-	15,4	<b>10,8 (+)</b>
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	63,0	-	32,0	<b>41,5 (-)</b>
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	19	-	2	21
	% con 1° dosis hasta fin ola	71,	-	93,0	93,0
	% con 2 dosis hasta fin ola	64,1	-	90,6	90,6
% dosis refuerzo hasta fin ola	0	-	74,0	74,0	
Los Lagos <sup>2,3</sup>	Largo ola	44	-	23	110
	Tasa casos x 100.000 hab	8.892,0	-	11.001,4	21.150,5
	Tasa muertes x 100.000 hab.	166,9	-	62,4	259,0
	Tasa letalidad x 1.000 casos	1,88	-	0,57	1,23
	Positividad (%)	6,7	-	12,8	7,0
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	63,1	-	40,5	46,3
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	23	-	14	38
	% con 1° dosis hasta fin ola.	66,5	-	92,0	92,0
	% con 2 dosis hasta fin ola.	57,5	-	89,3	89,3
% dosis refuerzo hasta fin ola	0	-	71,5	71,5	

Aysén <sup>2</sup>	Largo ola	7	31	26	111
	Tasa casos x 100.000 hab	825,7	6.262,1	14.716,2	<b>22.718,3 (+)</b>
	Tasa muertes x 100.000 hab	<b>9,3 (-)</b>	<b>69,0 (-)</b>	75,5	<b>171,5 (-)</b>
	Tasa letalidad x 1.000 casos	<b>1,13 (-)</b>	<b>1,10 (-)</b>	0,51	<b>0,76 (-)</b>
	Positividad (%)	<b>7,8 (-)</b>	<b>6,4 (-)</b>	11,4	6,6
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	62,7	71,7	64,2	48,8
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	0	<b>6 (-)</b>	1	<b>7 (-)</b>
	% con 1° dosis hasta fin ola	0	68,1	87,2	<b>87,2 (-)</b>
	% con 2 dosis hasta fin ola	0	<b>61,2 (+)</b>	85,0	85,0
	% dosis refuerzo hasta fin ola	0	0	74,1	74,1
Magallanes <sup>1,3</sup>	Largo ola	50	-	18	110
	Tasa casos x 100.000 hab	15.237,6	-	<b>11.958,8 (+)</b>	<b>28.680,4 (+)</b>
	Tasa muertes x 100.000 hab	290,4	-	<b>53,8 (+)</b>	<b>394,1 (+)</b>
	Tasa letalidad x 1.000 casos	1,91	-	0,45	1,37
	Positividad (%)	11,2	-	16,6	<b>9,9 (+)</b>
	Ocupación UCI (COV) promedio (%)	55,0	-	<b>52,9 (+)</b>	43,6
	Semanas ocupación UCI sobre 90%	4	-	<b>0 (-)</b>	<b>4 (-)</b>
	% con 1° dosis hasta fin ola	67,7	-	<b>87,6 (-)</b>	<b>87,6 (-)</b>
	% con 2 dosis hasta fin ola	63,5	-	85,9	85,9
	% dosis refuerzo hasta fin ola	0	-	<b>78,4 (+)</b>	<b>78,4 (+)</b>

1: Región no presentó 3ra ola.  
2: Región que presenta una ola, mientras que a nivel nacional se presentan la 3ra y 4ta.  
3: Región que presenta una ola, mientras que a nivel nacional se presentan la 1ra y 2da.

través de los símbolos (+) y (-), respectivamente.

Es importante destacar que existen regiones que no siguen el patrón de las cuatro olas, que replica la realidad de la Región Metropolitana. Por ejemplo, en el período entre la ola nacional 3 y 4 (entre octubre de 2021 y abril de 2022), la región de Atacama experimentó una sola ola, ya que una vez iniciada la ola 3, ésta nunca cumplió los requisitos de término (bajo nivel de incidencia de casos y tendencia a la baja por al menos dos semanas) y terminó acoplándose con el inicio de la ola 4. Situación similar ocurrió en varias regiones del sur del país, donde se identificó una sola gran ola (en lugar de dos) durante los primeros meses de la pandemia.

Al analizar los resultados se observan diferencias entre las olas del COVID-19. Considerando

todas las regiones, se puede afirmar que la primera ola presentó la mayor letalidad y, junto con la cuarta ola, la más alta positividad. En cuanto a la segunda ola (diciembre de 2020-julio de 2021), esta destaca por su mayor duración (30 semanas) y su alta tasa de defunciones; adicionalmente, la segunda ola se muestra como una de las de mayor impacto al sistema de salud, con la ocupación UCI por COVID-19 promedio sobre el 90%. Por el contrario, la tercera ola (octubre de 2021-diciembre de 2021) es la de menor duración; consecuentemente muestra un menor impacto (relativo a las otras olas) en cuanto a la tasa de casos y defunciones, así como positividad y ocupación UCI por COVID-19. Finalmente, la cuarta ola (enero de 2022-abril de 2022), es la que presenta una mayor tasa de casos y positividad pero, sin

embargo, muestra una baja letalidad y ocupación UCI por COVID-19.

En resumen, las dos primeras olas tuvieron fuerte impacto en la población, registrando un gran número de defunciones y niveles críticos en el sistema de salud. Las olas posteriores presentan cifras más atenuadas, donde pese al mayor número de casos, estos no llegaron a etapas más críticas, reflejándose en bajos niveles de ocupación y defunciones. Esto puede guardar relación con la campaña de vacunación que coincide con estos períodos: la mayor parte de la población se vacunó durante el transcurso de la segunda y tercera ola (primera y segunda dosis) y obtuvo su dosis de refuerzo durante la tercera y la cuarta ola<sup>9,12</sup>.

Al caracterizar el impacto en las distintas regiones para el período completo, destaca el caso de Ñuble, región que presenta el porcentaje de vacunación más alto para las tres dosis y a su vez una de las menores tasas de letalidad. El mismo comportamiento es observado en la región de Atacama donde, además de la baja letalidad, se observa una baja tasa de defunciones, positividad y semanas con ocupación UCI sobre el 90%. Otra región con un alto porcentaje de su población vacunada es O'Higgins, la que si bien presenta una baja tasa de casos, también se ubica entre las regiones con las tasas de letalidad y ocupación UCI por COVID-19 más altas.

Entre las regiones con menores tasas de vacunación se encuentran Arica, Tarapacá y la Metropolitana. Entre estas, las regiones de la zona norte presentan las cifras más altas en ocupación UCI por COVID-19 promedio, mientras que Arica y la Región Metropolitana exhiben altos valores en las tasas de defunción.

Es importante destacar que las regiones del centro del país, O'Higgins, Valparaíso y la Región Metropolitana tienen las más altas tasas de letalidad y positividad, lo que se presenta no solo para el período completo sino que a lo largo de las distintas olas. Esto podría estar reflejando la existencia de factores estructurales (por ejemplo composición socio demográfica o factores relacionados al sistema de salud) que explican la persistencia de ciertos resultados (positivos y negativos) en determinadas regiones a lo largo de las distintas olas identificadas<sup>13,14</sup>.

Respecto a las regiones del sur del país, como Los Ríos, Aysén y Magallanes, éstas se caracterizan por olas más extensas (debido a la unión de olas)

y ser las más afectadas en términos de tasas de casos. Comparando con las regiones de esta zona, Aysén tuvo las menores tasas de letalidad, defunciones y positividad en las olas identificadas.

## Discusión

El artículo busca caracterizar la evolución de las olas COVID-19 en el país considerando las diferencias de la pandemia en el tiempo y entre regiones. Se observan diferencias importantes entre las distintas olas (por ejemplo en términos de su duración, contagios, ocupación UCI y muertes); así mismo, se explicita la manera en que la que la pandemia se vivió en distintas regiones, mostrando algunos patrones sistemáticos, por ejemplo, entre regiones con mayores tasas de inmunización y menores índices de contagio y letalidad.

En términos generales se observa un patrón de varias olas con algunas diferencias regionales a lo largo del período de estudio. En particular, una primera ola a principios de 2020 que golpeo principalmente a la Región Metropolitana y una serie de olas que culminaron en un brote extendido en todas las regiones del país, a comienzos de 2021. Resultados similares a los reportados en otros estudios<sup>15</sup>. Al comparar entre olas, destaca la segunda como la más dura en términos de impacto a la población y al sistema de salud, presentando una tasa de defunciones nacional de 123,5 muertes por 100.000 habitantes y 66,4% de ocupación por COVID-19. Por el contrario, la tercera ola es la de menor duración e impacto. Por otro lado, la zona norte exhibe un bajo porcentaje de su población vacunada, lo que se acompaña de altas tasas de ocupación cama por COVID-19 promedio. En las regiones del centro se concentran las más altas tasas de letalidad y positividad del país. Finalmente, la zona sur es afectada por altas tasas de casos.

Si bien este estudio es importante para identificar algunos patrones espacio-temporales en la evolución y consecuencias de la pandemia, existen algunas limitaciones que es necesario considerar a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, dado que las olas entre regiones no necesariamente coinciden en las semanas epidemiológicas (se configuran en un rango de fechas), puede existir un desfase en las fechas de

inicio de las olas entre distintas regiones. Aunque esto podría presentar algunos problemas en términos de comparabilidad entre las regiones, también es necesario considerar cada región como una unidad epidemiológica que, si bien se relaciona con el resto, puede tener sus propias dinámicas, contextos y cultura que expliquen algunas de las diferencias observadas. Seguras, tal como el artículo propone utilizar las regiones como unidad de análisis, bajo el supuesto que los datos agregados a nivel nacional esconden importantes diferencias, es necesario acotar que al analizar la información a nivel de región no es posible capturar la heterogeneidad al interior de ellas; la propuesta de análisis se podría replicar al interior de las regiones para entender de mejor manera las dinámicas regionales de la pandemia.

En síntesis, el artículo muestra la evolución de la pandemia en las distintas regiones de Chile, a poco más de dos años de la llegada del COVID-19 al país. El artículo enfatiza la necesidad de conocer cómo impactan las olas a nivel regional no sólo para tener un mejor entendimiento de la pandemia, sino además para informar a los tomadores de decisiones, logrando un uso más eficiente de los recursos<sup>16,17</sup>. Por ejemplo, la identificación de regiones que en distintas olas han tenido peores resultados de salud, es una guía para priorizar recursos en estos sectores; de igual manera, el monitoreo de indicadores como tasas de ocupación y mortalidad puede ser un importante insumo respecto de las condiciones de los sistemas de salud regionales para enfrentar la pandemia.

Esperamos que este artículo contribuya a un mejor entendimiento de la pandemia en el país, enfatizando la necesidad de mirar las diferencias regionales, entender su contexto temporal -considerando, por ejemplo, las distintas variantes y el rol de la vacunación- y avanzar en nuevas estrategias para el abordaje de un problema de salud aún vigente. Esto es particularmente importante en nuestro país, donde el análisis de datos agregados a nivel nacional usualmente esconde las realidades regionales. En este contexto, los datos presentados sirven para remarcar la existencia de diferencias, recalando la importancia de disponer de información desagregada, que alimente la toma de decisiones descentralizadas.

**Agradecimientos:** al Proyecto DICYT 022191MH DAS, VRICC. Universidad de Santiago de Chile, USACH.

## Referencias

1. World Health Organization [Internet]. Coronavirus disease (COVID-19): Situation Report - 124; 2020; [Consultado el 31 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200523-covid-19-sitrep-124.pdf>
2. Our World in Data [Internet]. COVID-19 Data Explorer; 2021; [Consultado el 31 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>
3. Gobierno de Chile [Internet]. Cifras: Situación Nacional de COVID-19 en Chile; 2020; [Consultado el 31 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://www.gob.cl/pasoapaso/cifrasoficiales/>
4. Wise J; Covid-19: New coronavirus variant is identified in UK; BMJ [internet]; 2020; 371. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4857>; [Consultado el 31 de mayo de 2022].
5. Gember M, Cuadrado C, Figueiredo A, Crispi F, Jiménez-Moya G & Andrade V. Taking Care of Each Other: How Can We Increase Compliance with Personal Protective Measures During the COVID-19 Pandemic in Chile?; Political Psychology [internet]; 2021; 42 (5): 863-880. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/pops.12770>; [Consultado el 31 de mayo de 2022].
6. Varas S, Elorrieta F, Vargas C, Villalobos Dintrans P, Castillo C, Martínez Y, et al; Factors associated with change in adherence to COVID-19 personal protection measures in the Metropolitan Region, Chile; PLOS ONE [internet]; 2022; 17 (5). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267413>; [Consultado el 31 de mayo de 2022].
7. Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación, Gobierno de Chile [Internet]. Datos-COVID19; 2020; [Consultado el 31 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://github.com/MinCiencia/Datos-COVID19>
8. Ministerio de Desarrollo Social, Gobierno de Chile [Internet]. Encuesta de caracterización socioeconómica nacional; 2017; [Consultado el 31 de mayo de 2022]; Disponible en: <http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/encuesta-casen-2017>
9. Departamento de Estadísticas e Información de Salud [Internet]. Defunciones por Causa (actualización semanal); 2020; [Consultado el 31 de mayo de 2022];

- Disponible en: <https://deis.minsal.cl/#datosabiertos>
10. Ayala A, Villalobos Dintrans P, Elorrieta F, Castillo C, Vargas C & Maddaleno M. Identification of COVID-19 Waves: Considerations for Research and Policy; *International Journal of Environmental Research and Public Health* [internet]; 2021; 18 (21): 11058. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph182111058>; [Consultado el 31 de mayo de 2022].
  11. Gobierno de Chile [Internet]. Actualización de la Estrategia Gradual “Paso a Paso nos cuidamos”; 2021; [Consultado el 31 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://www.ccs.cl/wp-content/uploads/2021/01/210111-Actualizacio%CC%81n-Paso-a-Paso.pdf>
  12. Castillo C, Villalobos Dintrans P & Maddaleno M. The successful COVID-19 vaccine rollout in Chile: Factors and challenges; *Vaccine: X* [internet]; 2021; 9: 100114. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jvax.2021.100114>; [Consultado el 17 de junio de 2022].
  13. Villalobos Dintrans P, Castillo C, de la Fuente F & Maddaleno M. COVID-19 incidence and mortality in the Metropolitan Region, Chile: Time, space, and structural factors; *PLoS ONE* [internet]; 2021; 16(5): e0250707. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250707> [Consultado el 17 de junio de 2022].
  14. Mena GE, Martínez PP, Mahmud AS, Marquet PA, Buckee CO & Santillana M. Socioeconomic status determines COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile; *Science* [internet]; 2021; 372(6545): eabg5298. Disponible en: doi:10.1126/science.abg5298 [Consultado el 17 de junio de 2022].
  15. Canals M & Canals A. Resumen analítico de la experiencia chilena de la pandemia COVID-19, 2020-2022; *Cuadernos Médicos Sociales* [internet]; 2022; 62(3). Disponible en: <https://doi.org/10.56116/cms.v62.n3.2022.374> [Consultado el 1 de diciembre de 2022].
  16. Benitez MA, Velasco C, Sequeira AR, Henríquez J, Menezes FM & Paolucci F. Responses to COVID-19 in five Latin American countries; *Health Policy Technol* [internet]; 2020; 9(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1016%2Fj.hlpt.2020.08.014> [Consultado el 1 de diciembre de 2022].
  17. Canals M, Cuadrado C, Canals A, Johannessen K, Lefio LA, Bertoglia MP, et al. Epidemic trends, public health response and health system capacity: The Chilean experience in COVID-19 epidemic; *Rev Panam Salud Publica* [internet]; 2020; 4:e99. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.99> [Consultado el 1 de diciembre de 2022].

# Experiencia de la pandemia por SARS-CoV-2 en un centro hospitalario de alta complejidad en Chile

ANDRÉS GIGLIO<sup>1</sup>, PATRICIO ASTUDILLO<sup>2</sup>, RODRIGO NASER<sup>1</sup>, JOSÉ DEL CAMPO<sup>1</sup>, PAULINA BOUNIOT<sup>3</sup>, PAULINA RAMÍREZ<sup>1</sup>, FRANCISCA GARCÍA<sup>a</sup>, SYLVIA ECHAVARRI<sup>1</sup>, PAULA ARRIAGADA<sup>1</sup>, ISABEL HOFFMANN<sup>4</sup>

## Epidemiological profile of patients with COVID-19 admitted to a tertiary care public hospital

**Background:** The knowledge about the epidemiological profile of patients admitted to the hospital for severe COVID infection, allows an adequate health care planning and resource allocation. **Aim:** To describe the epidemiology of patients with COVID-19 admitted to a public hospital between March 2020 and July 2021. **Material and Methods:** Demographic variables, comorbidities, ventilatory support requirements, and hospital resources were recorded from clinical records and hospital databases of diagnosis related groups. The primary outcomes were overall mortality and need of ventilatory support. **Results:** In the study period, 4,474 patients (56% males) were hospitalized with a diagnosis of COVID-19. Overall mortality was 25.8% and in-hospital mortality was 18%. Invasive and non-invasive ventilatory support was required in 1349 (30.2%) and 2060 (46%) patients, respectively. The most common comorbidities in admitted patients were diabetes mellitus (29.2%), chronic kidney disease (11.1%), and chronic liver disease (10.4%). The readmission rate was 3.2%. **Conclusions:** Mortality associated with COVID-19 in this hospital was similar to the rates reported abroad. Local risk predictors for this infection should be identified.

(Rev Med Chile 2023; 151: 280-288)

**Key words:** COVID-19; Epidemiology; Hospital Medicine; Internal Medicine; Pandemics.

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Unidad de Análisis GRD, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Centro de Responsabilidad del Adulto, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Alumna, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 29 de enero de 2022, aceptado el 20 de diciembre de 2022.

Correspondencia a: Andrés Giglio aegiglio@uc.cl

En diciembre de 2019 fueron descritos los primeros casos de neumonía atípica de rápida evolución causadas por el coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que en marzo de 2020 fue declarado pandémico por la OMS<sup>1</sup>. Se han reportado más de 186 millones de casos y 4 millones de muertes<sup>2</sup> a nivel mundial, y a nivel nacional 1,9 millones de personas contagiadas y más de 43.000

muerdos asociados a la enfermedad producida por SARS-CoV-2 (COVID-19)<sup>3</sup>. Esta pandemia determinó un aumento extraordinario de la demanda asistencial, desarrollando a nivel nacional una red integrada de salud entre prestadores públicos y privados, aumentando la disponibilidad de camas críticas y complejizando todos los niveles de atención de salud.

Dentro de la red integrada, el Complejo Asis-

tencial Doctor Sótero del Río (CASR) corresponde al centro de alta complejidad del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente (SSMSO) dando respuesta a una población asignada del 8% del total nacional, siendo además el segundo hospital con mayor cantidad de camas a nivel nacional (754 en condición basal). Su expansión de camas fue de 24 a 107 camas de cuidados intensivos, 100 camas de intermedio, el desarrollo de un hospital modular 80 camas básicas y una red de manejo integrado, que coordinó desde la hospitalización en atención primaria de salud hasta camas ECMO en unidades de intensivo. Este proceso determinó una transformación necesaria para dar atención a 4.500 pacientes, que requirió apoyo ventilatorio en tres de cada cinco de ellos con diferentes modalidades de soporte.

Transcurridos más de un año del inicio de la pandemia en marzo de 2020, es necesario describir y analizar la experiencia local respecto al manejo de esta patología y sus complicaciones, permitiendo tipificar el perfil clínico epidemiológico de los pacientes, resultados clínicos observados, utilización de recursos sanitarios, respuesta observada al aumento de la demanda e identificar cursos de acción para el enfrentamiento de la emergencia sanitaria en un período avanzado de ésta. El objetivo es presentar un análisis descriptivo a 16 meses del inicio del primer caso COVID-19 confirmado, presentando características epidemiológicas, resultados clínicos y utilización de recursos sanitarios en nuestro centro asistencial.

## Pacientes y Método

Se constituyó una cohorte no concurrente de pacientes ingresados a CASR hospitalizados desde el marzo de 2020 a julio de 2021 con el diagnóstico de infección por COVID-19 (Códigos CIE10 U07.1/U07.2). Se extrajo información desde bases institucionales de datos intrahospitalarias derivadas del sistema de análisis de registros de Grupos Relacionados de Diagnósticos (GRD) Hospitalario del CASR y antecedentes extraídos desde la ficha clínica electrónica de pacientes. Se extrajeron datos de comorbilidades, edad, género, uso de recursos hospitalarios, días de estadía hospitalaria, utilización y tiempo de ventilación mecánica invasiva y no invasiva, y terapias farma-

cológicas utilizadas. Se determinó como *outcomes* primarios la letalidad a 30 días y letalidad intra-hospitalaria.

Las variables numéricas se presentan como promedio con desviación estándar y las variables categóricas como frecuencia con porcentaje. Los datos fueron registrados en el *software* Microsoft Excel 2020 (California, EE. UU.) y procesados en el programa XLSTAT versión 2021.1 (París, Francia) y SPSS 28 (Nueva York, EE. UU.). Se realizó comparación entre grupos y con una cohorte histórica previamente reclutada en CASR con test de Fisher de dos colas. Se determinaron *Odds Ratio* (OR) crudos y ajustados por regresión logística e indicó su intervalo de confianza de 95%. Se realiza además análisis de sobrevida global y por subgrupos mediante Kaplan Meier. Se consideró un *p* menor a 0,05 significativo.

Este estudio cuenta con la aprobación del comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Suroriente (Acta ejecutiva 10/21), autorizando dispensa de consentimiento informado dado revisión de fichas clínicas. Se siguen principios éticos de Helsinki. (<https://redsalud.ssmso.cl/comite-etico-cientifico-del-ssmso/>).

## Resultados

La población estimada al 2021 para el SSMSO corresponde a 1.495.821 personas, de las cuales 1.115.433 se encuentran registrados como beneficiarios FONASA en el área, atendiéndose de forma efectiva durante el período 2020, 1.970.121 usuarios. 68% de los beneficiarios tiene entre 15 a 64 años y 12% es adulto mayor. Un total de 176.631 pacientes han sido diagnosticados con COVID19 en el SSMSO, 77.065 de ellos en las comunas de responsabilidad exclusiva del CASR, con 5,8% de hospitalización durante el seguimiento.

Trascurridos el primer año, 4.474 pacientes fueron ingresados por diagnóstico de COVID-19 (Tabla 1), equivalentes a 68.628 días-cama de uso y 4.616 episodios de hospitalización. En comparación al período prepandémico (2018-2019), se registra incremento del 25% de los días-cama totales hospitalarios y disminución total del 21% en los egresos hospitalarios, considerando tanta atención pediátrica, maternidad y adultos. Sin embargo, hubo un aumento del 21% de los

**Tabla 1. Características demográficas y evolución de pacientes COVID-19 hospitalizados en Complejo Asistencial Doctor Sótero del Río (n = 4.474)**

Variable	Valor <sup>a</sup>	Comentarios/Análisis
Demográficos		
Episodios de hospitalización por COVID-19	4.616	
Sexo		
- Masculino	2.497 (55,8%)	
- Femenino	1.977 (44,2%)	
Edad Promedio (DS), años		
- Hombres	56,3 (17,1)	
- Mujeres	55,7 (19,7)	NS
Rango:		
Pacientes por grupo de edad		
- Menores 15 años	95 (2,1%)	
- 15 a 35 años	586 (13,1%)	
- 36 a 59 años	1.700 (38%)	
- 60 a 74 años	1.405 (31,4%)	
- 75 años y más*	688 (14,4%)	
Mortalidad		
Mortalidad global a 30 días del fin del estudio	1.156 (25,83%)	
Mortalidad intrahospitalaria	807 (18,03%)	
Por segmento etario		
- Menores 15 años	2%	
- 15 a 35 años	2,5%	
- 36 a 59 años	9,4%	
- 60 a 74 años	22,4%	
- 75 años y más	44,6%*	
Por Sexo		
- Masculino	17%	NS
- Femenino	19%*	
Soporte ventilatorio		
Ventilación mecánica invasiva	1.349 (30,2%)	Análisis 46,6% uso VMNI asociado
Ventilación mecánica no invasiva	2.060 (46%)	98% CNAF
Comorbilidades		
Cohorte histórica		
Diabetes mellitus 1 y 2	1.306 (29,2%)	17,3% (p < 0,05)
Insuficiencia cardíaca	385 (8,6%)	20% (p < 0,01)
Insuficiencia renal crónica clínicamente significativa	497 (11,1%)	4,1% (p < 0,05)
- Hemodiálisis	242 (5,4%)	sin ref.
Patología pulmonar obstructiva crónica	456 (10,2%)	18,2% (p < 0,05)
Daño hepático crónico	465 (10,4%)	4,4% (p < 0,05)
Inmunosupresión adquirida o neoplásica	367 (8,2%)	sin ref.
Obesidad clínicamente significativa	917 (20,5%)	sin ref.

<sup>a</sup> Valores indicados como frecuencia (%), en caso contrario se especificará; Abreviaciones: COVID-19: Enfermedad Producida por SARS-CoV-2; ref.: referencia en cohorte histórica; NS: No significativo; IC, intervalo de confianza; \*: Poblaciones indicadas corresponden al único segmento predominantemente femenino en la cohorte (53%) que además es el de mayor letalidad.

**Tabla 2. Uso de recursos de pacientes COVID-19 hospitalizados en Complejo Asistencial Doctor Sótero del Río (n = 4.474)**

Variables	Valor <sup>a</sup>	Análisis
Uso total de días cama	68.628 días-cama	25% total de días-cama observados
Exceso de egresos hospitalarios	- 21%	Base: 2018-2019
Exceso de egresos de medicina interna	22%	
Estadía media hospitalaria promedio días (DS)	14,9 (20,1)	
Según sexo días (DS)		
- Masculino	16 (21)	
- Femenino	13,7 (19,1)	p < 0,01 vs hombres
Grupos de edad (años) días (DS)		
- Menores 15	7,6 (9,6)	p < 0,001
- 15 a 35	11,4 (19,7)	
- 36 a 59	14,3 (18,5)	
- 60 a 74 año	17,6 (22,7)	
- 75 y más	15,3 (19,9)	
Reingresos COVID	142 (3,1%)	
- Hombres	132 (5,2%)	
- Mujeres	10 (0,5%)	p < 0,01 vs hombres

<sup>a</sup>:Valores indicados como frecuencia (%), en caso contrario se especificará. Abreviaciones: COVID-19: Enfermedad Producida por SARS-CoV-2.

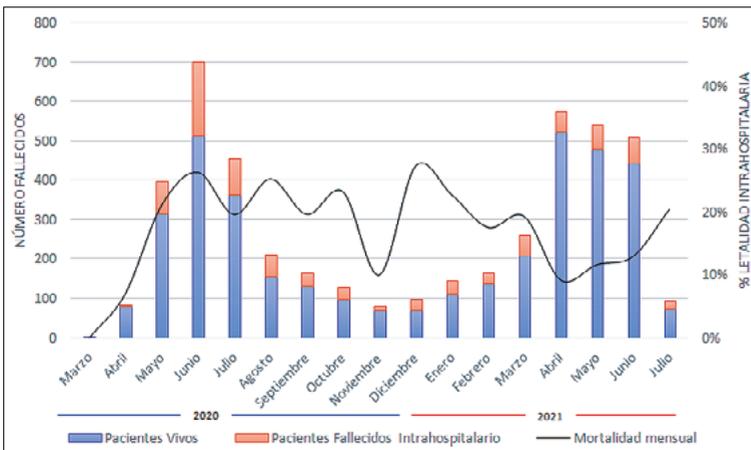
egresos de Medicina Interna (Tabla 2). La edad promedio de los pacientes hospitalizados fue 56 años, con un índice de masculinidad de 55%. Más de la mitad de las hospitalizaciones correspondieron a los rangos de edad mayor a 36 años. 61,8% pacientes hospitalizados requirieron de algún soporte ventilatorio, con 30,2% ventilación mecánica invasiva y 46% ventilación no invasiva. El 98% de esta última fue con cánula nasal de alto flujo. Entre las comorbilidades registradas más frecuentes se encontraron diabetes mellitus 1 o 2 (29,2%), insuficiencia renal crónica (48,6%), enfermedad pulmonar crónica obstructiva (10,2%) y daño hepático crónico (10,3%). El 20,5% de los hospitalizados presentó un estado nutricional de obesidad. La estadía media hospitalaria de los pacientes COVID-19 fue 14,9 días (Tabla 1). La tasa de rehospitalización fue de 3,2%.

El comportamiento de las hospitalizaciones por COVID-19 fue bimodal con un *peak* asociado a los meses de mayo-junio de 2020 (Relacionado con variante beta (B.1.351)) y un segundo en abril-junio de 2021 (Relacionado a variante gamma (P1) y lambda (C37)), con distinta composi-

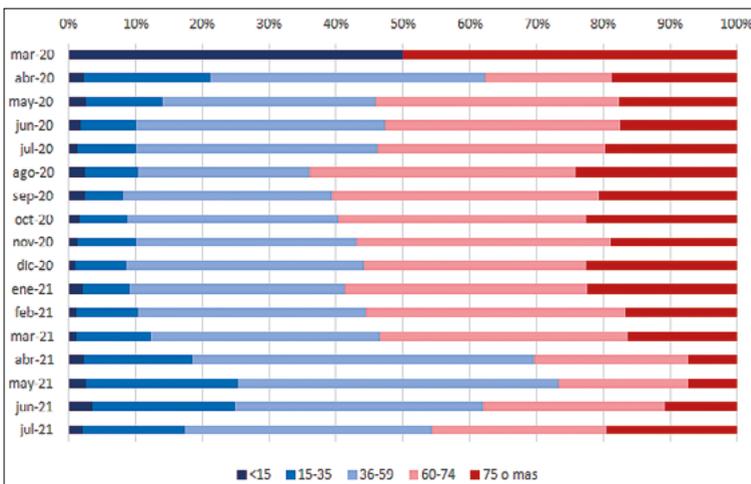
ción de pacientes según rango de edad y letalidad asociada (Figura 1 y 2). La letalidad media fue 18,03% (807 pacientes). 349 pacientes fallecieron posterior al alta presentando una sobrevida global a 30 días de 74,2%, representadas en curvas de Kaplan Meier para letalidad global a 30 días e intrahospitalaria a 30 y 100 días (Figura 4). El análisis de letalidad y *odds ratio* según estratos de edad y comorbilidades se presentan en la Tabla 3.

## Discusión

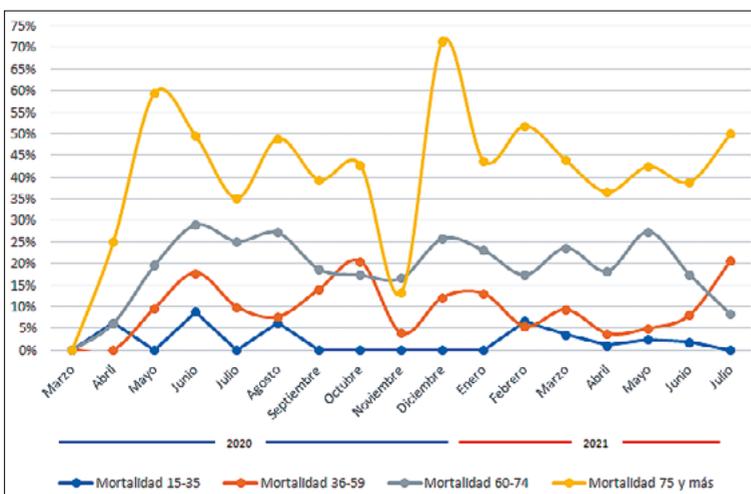
Analizar los resultados de la respuesta de los servicios de atención de salud es esencial en salud pública<sup>13</sup>, más aún, en el contexto de una emergencia pandémica. Al menos la mitad de los pacientes adultos hospitalizados requirieron de una coordinación hospitalaria no previamente conocida. La expansión de camas críticas se basó en el uso de recursos médicos no intensivistas y generales, así como equipos profesionales y técnicos de unidades no críticas se capacitan en el manejo de pacientes de alto nivel de complejidad. A nivel



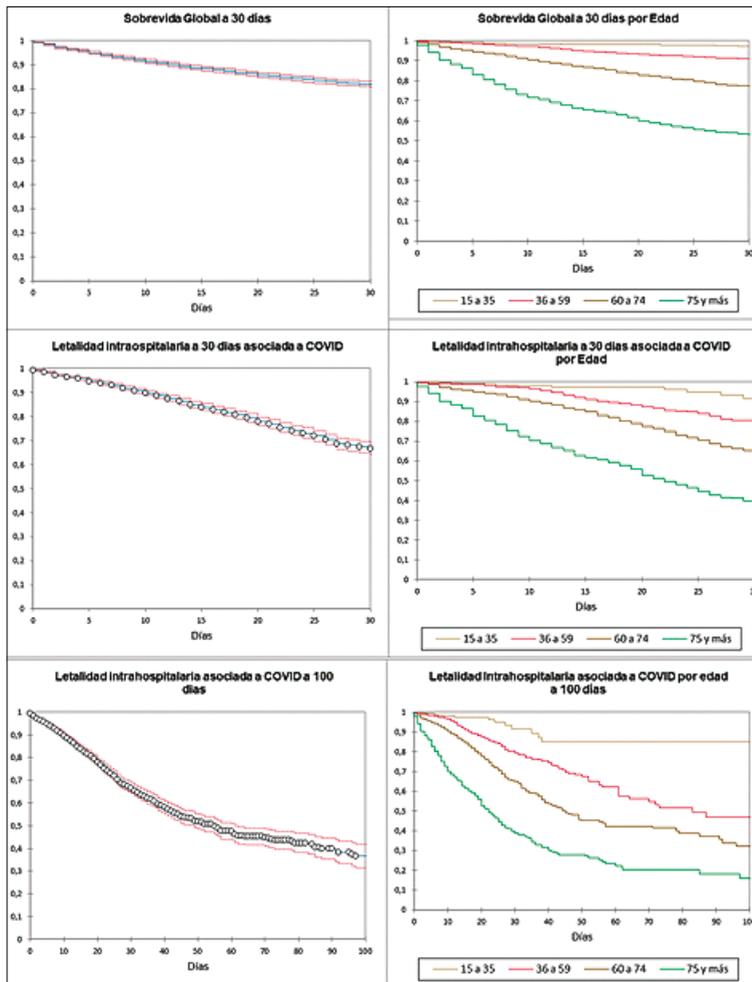
**Figura 1.** Distribución poblacional de pacientes COVID19 intrahospitalarios y mortalidad mensual. Eje primario número total de pacientes, eje secundario porcentaje de mortalidad media mensual. \*julio 2021 considera solo los primeros 14 días del mes.



**Figura 2.** Distribución relativa por grupos de edad de población intrahospitalaria COVID-19. Eje indica porcentaje relativo de pacientes por grupo etario. \*julio 2021 considera solo los primeros 14 días del mes.



**Figura 3.** Mortalidad de pacientes COVID-19 por grupo de edad y por mes. Eje indica porcentaje de mortalidad por grupo etario. Gráfico excluye las mortalidades de los segmentos de menores de 15 años por mortalidades 0 salvo junio 2021.



**Figura 4.** Curvas de Kaplan Meier de Letalidad global a 30 días e intrahospitalaria a 30 y 100 días, analizado por población total y por segmento etario.

nacional se observó que la gran mayoría de los pacientes no fueron atendidos por subespecialistas en cuidados intensivos o equipos capacitados con experiencia en el manejo de estos pacientes rutinariamente, escaso acceso a interconsultores (broncopulmonar e infectología). Por lo que se vuelve aún valioso el análisis de resultados que son comparables con las experiencias publicadas previamente.

El comportamiento bimodal de casos activos por SARS-CoV-2 a nivel de SSMSO y similar al descrito para nuestro Complejo Asistencial. Mismo comportamiento tuvo la letalidad por COVID-19. La transición de atención generó un cambio de perfil y complejidad de pacientes, así como la necesidad de redistribuir y reconvertir recursos hospitalarios. Pocas patologías presentan

una incidencia acumulada similar a COVID-19 como es las enfermedades cardiovasculares u oncológicas.

Al comparar estos pacientes con los datos históricos de referencia destaca que son 5 años más jóvenes (56 vs 61,4 años), presentan un índice de masculinidad mayor (55% vs 51%) y una letalidad más alta que la previamente reportada, con 18% de letalidad intrahospitalaria asociada a COVID-19 y 25,9% a los 30 días post-alta hospitalaria.

La letalidad de 18% es similar a la descrita en la literatura internacional<sup>6,7</sup>, cuyo análisis muestra el grupo de pacientes menores de 60 años tiene una letalidad menor al 10% a pesar de la gravedad, la que tiende a disminuir durante la pandemia. Este fenómeno se explicaría por el

**Tabla 3. Asociación entre variables demográficas y clínicas y mortalidad global en pacientes COVID-19 hospitalizados en Complejo Asistencial Doctor Sótero del Río (n = 4.474)**

Demográficos	Odds ratio crudo (95% IC)	Odds ratio ajustado (95% IC)
Sexo		Por edad y comorbilidades
- Masculino	1	1
- Femenino	1,104 (0,965-1,263)	0,954 (0,820-1,109)
Grupo etario		Por sexo y comorbilidades
- Menores 15 años	1	1
- 15 a 35 años	2,262 (0,529-9,671)	7,619 (1,865-31,122)
- 36 a 59 años	13,981 (5,884-97,727)	69,736 (17,046-285,304)
- 60 a 74 años	1,879 (0,438-8,065)	5,817 (1,418-23,861)
- 75 años y más*	16,268 (3,972-6,636)	45,709 (11,115-187,964)
Soporte Ventilatorio		Por sexo, edad y comorbilidades
Ventilación mecánica invasiva	1,556 (1,352-1,7952)	2,964 (2,48-3,541)
Ventilación mecánica no invasiva	0,99 (0,865-1,132)	1,41 (1,202-1,654)
Comorbilidades		por sexo y edad
Sin comorbilidades	0,262 (0,217-0,316)	0,454 (0,371-0,556)
Hipertensión arterial	2,725 (2,371-3,132)	1,185 (1,010-1,390)
Diabetes mellitus 1 y 2	1,162 (1,012-1,334)	1,318 (1,129-1,539)
Obesidad clínicamente significativa	0,447 (0,368-0,542)	0,798 (0,645-0,988)
Insuficiencia cardiaca	3,899 (3,142-4,839)	2,060 (1,630-2,603)
Insuficiencia renal crónica clínicamente significativa	3,407 (2,804-4,141)	2,132 (1,723-2,639)
- Hemodiálisis	3,639 (2,771-4,778)	3,552 (2,644-4,773)
Patología pulmonar obstructiva crónica	1,67 (1,358-2,054)	1,059 (0,842-1,333)
Daño hepático crónico	4,489 (3,192-6,312)	4,108 (2,829-5,967)
Inmunosupresión adquirida o neoplásica	4,021 (3,116-5,187)	3,959 (2,982-5,256)

Abreviaciones: COVID-19: Enfermedad Producida por SARS-CoV-2.

entrenamiento del personal de salud en la atención de pacientes COVID-19. Por el contrario, los mayores de 60 años mantienen una letalidad aproximada de 30%, mayor a la reportada cercana al 20%, la que además se mantiene estable durante toda la pandemia. Esto podría explicarse por la inmunosenescencia y las comorbilidades asociadas.

Tampoco se evidencia una disminución en la letalidad intrahospitalaria con la introducción de la vacuna. Este resultado difiere a lo publicado respecto a la efectividad de la introducción de la vacuna inactivada de SARS-CoV-2 (CoronaVac\*) la que reduce en 89% de las muertes por COVID-19<sup>8</sup>. Esta diferencia podría explicarse

una menor cobertura del esquema de vacunación completa de 36,6%, menor a la media nacional de 52,6% de la población total<sup>5</sup>. Existe una tendencia no significativa de mayor letalidad en hombres que en mujeres, cuya tendencia cambia con el ajuste las variables por edad y comorbilidades.

Un indicador de mayor complejidad en los pacientes ingresados corresponde a la tasa de apoyo ventilatorio de 61,8%, la que incluye ventilación invasiva y ventilación no invasiva. Esta última modalidad se realizó principalmente mediante cánula nasal de alto flujo, intervención con escasa experiencia en nuestro centro y con uso preferencial en consolidación de extubación en pacientes adultos. Esta complejidad explica parte

del aumento de letalidad comparado con los datos históricos. Por otra parte, esta tasa de letalidad es una de las más baja comparado con otros centros hospitalarios en el país<sup>4</sup>.

Se observa un aumento de comorbilidades respecto a la cohorte histórica en los pacientes COVID-19, lo que plantearía una mayor susceptibilidad a un peor pronóstico clínico. Dentro de las comorbilidades destacan: diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica clínicamente significativa (insuficiencia renal crónica etapa  $\geq$  III y hemodiálisis) y daño hepático crónico, condiciones asociadas a mayor letalidad en esta cohorte y en otras experiencias previas publicadas<sup>9</sup>. Sin embargo, en esta cohorte se describe una tasa de obesidad y sobrepeso (34,4%) menor a la reportada para población adulta chilena según la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017<sup>10</sup> y 48% en la cohorte UCI del mismo centro publicada<sup>11</sup>. Este subdiagnóstico puede ser explicado por la evaluación de obesidad clínicamente relevante por el médico clínico y no por el IMC de ingreso.

El comportamiento hospitalario fue bimodal, similar a la población del SSMSO, que podría deberse a la transición y selección por escape inmune de variantes de SARS-CoV-2 en procesos vacunación masiva, enfocada en grupos de riesgo como son pacientes adultos mayores, inmunodeprimidos, o comorbilidades. Previamente, se ha descrito que la cepa gamma se asocia con mayor virulencia e infectividad en pacientes más jóvenes comparada con las variantes iniciales de la pandemia (Alfa y beta)<sup>12</sup>.

## Conclusiones

El comportamiento de la letalidad asociada a COVID-19 es bimodal y similar a las tasas reportadas en la literatura. Destaca la necesidad de redistribución masiva de recursos por el aumento del 25% de los días-camas y aumento exponencial de complejidad de los pacientes en un contexto falta de especialistas en cuidados intensivos y equipos de salud capacitados en el manejo de pacientes críticos. Dentro de los factores asociados a letalidad se encuentran la edad y presencia de comorbilidades en los pacientes, principalmente en fase terminal de disfunción de órganos, como son la insuficiencia renal crónica o la cirrosis hepática, planteando grupos de atención para el

manejo de esta patología. La adecuada respuesta sanitaria, expresada en el manejo de pacientes COVID-19 debe constituir un objetivo central de todos los servicios y centros de salud involucrados en la atención de salud de esta pandemia

**Agradecimientos:** Agradecemos al Dr. Gonzalo Valdivia por su lectura crítica y edición de este manuscrito. Reconocemos además por medio de esta publicación la enorme labor de todo nuestro personal del Complejo Asistencial Doctor Sótero del Río, que se entregó por entero en la atención clínica durante esta pandemia.

## Referencias

1. Cucinotta D, Vanelli M. (2020) WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*, 91(1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
2. Organización Mundial de la Salud (13 de julio de 2021). COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 48, who.int <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---13-july-2021>
3. Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud de Chile (12 de julio de 2021) Informe Epidemiológico N° 137. Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/07/Informe\\_Epidemiologico-137.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/07/Informe_Epidemiologico-137.pdf)
4. Fondo Nacional de Salud (FONASA). Datos Abiertos. [www.fonasa.cl](http://www.fonasa.cl) Recuperada el 01 de septiembre de 2021 de <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/datos-abiertos>
5. Ministerio de Ciencia, Tecnología, Conocimiento e Innovación de Chile (MinCiencia). Base de Datos COVID-19. Recuperada el 01 de septiembre de 2021 <https://minciencia.gob.cl/covid19/>
6. Nguyen NT, Chinn J, Nahmias J, et al. (2021). Outcomes and Mortality Among Adults Hospitalized With COVID-19 at US Medical Centers. *JAMA Netw Open* 4(3):e210417. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0417
7. Verma A, Hora T, Jung H, Fralick M, et al. (2021) Characteristics and outcomes of hospital admissions for COVID-19 and influenza in the Toronto area. *CMAJ* 193(12) E410-E418; DOI: 10.1503/cmaj.202795
8. Jara A, Undurraga E, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. (2021). Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med* 385:875-884 DOI: 10.1056/NEJMoa2107715
9. de Souza F, Hojo-Souza N, Batista B, da Silva C, Guidoni D. (2021). On the analysis of mortality risk factors for

- hospitalized COVID-19 patients: A data-driven study using the major Brazilian database. *PLOS ONE* 16(3): e0248580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248580>
10. Departamento de Epidemiología MINSAL. (2016-2017) ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017. Primeros resultados [PDF]. [minsal.cl](https://www.minsal.cl) Recurso electrónico 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)
  11. Lahera T, Ruiz C, Aquevedo A, Cotoras P, Uribe J, Montenegro C. (2020). Reporte de los primeros 50 pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. *Rev Med Chile* 148(12), 1725-1733. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020001201725>
  12. Vasques C, Gräf T, de Lorenzo C, Gurgel C, Almeida A, de Freitas B. (2021). SARS-CoV-2 variant of concern P.1 (Gamma) infection in young and middle-aged patients admitted to the intensive care units of a single hospital in Salvador, Northeast Brazil. *International Journal of Infectious Diseases* (111) páginas 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.003>.
  13. OPS. (2020). Las funciones esenciales de la salud pública en las Américas. Una renovación para el siglo XXI. Marco conceptual y descripción. <https://www.paho.org/es/documentos/funciones-esenciales-salud-publica-americas-renovacion-para-siglo-xxi-marco-conceptual>

# Uso de plantas medicinales por adultos mayores en Centros de Atención Primaria de una Comuna de la Región Metropolitana de Chile

RAQUEL BRIDI<sup>1,a,\*</sup>, ROBERTO EBENSPERGER<sup>2,a</sup>,  
PAULETTE TRITTINI<sup>3,b</sup>, FELIPE MATURANA<sup>4,c</sup>,  
JOSÉ CRISTIAN PLAZA-PLAZA<sup>3,a,\*</sup>

## Use of medicinal plants among older people attending a public primary care center

**Background:** The use of medicinal plants is common among a significant part of the elderly population. In addition, at present, the use of medicinal plants has been introduced in Primary Health Care centers, and is becoming increasingly popular, especially in this population. **Objectives:** The present study aimed to determine the main medicinal plants consumed by the elderly attending a primary care unit (Puente Alto, Chile), considering main indications for use, preparation, frequency of use, place of obtaining and the possibility of drug interactions. **Methods:** Observational, descriptive and cross-sectional study conducted in a primary care unit. The questionnaire on the use of medicinal plants was applied in self-reliant elderly patients. **Results:** Were interviewed 310 elderly users who attended primary health care centers in Puente Alto (Chile) and met the eligibility criteria. About 83% were women and 17% men. The first 10 most used plants comprise 70% of the total citations and correspond to mint (15.80%), chamomile (7.96%), rue (7.96%), matico (6.98%), plantain (6.85%), boldo (5.99%), lemon balm (5.80%), pennyroyal (5.06%), paico (4.69%), and lemon verbena (2.72%). The reasons for the use of medicinal plants were mainly gastrointestinal, nervous system, dermal, respiratory, metabolic and genitourinary problems. Home-growing was the most cited method and infusion the most popular form of preparation. The main plants mentioned have some possible interaction already described. **Conclusions:** The results reinforce the importance of knowing the plant species used by the population and the correct orientation on their rational use, potential benefits, adverse effects and interactions.

(Rev Med Chile 2023; 151: 289-295)

**Key words:** Aged; Chile; Medicinal plants; Primary health care.

<sup>1</sup>Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Farmacia, Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Química y de Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Corporación Municipal de Puente Alto. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Químico Farmacéutico, PhD.

<sup>b</sup>Estudiante de Química y Farmacia.

<sup>c</sup>Químico Farmacéutico.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido el 2 de marzo de 2022, aceptado el 27 de diciembre de 2022.

Correspondencia a:

Raquel Bridi, PhD,  
Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile,  
raquelbridi@ciq.uchile.cl  
José Cristian Plaza-Plaza PhD,  
Departamento de Farmacia, Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Química y de Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile, Viña Mackenna 4860, Santiago, Chile.  
jplaza@uc.cl

Los adultos mayores, personas que sobrepasan los 65 años, comprenden un grupo etario que actualmente está en aumento en todo el mundo. Según cifras de la Organización Mundial de Salud (OMS), entre los años 2000 y

2050, esa población aumentará desde 11% a 22% lo que en cifras numéricas llegaría a los 2.000 millones durante este transcurso de tiempo en nuestro país<sup>1</sup>. Por temas culturales, los adultos mayores son un grupo que frecuentemente con-

sume plantas medicinales, sea por costumbre o para tratar algún problema específico de salud. En la actualidad, el uso de plantas medicinales se introdujo en algunos recintos del sector público de salud, especialmente en establecimientos de Atención Primaria de Salud (APS) y cuyo uso se hace cada vez más popular, sobre todo en este segmento de la de población<sup>2-4</sup>.

La implementación del uso de Fitoterapia en el sector público de salud está en línea con el preconizado por la OMS de realizar acciones encaminadas a la legitimación de las medicinas tradicionales y de las prácticas integradoras y complementarias<sup>5</sup>, demostrando que el uso de plantas medicinales es una alternativa terapéutica valiosa para la APS, dada su eficacia, bajo costo, facilidad de obtención y compatibilidad cultural con las personas<sup>6</sup>. Por otro lado, se debe considerar que los usuarios adultos mayores poseen una mayor vulnerabilidad a la ocurrencia de efectos adversos e interacciones medicamentosas<sup>7-9</sup>. Una encuesta realizada en el año 2000 en Latinoamérica informó que el 80% de la población adulta mayor recibe 3 o más medicamentos y el 90% recibe al menos uno<sup>10</sup>. En relación al uso de plantas medicinales prevalece la noción de que las plantas medicinales no presentan riesgos para la salud, sin embargo, muchas especies vegetales tienen descripción de interacciones potenciales con fármacos convencionales y/o cambios fisiopatológicos que pueden ser perjudiciales en el contexto de polifarmacia y enfermedades comunes en los adultos mayores<sup>11,12</sup>.

Estudios que ayudan a comprender el uso de plantas medicinales por parte de los adultos mayores, contribuyen para aclarar sus beneficios y los riesgos del mal uso, definir orientaciones sobre el uso correcto y al mismo tiempo apoyar las políticas públicas y un mayor conocimiento entre los profesionales de la salud respecto al tema.

Considerando lo expuesto, este estudio tuvo como objetivo principal conocer el uso de las principales plantas medicinales en una población de usuarios adultos mayores que asisten a diversos centros de Atención Primaria en Salud pertenecientes a una de las comunas con mayor población en Chile (Puente Alto). Los otros aspectos estudiados fueron los motivos asociados al uso, método de preparación, frecuencia de uso y lugar de obtención de las especies vegetales. Además, y considerando la posibilidad de interaccio-

nes medicamentosas se describen las principales interacciones de las plantas más citadas por los adultos mayores.

## Pacientes y Método

### *Lugar del estudio*

El estudio se llevó a cabo en la comuna de Puente Alto en la Región Metropolitana, en los ocho centros de Atención Primaria de Salud (APS) dependientes de la Corporación Municipal de Puente Alto.

### *Tipo y población de estudio*

El estudio fue de tipo observacional, descriptivo y de corte transversal para poder detectar la frecuencia de consumo de plantas medicinales en la población adulta mayor, además de las características asociadas al consumo de éstas. Las personas participantes que son usuarios de los centros de salud de la Corporación Municipal de Puente Alto fueron elegidas de manera aleatoria, independientemente de su sexo, nacionalidad, profesión o alguna otra característica en particular.

### *Criterios de inclusión*

Los criterios de inclusión fueron: usuarios adultos mayores autovalentes (según la Evaluación de Funcionalidad en el Adulto Mayor<sup>13</sup>), pertenecientes a uno de los ocho centros de salud familiar de Puente Alto, que estuvieran consumiendo en la actualidad alguna planta medicinal, con retiro mensual de su terapia farmacológica crónica en dicho establecimiento y que hubiesen aceptado participar del estudio mediante la firma de un consentimiento informado.

### *Descripción del estudio*

Se aplicaron encuestas a estos usuarios, las cuales detallaban el uso de plantas medicinales, además de consultar por la terapia farmacológica actual de cada uno. Las encuestas fueron realizadas de forma presencial en las salas de espera de los centros de APS. Antes de la realización de cada encuesta los usuarios firmaron el consentimiento informado.

### *Implicancias éticas*

El estudio fue aprobado por el Comité éti-

co-científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente (SSMSO) el 16 de agosto de 2018. Todos los datos obtenidos fueron tratados de manera confidencial, utilizados únicamente con fines estadísticos y resguardados bajo la Ley n° 19.628 de protección de la información y la Ley n° 20.584 de deberes y derechos de los pacientes<sup>14,15</sup>.

### **Cuestionario**

El Cuestionario sobre Uso de Plantas Medicinales se dividió en tres partes: datos generales, uso de plantas medicinales y antecedentes médicos. En los datos generales se incluyeron datos de caracterización geográfica como la edad de los usuarios, sexo y nivel educacional. En el ítem uso de plantas medicinales se recabó información con respecto al tipo, obtención, motivo de uso y preparación de las plantas medicinales. El nombre popular indicado por cada usuario fue relacionado con el nombre científico utilizando el Compendio de 103 Plantas Medicinales Tradicionales (MHT) publicado por el MINSAL<sup>16</sup>. En los antecedentes médicos se averiguó los medicamentos convencionales utilizados, motivo de uso y posología. Los datos fueron tabulados mediante la base de datos de Microsoft Access<sup>®</sup> y el análisis descriptivo por medio de Microsoft Excel<sup>®</sup>. Los resultados se expresaron como porcentajes del total obtenido.

### **Resultados**

Se entrevistaron 310 usuarios adultos mayores que asistieron a centros de atención primaria salud de Puente Alto (Chile) y hacían uso de plantas medicinales. Los resultados indican que, en cuanto al género de los encuestados, la mayor proporción la obtuvieron las mujeres (82,6%) por sobre los hombres (17,4%). Esto se condice con la literatura, en la cual se hace mención a las mujeres como las principales consumidoras de plantas medicinales y quienes también las distribuyen a sus familiares para que hagan uso de estas<sup>17</sup>. Con relación al nivel educacional, predominaron los usuarios con educación básica incompleta con 27,86%, seguidos de aquellos con educación media completa con 27,00% e incompleta con 19,86% y usuarios que poseen educación básica completa con 14,86%. Los demás usuarios poseedores de educación superior no superaron el 5%

de las menciones totales.

La Tabla 1 muestra las 20 plantas medicinales más mencionadas en la encuesta. En total fueron nombradas 83 especies vegetales distintas utilizadas de diferentes formas por los usuarios. Las primeras 10 plantas más utilizadas comprenden el 70% del total de plantas mencionadas y corresponden a menta (15,80%), manzanilla (7,96%), ruda (7,96%), matico (6,98%), llantén (6,85%), boldo (5,99%), melisa (5,80%), poleo (5,06%), paico (4,69%), y cedrón (2,72%).

En un estudio anterior realizado en la región del Bio-Bío (VIII región de Chile) a 169 personas adultas de la ciudad de Bulnes, se observó que plantas como la menta, la manzanilla, la ruda, el orégano y el poleo hacían parte de las 10 más nombradas, demostrando una hegemonía en el uso de algunas plantas en el sur de Chile y en el centro del país<sup>18</sup>. Se identifica en estos resultados la clara influencia de la cultura europea en la herbolaria chilena, a través del uso de plantas introducidas como la manzanilla, la melisa, la menta, el romero, el llantén y la ruda. La influencia de la cultura mapuche es observada en el uso de plantas endémicas y nativas como el boldo, el paico, el matico y el bailahuén<sup>19</sup>.

La Tabla 2 muestra los motivos de uso de las plantas medicinales mencionadas por los usuarios adultos mayores. El mayor porcentaje de las menciones está relacionado con el tratamiento de problemas gastrointestinales (49,06%) lo que incluye principalmente dolores estomacales (30%), uso como bajativo (8%), indigestiones por exceso de comida e hinchazón estomacal (4%). En los adultos mayores afecciones como la dispepsia, aumento de la motilidad gástrica y malabsorción de nutrientes y otros cambios asociados, representan problemas comunes que afectan el sistema gastrointestinal. Estas condiciones, entonces, podrían estar asociadas al elevado consumo de plantas medicinales relacionado con este motivo<sup>20</sup>.

El uso recreativo de plantas medicinales (11,46%) está relacionado principalmente por la apreciación de sus características como olor y sabor<sup>21</sup>. En ese contexto, en Chile, algunas especies vegetales aun cuando son consideradas medicinales y posean principios activos con propiedades farmacológicas, pueden ser comercializadas como especias y condimentos según el sistema de vigilancia sanitaria de alimentos<sup>22</sup>.

Los problemas del sistema nervioso citados

**Tabla 1. Las 20 plantas medicinales más citadas en la encuesta usuarios altos mayores que asisten a centros de atención primaria salud de Puente Alto (Chile)**

	<b>Plantas medicinales</b>	<b>Menciones</b>
1	Menta ( <i>Mentha x piperita</i> L.)	15,80%
2	Manzanilla ( <i>Matricaria recutita</i> L.)/( <i>Matricaria chamomilla</i> L.)	7,96%
3	Ruda ( <i>Ruta chalepensis</i> L.)	7,96%
4	Matico ( <i>Buddleja globosa</i> Hope)	6,98%
5	Llantén ( <i>Plantago major</i> L.)	6,85%
6	Boldo ( <i>Peumus boldus</i> Molina)	5,99%
7	Melisa ( <i>Melissa officinalis</i> L.)	5,80%
8	Poleo ( <i>Mentha pulegium</i> L.)	5,06%
9	Paico ( <i>Chenopodium chilense</i> Schrad)	4,69%
10	Cedrón ( <i>Aloysia citrodora</i> Paláu)	2,72%
11	Orégano ( <i>Origanum vulgare</i> L.)	1,91%
12	Yerba mate ( <i>Ilex paraguariensis</i> A. St.-Hil.)	1,85%
13	Toronjil cuyano ( <i>Marrubium vulgare</i> L.)	1,79%
14	Apio ( <i>Apium graveolens</i> L.)	1,79%
15	Romero ( <i>Rosmarinus officinalis</i> L.)	1,54%
16	Bailahuén ( <i>Haplopappus baylahuen</i> J. Rémy)	1,30%
17	Palto ( <i>Persea americana</i> Mill)	1,17%
18	Laurel ( <i>Laurus nobilis</i> L.)	1,17%
19	Ortiga ( <i>Urtica dioica</i> L.)	1,11%
20	Yerba buena/Hierba buena ( <i>Mentha spicata</i> L.)	1,05%

**Tabla 2. Motivos de uso de las plantas medicinales mencionadas por los adultos mayores que asisten a centros de atención primaria salud de Puente Alto (Chile).**

	<b>Motivos de uso de las plantas medicinales</b>	<b>Menciones</b>
1	Problemas gastrointestinales	49,06%
2	Recreativos	11,46%
3	Problemas del sistema nervioso	9,28%
4	Problemas dérmicos	6,02%
5	Problemas respiratorios	5,34%
6	Problemas metabólicos	4,44%
7	Problemas genitourinarios	4,26%
8	Otros	3,90%
9	Problemas de dolores	2,77%
10	Prevención del cáncer	1,31%
11	Problemas circulatorios y cardiovasculares	1,14%
12	Para todo	1,04%
		100,02%

por los adultos mayores (9,28%) estuvieron relacionados principalmente a trastornos ansiosos y/o depresivos. El uso de las plantas medicinales como tranquilizantes (5,70%) fue el que predominó en esta clasificación, seguido del uso para dormir o conciliar el sueño (2,13%), subir el ánimo (0,91%) y para la memoria (0,54%). Según un informe de la OMS más de un millón de chilenos poseen trastornos de ansiedad y otros 850 mil sufren de depresión, situación que además de promover el uso de medicamentos, también abre las puertas a la utilización de alternativas diferentes al convencional, como es el caso de las plantas medicinales. Para los adultos mayores, según la Sociedad Española de Geriátrica, los problemas psicológicos como la depresión y la ansiedad no forman parte del envejecimiento normal y pueden ser cofactores de otras enfermedades que posea el paciente<sup>23</sup>.

Por otra parte, los problemas dérmicos, respiratorios y genitourinarios (6,02%; 5,34% y 4,26%, respectivamente) también estuvieron dentro de los principales motivos de uso de las plantas medicinales por los adultos mayores. De manera general, los resultados encontrados sobre los principales motivos de uso de las plantas medicinales son similares a otros estudios como el realizado en Bulnes, Chile (2010) y en Córdoba, Argentina (2009)<sup>18,24</sup>. En Alemania, un estudio demostró que la razón principal del uso medicinal de especies vegetales estaba relacionado al tratamiento de enfermedades con riesgo leve y/o moderado, lo que se condice con lo mencionado<sup>25</sup>.

En relación a la obtención de las plantas, se verificó que más del 50% de los adultos mayores cultivan las especies vegetales en sus casas. El cultivo propio de plantas en el caso de los adultos mayores puede contribuir a una mayor independencia y autocuidado<sup>26</sup>, además de favorecer al factor económico<sup>27</sup>. Al cultivo de las especies, le sigue la obtención por medio de la compra en ferias libres (11%) o en yerberías (10%), obtención a través de vecinos o conocidos (10,77%), compra en supermercados (5,98%), recolección en calles, campos o parques (5,93%) y por intermedio de familiares (3,03%).

En cuanto a la forma de preparación, la infusión (83,25%), proceso en que el agua hervida es vertida sobre la planta seguida de reposo para luego ser servida, fue la opción más mencionada por los usuarios. A esta le siguió la decocción (10%),

donde la planta y el agua se hierven a punto de ebullición para luego filtrar y servir. Las demás opciones no comprendían más del 4% y son la maceración, batidos, infusiones con mate y otras.

En Chile, se ha estimado que un alto porcentaje de los pacientes que consumen medicamentos o preparados de origen natural, no lo informa a su médico. Las plantas medicinales presentan principios activos que pueden generar interacciones entre ellas mismas y con los medicamentos convencionales<sup>28,29</sup>. Una de las preguntas de la encuesta realizada se trataba de citar los medicamentos utilizados en el tratamiento de sus patologías. Losartán, atorvastatina, metformina, ácido acetilsalicílico, paracetamol, hidroclorotiazida, levotiroxina, enalapril, omeprazol y zopiclona fueron los más citados.

La *Mentha x piperita*, planta mayoritariamente mencionada por los usuarios encuestados, es utilizada principalmente para tratar desórdenes digestivos (gases, náuseas, mal aliento, entre otros)<sup>16</sup>. Se describen algunas posibles interacciones con fármacos como paracetamol<sup>30</sup> y anfotericina B<sup>31</sup> y con medicamentos que sean metabolizados por las enzimas del grupo CYP450 como los antidepressivos amitriptilina y fluoxetina, antiepilépticos como fenitoína, inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol, entre otros<sup>30</sup>. La manzanilla, por su parte, podría potenciar los efectos terapéuticos de depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales<sup>32</sup>. Para la warfarina, por ejemplo, el efecto supratrapéutico generado sobre la anticoagulación incrementa el INR, y consecuentemente aumenta el riesgo de hemorragia<sup>33</sup>. La manzanilla también puede interactuar con el complejo enzimático CYP450 inhibiendo la metabolización de algunos fármacos<sup>34</sup>.

Para la melisa, utilizada principalmente para problemas del SNC (depresión, nerviosismo, palpitations e insomnio), dolor de cabeza y molestias gastrointestinales<sup>16</sup>, se describen interacciones con medicamentos con efectos sedantes y tranquilizantes como es el caso de las benzodiazepinas y la zopiclona, los cuales son ampliamente utilizados por los usuarios encuestados en este estudio<sup>35</sup>. Otra interacción descrita para la melisa es que su uso puede bloquear la unión de la hormona tiroidea TSH con su receptor. Esta acción podría generar problemas en la terapia de

pacientes que tienen hipo o hipertiroidismo, por lo que se recomienda evitar el consumo de esta planta en estos pacientes<sup>35</sup>.

En relación a la ruda y al poleo, a pesar de ser consideradas plantas tradicionales chilenas, no son consideradas seguras para uso. La ruda es abortiva y puede agravar los problemas gastrointestinales existentes<sup>36</sup>. Pacientes con trastornos renales o hepáticos, también pueden ser comprometidos con el uso de crónico de esa planta<sup>37</sup>. De la misma forma no se recomienda el uso repetido del poleo, el cual está asociado a toxicidad hepática, renal y del SNC<sup>38,39</sup>.

Para plantas nativas y endémicas como el paico, matico y boldo existen muy pocos datos de interacción, toxicidad y efectos adversos en la literatura. Su utilización está respaldada esencialmente por el uso tradicional de larga data. El boldo posee algunos relatos de interacción con warfarina y otros anticoagulantes ya que podría potenciar este efecto<sup>32</sup>.

Finalmente, en este estudio se demostró que las plantas más utilizadas por los adultos mayores usuarios de centros de Atención Primaria de Salud (APS) dependientes de la Corporación Municipal de Puente Alto son menta, manzanilla, ruda, matico, llantén, boldo, melisa, poleo, paico y cedrón y que mayoritariamente el principal motivo para su uso fueron los problemas gastrointestinales. Es sabido que las plantas medicinales están presentes en la historia y cultura de las personas y, además, tienen un valor agregado en el autocuidado. Sin embargo, se enfatiza la importancia de la correcta orientación con relación a los beneficios y cuidados con el uso de las plantas medicinales, considerando la posibilidad de efectos adversos, toxicidad o interacciones medicamentosas, principalmente en los adultos mayores.

## Referencias

- Organización Mundial de la Salud (OMS). Envejecimiento y salud. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- Heisler EV, Budó MdLD, Schimith MD, Badke MR, Ceolin S, Heck RM. Uso de plantas medicinales en el cuidado de la salud: la producción científica de tesis y disertaciones de enfermería brasileña. *Enferm Global*. 2015; 14: 390-403.
- Soria N. Las Plantas Medicinales y su aplicación en la Salud Pública. *Rev. Salud Publica Parag*. 2018; 8: 7-8.
- Altizer KP, Quandt SA, Grzywacz JG, Bell RA, Sandberg JC, Arcury TA. Traditional and commercial herb use in health self-management among rural multiethnic older adults. *J Appl Gerontol*. 2013; 32(4): 387-407.
- Zhang Q. Global situation and WHO strategy on traditional medicine. *Traditional Medicine and Modern Medicine*. 2018; 01(01): 11-3.
- Costaguta M, Gabucci L, Morcelle M, Lus B. Plantas medicinales: promoción de la salud comunitaria desde una perspectiva intercultural. *+E*. 02/23 2015; 1.
- Gavilán-Moral E, Villafaina-Barroso A, Jiménez-de Gracia L, Gómez Santana MdC. Ancianos frágiles polimedcados: ¿es la deprescripción de medicamentos la salida? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012; 47(4): 162-7.
- Scheid T, Fajardo A. Uso de plantas medicinais por idosos adscritos à atenção primária em Porto Alegre/RS e potenciais interações planta-medicamento. *Revista Fitos*. 2020; 14: 103-17.
- Gupta RC, Chang D, Nammi S, Bensoussan A, Bilinski K, Roufogalis BD. Interactions between antidiabetic drugs and herbs: an overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2017; 9(1): 59.
- Salech F, Palma D QF, Garrido P QF. Epidemiología del Uso de Medicamentos en el Adulto Mayor. *RMCLC*. 2016; 27(5): 660-70.
- Agabiaka TB, Spencer NH, Khanom S, Goodman C. Prevalence of drug-herb and drug-supplement interactions in older adults: a cross-sectional survey. *Br J Gen Pract*. 2018; 68(675): e711-e7.
- Agabiaka TB, Wider B, Watson LK, Goodman C. Concurrent Use of Prescription Drugs and Herbal Medicinal Products in Older Adults: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2017; 34(12): 891-905.
- Manual de Aplicación del Examen de Medicina Preventiva del Adulto Mayor. Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud, Chile. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/ab1f81f43ef-0c2a6e04001011e011907.pdf>
- Ley n° 20584 - Regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud. Ministerio de Salud, Chile. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1039348>
- Ley n°19628 - Sobre Protección de la Vida Privada. Ministerio Secretaría General de la Presidencia, Chile. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=141599.%201999>
- MHT: Medicamentos Herbarios Tradicionales-103

- especies vegetales: Primera Ed. Ministerio de Salud, Chile. (2010). Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/02/Libro-MHT-2010.pdf>
17. Madaleno IM. El cultivo urbano de plantas medicinales, su comercialización y uso fitoterapéuticos en la ciudad de Río Cuarto, provincia de Córdoba, Argentina. Cuadernos Geográficos. 2012; 50(1).
  18. Burgos AN, Morales MA. Estudio cualitativo del uso de plantas medicinales en forma complementaria o alternativa con el consumo de fármacos en la población rural de la ciudad de Bulnes, Región del Bío-Bío, Chile. B Latinoam Caribe Pl. 2010; 9(5): 377-87.
  19. Madaleno IM. Etno-farmacología en Iberoamérica, una alternativa a la globalización de las prácticas de cura. Cuadernos Geográficos. 2007; 41(2).
  20. Walker MM, Talley NJ. Functional Dyspepsia in the Elderly. Curr Gastroenterol Rep. Nov 13 2019; 21(10): 54.
  21. Sachan AKR, Kumar S, Kumari K, Singh D. Medicinal uses of spices used in our traditional culture: World wide. J. Med. Plants Stud. 01/01 2018; 6(3): 116-22.
  22. Reglamento Sanitario de los Alimentos, DTO. N° 977/96, (D.OF. 13.05.97) Ministerio de Salud, Chile. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?id-Norma=71271&idVersion=1997-05-13>
  23. Cortajarena García MC, Ron Martin S, Miranda Vicario E, Ruiz de Vergara Eguino A, Azpiazú Gómez PJ, et al. [Antidepressants in the elderly]. Semergen. Oct 2016; 42(7): 458-63.
  24. Arias Toledo B. Diversidad de usos, prácticas de recolección y diferencias según género y edad en el uso de plantas medicinales en Córdoba, Argentina. B Latinoam Caribe Pl. 2009; 8(5): 389-401.
  25. Welz AN, Emberger-Klein A, Menrad K. Why people use herbal medicine: insights from a focus-group study in Germany. BMC Complement Altern Med. Mar 15 2018; 18(1): 92.
  26. Herrera MS, Fernández Lorca M, Rojas M, Rosell J. Chile y sus mayores. 10 años de la Encuesta Calidad de Vida en la Vejez UC - Caja Los Andes 2017. Disponible en: [https://www.senama.gob.cl/storage/docs/QUINTA\\_ENCUESTA\\_NACIONAL\\_DE\\_CALIDAD\\_DE\\_VIDA\\_EN\\_LA\\_VEJEZ\\_2019\\_CHILE\\_Y\\_SUS\\_MAYORES\\_2019.pdf](https://www.senama.gob.cl/storage/docs/QUINTA_ENCUESTA_NACIONAL_DE_CALIDAD_DE_VIDA_EN_LA_VEJEZ_2019_CHILE_Y_SUS_MAYORES_2019.pdf)
  27. Rocha Alves Pereira A, Machado Velho AP, García Cortez DA, Dias Szerwieski LL, Ranieri Cortez LE. Traditional use of medicinal plants by elderly. Rev Rene. 2016; 17(3): 427-34.
  28. Cortés M, Díaz R, Verdugo S, Cabrera S, Torres-Vergara P. Jugos de fruta y productos herbáceos como perpetradores de interacciones farmacocinéticas mediadas por enzimas metabolizadoras y transportadores de membrana. Relevancia en clínica. Rev Med Chile. 2021; 149: 1036-46.
  29. Colalto C. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. Pharmacol Res. Sep 2010; 62(3): 207-27.
  30. Mazzari AL, Prieto JM. Herbal medicines in Brazil: pharmacokinetic profile and potential herb-drug interactions. Front Pharmacol. 2014; 5: 162.
  31. van Vuuren SF, Suliman S, Viljoen AM. The antimicrobial activity of four commercial essential oils in combination with conventional antimicrobials. Lett Appl Microbiol. Apr 2009; 48(4): 440-6.
  32. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. Evid.-based Complement. Altern. Med. 2014; 2014: 957362.
  33. Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with Matricaria chamomilla. Cmaj. Apr 25 2006; 174(9): 1281-2.
  34. Ganzera M, Schneider P, Stuppner H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. Life Sci. Jan 18 2006; 78(8): 856-61.
  35. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. Br J Clin Pharmacol. Mar 2013; 75(3): 603-18.
  36. Toby G, Denham A, Whitelegg M. Chapter 27 - Ruta graveolens, rue. In: Toby G, Denham A, Whitelegg M, eds. Medical Herbs. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2011: 283-95.
  37. Freire R, Borba H, Coelho C. Ruta graveolens L. toxicity in *Vampirelepis nana* infected mice. Indian J. Pharmacol. November 1, 2010 2010;42(6):345-350.
  38. Strader DB, Navarro VJ, Seeff LB. Chapter 26 - Hepatotoxicity of Herbal Preparations. In: Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ, eds. Zakim and Boyer's Hepatology (Sixth Edition). Saint Louis: W.B. Saunders; 2012: 462-75.
  39. Da Rocha MS, Dodmane PR, Arnold LL, et al. Mode of Action of Pulegone on the Urinary Bladder of F344 Rats. Toxicol. Sci. 2012; 128(1):1-8.

# Food insecurity in Chilean university students during the COVID-19 pandemic

DANIEL EGAÑA ROJAS<sup>1,a</sup>, PATRICIA GÁLVEZ ESPINOZA<sup>2,b</sup>,  
FABIAN DUARTE VÁSQUEZ<sup>3,c</sup>, LORENA RODRÍGUEZ-OSIAC<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Primary Care and Family Health, Faculty of Medicine, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Millennium Nucleus DESOC, Department of Economy, Faculty of Economy and Business, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Public Health School, Faculty of Medicine, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Anthropologist, PhD in Social Anthropology.

<sup>b</sup>Nutritionist, PhD in Community Health.

<sup>c</sup>Civil Engineer, PhD in Economics.

#### Funding:

This research was funded by The Department of Primary Care and Family Health. This organization was not involved in any stage of the study.

Recibido el 18 de julio de 2022, aceptado el 4 de enero de 2023.

#### Correspondencia a:

Lorena Rodríguez-Osiac.

Independencia 939,

Independencia,

Zip code: 8380453, Santiago, Chile.

lrodriguezosiac@gmail.com

## ABSTRACT

**Background:** Food and nutrition were affected by the COVID-19 pandemic, increasing levels of food insecurity. University students were a risk group for food insecurity due to the closure of educational establishments where they received their main meals. **Aim:** To assess food insecurity among Chilean public university students before and during the COVID-19 pandemic. **Material and Methods:** The study had a non-probabilistic before-and-after design. Undergraduate students from all colleges at the university were invited to answer an online survey about food insecurity, devised based on FAO Food Insecurity Experience Scale. **Results:** Nine hundred and one students answered the survey. The prevalence of moderate/severe food insecurity increased from 9.5% to 14.3% before and during the pandemic, respectively. Forty two percent ( $n = 196$ ) of student households became food insecure during the sanitary crisis. Students commented on the positive and negative aspects of the pandemic in their eating behaviors. **Conclusions:** Undergraduate students are vulnerable to food insecurity. Mitigation actions should be carried out when educational establishments are closed.

(Rev Med Chile 2023; 151: 296-305)

**Key words:** COVID-19; Education, Medical, Undergraduate; Food Insecurity; Students.

## Inseguridad alimentaria en estudiantes universitarios durante la pandemia de COVID-19

**Antecedentes:** La alimentación y la nutrición se están viendo afectadas por la pandemia por COVID-19, aumentando los niveles de inseguridad alimentaria. Un grupo susceptible a la inseguridad alimentaria son los estudiantes universitarios debido al cierre de los establecimientos educativos donde ellos pueden recibir sus alimentos principales. **Objetivo:** Evaluar la inseguridad alimentaria de los estudiantes de una universidad pública de Chile, antes y durante la pandemia por COVID-19. **Material y Métodos:** El estudio tuvo un diseño de antes y después, no probabilístico. Se invitó a participar a estudiantes universitarios de todas las facultades de la universidad a contestar un cuestionario en línea, desarrollado basado en la escala de experiencia de inseguridad alimentaria de la FAO. **Resultados:** Novecientos y un estudiantes respondieron

la encuesta. En estos estudiantes, la prevalencia de inseguridad alimentaria moderada/grave aumentó de 9,5% a 14,3% antes y durante la pandemia, respectivamente. El 42,3% ( $n = 196$ ) de los hogares estudiantiles pasó a tener inseguridad alimentaria durante la crisis sanitaria. Los estudiantes comentaron aspectos positivos y negativos de la pandemia en sus conductas alimentarias. **Conclusiones:** Estos resultados reflejan que estos estudiantes son vulnerables para inseguridad y amerita acciones de mitigación cuando los establecimientos educativos están cerrados.

**Palabras clave:** COVID-19; Educación de Pregrado en Medicina; Estudiantes; Inseguridad alimentaria.

At the World Food Summit, countries agreed that food security exists when “all people have, at all times, physical, social and economic access to sufficient, safe and nutritious food to meet their dietary needs and food preferences for an active and healthy life”<sup>1</sup>. In contrast, the concept of food insecurity (FI) refers to the lack of one or more of the elements. During the sanitary crisis due to COVID-19, food security has been threatened worldwide. Diets and nutrition are being affected by confinement, by economic depression, by access difficulties, and by the lack of availability of healthy and safe food, especially for the most vulnerable groups<sup>2,3</sup>.

In Chile, by 2019, 13% of the population had moderate or severe FI, and 3.4% had severe FI<sup>4</sup>. During the pandemic period, national data showed that FI increased to 19%<sup>5</sup>. To face this situation, the Chilean government implemented measures such as delivering food baskets to vulnerable families, keeping food programs at schools, and allocating food scholarships for college students, which included the use of a debit card to buy food<sup>6,7</sup>.

Students are among the groups whose food access has been affected since the imposed sanitary measures have generally closed educational establishments. A significant number of students received important amount of food from schools, leaving this group of the population in risk for FI. Even before COVID, a significant proportion of college students had some degree of FI in Latin America<sup>8,9</sup> and the world<sup>10-12</sup>, which may have worsened during the pandemic.

Different studies have shown that college students had decreased food security due to changes at home and their families' employment status<sup>13,14</sup>. There is not much research on FI of students in

Latin America and the Caribbean during this health crisis.

Before the pandemic, a study in 54 higher education institutions in Chile revealed that less than half of the respondents ate breakfast daily, about a third of the young people did not eat lunch every day, and the frequency of regular dinner consumption was very low<sup>15</sup>. Another study indicated that about 43% of college students skip breakfast and about 50% eat meals after hours “sometimes” or “almost always”<sup>16</sup>. Additionally, Durán et al. report a high consumption of alcohol, junk food, and sweet snacks in the college population<sup>17</sup>. These eating habits can contribute to the FI risk in college students.

In this context we hypothesize that college students increased levels of FI because of the pandemic. The objective of this study was to estimate the food and nutritional security status of students at a Chilean public university before and during the COVID-19 pandemic.

## Materials and Methods

### Design

The present study has a before-and-after, non-probabilistic design. This research was carried out online, to reach a greater number of participants, in less time and at a lower cost<sup>18,19</sup>.

The study protocol was approved by the Faculty of Medicine Ethics Committee (#084-2020). Each participant had to review and approve the informed consent before participating.

### Participants

Undergraduate students from all the colleges of a public university were invited to participate

through an institutional teaching platform with universal access. In addition, the survey was disseminated through a mass email managed through the Vice-Rector's Office for Student and Community Affairs.

### Data collection

A closed response self-report questionnaire was developed using a virtual platform. This questionnaire included: sociodemographic data, a questionnaire based on the Food Insecurity Experience Scale<sup>20</sup> (FIES, Table 1); and additional comments section, which was open-ended. The survey was available on the platform for two months (from July to September 2020).

The FIES was developed by the "Voices of the Hungry" project<sup>21</sup>. The questionnaire consists of 8 dichotomous questions regarding different aspects connected to FI<sup>20,22</sup>. Questions range from the concern for having or not having food and the food quality to different degrees of food scarcity and even the feeling of hunger. The FIES classifies FI into different severity levels: mild (uncertainty about the ability to obtain food but also food security-which is why the use of this category is not recommended); moderate (the food quality is put at risk, the food variety is compromised, the food quantity is reduced, or meals are skipped); and severe (no food is consumed for a day or more)<sup>22</sup>. To make the comparison with the pre-pandemic

situation, students were asked about their situation by February 2020 and the period in which the survey was available.

### Data analysis

Descriptive statistics were used to characterize the sample and the categorical variables. The Rash model (Appendix A) was used for the analysis of FI<sup>23</sup>, as recommended by the Food and Agriculture Organization<sup>24,25</sup>. To compare FI before and during pandemic, we use Chi square test.

The answers to the open question were analyzed using an inductive qualitative analysis based on Grounded Theory<sup>26,27</sup>. A researcher carried out an open coding process<sup>28</sup> and created as many codes as necessary, applying one or more codes to each comment. Then the codes were grouped and related to describe the findings and analyze the information. The analysis was conducted in the Atlas ti software. Quotations from the students are used to illustrate the topics.

## Results

### Students' characterization

The questionnaire was answered by 901 students from several schools at the University (Table 2). Most of these students were female (66.9%). Forty-two percent of them were be-

**Table 1. Food Insecurity Experience Scale items**

ITEM: Questions
Worried: Did you or someone else in your household worry about not having enough food to eat due to lack of money or other resources? Yes or No
Healthy: Have you or someone else in your household ever been unable to eat healthy and nutritious food due to lack of money or other resources? Yes or No
Fewfood: Have you or someone else in your household ever eat a small variety of foods due to lack of money or other resources? Yes or No
Skipped: Have you or someone else in your household ever had to skip breakfast, lunch, eleven, or dinner due to there wasn't enough money or other resources to get food? Yes or No
Ateless: Have you or someone else in your household ever ate less than you thought you should due to of lack of money or other resources? Yes or No
Runout: Has your household ever run out of food due to lack of money or other resources?
Hungry: Have you or someone else in your household ever felt hungry and did not eat due to lack of money or other resources to obtain food? Yes or No
Whlday: Have you or someone else in your household ever stopped eating for a whole day due to lack of money or other resources? Yes or No

**Table 2. Students' sociodemographic characteristics (n = 901)**

Variable	Value		
Gender (%)	Female	66.9	
	Male	28.4	
	Other	4.70	
Mean Age (SD)	21.90 (3.40)		
School (%)	Maths and Physics	17.2	
	Medicine	11.6	
	Economy and Business	10.9	
	Chemical and Pharmaceutical Sciences	10	
	Odontology	9.1	
	Social Sciences	5	
	Law	4.77	
	Philosophy and humanities	4.2	
	Others	27.3	
Household Income per month during 2020 (%)	February	June	
	> US \$1,430	28.31	23.26
	US \$ 977 - \$1,430	11.35	9.33
	US \$ 702 - \$977	10.56	9.21
	US \$ 568 - \$702	7.53	8.31
	US \$ 488 - \$568	6.85	6.4
	US \$ 418 - \$488	5.39	6.74
	US \$ 376 - \$418	4.27	4.94
	US \$ 293 - \$376	3.48	4.16
	US \$ 142 - \$297	6.63	8.2
	<US \$ 142	4.61	7.75
	Do not know/Do not respond	11.02	11.7

Note: \*US \$ 1 = \$ CLP 721,8

tween 18 and 20 years old, while nearly all of the rest were between 21 and 30 years old. Only two participants were older than 30 years (0.22%). In terms of household income during the month of February 2020, almost one third of the participants indicated having a household income greater than CLP\$1,025,000 (US \$1.430), while less than 5% reported less than CLP\$102,500 (US \$142) in income per month. Regarding the income of June 2020, being in a pandemic, 23.53% reported household income above CLP\$1,025,000 (US \$1.430), which represents 5% less than in February 2020 and, in the case of the lower income bracket, an increase of 1.55% was reported compared to February of the same year (Table 2).

### **Food insecurity**

The prevalence of moderate and severe FI prior to the pandemic was 9.92%, increasing to 14.31% during it. However, the prevalence of severe FI decreased from 1.81% to 0.89%, during the sanitary crisis. When comparing before and after per FI items, the betas for the WORRIED, HEALTHY, FEWFOOD, ATELESS, WHLDAY items were statistically different (Table 3). We could not compare FI prevalence by socioeconomic variables since we did not have enough information in each subsample.

Of all those surveyed, 51% of the students indicated having no FI in their households before the pandemic. From these, 196 students (42.3%)

**Table 3. Prevalence and absolute difference between before and during pandemic**

Item	Before the pandemic	During the pandemic	z <sup>a</sup>	p - value
Worried	0.23	0.25	7.513	0.000
Healthy	0.35	0.54	2.095	0.036
Fewfood	0.42	0.04	2.229	0.026
Skipped	0.16	0.28	-1.487	0.137
Ateless	0.10	0.10	-1.963	0.05
Runout	0.10	0.11	-1.416	0.157
Hungry	0.52	0.79	-1.11	0.267
Whlday	0.09	0.16	-2.291	0.022
Moderate + severe prevalence rate	9.92%	14.98%		
Severe prevalence rate	1.33%	1.04%		
Correlation between the items in common	97.96%	98.50%		

<sup>a</sup>: Statistic for the  $\chi^2$  test.

**Table 4. Changes in the level of food insecurity at college students' households between both states, before and during the pandemic**

During the pandemic	Before the pandemic		
	Food insecurity	No food insecurity	Total
Food insecurity <sup>a</sup>	376 (85.8%)	196 (42.3%)	572 (63.5%)
No food insecurity <sup>b</sup>	62 (14.2%)	267 (57.7%)	329 (36.5%)
Total	438 (100%)	463 (100%)	901 (100%)

Note: <sup>a</sup>: Cases with at least one question answered "Yes", including the extreme cases -all questions answered "Yes"- (7 cases of extreme food insecurity); <sup>b</sup>: Cases without any type of food insecurity, every question answered "No".

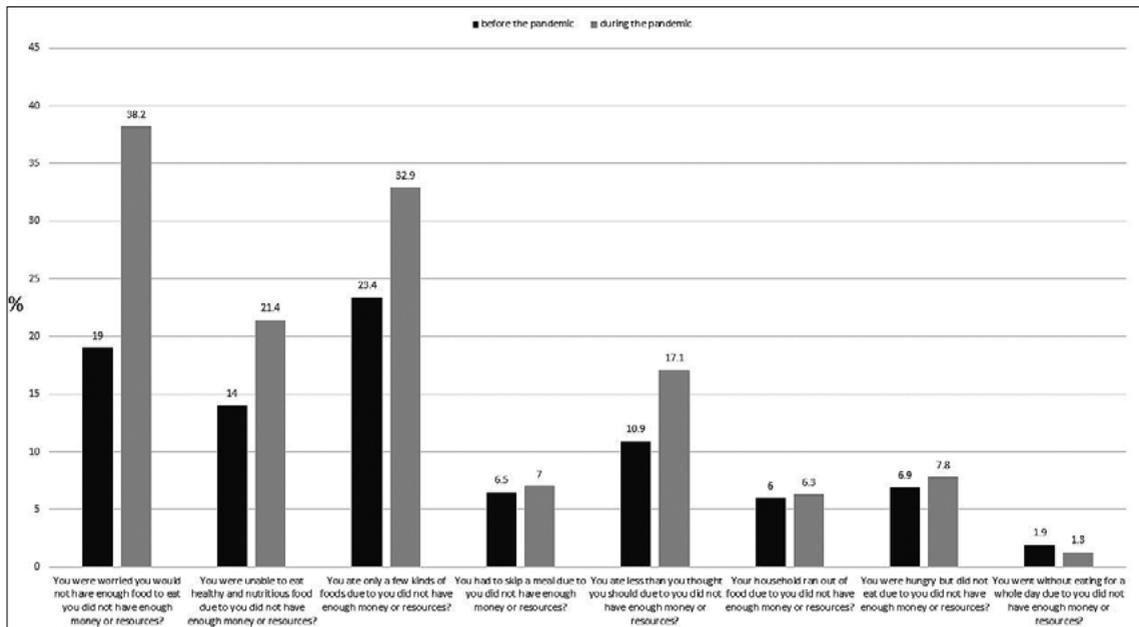
said that they changed their household status to having FI during the pandemic. The prevalence of moderate to severe FI in that group that changed their status reached 20.15%. In contrast, in the households with FI before the pandemic, 14.2% of the students reported changing their status to FI situations during the pandemic (Table 4).

Before the pandemic, the main FI situation declared by the participants was to eat few kinds of food due to having no money (23.4%), followed by the situation of being worried about not having enough food (19%). During the pandemic, 38% of students declared being worried about not having enough food, followed by eating few kinds of food (32.9%) and being unable to eat healthy and nutritious food (21.4%). Just a few students declared they had not eaten for a whole day before (1.9%) and during the pandemic (1.3%) (Figure 1).

In Table 5, we show a summary of the themes

and the corresponding quotes found from the open-ended comments. There were negative and positive aspects related to FI. The impact of the pandemic on the household economy was large and some students reported food shortages at home. Another group of students noted that spending more time at home, added to increased food prices, has resulted in increased household spending on food, a forced redistribution of the budget, and some even reveal that their households had to resort to rationing. Additionally, some respondents indicated it was difficult to access to healthy food; reasons mentioned with reduced consumption of healthy food was lack of income and the low availability of foods such as fruits, vegetables, and legumes, as well as the limitation of home delivery services.

In the positive side, some students indicated that there were some benefits during the pan-



**Figure 1.** Percentage of college students' households that declare that some member presented any of the following situations related to food insecurity before and during the pandemic.

demographic regarding food. Some respondents mentioned that state aid - specifically the state food scholarship for higher education students (BAES) from by the Ministry of Education through the National Board of Scholarships (JUNAEB) - has helped reduce food uncertainty. Other students noted that they were eating more nutritious foods; spending more time at home gives them time for shopping and cooking, as well as maintaining meal, times, and frequency. An important distinction made by students who lived alone prior to the pandemic and who returned to their family homes, spent the quarantine in the homes of classmates, or who lived with other students in their homes, is that living with more people encourages greater dedication to cooking, or rather that living alone discourages cooking more elaborate meals or ones for which many ingredients are required.

## Discussion

This study presents results on the change in FI for college students in Chile, using an online survey containing the FIES Scale and an open-end-

ed question. We found that the prevalence of moderate and severe FI increased from 9.92% pre-pandemic to 14.31% during pandemic. Our findings are consistent with other international studies. For example, a study by the University Student Experience Consortium, from 10 U.S. public universities and more than 30,000 students, showed that 20% of undergraduate and graduate students experienced FI during the first months of pandemic, especially those belonging to the most underrepresented or marginalized groups<sup>14</sup>. Another study from the University of Texas confirms that finding showing that 34.5% of students have suffered FI during the pandemic<sup>29</sup>.

Our study showed that the prevalence of severe FI decreased from 1.81% to 0.89%, during the sanitary crisis probably because some of these students returned to their parents' home, so they could have had more resources for eating better. Furthermore, it is likely that the risk of FI in this population group was mitigated by the Chilean government keeping college food scholarships without the need for further processing. According to governmental data, this scholarship benefited more than 650,000 college students during the pandemic<sup>6</sup>. This measure was perceived as

positive in the open-ended question. Additionally, a qualitative study in Chilean college students found that this benefit was used to feed the whole family during the pandemic, contributing to the household food budget<sup>30</sup>. Some students in our study also commented that during the pandemic they were cooking more and this was perceived as healthier; this could have also contributed to reducing the perception of FI.

Significant changes were observed before and during the pandemic when the students reported that someone in the household was worried about not having enough food, not eating healthy and nutritious food, eating few or less food, or not eating during the whole day due to lack of resources. Similar results were found in a study in Kenya in which the researchers also applied the FIES, although this study was not conducted on college students<sup>31</sup>.

Additionally, 196 students said that their households went from not having situations related to FI before the pandemic to having some degree of FI. The prevalence of FI in that group reached 20.15%. It is possible that some students had to move with their families or into multi-person households, so the household budget was not enough to maintain their previous food condition. This fact was also mentioned in the open-answer question.

International studies suggest that FI of college students tends to be higher than the overall population. In the U.S., while FI affects 13% of the population, the average across studies is 32.9% for college students (ranging from 14.1% to 58%)<sup>32,33</sup>. Meanwhile, in Ecuador the prevalence of national FI fluctuates between 5.1% in urban areas and 9% in rural areas, while the prevalence in college students is 51%<sup>8</sup>. However, our results do not match this. In Chile, the national prevalence of FI prior to the pandemic was 13%, compared to 9.47% for our participants. Likewise, the national prevalence of FI measured during the pandemic is 19%<sup>8</sup>, compared to our finding of 14.31%.

The findings of this study contribute to understanding the impact of the pandemic on a group that has been scarcely studied (higher education students) and that is scarcely considered in public food and nutrition policies. Our results are also in line with other international studies that show that the COVID-19 pandemic has had profound consequences for food security of individuals and

communities. Confinement, physical distancing, border closures, and economic slowdowns are affecting food systems. Several problems have arisen due to sanitary measures taken due to COVID-19 such as the disruption of food supply chains; loss of household income and greater inequality, suspension or insufficiency of social protection programs, and alteration of food environments<sup>34,35</sup>. Latin American organizations such as the CEPAL and FAO also report that food prices have increased, with the regional consumer price index for food increasing by 5.6% in 2020, which directly affects the accessibility and quality of food in households<sup>35</sup>.

Our study has some limitations that restrict the results to be extrapolated to all college students in the country. The sample is not probabilistic, there can be recall bias in the pre-pandemic information. It is also possible that those who answered the survey have a better situation than the average university students - as online surveys tend to be skewed towards higher socioeconomic status respondents - although this study also found reduced household incomes for some of our participants. Also, during the month in which the survey was administered traditionally, most students are on vacation, which could somewhat alter how they eat.

Based on our study, it is possible to recommend some measures for avoiding the different degrees of FI in the students, especially during times of social and economic crisis. As FI could affect both their health status and educational performance, university authorities should design programs focused on the constant monitoring of students' food security status. Additionally, programs could include financial aids, the formation of support groups, and the opening of community kitchens subsidized by the institution.

As a conclusion, while to a lesser degree than other countries, during the pandemic the prevalence of moderate and severe FI increased from 9.92% to 14.98% in the households of surveyed students from a public university in Chile. The university closure could have contributed to a deterioration of the FI status and suggests some degree of food dependence on the educational system. This group is therefore vulnerable to crisis situations and warrants mitigation actions beyond current food scholarships, which do seem to be helpful. Food banks at universities are less

**Table 5. Summary of themes from the open comments from the students**

Topics	Main points	Quote
<i>Negative aspects</i>		
Impact of the household economy	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Food shortages at home</li> <li>- Increased household spending on food</li> <li>- Budget redistribution of the budget</li> </ul>	I am the oldest of my brothers and obviously I worry that they eat, if I have to go fasting it does not matter, they need it more than I do. (JS, Dentistry)
		Since my mother is a traveling merchant and receives irregular income, we cannot organize "a shopping day" where we buy what is necessary for the week, but, as the income comes in, we can buy what is necessary for 1 or 2 days. (AR, Law)
Difficult access to healthy food	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lack of income</li> <li>- Low availability of healthy foods</li> <li>- Limitation of home delivery services</li> </ul>	I have not had problems in general, what if I must emphasize is that here in the county, as it is a countryside, things do not arrive or things end quickly ... .. (EU, Arts)
		The problem is not the lack of money but the access to gluten-free food and fruits / vegetables... (FV, Social Sciences)
		The accessibility to buy fruits and vegetables and the shortage was the cause of the dietary change. (DM, Dentistry)
<i>Positive aspects</i>		
State aids	<ul style="list-style-type: none"> <li>-State aids helped reduce food uncertainty</li> <li>- Role of the food scholarship for higher education students (BAES)</li> </ul>	I think that food was not affected due to aid such as food boxes [given by the State]... my sister receives a JUNAEB box every month from school, and I am a beneficiary of the JUNAEB scholarship (about 40 dollars monthly)... my parents were months without any job... this support has served so, there was no lack of food at any time (PD, Chemistry, and Pharmacy)
Improving time organization for cooking and eating	<ul style="list-style-type: none"> <li>- More time at home</li> <li>- More time for food shopping and cooking</li> <li>- Time for meals at home</li> </ul>	The consumption of fruits, vegetables, and legumes has increased in my house since we have more time to go to the farmer's market and more time to cook food that takes more dedication (SA, Medicine)
		I have been eating better since I've been here because I have to cook yes or yes, we don't eat much junk, we eat less meat and more vegetables (KA, Architecture, and Urbanism)
Family or peers' life as a protector factor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Students spent the quarantine in the homes with others (family and peers)</li> <li>- Greater dedication to cooking more elaborate meals</li> </ul>	During the pandemic, I stayed with a partner and his family ..... If I had been alone in my apartment, surely my diet would have been much worse (NM, Medicine)
		Being in the south and at home, I have eaten much better than I do in Santiago and as I would have if the pandemic had happened there. (MV, public affairs)

useful in contexts like the COVID-19 pandemic where physical locations are shut and students often move home, thus suggesting the need for innovative public policies to increase economical and food support.

**Acknowledgments:** The authors thank to the Vice-Rectorate for Student and Community Affairs at the University, for the support in the development and diffusion of the study. Also, the authors thank to FAO and María del Valle Rodríguez from Spain for the support in the data analysis.

## References

1. FAO. World Food Summit. 1996. Available from: <https://www.fao.org/3/w3548e/w3548e00.htm>
2. FAO, OPS, WFP, UNICEF. The State of Food Security and Nutrition in the World in Latin America and the Caribbean. 2018. Available from: <http://www.fao.org/3/ca2127es/ca2127es.pdf>
3. Butler M, Barrientos R. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 53-4.
4. Ministerio de Desarrollo Social y Familia. Inseguridad Alimentaria, Síntesis de Resultados. 2017. Available from: [http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/casen-multidimensional/casen/docs/CASEN\\_2017\\_Inseguridad\\_alimentaria.pdf](http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/casen-multidimensional/casen/docs/CASEN_2017_Inseguridad_alimentaria.pdf)
5. Ministerio de Desarrollo Social y Familia. Gobierno de Chile. Encuesta Social COVID-19. Resumen principales resultados. 2020. Available from: <http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/vizdata/covid19/index.html>
6. JUNAEB. De manera excepcional, Junaeb extiende vigencia de saldo de Beca de Alimentación para la Educación Superior. 2020. Available from: <https://www.junaeb.cl/archivos/49921?lang=en#:~:text=2%20julio%2C%202020-,De%20manera%20excepcional%2C%20Junaeb%20extiende%20vigencia%20de%20saldo%20de%20Beca,el%20d%C3%ADa%205%20de%20agosto>
7. JUNAEB. Junaeb ya ha entregado más de diez millones de canastas de alimentos a estudiantes durante la pandemia. 2020. Available from: <https://www.junaeb.cl/archivos/50994>
8. Eche D, Hernández-Herrera M, Hernández Herrera M. Studying food security among students: A comparative case study between public and private universities in Quito-Ecuador. *Nutr Hosp*. 2018; 35(6): 1372-8.
9. Martins A. La inseguridad alimentaria como determinante del estrés postraumático y factor de riesgo en la salud mental de jóvenes en Caracas. *Rev Psicol*. 2017; 13(25): 23-43.
10. Raubenheimer J. Food insecurity among students at the University of the Free State, South Africa. *South African J Clin Nutr*. 2015; 28(4): 160-9.
11. Chaparro MP, Zaghoul SS, Holck P, Dobbs J. Food insecurity among college students at the University of Hawai'i at Mānoa. *Public Health Nutr*. 2009; 12(11): 2097-103.
12. Zein A El, Shelnett KP, Colby S, Vilaro MJ, Zhou W, Greene G, et al. Prevalence and correlates of food insecurity among U.S. college students: a multi-institutional study. *BMC Public Health*. 2019; 19: 660-71.
13. Mialki K, House LA, Mathews AE, Shelnett KP. COVID-19 and college students: Food security status before and after the onset of a pandemic. *Nutrients*. 2021; 13(2): 1-13.
14. Soria KM, Horgos B, Jones-white D, Chirikov I. Undergraduate, Graduate, and Professional Students' Food Insecurity During the COVID-19 Pandemic. *SERU Consortium Reports*. 2020. Available from: <https://scholarship.org/uc/item/761144mh>
15. Ratner RG, Hernández PJ, Martel JA, Atalah ES. Calidad de la alimentación y estado nutricional en estudiantes universitarios de 11 regiones de Chile. *Rev Med Chile* 2012; 140(12): 1571-9.
16. Schnettler B, Denegri M, Miranda H, Sepúlveda J, Orellana L, Paiva G, et al. Hábitos alimentarios y bienestar subjetivo en estudiantes universitarios del sur de Chile. *Nutr Hosp*. 2013; 28(6): 2221-8.
17. Durán S, Crovetto M, Espinoza V, Mena F, Oñate G, Fernández M, et al. Caracterización del estado nutricional, hábitos alimentarios y estilos de vida de estudiantes universitarios chilenos: estudio multicéntrico. *Rev Med Chile* 2017; 145(11): 1403-11.
18. Evans JR, Mathur A. The value of online surveys. *Internet Res*. 2005; 15(2): 195-219.
19. Andrews D, Nonnecke B, Preece J. Conducting Research on the Internet: Online Survey Design, Development and Implementation Guidelines. *Int J Hum Comput Interact*. 2003; 16(2): 185-210.
20. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Escala de experiencia de inseguridad alimentaria. Available from: <http://www.fao.org/3/a-bl354s.pdf>
21. FAO. Methods to estimate comparable rates of food insecurity experienced by adults around the world. Roma, Italy; 2016. Available from: <https://www.fao.org>

- org/3/i4830e/i4830e.pdf
22. FAO. Hambre e inseguridad alimentaria. 2020. Available from: <http://www.fao.org/hunger/es/>
  23. ScienceDirect. Conditional Likelihood. 2019. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/mathematics/conditional-likelihood>
  24. Boone WJ. Rasch Analysis for Instrument Development : Why, When, and How ? CBE-Life Sci Educ. 2016; 15: 1-7.
  25. FAO. Voices of the Hungry. 2022. Available from: <https://www.fao.org/in-action/voices-of-the-hungry/analyse-data/en/>
  26. Strauss A, Corbin J. Basics of qualitative research: Grounded theory procedures and techniques. Newbury Park, CA: Sage Publications; 1990.
  27. Charmaz K. Constructing grounded theory. London, UK: SAGE Publications Ltd.; 2014.
  28. Thomas D. A general inductive approach for analyzing qualitative evaluation data. Am J Eval. 2006; 27(2): 237-46.
  29. Owens MR, Brito-silva F, Kirkland T, Moore CE, Davis KE, Patterson MA, et al. Prevalence and Social Determinants of Food. Nutrients. 2020; 12: 2515.
  30. Hurtado HV, Largacha VS, Guerrero PI, Galvez EP. Ambientes y hábitos alimentarios: Un estudio cualitativo sobre cambios producidos durante la pandemia por Covid-19 en estudiantes universitarios. Rev Chil Nutr. 2022; 49(1): 79-88.
  31. Kansiime MK, Tambo JA, Mugambi I, Bundi M, Kara A, Owuor C. COVID-19 implications on household income and food security in Kenya and Uganda: Findings from a rapid assessment. World Dev. 2021; 137: 105199.
  32. Bruening M, Argo K, Payne-Sturges D, Laska M. The Struggle Is Real: A Systematic Review of Food Insecurity on Postsecondary Education Campuses. J Acad Nutr Diet. 2017; 117(11): 1767-91.
  33. Soldavini J, Berner M, Da Silva J. Rates of and characteristics associated with food insecurity differ among undergraduate and graduate students at a large public university in the Southeast United States. Prev Med Reports. 2019; 14: 100836.
  34. GANESAN. Los efectos de la COVID-19 en la seguridad alimentaria y la nutrición: elaboración de respuestas eficaces en materia de políticas para abordar la pandemia del hambre y la malnutrición. Roma, Italia; 2020. Available from: <http://www.fao.org/3/cb1000es/cb1000es.pdf>
  35. CEPAL, FAO. Sistemas alimentarios y COVID-19 en América Latina y el Caribe: Actualización de los impactos y respuestas. Boletín N°16. 2020. Available from: [https://www.cepal.org/sites/default/files/publication/files/46547/cb1433\\_es.pdf](https://www.cepal.org/sites/default/files/publication/files/46547/cb1433_es.pdf)

# Efectividad del moxifloxacino intracameral profiláctico para reducir la endoftalmitis posterior a cirugía de cataratas en población chilena

RODOLFO GARRETÓN<sup>1</sup>, PAULINA LIBERMAN<sup>1,2</sup>,  
CAMILA SANHUEZA<sup>3</sup>, ANDREA CRUZAT<sup>1,2</sup>, MARCELO CORIA<sup>2</sup>

## Effectiveness of prophylactic intracameral moxifloxacin to reduce endophthalmitis after cataract surgery

**Background:** Endophthalmitis is a serious infectious complication of cataract surgery, which may lead to vision loss. **Aim:** To evaluate the effectiveness of intracameral moxifloxacin in reducing endophthalmitis after cataract surgery in Chilean patients. **Material and Methods:** We reviewed all phacoemulsification surgeries performed between 2012 and 2020 at a public hospital. The use of intraoperative intracameral moxifloxacin and possible surgical complications were recorded. In patients with postoperative endophthalmitis, we reviewed their risk factors and clinical characteristics. **Results:** In the study, 22,869 phacoemulsification surgeries were registered, with an annual average of 2,541. The use of prophylactic intracameral moxifloxacin started progressively in 2014. In 2018 it was used in 88% of the surgeries. Fifteen eyes evolved with postoperative endophthalmitis, but none of these surgeries used intracameral moxifloxacin. Five and seven cases occurred in 2012 and 2013, respectively. There was a trend favoring moxifloxacin use, as a preventive measure for endophthalmitis, but the difference between groups was not significant ( $p = 0.56$ ). In the group with endophthalmitis, 33.3% of the eyes were from patients with type 2 diabetes mellitus, in 13.3% there was rupture of the posterior capsule and 60% of the eyes corresponded to female patients. Since 2018 there is no record of endophthalmitis after cataract surgery performed in this center. **Conclusions:** Intracameral moxifloxacin showed a tendency to reduce the frequency of endophthalmitis after phacoemulsification surgery, but a longer observation period is required to reach statistical significance, due to the low frequency of this complication.

(Rev Med Chile 2023; 151: 306-312)

**Key words:** Cataract; Chile; Endophthalmitis; Moxifloxacin; Antibiotic Prophylaxis; Surgery.

<sup>1</sup>Departamento de Oftalmología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Oftalmología, Hospital Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido el 29 de mayo de 2022, aceptado el 4 de enero de 2023.

Correspondencia a:  
Dr. Marcelo Coria

Servicio de Oftalmología, Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile.  
mcoria@vtr.net

La catarata corresponde a una patología caracterizada por la opacidad del cristalino, y es una de las principales causas de discapacidad visual a nivel mundial<sup>1-5</sup>. Su tratamiento es quirúrgico, habiendo distintas técnicas operatorias<sup>6,7</sup>. Generalmente, el procedimiento de elección es la facoemulsificación, que permite remover la catarata de manera segura y efectiva<sup>5,7</sup>. A pesar de esto, pueden ocurrir distintas complicaciones postoperatorias, que, a pesar de ser infrecuentes, pueden llegar a ser graves, como la uveítis, el desgarro o desprendimiento de retina, la endoftalmitis, entre otros<sup>5,7,8</sup>.

La endoftalmitis es un cuadro infeccioso de la cavidad intraocular. Esta es una complicación postoperatoria grave, que amenaza la visión de los pacientes de manera permanente<sup>5</sup>. Ocurre en aproximadamente 0,004%-0,06% de los pacientes sometidos a cirugía de catarata<sup>9-12</sup>. Habitualmente, se presenta dentro de las primeras 2 semanas luego del procedimiento. Los microorganismos más frecuentemente encontrados son las bacterias, sobre todo *Staphylococcus* coagulasa negativo<sup>12</sup>. Factores de riesgo descritos para desarrollar endoftalmitis postoperatoria son la rotura de cápsula posterior en la cirugía, estar cursando con una conjuntivitis, blefaritis, o cualquier infección de superficie ocular o palpebral durante el procedimiento, y ciertas características de los pacientes, como la diabetes mellitus, la inmunosupresión y el género masculino<sup>5,12</sup>.

Con el fin de disminuir la frecuencia de endoftalmitis postoperatoria, se realizan distintas medidas profilácticas perioperatorias, siendo clave el uso de povidona yodada preoperatoria<sup>5,12</sup>. Por otro lado, con el fin de reducir aun más la probabilidad de desarrollar esta infección, se han intentado agregar otras medidas, como los antibióticos profilácticos intraoperatorios<sup>8</sup>. Se han publicado resultados favorables sobre la inyección intracameral de cefuroximo, moxifloxacino y vancomicina luego de la extracción de la catarata<sup>13-20</sup>.

El moxifloxacino es un antibiótico de amplio espectro, con actividad en bacterias Gram positivas y negativas, que, a través de la inhibición de la ADN girasa, impide la replicación microbiana<sup>15</sup>. Dada su mayor cobertura antibiótica y su disponibilidad, se han realizado distintos estudios, que, a pesar de ser retrospectivos, han mostrado una tendencia a la disminución de la incidencia de endoftalmitis con el uso rutinario en distintos

centros<sup>16-20</sup>. En Chile, la norma de prevención de endoftalmitis postquirúrgica del Ministerio de Salud, publicada en 2015, comenta el posible beneficio que ha mostrado el uso de antibióticos intracamerales profilácticos, pero no lo establece como obligación<sup>21</sup>. A nivel local, en Santiago de Chile, por la evidencia favorable en otros países, se ha implementado como una medida prácticamente rutinaria en la cirugía de cataratas en algunos centros, como en el Hospital Dr. Sótero del Río.

A pesar de todo lo anterior, no existe un consenso nacional ni internacional sobre si debiese usarse moxifloxacino intracameral de manera rutinaria en cirugía de cataratas, ni hay evidencia en población chilena de su efectividad en la disminución de la frecuencia de endoftalmitis postoperatoria.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la efectividad del moxifloxacino intracameral profiláctico para disminuir la frecuencia de endoftalmitis posterior a cirugía de cataratas con facoemulsificación en el Hospital Dr. Sótero del Río entre los años 2012 y 2020.

## Pacientes y Métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo con búsqueda activa de casos. El estudio fue conducido siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente.

Inicialmente, se buscó en el sistema electrónico de registro de cirugías del Hospital Dr. Sótero del Río todas las operaciones correspondientes a facoemulsificación desde el 2012, año que comenzó el registro electrónico de estos procedimientos, hasta el 2020. Se registró el uso de moxifloxacino intracameral profiláctico desde los protocolos operatorios correspondientes a cada cirugía de facoemulsificación. Posteriormente, para encontrar todos los posibles pacientes que cursaron con endoftalmitis, y dado que en el Hospital Dr. Sótero del Río las endoftalmitis se tratan con procedimientos, cirugías o ambos, se revisó en todos los pacientes en los que se realizó una operación de cataratas, las cirugías y procedimientos posteriores a la misma. En los que tenían procedimientos que podrían estar asociados al tratamiento de una

endofthalmitis, como la inyección de antibióticos o vitrectomía, se analizó el protocolo quirúrgico para objetivar si tenían diagnóstico de endofthalmitis. En caso de confirmar la endofthalmitis, eran registrados.

Una vez identificados todos los pacientes con endofthalmitis posterior a cirugía de facoemulsificación, se revisaron sus fichas clínicas electrónicas y físicas. Las variables registradas de estos pacientes fueron: edad, género, antecedentes médicos y oftalmológicos, y complicaciones en la cirugía de facoemulsificación.

Durante el período analizado, solo se utilizó el moxifloxacin, como preparado comercial Vigamox®, 0,1 cc al 0,5% (500 µg) intracamerar, el cual es sin conservantes. Esta dosis es la más comúnmente usada a nivel nacional y mundial<sup>22</sup>. Este antibiótico se comenzó a usar desde el 2014, con el fin de aumentar la seguridad en las cirugías por la evidencia observada en otros centros a nivel mundial<sup>16-20</sup>. Basado en esto, se buscó aprobación de comité de farmacia del hospital para la compra de Vigamox®, el cual se usa en todas las cirugías posibles, mientras el preparado esté disponible.

Las cirugías fueron realizadas por distintos cirujanos. El protocolo quirúrgico posee solo leves variaciones en la mayoría de los pacientes, sin mayores cambios en el período analizado. La preparación prequirúrgica es estándar para en un período específico. La única diferencia pesquisada es el cambio desde povidona yodada diluida al 5% en fondo de saco, usado desde el 2012 al 2014, a una al 10% sin diluir desde el 2014. Por lo anterior, y para aislar la variante uso de moxifloxacin intracamerar, el análisis estadístico se realizó solo con los pacientes entre el 2014 y el 2020, donde hubo un mismo protocolo de asepsia preoperatoria. En el período postoperatorio todos los pacientes recibieron indicaciones estandarizadas, fueron tratados con colirio mixto de tobramicina 0,3% con dexametasona 0,1%.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el programa RStudio versión 1.2.5042. Las variables numéricas se presentarán como promedio y desviación estándar, mientras que las categóricas como frecuencia y porcentaje respecto al total. La comparación de las variables categóricas se realizó con el test exacto de Fisher. Las hipótesis fueron

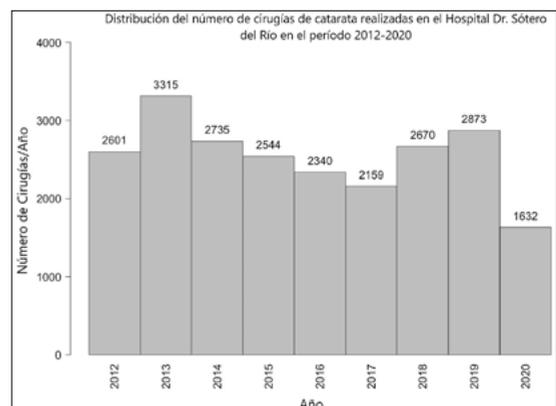
bilaterales y la significancia se fijó en 0,05. Para el análisis estadístico sobre la efectividad del moxifloxacin, se consideró solamente el grupo donde había un mismo protocolo de aseo prequirúrgico, es decir, las cirugías de los años 2012 y 2013 no entraron en el análisis por usar povidona yodada diluida con Ringer Lactato. Por último, para calcular el valor-p proyectado en el que se lograría significancia estadística, se utilizó el test exacto de Fisher.

### Resultados

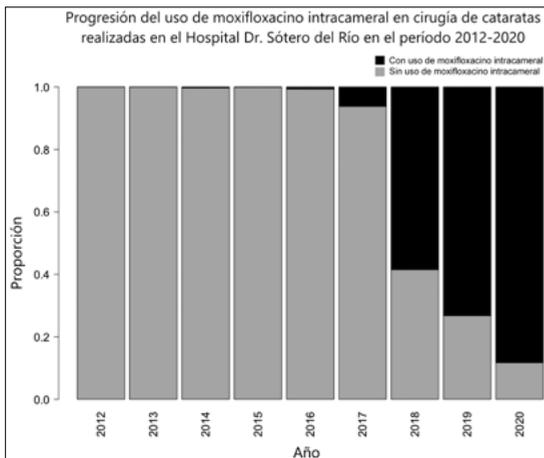
Entre los años 2012 y 2020 se consiguieron 22.869 cirugías de facoemulsificación con el diagnóstico de catarata en el Hospital Dr. Sótero del Río, con un promedio de 2.541 cirugías anuales (Figura 1).

El moxifloxacin intracamerar, se comenzó a utilizar esporádicamente entre 2014 y 2016 en 8, 3 y 15 ojos en 2014, 2015 y 2016 respectivamente. Luego comenzó a ser utilizado con mayor frecuencia. En 2017 se usó en 134 cirugías (6,2%), en 2018 en 1.561 (58%), en 2019 en 2.104 (73%) y finalmente en 2020, año de pandemia COVID 19, se utilizó moxifloxacin en 1.441 (88%) cirugías de facoemulsificación (Figura 2).

Quince ojos evolucionaron con endofthalmitis posterior a cirugías de facoemulsificación. Cinco



**Figura 1.** Se observa el número de cirugías de catarata realizadas en cada año en el Hospital Dr. Sótero del Río. La frecuencia se mantuvo relativamente estable hasta el 2020, donde disminuyen principalmente producto de la pandemia COVID 19.



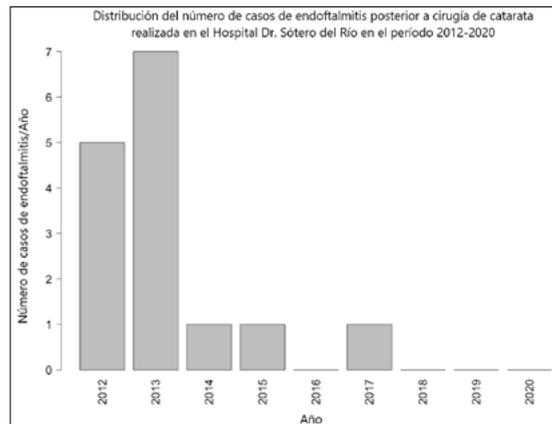
**Figura 2.** Se visualiza la proporción de uso de moxifloxacino intracameral en cada año. Su uso aumentó de manera importante en 2018.

cursaron con esta complicación en el 2012, 7 en el año 2013, y 1 ojo por año cursó con endoftalmitis en 2014, 2015 y 2017. Los años 2016, 2018, 2019 y 2020 no hubo pacientes registrados con endoftalmitis posterior a cirugía de facoemulsificación realizada en el Hospital Dr. Sótero del Río (Figura 3). Las 15 endoftalmitis registradas fueron en cirugías donde no se utilizó moxifloxacino intracameral.

Al analizar los grupos con uso de moxifloxacino intracameral comparado al sin uso de moxifloxacino entre el año 2014 y el 2020 (período donde se utilizó el mismo protocolo de aseo quirúrgico), se registraron 11.689 cirugías sin moxifloxacino intracameral, donde 3 de estos ojos evolucionaron con endoftalmitis; comparado con 5.266 procedimientos con uso del antibiótico profiláctico, sin endoftalmitis asociadas. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,56$ ).

Respecto a los factores de riesgo asociados a endoftalmitis posterior a cirugía de cataratas, se observó que el 33,3% de los ojos correspondían a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), en 13,3% de estas cirugías hubo rotura de cápsula posterior, y 60% eran ojos de pacientes mujeres. En el 53,3% de los ojos no se encontraron factores de riesgos relacionados con el desarrollo de endoftalmitis posterior a cirugía de cataratas.

De los 15 ojos con endoftalmitis, solo un paciente presentó endoftalmitis bilateral. En este



**Figura 3.** Se logra ver la frecuencia de endoftalmitis posterior a cirugía de catarata por año. Existe un descenso importante desde el año 2014. Entre el 2018 y el 2020 no hay registro de esta complicación posterior a cirugía de cataratas realizada en el Hospital Dr. Sótero del Río.

paciente se realizaron ambas cirugías el mismo día, sin embargo, el único factor de riesgo identificable fue la DM 2, sin tener complicaciones intraoperatorias.

## Discusión

La endoftalmitis es una complicación grave en la cirugía de facoemulsificación. Con el fin de reducir su incidencia, a nivel mundial se ha comenzado a utilizar antibióticos intracamerales profilácticos en cirugía de cataratas<sup>23</sup>. El Hospital Dr. Sótero del Río es actualmente, a nivel nacional, uno de los centros con mayor volumen de cirugía de cataratas. Además, por la efectividad demostrada del moxifloxacino intracameral profiláctico en múltiples estudios extranjeros, hoy en día en este hospital se utiliza en la mayoría de sus cirugías de facoemulsificación<sup>13-20</sup>. Por lo mismo, es un centro propicio para evaluar en población chilena la efectividad del uso de moxifloxacino intracameral para prevenir la endoftalmitis posterior a la cirugía de facoemulsificación, el principal objetivo del presente estudio.

Respecto a la utilización de moxifloxacino, su uso fue aumentando progresivamente, llegando a 88% el año 2020, es decir, desde los últimos años la gran mayoría de las cirugías de facoemulsificación en este centro se realiza con moxifloxacino intracameral. Hasta donde permite una búsqueda

bibliográfica, no existen otros estudios sobre el uso de moxifloxacino intracameral en un centro de comparable volumen en cirugía de facoemulsificación en Chile, por lo que es probable que el Hospital Dr. Sótero del Río sea uno de los centros chilenos donde más se utilice moxifloxacino intracameral profiláctico en cirugía de cataratas.

Sobre el desarrollo de endoftalmitis postoperatoria, encontramos que la mayoría fueron registradas los años 2012 y 2013, con 5 y 7 casos respectivamente, años en los que se utilizaba povidona yodada al 10% en piel y povidona yodada diluida con ringer lactato al 5% en fondos de saco. Luego, la continua mejora de los protocolos de prevención de endoftalmitis del hospital llevó a un cambio en el 2014, donde se comenzó a utilizar povidona yodada al 10% sin diluir en fondos de saco. Lo anterior permitió disminuir la frecuencia drásticamente a 1 endoftalmitis anual los años 2014, 2015 y 2017, reducción atribuible principalmente a este cambio, ya que aún no se utilizaba de manera mayoritaria moxifloxacino intracameral, ni hubo otras diferencias relevantes en la preparación del paciente o en la cirugía propiamente tal. La frecuencia observada en este período 2014-2017, sin uso mayoritario de antibióticos intracamerales profilácticos, es menor que lo reportado en la mayoría de las series mundiales (0,04%-0,2%), y que lo informado en el único estudio chileno publicado sobre el tema (0,05%)<sup>8,24-27</sup>.

A pesar de los resultados favorables con el cambio de protocolo de preparación quirúrgica, la endoftalmitis sigue siendo un evento relevante por el mal pronóstico visual asociado, por lo que, para disminuir más aun la frecuencia de este evento, luego de un período entre el 2014 y el 2018 donde se utilizó solo esporádicamente, y posterior a la aprobación de comité de farmacia, se instauró en 2018 por protocolos institucionales el uso rutinario de moxifloxacino intracameral en la cirugía de facoemulsificación. Desde entonces, y hasta 2020, no hay registro de endoftalmitis posterior a cirugía de facoemulsificación realizada en el Hospital Dr. Sótero del Río. Lo anterior es un beneficio mayor a lo reportado por los grandes estudios sobre la prevención de endoftalmitis en cirugía de cataratas con moxifloxacino<sup>13-20</sup>. Consideramos que esta diferencia puede ser explicada por el menor tamaño muestral respecto a los estudios mencionados asociado a la baja frecuencia

de este evento en general, lo que podría eventualmente estar sobreestimando la efectividad de este antibiótico. A su vez, es importante comentar que el hecho de no presentar endoftalmitis desde hace 3 años con el uso mayoritario de moxifloxacino nos hace pensar que, aunque la diferencia de endoftalmitis con moxifloxacino comparado a sin este antibiótico no fue estadísticamente significativa, sí pareciera existir un beneficio con su uso en cirugía de cataratas en población chilena, pero la evidencia aún no es lo suficientemente robusta. En caso de mantener esta tendencia de no tener endoftalmitis con el uso de moxifloxacino intracameral, eventualmente se tendrá un tamaño muestral más grande y, por ende, mayor evidencia que respalde nuestros hallazgos. Esta significancia estadística se lograría considerando el uso rutinario del antibiótico en las cirugías de catarata y manteniendo el promedio anual de operaciones constante, en 5 años y 8 meses (14.385 cirugías más), donde se obtendría un valor- $p = 0,049$ .

Respecto a los pacientes que cursaron con endoftalmitis, es llamativo que la mayoría de ellos no tenía factores de riesgo ni complicaciones quirúrgicas. Creemos que este resultado puede estar en relación con la baja frecuencia de endoftalmitis en el centro, lo que llevaría a que no podamos observar una tendencia específica, sin lograr hacer un análisis correcto sobre los factores de riesgo.

Dentro de las principales limitaciones que encontramos en el estudio, existe la potencial pérdida de seguimiento, en que pacientes que fueron operados en el Hospital Dr. Sótero del Río pudiesen haber consultado por una posible endoftalmitis en otro centro. La probabilidad de esto es baja, dada la organización del sistema de salud chileno en el cual el paciente casi siempre consulta según su domicilio en el mismo centro. Otra limitación es la no disponibilidad de resultados de cultivos en los casos de endoftalmitis. El sistema de microbiología del hospital no cuenta con esa información. Por otra parte, las fortalezas del estudio son el gran tamaño muestral y la estandarización de todos los otros pasos de cirugía de cataratas a partir del año 2014 lo que permite aislar al moxifloxacino como el agente específico generador de cambios en las tasas de endoftalmitis.

En conclusión, el presente estudio no logró mostrar que el moxifloxacino intracameral disminuya la tasa de endoftalmitis postoperatoria de

manera estadísticamente significativa en la cirugía de facoemulsificación, pero mostró una tendencia a disminuir la frecuencia de endoftalmitis postoperatoria desde que se implementó su uso en la mayoría de las cirugías de cataratas en el Hospital Dr. Sótero del Río. Nuestros resultados refuerzan que el uso de povidona yodada en piel y fondo de saco, sin manipulación ni dilución, es una medida clave para la prevención de la endoftalmitis post-cirugía de cataratas. Los antibióticos profilácticos podrían tener un rol beneficioso una vez alcanzada una frecuencia considerada aceptable según las distintas series. Se hace importante nuevos estudios que evalúen la efectividad del moxifloxacin intracameral en Chile con un mayor período de utilización, para generar evidencia más robusta y llegar a un consenso a nivel nacional sobre el uso de antibióticos profilácticos intracamerales en cirugía de cataratas.

**Agradecimientos:** Agradecimientos especiales a Maricel Nova y al equipo de pabellón del Hospital Dr. Sótero del Río por toda la colaboración en el estudio.

## Referencias

1. Thompson J, Lakhani N. Cataracts. *Prim Care*. 2015; 42(3): 409-23.
2. Prokofyeva E, Wegener A, Zrenner E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91(5): 395-405.
3. Lee C, Afshari N. The global state of cataract blindness. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017; 28(1): 98-103.
4. Asbell P, Dualan I, Mindel J, Brocks D, Ahmad M, Epstein S. Age-related cataract. *Lancet*. 2005; 365(9459): 599-609.
5. Liu Y, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS. Seminar Cataracts. *Lancet*. 2017; 390(10094): 600-12.
6. Alio J. Cataract Surgery: From Today's Standards to Future Progress. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017; 6(4): 388-92.
7. Davis G. The Evolution of Cataract Surgery. *Mo Med*. 2016; 113(1): 58-62.
8. García-Sáenz M, Arias-Puente A, Rodríguez-Caravaca G, Andrés-Alba Y, Bañuelos J. Endoftalmitis tras cirugía de cataratas : epidemiología , aspectos clínicos y profilaxis antibiótica. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010; 85(8): 263-7.
9. Sheu S. Endophthalmitis. *Korean J Ophthalmol*. 2017; 31(4): 283-9.
10. Das T, Sharma S. Current management strategies of acute post-operative endophthalmitis. *Semin Ophthalmol*. 2003; 18(3): 109-15.
11. Lalitha P, Rajagopalan J, Prakash K, Ramasamy K, Prajna N, Srinivasan M. Postcataract Endophthalmitis in South India. *Ophthalmology*. 2005; 112(11): 1884-90.
12. Sunaric-Mégevand G, Pournaras C. Current approach to postoperative endophthalmitis. *Br J Ophthalmol*. 1997; 81(11): 1006-15.
13. Friling E, Lundström M, Stenevi U, Montan P. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. *J Cataract Refract Surg*. 2013; 39(1): 15-21.
14. Shorstein N, Winthrop K, Herrinton L. Decreased postoperative endophthalmitis rate after institution of intracameral antibiotics in a Northern California eye department. *J Cataract Refract Surg*. 2013; 39(1): 8-14.
15. Grzybowski A, Brona P, Zeman L, Stewart M. Commonly used intracameral antibiotics for endophthalmitis prophylaxis : A literature review. *Surv Ophthalmol*. 2021; 66(1): 98-108.
16. HariPriya A, Chang DF, Nambur S, Smita A, Ravindran R. Efficacy of Intracameral Moxifloxacin Endophthalmitis Prophylaxis at Aravind Eye Hospital. *Ophthalmology*. 2016; 123(2): 302-8.
17. HariPriya A, Chang DF, Ravindran R. Endophthalmitis reduction with intracameral moxifloxacin in eyes with and without surgical complications: Results from two-million consecutive cataract surgeries. *J Cataract Refract Surg*. 2019; 45(9): 1226-33.
18. Galvis V, Tello A, Sánchez M, Camacho P. Cohort Study of Intracameral Moxifloxacin in Postoperative Endophthalmitis Prophylaxis. *Ophthalmol Eye Dis*. 2014; 6: 4-7.
19. Matsuura K, Miyoshi T, Suto C, Akura J. Efficacy and safety of prophylactic intracameral moxifloxacin injection in Japan. *J Cataract Refract Surg*. 2013; 39(11): 1702-6.s
20. Arshinoff S, Modabber M. Dose and administration of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of postoperative endophthalmitis. *J Cataract Refract Surg*. 2016; 42(12): 1730-41.
21. MINSAL. Norma Prevención de Brotes de Endoftalmitis Infecciosa Post Cirugía de Cataratas (EIPC). 2015.
22. Shorstein NH, Gardner S. Injection volume and intracameral moxifloxacin dose. *J Cataract Refract Surg*. 2019; 45:1498-502.
23. George N, Stewart M. The Routine Use of Intracameral Antibiotics to Prevent Endophthalmitis After Cataract Surgery: How Good is the Evidence? *Ophthalmol Ther*. 2018; 7(2): 233-45.

24. Ravindran R, Venkatesh R, Chang D, Sengupta S, Gyatho J, Talwar B. Incidence of post-cataract endophthalmitis at Aravind Eye Hospital Outcomes of more than 42,000 consecutive cases using standardized sterilization and prophylaxis protocols. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35(4): 629-36.
25. Pershing S, Lum F, Hsu S, Kelly S, Chiang M, Rich 3rd W, et al. Endophthalmitis after Cataract Surgery in the United States: A Report from the Intelligent Research in Sight Registry 2013-2017. *Ophthalmology.* 2020; 127(2): 151-8.
26. Nowak MS, Grzybowski A, Michalska-małecka K, Szaflik JP, Koziol M, Niemczyk W, et al. Incidence and Characteristics of Endophthalmitis after Cataract Surgery in Poland, during 2010-2015. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(12): 2188.
27. Díaz M, Pérez C, Faivovich D, Guerra JP, Verdager JI. Endoftalmitis aguda postquirúrgica, Fundación Oftalmológica Los Andes, 2007-2012. *Arch Chil Oftal.* 2012; 67(1): 95-102.

## ¿Ha disminuido la colectomía por crisis de colitis ulcerosa?

NICOLÁS BESSER<sup>1</sup>, ERIKA CHACÓN<sup>1</sup>, ANDRÉS IGLESIAS<sup>1</sup>,  
MANUEL ÁLVAREZ-LOBOS<sup>2</sup>, CAROLINA PAVEZ<sup>2</sup>,  
CONSTANZA VILLALÓN<sup>3</sup>, GONZALO URREJOLA<sup>1</sup>, ÁLVARO ZÚÑIGA<sup>1</sup>,  
MARÍA ELENA MOLINA<sup>1</sup>, RODRIGO MIGUIELES<sup>1</sup>, FELIPE BELLOLIO<sup>1</sup>

### Has colectomy for moderate-severe active ulcerative colitis decreased?

**Background:** Treatment for moderate-severe active ulcerative colitis (UC) includes steroids, biologic therapy and total colectomy. **Aim:** To describe the features of patients with moderate to severe active UC, their hospital evolution and need for colectomy. **Material and Methods:** Non-concurrent cohort study of all patients admitted to our institution with a diagnosis of moderate or severe UC crisis between January 2008 and May 2019. Truelove Witts (TW) criteria were used to categorize disease severity. Twelve-month colectomy-free survival was estimated with Kaplan-Meier survival analysis. **Results:** One hundred-twenty patients aged 16 to 89 (median 35) years had 160 admissions for acute moderate to severe UC. Median admission per patient was 1 (1-3), and median hospital stay was six days (1-49). Cytomegalovirus and *Clostridioides difficile* were found in 17.5 and 14.2% of crises, respectively. Corticosteroids were used in all crises and biologic therapy in 6.9% of them. Emergency or elective colectomies were performed in 18.3 and 6.7% of patients, respectively. The need for emergency total colectomy decreased from 24.6 to 7.8% (Risk ratio 3.16,  $p < 0.01$ ) between de first and second half of the study period. Kaplan-Meier analysis for long term colectomy-free survival in both periods confirmed this decrease ( $p < 0.01$ ). **Conclusions:** Medical treatment for moderate to severe UC crises had a 86.3% success and a small percentage required emergency total colectomy. Emergency surgery decreased in the last decade.

(Rev Med Chile 2023; 151: 313-320)

**Key words:** Colectomy; Colitis, Ulcerative; Inflammatory Bowel Diseases.

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía Digestiva, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Clínica Alemana de Santiago - Facultad Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo. - Hospital Padre Hurtado. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 26 de septiembre de 2021, aceptado el 4 de enero de 2023.

Correspondencia a:  
Dr. Felipe Bellolio Roth  
fbelloli@med.puc.cl

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que cursa con crisis y períodos de remisión. Las crisis se manifiestan como el aumento de la frecuencia de deposiciones o sangrado digestivo bajo, pudiendo ser el debut de la enfermedad o exacerbación de esta<sup>1</sup>. Se desconoce qué puede gatillar una activación de la enfermedad, pero entre los factores asociados están la suspensión del tratamiento, medi-

cación insuficiente o infecciones concomitantes, dentro de las cuales destacan la sobreinfección por *Clostridioides difficile* y por citomegalovirus<sup>1,2</sup>.

En nuestro país y en el mundo, el diagnóstico de EII ha aumentado en los últimos años<sup>3-8</sup>. El 20%-30% de los pacientes con crisis grave no responde a tratamiento con corticoides, a los cuales, previo a la aparición de la terapia biológica, se les ofrecía el uso de inmunomoduladores como

ciclosporina o la alternativa quirúrgica en hasta 80% de los casos<sup>9,10</sup>. Esta última consiste en colectomía total con preservación de recto e ileostomía terminal, y en una segunda etapa la proctectomía con o sin reservorio ileal. Los avances en cuanto al tratamiento de la enfermedad sumado a la introducción de la terapia biológica como alternativa en estos pacientes, podrían ser la causa de la disminución de la necesidad de procedimientos quirúrgicos de urgencia en este grupo de pacientes.

El objetivo de este estudio es caracterizar a los pacientes que cursan con crisis moderadas o graves de CU, su evolución clínica y la necesidad de colectomía total de urgencia. Como objetivo secundario se plantea la comparación en la tasa de colectomías entre dos períodos de tiempo.

## Material y Método

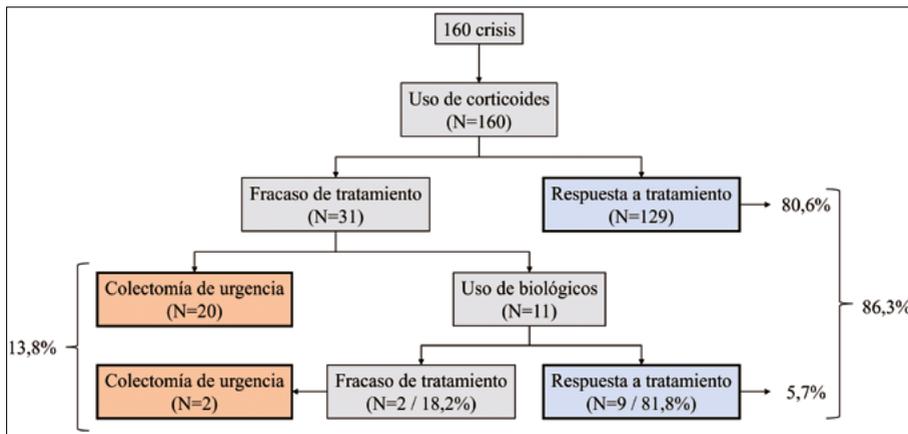
Se realizó un estudio de cohorte no concurrente, mediante la revisión del registro clínico electrónico del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados entre enero de 2008 y mayo de 2019, con diagnóstico de

crisis moderada o grave de CU, según criterios Truelove-Witts (T-W)<sup>11</sup> modificado (Tabla 1) que incluye puntaje entre 9 y 27 puntos, considerando una crisis moderada entre 16 y 21 puntos, y crisis grave si es mayor a 21 puntos.

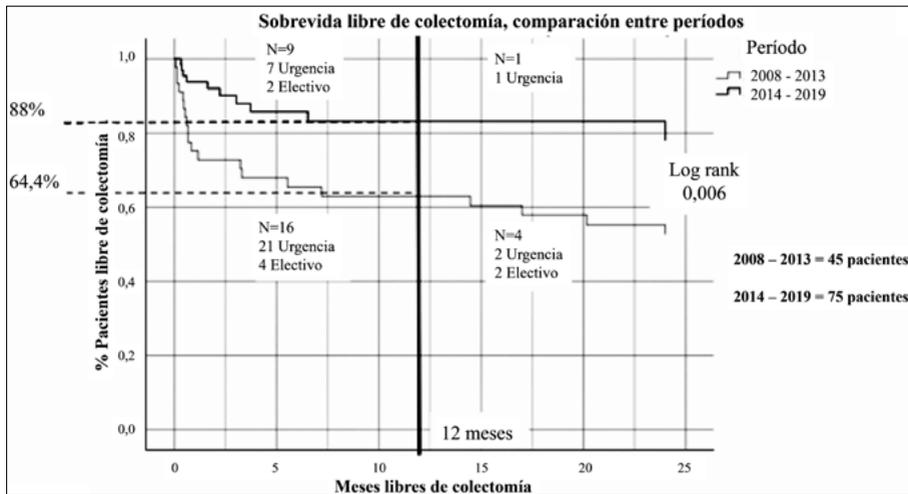
El diagnóstico se realizó en base a la combinación de cuadro clínico, hallazgos imagenológicos, colonoscopia, biopsias endoscópicas y estudio histopatológico de la pieza operatoria. El tratamiento de estos pacientes fue realizado por un equipo multidisciplinario con al menos una evaluación por coloproctología y gastroenterología durante la hospitalización, sumado a reuniones semanales de discusión de casos. El abordaje terapéutico de los pacientes se basó desde el 2017 en el algoritmo descrito en una publicación previa de nuestro equipo (Figura 2)<sup>2</sup>. El tratamiento de primera línea correspondió al uso de corticoides y como segunda línea terapia biológica con infliximab (Remicade® y Remsima®) con esquema a criterio del tratante de cada paciente. Se consideró el tratamiento quirúrgico cuando no hubo respuesta satisfactoria al tratamiento médico, realizándose por laparotomía o laparoscopia según la preferencia del cirujano y el estado del paciente. En todos los casos se realizó colectomía total con preservación de recto e ileostomía terminal en

**Tabla 1. Criterios de Truelove-Witts modificados**

Variable	1 punto	2 puntos	3 puntos
Número de deposiciones/día	< 4	4-6	> 6
Sangre en deposiciones	Infrecuente	Frecuente	Constante
Temperatura	< 37°C	37-38°C	> 38°C
Frecuencia cardíaca	< 80	80-100	> 100
Hemoglobina (g/L)			
Hombre	> 14	10-14	< 10
Mujer	> 12	10-12	< 10
Leucocitos (x1.000/mm <sup>3</sup> )	< 10	10-13	> 13
VHS (mm/h)	< 15	15-30	> 30
Albúmina (g/dL)	> 3,3	3,0-3,3	< 3,0
Potasio (mEq/L)	> 3,8	3,0-3,8	< 3,0
Severidad de crisis			
Inactivo: < 11			
Leve: 11-15			
Moderado: 16-21			
Grave: > 21			



**Figura 1.** Manejo terapéutico de las crisis.



**Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier - Meses libres de colectomía posterior de colitis ulcerosa moderada-grave.

fosa iliaca derecha, previamente marcada por enfermera estomaterapeuta.

Para el análisis se incluyeron variables demográficas, tiempo de evolución de CU, así como el tratamiento previo recibido, gatillantes y gravedad de la crisis al ingreso, curso intrahospitalario, necesidad de colectomía y evolución hasta un año del egreso.

Se dividió la cohorte en 2 grupos de pacientes operados en los primeros 5 años (2008-2013) y en los 5 años siguientes (2014-2019).

Para la comparación de estos grupos se utilizaron test de  $\chi^2$ , test exacto de Fischer y prueba de Mann-Whitney. Se confeccionaron curvas

de Kaplan-Meier y cálculo de log-rank para el análisis de supervivencia libre de colectomía. La significancia estadística se estableció para un valor-p menor a 0,05.

El protocolo de estudio tuvo la aprobación del comité de ética científico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

## Resultados

En el período entre enero de 2008 y mayo de 2019, 120 pacientes requirieron 160 hospitalizaciones por crisis de colitis ulcerosa moderada o

**Tabla 2. Características clínicas iniciales de los pacientes con crisis colitis ulcerosa moderada-grave**

Variable	n	(Rango)
Total de pacientes	120	
Edad mediana en años	35	(16-89)
Evolución mediana desde el diagnóstico en años	2	(0-31)
	n	%
Sexo		
Femenino	55	54,2
Masculino	65	45,8
Tratamiento médico previo a crisis	84	70
5-ASA	48	40
Corticoides	57	47,5
Azatioprina	29	24,2
Infliximab	7	5,8
Estudio endoscópico	77	64,2 (100)*
Clasificación de Mayo		
0	2	1,7 (2,6)*
1	6	5,0 (7,8)*
2	38	31,7 (49,4)*
3	31	25,8 (40,3)*

\* Calculado del total de casos en que se midió la variable.

grave. En la Tabla 2 se muestran las características de los pacientes; 55 de sexo masculino (45,8%), la mediana de edad fue de 35 años (16 a 89) y mediana de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico de 2 años (0 a 31). El 70% (n = 48) de los pacientes recibía tratamiento médico al momento de la crisis, con uso de 5-ASA, corticoides (n = 57), azatioprina (n = 29) e infliximab (n = 7). Se buscó enteropatógenos gatillantes de la crisis en 24,4% de los pacientes (n = 39), encontrando citomegalovirus en 21 de ellos (53,8%), *Clostridioides difficile* en 17 (43,6%) y otros enteropatógenos en 11 (28,2%). Se realizó colonoscopia en 77 pacientes que fueron puntuados según la clasificación de Mayo (Tabla 2).

Cuarenta y cuatro crisis se consideraron graves según el score de T-W (27,5%), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos períodos<sup>11</sup>.

Las características iniciales y la evolución hospitalaria de los pacientes con crisis moderadas y graves de CU se presentan en la Tabla 3,

Tabla 4 y Figura 1. La estadía hospitalaria tuvo una mediana de 6 días (1 a 49). La totalidad de las 160 crisis fue tratada con corticoides, con una respuesta favorable en 129 de ellas (80,6% de los casos). De los 31 casos con fracaso en la terapia inicial, 11 recibieron infliximab, con una respuesta favorable en 9 de estos pacientes. Los restantes 22 pacientes requirieron colectomía de urgencia; correspondientes a 13,8% de las crisis y 18,3% de los pacientes. De estas 22 colectomías totales de urgencia, 17 (77,3%) se realizaron durante la primera crisis. Adicionales a los 22 casos mencionados, de aquellos pacientes que respondieron a tratamiento médico durante la crisis, 8 (6,7%) requirieron colectomía total electiva a 1 año de seguimiento.

No se observó diferencias significativas entre el grupo que respondió a tratamiento médico y aquel que requirió colectomía de urgencia en cuanto a edad, duración de la enfermedad, puntaje de T-W o tratamiento médico previo.

Al comparar los 2 períodos (2008-2013 y

**Tabla 3. Característica iniciales de laboratorio de los pacientes con crisis colitis ulcerosa moderada-grave**

Variable	Medición de variable		Rango	
Hemoglobina (g/L)				
Hombre	> 14	10-14	< 10	
Mujer	> 12	10-12	< 10	
	159	52 (32,7%)	62 (39,0%)	45 (28,3%)
Leucocitos (x1.000/mm <sup>3</sup> )		< 10	10-13	> 13
	159	86 (54,1%)	39 (24,5%)	34 (21,4%)
VHS (mm/h)		< 15	15-30	> 30
	145	39 (26,9%)	32 (22,1%)	74 (51,0%)
Albúmina (g/dL)		>3,3	3,0-3,3	< 3,0
	149	83 (55,7%)	30 (20,1%)	36 (24,2%)
Potasio (mEq/L)		> 3,8	3,0-3,8	< 3,0
	149	91 (61,1%)	50 (33,6%)	8 (5,4%)

**Tabla 4. Evolución hospitalaria de las crisis moderadas-graves de colitis ulcerosa**

Variable	Total		Moderadas		Graves	
n crisis totales (%)	160	(100%)	113	(70,6%)	47	(29,4%)
Crisis por pacientes (mediana)	1	(1-3)	1	(1-3)	1	(1-3)
Estadía hospitalaria en días (mediana)	6	(1-49)	6	(1-49)	7	(1-42)
	n	%	n	%	n	%
Uso de corticoides	160	100	113	100	47	100
Respuesta	129	80,6	94	83,2	35	74,5
Fracaso	31	19,4	19	16,8	12	25,5
Uso de biológicos	11	6,9 (100)*	7	6,2 (100)*	4	8,5 (100)*
Respuesta	9	5,6 (81,8)*	6	5,3 (85,7)*	3	6,4 (75,0)*
Fracaso	2	1,3 (18,2)*	1	0,9 (14,3)*	1	2,1 (25,0)*
Estudio de enteropatógeno gatillante**	39	24,4	24	21,2	15	
Citomegalovirus	21	17,5 (53,8)*	10	8,9 (41,7)*	11	23,4 (73,3)*
<i>Clostridioides difficile</i>	17	14,2 (43,6)*	10	8,9 (41,7)*	7	14,9 (46,7)*
Otro	11	9,2 (28,2)*	7	6,2 (29,2)*	4	8,5 (26,7)*
Respuesta total a manejo médico	138	86,3	100	88,5	38	80,9
Colectomía total de urgencia	22	13,8	13	11,5	9	19,2

\* Calculado del total de casos en que se midió la variable.

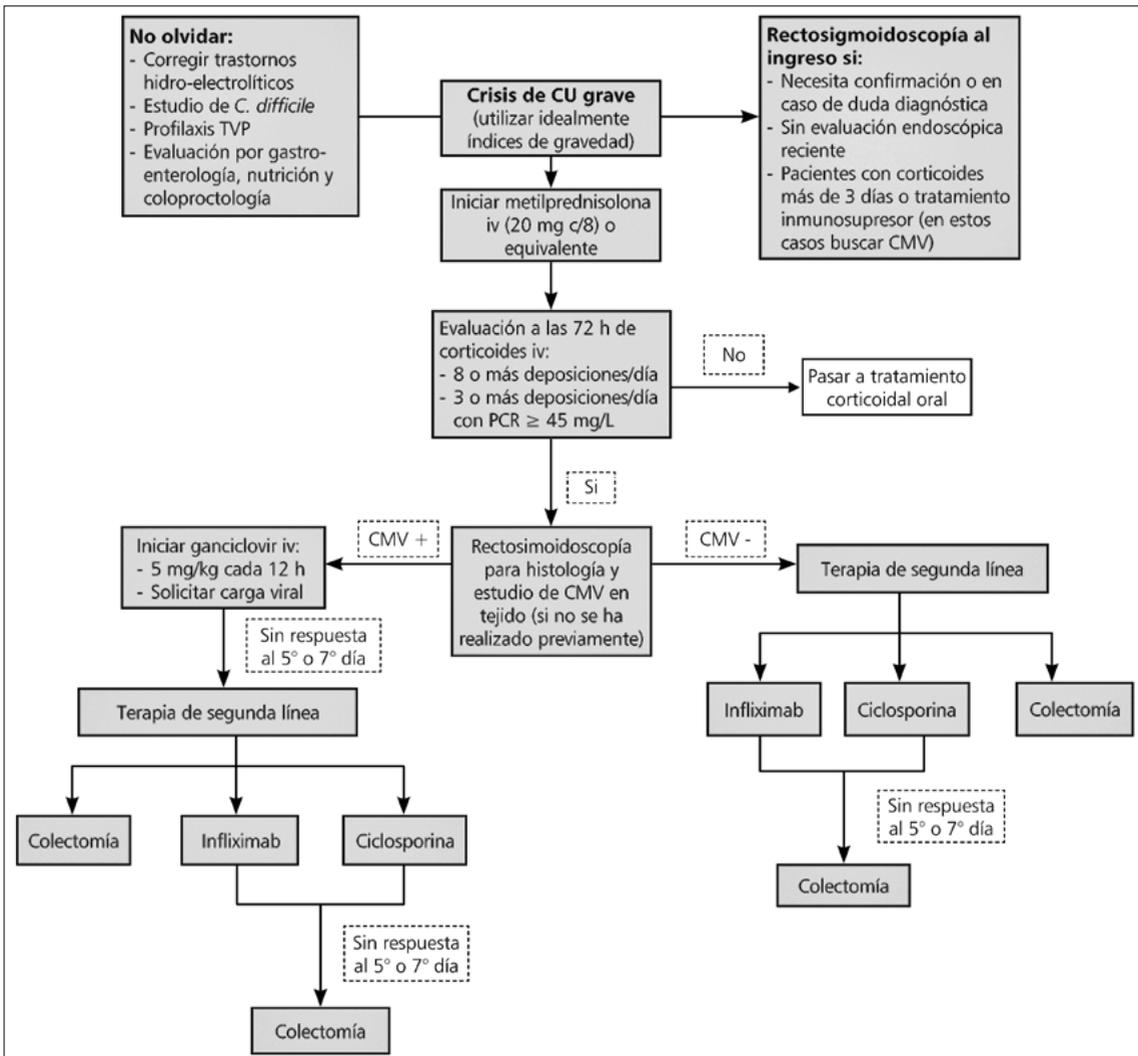
\*\* Estudio con serología y PCR de enteropatógenos, toxinas y PCR de *Clostridioides*, y estudio de mucosa rectal con inmunohistoquímica y PCR de citomegalovirus según disponibilidad.

2014-2019) se observan colectomías de urgencia en 14 de 57 crisis (24,6%) en el primer período y en 8 de 102 crisis en el segundo período (7,8%) ( $p = 0,007$ ) (Tabla 5). Se realizó una curva de Kaplan

Meier para sobrevida libre de colectomía comparando los 2 períodos (Figura 3) con un cálculo de log-rank que muestra diferencias significativas entre ambos períodos ( $p = 0,006$ ).

**Tabla 5. Colectomía total de urgencia en total de crisis**

Período	Colectomía total de Urgencia		Total
	Sí	No	
2008-2013	24,6% (14)	75,4% (43)	57
2014-2019	7,8% (8)	92,2% (95)	103
Total	22	138	160



**Figura 3.** Algoritmo de abordaje diagnóstico y terapéutico de la crisis grave de colitis ulcerosa. CU: colitis ulcerosa; TVP: trombosis venosa profunda; CMV: citomegalovirus; IV: intravenoso; PCR: proteína C reactiva.

**Discusión**

Este estudio describe las características de los pacientes hospitalizados por crisis moderadas o

graves de CU en nuestro centro entre los años 2008 y 2019, su evolución clínica y las diferencias que han surgido en cuanto a la necesidad de colectomías de urgencia.

En esta serie, el tratamiento médico de la crisis moderada y grave de CU tiene una tasa de éxito de 86,3%. Solamente 22 casos (18,3% de los pacientes o 13,8% de las crisis) requirieron colectomía total de urgencia y otros 8 (6,7% de los pacientes) de forma electiva en el seguimiento a 1 año.

Históricamente, se ha planteado que la tasa de colectomía en los pacientes con CU puede alcanzar hasta 30%, sin embargo, los avances en el tratamiento y la incorporación de uso de terapia biológica han mejorado considerablemente la respuesta de los pacientes en las crisis de CU, disminuyendo la necesidad de colectomía de urgencia<sup>13</sup>.

Por ejemplo, una publicación nacional con una cohorte tratada previo al acceso a ciclosporinas o terapias biológicas, muestra un alto porcentaje de crisis graves y necesidad de cirugía<sup>14</sup>.

En un inicio se estimó que, a largo plazo, la tasa de colectomía se mantendría, cambiando la colectomía total de urgencia por un procedimiento electivo, con todos los beneficios asociados a realizar la cirugía en las condiciones óptimas del paciente para reducir tanto la morbilidad como mortalidad<sup>15</sup>.

En la práctica se ha visto que, la evolución en el tratamiento médico de la CU ha incidido en una disminución global de procedimientos quirúrgicos, tanto de urgencia como electivos<sup>14-17</sup>.

Otra publicación de nuestro grupo muestra que, a pesar de existir una tendencia nacional al alza de hospitalizaciones por CU, la necesidad de procedimientos quirúrgicos en estos pacientes también ha disminuido significativamente<sup>3</sup>. Si bien en el trabajo mencionado no se logró acceder al detalle del tipo de procedimiento realizado, es probable que refleje lo mismo que el presente artículo: la mejora en el tratamiento de la colitis puede disminuir la necesidad de cirugía.

Si bien el infliximab se encuentra aprobado para el tratamiento de la CU desde el 2005, en Chile, el uso de biológicos en las crisis de CU se incluyó en una ley de protección financiera para diagnósticos y tratamientos en alto costo en julio de 2019<sup>17</sup>. Previo a esto su uso dependía de la posibilidad individual de cada paciente de costear su tratamiento, por lo que es difícil atribuir la disminución en la tasa de colectomías únicamente a este factor. Probablemente, una mayor conciencia de la enfermedad, sumado a una

consulta más precoz, el diseño y estandarización de algoritmos de enfrentamiento diagnóstico y terapéutico<sup>2</sup>, el apoyo nutricional precoz y el trabajo en grupos multidisciplinarios, entre otros factores, podrían explicar de forma más integral los cambios presentados en este grupo de pacientes.

Como se comentó anteriormente, existen estudios de otros grupos con resultados similares que muestran una tendencia temporal de disminución de las cirugías electivas y de urgencia por CU, sin embargo, este resultado es controversial en la literatura, existiendo países como Gran Bretaña que han visto una disminución del número de colectomía total electiva por colitis ulcerosa pero no así en el contexto de urgencia<sup>19,20</sup>.

Independiente de lo anterior, creemos que existen pocas dudas en la actualidad de que la aparición de los fármacos biológicos ha mejorado el arsenal terapéutico disponible para el manejo de la CU.

Como fortaleza de nuestro análisis se encuentra el hecho de recolectar datos de un único centro, por lo que las conductas reflejan el crecimiento de un grupo de trabajo. Dentro de las limitaciones se encuentra la pérdida de seguimiento de los pacientes y la naturaleza retrospectiva de la recolección de parte de los datos.

En conclusión, diversos factores asociados al tratamiento médico han resultado en una disminución de la tasa de colectomías por crisis moderadas y graves de CU. Esperamos que a futuro, tanto la cantidad de colectomías totales de urgencia, como los procedimientos quirúrgicos electivos relacionados a la CU, sigan disminuyendo en la medida que se asegure el acceso a medicamentos biológicos.

**Agradecimientos:** Dr. Jaime Cerda.

## Referencias

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017; 29; 389(10080): 1756-70.
2. Hernández-Rocha C, Ibáñez P, Molina ME, Klaassen J, Valenzuela A, Candia R, et al. Diagnóstico y manejo de colitis ulcerosa grave: Una mirada actualizada. *Rev Med Chile* 2017; 145(1): 75-84.
3. Bellolio Roth F, Gómez J, Cerda J. Increase in Hospital

- Discharges for Inflammatory Bowel Diseases in Chile Between 2001 and 2012. *Dig Dis Sci*. 2017; 62(9): 2311-7.
4. Kotze PG, Steinwurz F, Francisconi C, Zaltman C, Pinheiro M, Salese L, Ponce de León D. Review of the epidemiology and burden of ulcerative colitis in Latin America. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020; 9: 13.
  5. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140(6): 1785-94.
  6. Simian D, Fluxá D, Flores L, Lubascher J, Ibáñez P, Figueroa C, et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 5267-75.
  7. Simian D, Quera R. Inflammatory Bowel Disease in Latin America: A Systematic Review. *Value Health Regional Issues* 2019; 20: 19-20.
  8. Pérez de Arce E, Quera R, Núñez P, Simian D, Ibáñez P, Lubascher J, et al. Management of acute severe ulcerative colitis in Chile: Experience of a multidisciplinary team. *Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov 6: S0210-5705(20)30400-3.
  9. Aratari A, Papi C, Clemente V, Moretti A, Luchetti R, Koch M, et al. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. *Dig Liver Dis*. 2008; 40(10): 821-6.
  10. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353(23): 2462-76.
  11. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in Ulcerative Colitis. *Br Med J*. 1955; 2(4947): 1041-8.
  12. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *New England Journal of Medicine* 1987; 317(26): 1625-9.
  13. Khoudari G, Mansoor E, Click B, Alkhayyat M, Saleh MA, Sinh P, et al. Rates of Intestinal Resection and Colectomy in Inflammatory Bowel Disease Patients After Initiation of Biologics: A Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020.
  14. Pizarro G, Castro L, Hernández E, Pérez T, Quera R. Manejo de la colitis ulcerosa grave: experiencia a partir de un hospital ministerial. *Gastroenterol Latinoam* 2014; 25: 71-8.
  15. Roberts SE, Williams JG, Yeates D, Goldacre MJ. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies *BMJ* 2007; 335: 1033.
  16. Barnes EL, Jiang Y, Kappelman MD, Long MD, Sandler RS, Kinlaw AC, et al. Decreasing Colectomy Rate for Ulcerative Colitis in the United States Between 2007 and 2016: A Time Trend Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2020; 26(8): 1225-31.
  17. Lowe SC, Sauk JS, Limketkai BN, Kwaan MR. Declining Rates of Surgery for Inflammatory Bowel Disease in the Era of Biologic Therapy. *J Gastrointest Surg*. 2021 Jan;25(1): 211-9.
  18. Subsecretaría de Salud Pública - División de Planificación Sanitaria. Protocolo de tratamiento con Golimumab o Adalimumab para personas con Colitis Ulcerosa moderada e Infliximab en personas con Colitis Ulcerosa grave, refractaria al tratamiento de primera línea. Ley 20.850. Ministerio de Salud. 2019;29. Disponible en línea en [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/07/20.-10072019-Protocolo-CUlcero-sa\\_FINAL.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/07/20.-10072019-Protocolo-CUlcero-sa_FINAL.pdf)
  19. Worley G, Almoudaris A, Bassett P, Segal J, Akbar A, Ghosh S, et al. Colectomy rates for ulcerative colitis in England 2003-2016. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 484-98.
  20. Ahmad A, Laverty A, Alexakis C, Cowling T, Saxena S, Majeed A, Pollok K. Changing nationwide trends in endoscopic, medical and surgical admissions for inflammatory bowel disease: 2003-2013. *BMJ Open Gastroenterol*. 2018; 5: 1-9.

# Validación del test Nuevo Signo Vital para la medición de la alfabetización en salud

ALEXIS GONZÁLEZ-BURBOA<sup>1,2,10,12,a,i</sup>, ALDO VERA-CALZARETTA<sup>11,b,i</sup>, PATRICIA VILLASECA-SILVA<sup>1,2,h</sup>, ÁNGEL OTERO-PUIME<sup>3,i</sup>, BÁRBARA SEPÚLVEDA-BUSTAMANTE<sup>1,2,c,h</sup>, FABIOLA TRONCOSO-GUTIÉRREZ<sup>2,d</sup>, OMAR SALAZAR-PROVOSTE<sup>4,e,i</sup>, LUISA RIVAS-CALABRÁN<sup>5,f,i</sup>, HANS MÜLLER-ORTIZ<sup>6,10</sup>, CLAUDIA CARRASCO DÁJER<sup>7,13,g,h</sup>, DARÍO PÁEZ ROVIRA<sup>8,9,b,i</sup>

## Validation of the test Newest Vital Sign Test for measuring health care literacy in Primary Care

**Background:** Health literacy is a determinant, powerful predictor of health. The Newest Vital Sign test (NVS) evaluates health literacy assessing the capacity of participants to understand the nutrition information label of an ice cream. **Aim:** To validate The NVS test for its application in the sociocultural context on primary care patients in Chile. **Material and Methods:** In a descriptive cross-sectional study, 1,117 people aged  $58 \pm 14$  years (70% women) registered in the Cardiovascular Health Program of different Family Health Centers, answered the NVS test. They also answered the Test of Functional Health Literacy for Adults (TOFHLA) and the Health Literacy Survey, European Union (HLS-EU-32). An exploratory analysis was carried out. In addition, the Kuder-Richarson-20 reliability coefficient and Item-Test Point Biserial Correlations were calculated. The construct validity of the NVS was obtained using the Item Response Theory. The sensitivity and specificity of NVS were estimated using receiver operating characteristic curves using the TOFHLA score as gold standard. To establish the cut-off points, the Stratum-Specific Likelihood Ratio analysis was used. **Results:** The reliability of the test was adequate ( $KR-20 = 0.7478$ ) and the values of the two logistic parameters model confirmed that the NVS items account for the health literacy construct. **Conclusions:** The NVS test turned out to be a valid and reliable instrument, and its application is recommended to measure the level of health literacy.

(Rev Med Chile 2023; 151: 321-329)

**Key words:** Health Literacy; Noncommunicable Diseases; Primary Health Care.

<sup>1</sup>Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

<sup>2</sup>Programa de Salud y Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. España.

<sup>4</sup>Departamento de Español, Facultad de Humanidades y Arte, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

<sup>5</sup>Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

<sup>6</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

<sup>7</sup>Departamento de Ciencias de la Enfermería, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.

<sup>8</sup>Facultad de Educación y Ciencias Sociales, Universidad Andres Bello. Chile.

<sup>9</sup>Departamento de Departamento de Psicología Social y Metodología, Facultad de Psicología, Universidad del País Vasco. España.

<sup>10</sup>Unidad Docente-Administrativa, Universidad de Concepción, Hospital Las Higueras de Talcahuano. Talcahuano, Chile.

<sup>11</sup>Departamento de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Atacama. Copiapó, Chile.

<sup>12</sup>Instituto de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Andres Bello. Chile.

<sup>13</sup>Universidad Andres Bello, Programa de Doctorado en Educación y Sociedad, Facultad de Educación y Ciencias Sociales. Santiago, Chile

<sup>a</sup>Matrón.

<sup>b</sup>Psicólogo.

<sup>c</sup>Asistente Social.

<sup>d</sup>Administradora Pública.

<sup>e</sup>Lingüista.

<sup>f</sup>Profesora de Matemáticas.

<sup>g</sup>Enfermera.

<sup>h</sup>MSc.

<sup>i</sup>PhD.

Financiamiento: Este estudio fue realizado en el marco del proyecto FONIS SA15I20193 financiado por la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica - CONICYT del Ministerio de Educación del Gobierno de Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Recibido el 12 de enero de 2021, aceptado el 15 de diciembre de 2022.

Correspondencia a:

Aldo Vera-Calzaretta

Departamento de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Atacama, Copiapó, Chile.

Copayapu 485, Copiapó, Chile.

aldo.vera@uda.cl.

La Organización Mundial de la Salud ha señalado que la alfabetización en salud -AS- es un determinante de la salud<sup>1</sup>. Esta se define como la capacidad de las personas para obtener, procesar y comprender información básica de salud, a fin de tomar decisiones apropiadas que permitan mejorar la interacción médico-paciente, junto con fomentar la comprensión y seguimiento de la información médica entregada<sup>2-4</sup>.

Se ha encontrado que la AS se relaciona con la utilización de servicios de salud, la realización de exámenes médicos, la adherencia al tratamiento, el consumo de medicamentos y los costos relacionados a salud<sup>5</sup>. También se ha estudiado su relación con trastornos de salud mental<sup>6,7</sup> y enfermedades crónicas no transmisibles<sup>8-10</sup>. En Chile, se ha estudiado su relación con la adherencia al tratamiento de personas con diabetes<sup>11</sup>, al autocuidado y control glicémico<sup>12</sup>, y la salud oral en familias de escasos recursos<sup>13</sup>.

La medición del constructo de AS se ha venido estudiando durante las últimas décadas, desarrollándose distintos instrumentos para su medición<sup>14,15</sup>. En Chile, han existido distintas iniciativas de validación de cuestionarios para medir el nivel de AS tales como, el Health Literacy Survey -HLS 47-<sup>16</sup>, Rapid Estimate of Adult Literacy in Dentistry -REALD-30-<sup>17</sup>, Short Assessment of Health Literacy for Spanish-speaking Adults -SAHLSA-50-<sup>18</sup>.

En el presente estudio, el interés está centrado en la validación del test The Newest Vital Sign -NVS- desarrollado por Weiss et al.<sup>19</sup>. Este mide la capacidad que tienen los individuos para leer e interpretar la información nutricional contenida en envases de alimentos, y de sus habilidades para realizar operaciones aritméticas aplicadas a temas de salud. Así, un bajo nivel de comprensión y dificultades para realizar cálculos aritméticos se traducirían en una inadecuada AS.

Su utilidad, fácil comprensión, sencillez y rápida aplicación convierten al NVS en una herramienta valiosa para el diagnóstico de la AS<sup>19</sup>. Las recomendaciones del autor dan cuenta de su versatilidad<sup>20</sup>. Si bien ha sido validado para su uso en diversos contextos idiomáticos y culturales, existiendo versiones en idiomas tales como el italiano<sup>21,22</sup>, japonés<sup>23</sup>, inglés británico<sup>24</sup>, holandés<sup>25</sup>, turco<sup>26</sup>, portugués<sup>27</sup>, portugués brasileño<sup>28,29</sup>, taiwanés<sup>30</sup>, chino<sup>31</sup>, húngaro<sup>32</sup>, árabe<sup>33</sup>, no existe versión para el español de Chile.

Dado lo anterior, este trabajo buscó determinar las propiedades psicométricas del test NVS aplicado a un grupo de pacientes de la Atención Primaria de Chile.

## Material y Métodos

### Diseño

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal, de tipo correlacional.

### Participantes

Se trabajó con 1.117 personas del Programa de Salud Cardiovascular -PSCV- de 9 Centros de Salud Familiar -CESFAM- del nivel primario de atención de los Servicios de Salud Bío Bío, Concepción, Talcahuano (Región VIII) y Araucanía Norte (Región IX), Chile, seleccionados según disponibilidad e interés en formar parte del estudio.

Se utilizó un muestreo no probabilístico de tipo intencional, considerando como criterios de inclusión: (a) tener 18 o más años; (b) no tener dificultades para la expresión oral; (c) tener un adecuado funcionamiento cognitivo; (d) no tener dificultades de comprensión lectora; (e) no tener dificultades auditivas; y (f) no padecer una patología psiquiátrica severa. Para la aplicación propiamente tal, residentes en Medicina Familiar citaron a un control en el CESFAM a los participantes. Se realizó un monitoreo semanal de la aplicación de manera aleatoria, a fin de resguardar la fidelidad del proceso.

Para la determinar el tamaño de la muestra, se consideró lo expuesto por Harwall y Janowski<sup>34</sup>. Estos señalan que para un instrumento de 15 ítems se requiere de al menos 250 examinados. En el caso de este estudio, en particular para 5 ítems, se superó el tamaño requerido ( $n > 1.000$  participantes).

La versión del NVS (Anexo 1) aplicada a la muestra definitiva fue sometida previamente a los procesos de traducción y re-traducción, validación de forma y contenido a través de juicio de expertos, y pilotaje en 45 personas, a quienes, una vez finalizada la aplicación, se les realizó una entrevista individual semiestructurada. En ésta se indagó la comprensión que las personas tuvieron sobre los términos en que se formularon las preguntas, los conceptos utilizados, las omisiones

que ellas hicieron, etc.

Con el propósito de resguardar la pertinencia cultural del test, dado el contexto sociocultural de Chile, en cada uno de los pasos previamente señalados participó un lingüista experto en el idioma español chileno.

### Instrumentos

- a) Cuestionario sociodemográfico. Éste incluyó las variables: sexo (hombre, mujer), edad (expresada en años), estado civil (casado(a), conviviente, separado(a), divorciado(a), viudo(a), soltero(a)), nivel educacional (enseñanza universitaria, enseñanza técnica, enseñanza media, enseñanza básica) e ingreso familiar promedio (pesos chilenos).
- b) Test Nuevo Signo Vital (The Newest Vital Sign -NVS-)<sup>19</sup>. Es utilizado en el contexto de la atención clínica para medir de forma objetiva el nivel de AS mediante la evaluación de la comprensión lectora y la habilidad de cálculo numérico aplicados al análisis de información nutricional contenida en una etiqueta de helado. Sobre ésta, se formulan 6 preguntas que evalúan la capacidad de la persona para interpretar y actuar en base a dicha información. Su formato de respuesta es de tipo dicotómica (correcta = 1 punto, incorrecta = 0 punto) y, a partir de la suma de respuestas, permite obtener un puntaje en un rango entre 0 y 6 puntos. En su elaboración participaron 500 pacientes, quienes tenían como idioma de origen el inglés o el español, divididos en dos grupos de 250 sujetos cada uno. La confiabilidad fue buena en ambos casos, obteniéndose un Alfa de Cronbach  $\alpha$  de 0,76 para el NVS-E y de 0,69 para el caso del NVS-S. Su tiempo de aplicación es de 6 minutos aproximadamente.
- c) Test de Alfabetización en Salud Funcional para Adultos (Test of Functional Health Literacy for Adults -TOFHLA-). Este test<sup>35</sup> evalúa las habilidades que los pacientes tienen para leer y comprender información relacionada a situaciones habituales del proceso de atención en salud. Se constituye de 67 ítems (KR-20 = 0,92) distribuidos en dos secciones. La primera, consta de 17 ítems y evalúa la capacidad de realizar operaciones de cálculo numérico (KR-20 = 0,892). La segunda, a través de 50 ítems (KR-20 = 0,895), mide las capacidades de comprensión lectora aplicando el método

Cloze. Los puntajes del TOFHLA pueden variar entre 0 y 100 puntos. Su aplicación considera un tiempo de 22 minutos aproximadamente.

- d) Encuesta Europea de Alfabetización en Salud (Health Literacy Survey, European Union -HLS-EU-32-). Esta fue validada por el proyecto FONIS SA14ID0044<sup>16</sup>, mostrando una adecuada consistencia interna ( $\alpha = 0,940$ ). Evalúa la AS desde una perspectiva subjetiva y se compone de 32 ítems, los cuales se organizan en tres dominios: a) atención en salud; b) prevención de enfermedades y c) promoción en salud. A su vez, estos poseen cuatro subdimensiones (doce en total) que miden en cada uno de ellos competencias relacionadas con la capacidad para: a) acceder a la información; b) comprender la misma; c) interpretarla y evaluarla; y d) utilizarla para tomar decisiones informadas. También permite estimar un Índice de Alfabetización General, cuyo puntaje varía entre 0 y 50 puntos. Su aplicación dura diez minutos aproximadamente.

### Análisis estadístico de los datos

Se llevó a cabo un análisis exploratorio utilizando medidas de frecuencia, tendencia central y representaciones gráficas.

Dado que el formato de respuesta del NVS era dicotómico, se estimó el coeficiente de confiabilidad Kuder-Richarson-20 (KR-20). Además, se estimaron las Correlaciones Punto Biserial Ítem-Test del NVS.

La validez de constructo del NVS fue obtenida utilizando la Teoría de Respuesta al Ítem -TRI-. Se compararon los modelos de 1, 2 y 3 parámetros logísticos, respectivamente, utilizando el Criterio de Información de Akaike -AIC-.

La sensibilidad y especificidad del NVS fue estimada mediante curvas ROC (Receiver Operating Characteristic Curve), considerando como variable *gold standard* las puntuaciones de alfabetización obtenidas en el cuestionario TOFHLA; se estableció el *score* < 75 del TOFHLA para definir el grupo con baja alfabetización.

Para establecer los puntos de corte se utilizó el análisis Stratum-Specific Likelihood Ratio -SSLR-, mismo método utilizado por el autor del instrumento original<sup>19</sup>. Este da cuenta de la eficiencia de un test de *screening* indicando cuanto más o

menos probable es un resultado de un test específico para individuos con un tipo de atributo (ej. baja alfabetización en salud) en comparación con aquellos sin este<sup>36</sup>.

La significancia estadística para este estudio se estableció con un valor  $p \leq 0,05$ . Los datos fueron analizados utilizando los softwares estadísticos Stata versión 14 e IBM SPSS Statistics versión 22.

### Consideraciones éticas

Este estudio contó con la aprobación de los Comité Ético-Científicos de los Servicios de Salud (SS) Concepción (Código 16-08-58), SS Talcahuano (Código 3000\*11.11.2016), SS Bío Bío (Código 001570) y SS Araucanía Norte (Código 2186).

### Resultados

#### Características de los participantes

La edad promedio de los participantes fue de  $58,5 \pm 14,0$  años, siendo 69,7% mujeres ( $57,2 \pm 13,9$  años). El 32,5% tenía educación básica completa y 23,2% no terminó sus estudios. Solo 5,8%

había cursado estudios universitarios completos.

El 58,5% declaró que su estado civil era casado. El ingreso familiar promedio fue de  $\$303.984 \pm 223.134$  pesos chilenos.

#### Respuestas a la prueba NSV

Los ítems con mayor frecuencia de respuestas correctas (Tabla 1) fueron el 5 y 6, y aquellos con menos aciertos, el 3 y 4. Los hombres tuvieron una mayor proporción de aciertos en los ítems del 1 al 4, mientras las mujeres acertaron más en el ítem 5.

La tasa de no respuesta ascendió a 2,5%, por tanto, esto no implicó algún riesgo de sesgo relevante.

#### Confiabilidad y validez de constructo del NSV

El coeficiente de confiabilidad KR-20 fue de 0,7478. Las correlaciones punto biserial (rpb) de los ítems con la puntuación del test, tuvieron valores por sobre 0,4 (Tabla 2).

Respecto a la validez de constructo, para el análisis de IRT, a fin de respetar el supuesto de independencia local de los ítems, fueron seleccionados solo los ítems del 1 al 5 debido a que la respuesta al ítem 6 está condicionada a la respuesta

**Tabla 1. Distribución de respuestas correctas e incorrectas de los ítems según sexo (n = 1.117)**

Ítem*	Total			Masculino			Femenino		
	Correctas	Incorrectas	Missing <sup>1</sup>	Correctas	Incorrectas	Missing	Correctas	Incorrectas	Missing
NSV1, n(%)	298 (26,7)	804 (72,0)	15 (1,3)	108 (32,0)	225 (66,8)	4 (1,2)	190 (24,5)	579 (74,5)	8 (1,0)
NSV2, n(%)	279 (25,0)	820 (73,4)	18 (1,6)	93 (27,6)	239 (70,9)	5 (1,5)	186 (23,9)	581 (74,8)	10 (1,3)
NSV3, n(%)	126 (11,3)	971 (86,9)	20 (1,8)	43 (12,8)	288 (85,5)	6 (1,8)	83 (10,7)	683 (87,9)	11 (1,4)
NSV4, n(%)	126 (11,3)	969 (86,8)	22 (1,9)	49 (14,5)	281 (83,4)	7 (2,1)	77 (9,9)	688 (88,5)	12 (1,5)
NSV5, n(%)	636 (56,9)	466 (41,7)	15 (1,3)	178 (52,8)	154 (45,7)	5 (1,5)	458 (58,9)	312 (40,2)	7 (0,9)
NSV6, n(%)	411 (36,8)	691 (61,9)	15 (1,3)	123 (36,5)	209 (62,0)	5 (1,5)	288 (37,1)	482 (62,0)	7 (0,9)

\*Ítem. NSV1: Si usted se come todo el helado que contiene el envase, ¿cuántas calorías habrá consumido?; NSV2: Si tiene permitido consumir 60 gramos (grs.) de carbohidratos en la colación, ¿cuánta cantidad de helado podría consumir?; NSV3: Su doctor le recomienda que reduzca la cantidad de grasas saturadas en su dieta. Suponga que usted consume 42 g de grasas saturadas a diario, lo que incluye una porción de helado. Si deja de comer helado, ¿cuántos gramos de grasas saturadas estaría consumiendo por día?; NSV4: Si normalmente usted consume 2.500 calorías en un día, ¿qué porcentaje de su consumo diario de calorías estaría ingiriendo si se come una porción?; NSV5: ¿Es seguro para usted comer este helado?; NSV6: (Pregunte sólo si el paciente respondió NO a la pregunta 5): ¿Por qué no?; <sup>1</sup>Missing: valores perdidos.

**Tabla 2. Correlaciones Punto Biserial Ítem-Test, Coeficiente Kuder Richardson (KR-2 y Resumen del Ajuste del Modelo de 2 parámetros (2PL) del test Nuevo signo Vital (n = 1.117)**

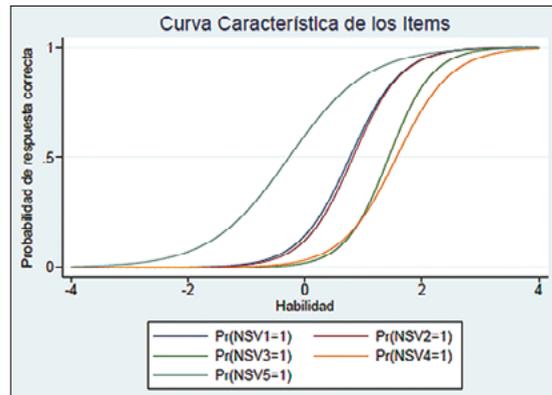
Ítem	n*	r <sub>pb</sub>	Dificultad 2PL (ES)	p-valor	Discriminación 2PL (ES)	p-valor
NSV1	1.089	0,5216	0,7692 (0,0598)	< 0,001	2,2979 (0,2577)	< 0,001
NSV2	1.089	0,4757	0,8183 (0,0609)	< 0,001	2,3868 (0,2766)	< 0,001
NSV3	1.089	0,4502	1,4321 (0,0863)	< 0,001	2,6764 (0,3479)	< 0,001
NSV4	1.089	0,4074	1,5645 (0,1032)	< 0,001	2,1299 (0,2532)	< 0,001
NSV5	1.089	0,5273	-0,2769 (0,0604)	< 0,001	1,4842 (0,1584)	< 0,001
NSV6	1.089	0,5583	-	-	-	-
Test	1.089	0,4901	-	-	-	-
KR-20:				0,7478		

\*valores perdidos = 28; r<sub>pb</sub>: correlación punto biserial; KR-20: Coeficiente Kuder-Richardson.

que el individuo da en el ítem 5.

Los ítems fueron analizados utilizando el modelo de 2 parámetros logísticos -2PL-, en virtud de que éste presentó mejor ajuste (AIC = 4835,0326) que los modelos de 1PL (AIC = 4842,8982) y 3PL (AIC = 4841,8920). En la Tabla 2 se muestran los valores de los parámetros estimados a partir del modelo 2PL y sus respectivos errores estándar asintóticos. Como se puede apreciar todos los parámetros son estadísticamente significativos a un valor p < 0,001.

La Figura 1 presenta la Curva Característica de los Ítems -CCI-, siendo el más difícil el ítem 4. Todos los parámetros de discriminación fueron considerados altos, dado que son superiores a



**Figura 1.** Curvas Características de cada ítem para el modelo 2PL.

**Tabla 3. Matriz de correlaciones rho de Spearman entre el puntaje del NSV - Chile, Edad, Ingreso Familiar Promedio, Nivel educacional, puntajes del HLS-32 Chile, TOFHILA-Cálculo-Chile, TOFHILA-Comprensión-Chile y del TOFHILA-Total-Chile (n = 1.117)**

	1	2	3	4	5	6	7	8
1 Puntaje-NSV <sup>a</sup> - Chile	1							
2 Edad	-0,012	1						
3 Ingreso familiar promedio	0,055	-0,153**	1					
4 Nivel educacional	0,247**	-0,225**	0,373**	1				
5 Puntaje-HLS <sup>b</sup> - 32 Chile	-0,198**	0,093**	-0,188**	-0,346**	1			
6 Puntaje-TOFHILA <sup>c</sup> - Cálculo - Chile	0,428**	-0,167**	0,198**	0,349**	-0,237**	1		
7 Puntaje-TOFHILA-Comprensión - Chile	0,095**	-0,226**	0,142**	0,280**	-0,179**	0,380**	1	
8 Puntaje-TOFHILA-Total - Chile	0,437**	-0,198**	0,210**	0,400**	-0,267**	0,953**	0,623**	1

\*\*p < 0,01; \*p < 0,05; <sup>a</sup>: The Newest Vital Sign; <sup>b</sup>: Health Literacy Survey European Union; <sup>c</sup>: Test of Functional Health Literacy in Adults.

1,35 de acuerdo con Baker y Kim<sup>37</sup>. El ítem que menos discriminó fue el 5.

### Validez concurrente del NSV

El puntaje total del NVS se correlacionó inversamente con el puntaje del HLS-32-Chile ( $\rho = -0,198$ ;  $p \leq 0,01$ ), el cual a una mayor puntuación indica la existencia de un mayor analfabetismo en salud. A su vez, se relacionó de modo positivo con el nivel de estudios ( $\rho = 0,247$ ;  $p \leq 0,01$ ), con el puntaje del test TOFHLA Cálculo-Chile ( $\rho = 0,428$ ;  $p \leq 0,01$ ), TOFHLA-Comprensión-Chile ( $\rho = 0,095$ ;  $p \leq 0,01$ ), y el TOFHLA-Total-Chile ( $\rho = 0,437$ ;  $p \leq 0,01$ ). Por otra parte, no se encontraron relaciones estadísticamente significativas con la edad ni con el ingreso familiar promedio (Tabla 3).

### Sensibilidad y especificidad del NSV

Al utilizar como criterio *Gold Standard* la puntuación del TOFHLA, el área bajo la curva ROC -AUC- para las puntuaciones del NVS que permitió dar cuenta de una adecuada alfabetización en salud, fue de 0,704 (IC95% 0,667 - 0,742;  $p \leq 0,001$ ).

La puntuación 2 en el NSV mostró una sensibilidad de 76,6% y una especificidad de 50,6%. Para la puntuación 3 se observó una sensibilidad del 46,2% y una especificidad de 83,3%. Por último, para la puntuación 4 la sensibilidad fue 26,0% y la especificidad de 93,9%. Al utilizar el análisis Stratum-Specific Likelihood Ratios -SSLR-, se encontró que los estratos dados por las puntuaciones 0 y 1 presentan los mayores valores

de SSLR y los estratos 5 y 6 los más bajos (Tabla 4).

### Discusión

El objetivo de este estudio fue validar el test NVS en una muestra de personas del PSCV del nivel primario. Se encontró que la versión validada del NVS tiene buenas propiedades psicométricas.

La consistencia interna (KR-20 = 0,75) fue similar a la obtenida por Weiss et al.<sup>19</sup>, en la versión original ( $\alpha = 0,76$  NVS-E;  $\alpha = 0,69$  NVS-S). Hallazgos similares se encontraron para idiomas tales como el italiano ( $\alpha = 0,74$ )<sup>21,22</sup>, japonés ( $\alpha = 0,72$ )<sup>23</sup>, inglés británico ( $\alpha = 0,74$ )<sup>24</sup>, holandés ( $\alpha = 0,76$ )<sup>25</sup>, turco ( $\alpha = 0,70$ )<sup>26</sup>, portugués ( $\alpha = 0,67$ )<sup>27</sup>, portugués brasileño ( $\alpha = 0,70$ )<sup>28,29</sup>, taiwanés ( $\alpha = 0,70$ )<sup>30</sup> y chino ( $\alpha = 0,71$ )<sup>31</sup>.

La validez concurrente del NVS fue adecuada, este correlacionó inversamente con el HLS-EU-32 ( $\rho = -0,19$ ) a diferencia de lo reportado por Fransen et al. ( $r = 0,20$ )<sup>25</sup>. Respecto al TOFHLA ( $\rho = 0,44$ ), se concordó con los resultados de Weiss et al. (TOFHLA-E  $r = 0,59$ ; TOFHLA-S  $r = 0,49$ ) (19), Rowlands et al. (TOFHLA  $r = 0,49$ )<sup>24</sup>, y Zotti et al. (TOFHLA  $r = 0,58$ )<sup>22</sup>.

Para la validez de constructo, otras validaciones utilizaron ecuaciones estructurales<sup>24,27</sup>, sin embargo, este estudio planteó el uso de IRT. Así, se confirmó que los ítems dan cuenta del constructo alfabetización en salud, siendo el ítem 5 el menos difícil. Esto demuestra la consistencia del instrumento, ya que este ítem opera como filtro

**Tabla 4. Sensibilidad, Especificidad y Proporciones de Probabilidad Específica de Estrato para puntuaciones de corte del test Nuevo Signo vital, estratificado por el puntaje del TOFHLA**

Puntaje del NVS	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden	Puntajes TO-FHLA < 75	Puntajes TO-FHLA > = 75	SSRL*
0	1	0	0	215	81	2,161
1	0,766	0,506	0,272	73	38	1,564
2	0,656	0,678	0,334	66	67	0,802
3	0,462	0,833	0,295	45	70	0,523
4	0,260	0,939	0,199	19	37	0,418
5	0,153	0,984	0,137	3	26	0,094
6	0,078	0,991	0,069	4	27	0,121
Total				425	346	

\*SSLR: Stratum-Specific Likelihood Ratios

para una pregunta consecutiva que depende de él y requiere solamente la comparación y asociación de dos conceptos.

La sensibilidad y la especificidad del NVS encontradas (AUC = 0,70) coinciden con lo planteado por el autor del instrumento original<sup>19</sup> y con otros procesos de validación, tales como, el de Fransen et al. (AUC = 0,74)<sup>25</sup>, Kogure et al. (AUC = 0,87)<sup>23</sup>, y Rowlands et al. (AUC = 0,81)<sup>24</sup>.

El análisis SSLR mostró que el estrato dado por las puntuaciones 0 y 1 presenta dificultades en la comprensión de instrucciones y en la realización de operaciones aritméticas, en cambio, el 5 y 6 lo contrario. Es decir, quienes obtuvieron una puntuación menor a 2 tendrían un nivel inadecuado de AS y quienes obtuvieron 5 o más puntos un nivel adecuado de esta. Estos resultados son consistentes con el instrumento original<sup>19</sup>.

Finalmente, se decidió mantener la estructura y forma de la etiqueta nutricional del instrumento original adaptando solo cuestiones de orden semántico, dado que al momento del estudio en Chile no existía un criterio estándar respecto a la información nutricional de origen de cada alimento.

Como fortaleza de este estudio se destaca el tamaño de la muestra obtenida que es superior a lo recomendado<sup>34</sup>. Dentro de las limitaciones deben apuntarse los aspectos propios de los diseños de corte transversal, junto con, la imposibilidad de llevar a cabo un muestreo de tipo probabilístico. En el futuro sería recomendable la utilización de un diseño longitudinal que permita evaluar la estabilidad de la prueba en el tiempo.

## Conclusión

El test NVS resultó ser un instrumento válido y confiable, y se recomienda su aplicación como *screening* para el trabajo con personas que presentan dificultades para comprender y manejar condiciones complejas, seguir indicaciones de medicación u otros regímenes de tratamiento, y abordar otras variables que faciliten la autogestión de la multimorbilidad.

## Referencias

1. European Health Literacy Project Consortium (HLS-EU

- Consortium). Comparative report of health literacy in eight EU member states. [Internet]. HLS-EU Consortium; 2012. [Citado 04 Ene 2021]. Disponible: [http://cpme.dyndns.org:591/adopted/2015/Comparative\\_report\\_on\\_health\\_literacy\\_in\\_eight\\_EU\\_member\\_states.pdf](http://cpme.dyndns.org:591/adopted/2015/Comparative_report_on_health_literacy_in_eight_EU_member_states.pdf)
2. Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC public health*. 2012; 12(1): 80.
3. Pleasant A, Kuruvilla S. A tale of two health literacies: public health and clinical approaches to health literacy. *Health Promot Int*. 2008; 23(2): 152-9.
4. Nutbeam D. The evolving concept of health literacy. *Soc Sci Med*. 2008; 67(12): 2072-8.
5. Berkman ND, Davis TC, McCormack L. Health literacy: what is it? *J Health Commun*. 2010; 15(S2): 9-19.
6. Tay JL, Tay YF, Klainin-Yobas P. Mental health literacy levels. *Arch Psychiatr Nurs*. 2018; 32(5): 757-63.
7. Haliburn J. Mental health literacy must improve. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2020; 54(8): 844-5.
8. Sany SBT, Behzad F, Ferns G, Peyman N. Communication skills training for physicians improves health literacy and medical outcomes among patients with hypertension: a randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res*. 2020; 20(1): 1-10.
9. Caruso R, Magon A, Baroni I, Dellafiore F, Arrigoni C, Pittella F, et al. Health literacy in type 2 diabetes patients: a systematic review of systematic reviews. *Acta Diabetol*. 2018; 55(1): 1-12.
10. Poureslami I, Nimmon L, Rootman I, Fitzgerald MJ. Health literacy and chronic disease management: drawing from expert knowledge to set an agenda. *Health Promot Int*. 2017; 32(4): 743-54.
11. Durán D, Retamal I, Ochoa T, Monsalves MJ. Health literacy and adherence to treatment in different districts in Chile. *Heal Promot Int*. 2021; 36(4): 1000-6.
12. Aguayo-Verdugo N, Valenzuela-Suazo S, Luengo-Machuca L. Autocuidado, alfabetización en salud y control glicémico en personas con diabetes mellitus tipo 2. *Cienc y enfermería*. 2019; 25: 0.
13. Cartes-Velásquez R, Araya C, Flores R, Luengo L, Castillo F, Bustos A. A motivational interview intervention delivered at home to improve the oral health literacy and reduce the morbidity of Chilean disadvantaged families: a study protocol for a community trial. *BMJ Open*. 2017; 7(7): e011819.
14. Collins SA, Currie LM, Bakken S, Vawdrey DK, Stone PW. Health literacy screening instruments for eHealth applications: a systematic review. *J Biomed Inform*. 2012; 45(3): 598-607.

15. Altin SV, Finke I, Kautz-Freimuth S, Stock S. The evolution of health literacy assessment tools: a systematic review. *BMC Public Health*. 2014; 14(1): 1-13.
16. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Informe técnico final SA14ID0044: Medición de la alfabetización en salud en el Gran Concepción: aplicación de la versión del instrumento HLS-EU adaptada al español de Chile. [Internet]. Chile: Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud (FONIS); 2014. [Citado 04 de enero de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.conicyt.cl/bitstream/handle/10533/214532/SA14ID0044.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
17. Cartes-Velásquez R, Luengo-Machuca L. Adaptation and Validation of the Rapid Estimate of Adult Literacy in Dentistry for Chilean Population. *P R Heal Sci J*. 2018; 37(1): 52-4.
18. Monsalves MJ, Mañalich J, Fuentes E. Validación del test Short Assessment of Health Literacy for Spanish-speaking Adults en Chile, para medir alfabetización en salud. *Rev Med Chile* 2016;144(5): 604-10.
19. Weiss BD, Mays MZ, Martz W, Castro KM, DeWalt DA, Pignone MP, et al. Quick assessment of literacy in primary care: the newest vital sign. *Ann Fam Med*. 2005; 3(6): 514-22.
20. Weiss BD. The Newest Vital Sign: Frequently Asked Questions. *Heal Lit Res Pract*. 2018; 2(3).
21. Capecchi L, Guazzini A, Lorini C, Santomauro F, Bonaccorsi G. The first italian validation of the most widespread health literacy assessment tool: the Newest Vital Sign. *Epidemiol Prev*. 2015; 39(4): 124-8.
22. Zotti P, Cocchi S, Polesel J, Cipolat Mis C, Bragatto D, Cavuto S, et al. Cross-cultural validation of health literacy measurement tools in Italian oncology patients. *BMC Health Serv Res*. 2017; 17(1): 410.
23. Kogure T, Sumitani M, Suka M, Ishikawa H, Odajima T, Igarashi A, et al. Validity and reliability of the Japanese version of the newest vital sign: A preliminary study. *PLoS ONE*. 2014; 9(4): e94582.
24. Rowlands G, Khazaeezadeh N, Oteng-Ntim E, Seed P, Barr S, Weiss BD. Development and validation of a measure of health literacy in the UK: the newest vital sign. *BMC Public Health*. 2013; 13: 116.
25. Fransen MP, Leenaars KE, Rowlands G, Weiss BD, Maat HP, Essink-Bot ML. International application of health literacy measures: adaptation and validation of the newest vital sign in The Netherlands. *Patient Educ Couns*. 2014; 97(3): 403-9.
26. Ozdemir H, Alper Z, Uncu Y, Bilgel N. Health literacy among adults: a study from Turkey. *Health Educ Res*. 2010; 25(3): 464-77.
27. Correia A, Andrade IM. Adaptação cultural e validação da versão portuguesa de Newest Vital Sign. *Rev Enf Ref*. 2014; serIV(3): 75-83.
28. Pereira Cruvinel AF, Cusicanqui Méndez DA, Campos Chaves G, Gutierrez E, Lotto M, Marchini Oliveira T, et al. The Brazilian validation of a health literacy instrument: the newest vital sign. *Acta Odontol Scand*. 2018; 76(8): 587-94.
29. Rodrigues R, De Andrade SM, González AD, Birolim MM, Mesas AE. Cross-cultural adaptation and validation of the Newest Vital Sign (NVS) health literacy instrument in general population and highly educated samples of Brazilian adults. *Public Health Nutr*. 2017; 20(11): 1907-13.
30. Tseng H-M, Liao S-F, Wen Y-P, Chuang Y-J. Adaptation and validation of a measure of health literacy in Taiwan: The Newest Vital Sign. *Biomedical J*. 2018; 41(4): 273-8.
31. Xue J, Liu Y, Sun K, Wu L, Liao K, Xia Y, et al. Validation of a newly adapted Chinese version of the Newest Vital Sign instrument. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0190721.
32. Mátyás G, Vincze F, Bíró É. Validation of health literacy questionnaires in Hungarian adult sample. *Orv Hetil*. 2021; 162(39): 1579-88.
33. Al-Abdulrazzaq D, Al-Taiair A, Al-Haddad M, Al-Tararwa A, Al-Zanati N, Al-Yousef A, et al. Cultural Adaptation of Health Literacy Measures: Translation Validation of the Newest Vital Sign in Arabic-Speaking Parents of Children With Type 1 Diabetes in Kuwait. *Sci Diabetes Self Manag Care*. 2021; 47(2): 164-72.
34. Harwell M, Janosky J. An empirical study of the effects of small datasets and varying prior variances on item parameter estimation in BILOG. *Applied psychological measurement*. 1991; 15(3): 279-91.
35. Parker RM, Baker DW, Williams MV, Nurss JR. The test of functional health literacy in adults: a new instrument for measuring patients' literacy skills. *J Gen Intern Med*. 1995; 10(10): 537-41.
36. Peirce JC, Cornell RG. Integrating stratum-specific likelihood ratios with the analysis of ROC curves. *Med Decis Making*. Apr. 1993; 13(2): 141-51.
37. Baker FB, Kim S-H. *The Basics of Item Response Theory Using R*. Primera edición. New York, NY: Springer; 2017.

**Anexo 1. Test Nuevo Signo Vital versión para Chile.**

<b>INFORMACIÓN NUTRICIONAL</b>		
1 Porción: ½ Taza		
Porciones por envase: 4		
	1 Porción	%VD*
Calorías	250	
<i>Calorías de grasa</i>	120	
Proteínas	4 g	8%
Grasas totales	13 g	20%
<i>Grasas saturadas</i>	9 g	40%
Colesterol	28 mg	12%
Carbohidratos disponibles	30 g	12%
<i>Azúcares totales</i>	23 g	
Fibra dietética total	2 g	
Sodio	55 mg	2%
*El Porcentaje de Valores Diarios (VD) se basa en una dieta de 2.000 calorías. Dependiendo de las calorías que usted necesita, sus valores diarios pueden ser mayores o menores.		
Ingredientes: Crema, Leche descremada, Azúcar líquida, Agua, Yemas de huevo, Azúcar morena, Aceite de maní (Cacahuete), Azúcar, Mantequilla, Sal, Carragenina, Extracto de vainilla.		
<b>Preguntas y Respuestas</b>		
<b>Hoja de Resultados para el test Nuevo Signo Vital</b>		
LEA AL PACIENTE:	RESPUESTAS	
Esta información aparece en el reverso de un envase de helado	CORRECTA	INCORRECTA
1. Si usted se come todo el helado que contiene el envase, ¿cuántas calorías habrá consumido?	(1)	(0)
<b>Respuesta:</b> 1.000 es la única respuesta correcta		
2. Si tiene permitido consumir 60 gramos (g) de carbohidratos en la colación, ¿cuánta cantidad de helado podría consumir?	(1)	(0)
<b>Respuesta:</b> cualquiera de las siguientes son correctas: 1 taza (o cualquier cantidad hasta 1 taza), la mitad del recipiente. Nota: si el paciente responde "dos porciones", pregúntele "¿cuánto helado sería si tuviera que medirlo dentro de un recipiente?"		
3. Su doctor le recomienda que reduzca la cantidad de grasas saturadas en su dieta. Suponga que usted consume 42 gr de grasas saturadas a diario, lo que incluye una porción de helado. Si deja de comer helado, ¿cuántos gramos de grasas saturadas estaría consumiendo por día?	(1)	(0)
<b>Respuesta:</b> 33 es la única respuesta correcta.		
4. Si normalmente usted consume 2.500 calorías en un día, ¿qué porcentaje de su consumo diario de calorías estaría ingiriendo si se come una porción?	(1)	(0)
<b>Respuesta:</b> 10%. Única respuesta correcta.		
LEA AL PACIENTE:		
Imagine que usted es alérgico(a): penicilina, maní, guantes de látex y picaduras de abeja.		
5. ¿Es seguro para usted comer este helado?	(1)	(0)
<b>Respuesta:</b> no		
6. (Pregunte sólo si el paciente respondió NO a la pregunta 5): ¿Por qué no?	(1)	(0)
<b>Respuesta:</b> Porque contiene aceite de maní.		

Número de respuestas correctas

# Estilos de vida y calidad de vida asociados a la calidad de sueño en estudiantes universitarios

ALEXIS ESPINOZA SALINAS<sup>1,5,a,c</sup>,  
PAULA MÖDINGER RONDANELLI<sup>2,5,a,b</sup>,  
MARLIS BERNALES HERMOSILLA<sup>3,5,a,b</sup>, IGOR CIGARROA<sup>4,5,a,c</sup>

## Lifestyles and quality of life indicators associated with sleep quality in university students

**Background:** Contemporary lifestyles trigger changes in the sleep quality in youngsters causing effects on mental health, lifestyles and quality of life. **Aim:** To investigate health, lifestyles and quality of life indicators associated with sleep quality in university students. **Material and Methods:** The Sleep Self-Report (SSR), screen time, The International Physical Activity Questionnaire (PAQ) and the SF-36 survey about health-related quality of life were responded by 621 university students through an online platform. In addition, sociodemographic variables, health status and lifestyles were evaluated. **Results:** University students with poor sleep quality reported being significantly more sedentary, having less physical activity, and having a lower quality of life. Additionally, university students who consumed alcohol three or more times per week (Odds ratio (OR)= 6.2), spent more than six hours per day sitting (OR = 1.9), slept less than 6 hours per day (OR = 2.2), had more body pain (OR = 2.8) and had less social function (OR = 1.8) were more likely to have a poor quality of sleep. **Conclusions:** Quality of life and lifestyles risk factors such as drinking alcohol three or more times per week, having sedentary behaviors for more than six hours per day, having less than six hours of sleep per day, suffering high levels of body pain and low social function are associated with poor sleep quality in university students.

(Rev Med Chile 2023;151: 330-339)

**Key words:** Chile; Quality of Life; Sleep Quality; Surveys and Questionnaires; Students.

<sup>1</sup>Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás. Puerto Montt, Chile.

<sup>3</sup>Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás. Osorno, Chile.

<sup>4</sup>Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás. Los Ángeles, Chile.

<sup>5</sup>En representación del Núcleo de Investigación en Kinesiología (NIK).

<sup>a</sup>Kinesiólogo.

<sup>b</sup>Magister.

<sup>c</sup>Doctor.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 2 de junio de 2021, aceptado el 13 de diciembre de 2022.

Correspondencia a:

Igor Cigarroa Cuevas

Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud.

Universidad Santo Tomás.

Mendoza 120. Los Ángeles, Chile.

icigarroa@santotomas.cl

Los profundos cambios del estilo de vida de las sociedades contemporáneas han desencadenado modificaciones en los hábitos alimentarios, tiempo disponible para las actividades de ocio, impactando en la cantidad y calidad del sueño, con una tendencia creciente en los jóvenes<sup>1</sup>. La literatura nos señala la importancia del sueño en el funcionamiento del organismo

y para una correcta calidad de vida<sup>1</sup>. El sueño se encuentra condicionado por múltiples factores: genéticos, alimentarios, ambientales y del comportamiento diario<sup>2</sup>. Un correcto sueño se considera por la cantidad apropiada de horas de descanso y su calidad asociada a la ausencia de los trastornos como: el insomnio, problemas con el ritmo del REM y no REM, entre otros<sup>2</sup>.

La cantidad de sueño sugerida es diferente según la etapa de la vida, siendo para adolescentes entre 8 a 10 horas, para adultos de 7 a 9 horas. En este sentido, para mejorar la calidad de sueño se sugiere dormir al menos el 85% del tiempo sobre una cama, alcanzar el sueño en 30 minutos o menos y no despertar más de una vez durante la noche<sup>3,4</sup>. A nivel fisiológico, el sueño se encuentra controlado a nivel hipotalámico mediante el ritmo circadiano<sup>5</sup> descrito como el ciclo biológico que mantiene la alerta durante el día y estimula al descanso en la noche<sup>6,7</sup> dependiente de la melatonina que es liberada en el cerebro por la glándula pineal y regulada por la luz del día y la oscuridad<sup>3</sup>. En los adolescentes, debido a los cambios hormonales y su relación social en horario vespertino suelen presentar una deficiencia en las horas de sueño<sup>8</sup>. Así, la falta de un correcto sueño en cantidad y calidad podría arrastrar efectos en su salud mental y presentarse ansiedad y estrés<sup>6</sup>. En este sentido, estudios epidemiológicos en estudiantes universitarios que presentaron un déficit de sueño se ha asociado a una disminución en el rendimiento académico; en personas adultas se vincula con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo II, obesidad, cáncer y depresión<sup>1,2,9</sup>. El vínculo entre el sueño y diferentes enfermedades se podría explicar por la relación entre el sistema nervioso central e inmune<sup>10</sup>. Así, durante el día el sistema inmune incrementa la liberación de neutrófilos, células naturales killer, monocitos y células B, disminuyendo los niveles durante el sueño reparador. Por lo anterior, la privación en las horas de sueño provocaría una reducción en la temporalidad para regular la circulación de leucocitos, desencadenando una mayor secreción de citoquinas proinflamatorias<sup>10,5</sup>.

En esta línea, la calidad y cantidad de sueño repercute en el óptimo funcionamiento psicológico y fisiológico, y lo cierto es que en el período universitario se indica que el sueño pasa a segundo plano. Estudios describen cómo los universitarios experimentan cambios en su estilo de vida e incrementan sus problemas de sueño<sup>11</sup>, pesqui-sándose una relación directamente proporcional entre su calidad de sueño con la salud general, desempeño académico, y rendimiento físico<sup>11</sup>. El objetivo de este estudio fue investigar factores de salud, estilos y calidad de vida asociados a la calidad de sueño en estudiantes universitarios.

## Sujetos y Métodos

*Diseño y población:* estudio descriptivo, de diseño observacional y corte transversal. La investigación fue desarrollada en junio de 2020, contó con la aprobación del Comité de Ética Científico de la Universidad Santo Tomás, Chile (código 68-19) y se rigió por los principios de la Declaración de Helsinki. Los participantes aprobaron un consentimiento informado digital previo a la recolección de datos.

Los participantes pertenecían a una carrera del área de la salud de una universidad privada chilena con sede en 8 ciudades diferentes (2 de la zona norte, 4 del centro y 2 del sur). La población de alumnos vigentes de la carrera matriculados en abril de 2020 correspondía a 2.079 y la muestra fue seleccionada a través de un muestreo aleatorio estratificado por sedes y género. La muestra inicial la conformaron 651 estudiantes que cumplieron los criterios de inclusión fueron: a) contar con matrícula vigente durante el período en que fueron obtenidos los datos; b) tener  $\geq 18$  años; c) aceptar participar voluntariamente del estudio; d) firmar un consentimiento informado. Del total fueron excluidos 30 universitarios, las razones fueron: a) tenían licencia médica; b) se encontraban realizando su práctica profesional; c) estuvieran embarazadas; d) presentaran contraindicaciones permanentes o temporales para realizar actividad física (AF). La muestra fue constituida por 621 estudiantes (27,2% de la población).

Los datos fueron recolectados mediante auto-reporte a través de la plataforma *online* de *Google forms*.

*Calidad de sueño:* se utilizó el cuestionario Sleep Self-Report (SSR) versión en castellano<sup>12</sup>. En este cuestionario, cada ítem tiene una escala de 3 puntos para indicar la frecuencia de cada hábito: normalmente (2 = de 5 a 7 veces a la semana), algunas veces (1 = de 2 a 4 veces a la semana) y pocas veces (0 = nunca o una vez a la semana). El cuestionario se compone de 19 elementos (3 de ellos aportan información adicional, pero no se incluyen en ninguna subescala), agrupados en 4 subescalas: a) la calidad del sueño; b) ansiedad relacionada con dormir; c) rechazo a dormir; y d) rutinas para ir a dormir. Una puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de los 16 ítems. Para este estudio, solo se consideró la

subescala de calidad de sueño. Se utilizó el punto de corte establecidos por Orgilés, et al<sup>12</sup>. (puntaje superior a 7 indicaba mala calidad de sueño). Adicionalmente, se midió horas de sueño diarias y se categorizó en 8 horas o más, entre 6 y 7 horas y menos de 6 horas.

*Tiempo de pantalla:* se midió a través de 3 preguntas: ¿Cuántas horas al día sueles ver televisión?, ¿Cuántas horas al día sueles jugar a videojuegos en una tablet, computador o celular? y ¿Cuántas horas al día sueles usar una tablet, computador o celular para fines distintos de juego? Estas preguntas han sido utilizadas en distintos estudios nacionales e internacionales<sup>13</sup>. El promedio de tiempo de pantalla se calculó mediante la suma de estas tres respuestas. El tiempo de pantalla se categorizó en bajo < 2 horas/diarias, medio 3-4 horas/día y alto  $\geq 5$  horas/diarias, siguiendo las recomendaciones de la American Academy of pediatric<sup>14</sup>.

*Nivel de actividad física:* se midió con el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) versión corta<sup>15</sup>. El indicador de actividad física total fue expresado de manera continua en METs (Metabolic-energy-equivalents) y se dicotomizaron los resultados en físicamente inactivos cuando el gasto energético fue  $\leq 599$  METs/min/semana y físicamente activos cuando el gasto energético fue  $\geq 600$  METs/min/semana<sup>16,17</sup>. La conducta sedentaria se evaluó por el autorreporte del tiempo dedicado a actividades que involucran estar sentado o reclinado durante el día. Se categorizó en < 4 horas días, 4 y 6 horas diarias y > 6 horas diarias y se consideró conducta sedentaria cuando los participantes destinaban un tiempo  $\geq 4$  h diarias al desarrollo de actividades sentados, como ha sido señalado en otros estudios en población chilena<sup>18</sup>.

*Percepción de la calidad de vida:* se evaluó a través del cuestionario de salud SF-36<sup>19</sup>. El SF-36 es un instrumento de autorreporte que contiene 36 preguntas de 8 dimensiones relacionadas con la salud de las personas: función física, rol físico, dolor corporal, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental y salud general. El puntaje obtenido corresponde a valores en una escala de 0 a 100. Un mayor puntaje refleja una mejor calidad de vida<sup>19</sup>.

*Variables sociodemográfica, estado de salud y estilos de vida:* Las variables sociodemográficas, de estado de salud y de estilo de vida fueron ob-

tenidas a través de la aplicación de cuestionarios validados tomados de la Encuesta Nacional de Salud de Chile 2016-2017<sup>20</sup>. El peso corporal y la estatura bípeda fueron autorreportadas. Investigaciones previas han demostrado que el auto reporte de la estatura y peso es considerado un método aceptable y satisfactorio para su uso en estudios de vigilancia epidemiológica<sup>21</sup>. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado dividiendo el peso corporal por la estatura bípeda al cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). A partir del IMC, la variable estado nutricional se dicotomiza en bajo peso < 18,5  $\text{kg}/\text{m}^2$ , normo peso  $\leq 18,5$ -24,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ , sobrepeso 25,0-29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  y obesidad  $\geq 30,0$   $\text{kg}/\text{m}^2$ <sup>21</sup>.

### Análisis de datos

Los datos fueron analizados con el *software* estadístico SPSS 25.0 (SPSS Inc., IL, USA). Los datos de caracterización fueron presentados como promedio y desviación estándar (DE) para variables continuas, y porcentaje para variables categóricas. Para establecer asociación entre variables categóricas se utilizó la prueba de chi-cuadrado. Para determinar diferencias de medias entre el grupo con buena calidad de sueño y mala calidad de sueño se utilizó la prueba t de muestras independientes. Los factores asociados a una mayor probabilidad de baja calidad de sueño se identificaron mediante un análisis de regresión logística. Estos análisis fueron ajustados por género y edad a excepción cuando estas variables fueron ocupadas como factor en el modelo estadístico. Los análisis fueron presentados como *Odds Ratio* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza de 95% [95% CI]. Un OR > 1 indica que hay una mayor probabilidad de tener una mala calidad de sueño y un OR < 1 indica que hay una mayor probabilidad de tener una buena calidad de sueño. El nivel de significancia fue definido como  $p < 0,05$ .

### Resultados

Se observó que 13% de los universitarios declararon tener mala calidad de sueño. Ambos grupos presentaron una caracterización sociodemográfica y comorbilidades similares, diferenciándose solo en que el grupo con buena calidad de sueño se asoció a una mayor cantidad de universitarios sin hipertensión arterial y sin

**Tabla 1. Características sociodemográficas y comorbilidades de los estudiantes con buena y mala calidad de sueño**

Variables	Buena calidad de sueño	Mala calidad de sueño	valor p
n (%)	541 (87,0)	81 (13,0)	
Sociodemografía			
Edad (años)*	22,8 ± 3,1	21,9 ± 2,7	0,011*
Sexo, (%)			
Hombres	241 (44,6)	27 (33,3)	0,056
Mujeres	299 (55,4)	54 (66,7)	
País de origen, (%)			
Chile	535 (99,1)	81 (100)	0,187
Argentina	2 (0,4)	0 (0)	
Bolivia	2 (0,4)	0 (0)	
Ecuador	1 (0,2)	0 (0)	
Nivel educativo de madres, (%)			
Técnico/universitaria	177 (33,8)	29 (35,8)	0,754
Enseñanza media	276 (51,1)	42 (51,9)	
Enseñanza básica	71 (13,1)	9 (11,1)	
No lo recuerda o no lo sabe	16 (3,0)	1 (1,2)	
Nivel educativo padres, (%)			
Técnico/universitaria	173 (32,0)	28 (34,6)	0,588
Enseñanza media	262 (48,5)	38 (46,9)	
Enseñanza básica	74 (13,7)	8 (9,9)	
No lo recuerda o no lo sabe	31 (5,7)	7 (8,6)	
Comorbilidades			
Peso (kg)*	70,6 ± 14,5	69,3 ± 15,2	0,433
Talla (m)*	1,67 ± 0,09	1,68 ± 0,09	0,718
IMC kg/m <sup>2</sup> *	25,2 ± 4,2	24,6 ± 4,4	0,222
Estado nutricional, (%)			
Normopeso	272 (50,4)	43 (53,1)	0,296
Sobrepeso	196 (36,3)	26 (32,1)	
Obeso	58 (10,7)	7 (8,6)	
Bajo peso	14 (2,6)	5 (6,2)	
Diabetes mellitus tipo 2, (%)			
No	498 (92,2)	72 (88,9)	0,592
Sí	18 (3,3)	4 (4,9)	
No lo recuerda o no lo sabe	24 (4,4)	5 (6,2)	
Hipertensión arterial, (%)			
No	500 (92,6)	66 (81,5)	0,001‡
Sí	10 (1,9)	2 (2,5)	
No lo recuerda o no lo sabe	30 (5,6)	13 (16,0)	
Dislipidemia, (%)			
No	494 (91,5)	70 (86,4)	0,050‡
Sí	16 (3,0)	1 (1,2)	
No lo recuerda o no lo sabe	30 (5,6)	10 (12,3)	

Las variables cuantitativas fueron presentadas en promedio ± desviación estándar y las cualitativas en frecuencia absoluta y porcentaje; \* = Las diferencias son significativas con un valor p ≤ 0,05; ‡: La asociación es significativa con un valor p ≤ 0,05; n = 621.

dislipidemia con respecto a quienes declararon tener una mala calidad de sueño ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,050$ , respectivamente) (Tabla 1).

Se evidenció que en los estudiantes que declararon tener una mala calidad de sueño había un mayor porcentaje que estaba más de 4 horas diarias en actividades de sedentarismo, eran físicamente inactivos y dormían 6 horas o menos al día ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,003$ ,  $p = 0,000$ , respectiva-

mente). Los demás factores de riesgo para la salud no presentaron diferencias significativas (Tabla 2).

Se evidenció que quienes presentaron una mala calidad de sueño presentaron significativamente un menor puntaje en función física ( $93,6 \pm 11,2$  vs  $87,0 \pm 16,2$ ;  $p = 0,000$ ), rol físico ( $90,3 \pm 23,0$  vs  $81,2 \pm 32,5$ ;  $p = 0,002$ ), dolor corporal ( $79,7 \pm 21,4$  vs  $60,8 \pm 26,2$ ;  $p = 0,000$ ), vitalidad ( $54,8 \pm 19,3$  vs  $36,9 \pm 20,2$ ;  $p = 0,000$ ), función

**Tabla 2. Factores de riesgo para la salud de los estudiantes con buena y mala calidad de sueño**

VARIABLES	Buena calidad de sueño	Mala calidad de sueño	valor p
Factores de riesgo para la salud			
Consumo de tabaco, (%)			
No	424 (78,5)	56 (69,1)	0,170
Ocasionalmente (algunos días)	73 (13,5)	16 (19,8)	
Si (al menos un cigarrillo al día)	43 (8,0)	9 (11,1)	
Consumo de alcohol, (%)			
Nunca	264 (48,9)	33 (40,7)	0,122
1 vez por semana	223 (41,3)	38 (46,9)	
2 veces por semana	46 (8,5)	6 (7,4)	
3 veces o más por semana	7 (1,3)	4 (4,9)	
Sedentarismo, (%)			
Menos de 4 horas diario	103 (19,1)	11 (13,6)	0,003↓
entre 4 y 6 horas diario	231 (42,8)	23 (28,4)	
Más de 6 horas diario	206 (38,1)	47 (58,0)	
Físicamente activo, (%)			
Si	347 (64,3)	38 (46,9)	0,003↓
No	193 (35,7)	43 (53,1)	
Actividad física total (MET/min/día)*	1.762,6 ± 2236,4	1.160,8 ± 1387,3	0,019*
Horas diarias de sueño, (%)			
8 horas o más	58 (10,7)	3 (3,7)	0,000↓
Entre 6 y 7 horas	387 (71,7)	41 (50,6)	
Menos de 6 horas	95 (17,6)	37 (45,7)	
Tiempo diario de uso de pantalla, (%)			
0-2 horas	6 (1,1)	1 (1,2)	0,991
3-4 horas	45 (8,3)	7 (8,6)	
5 o más horas	489 (90,6)	73 (90,1)	
Tiempo diario de uso de pantalla (horas)*	8,9 ± 3,5	9,4 ± 4,2	0,244

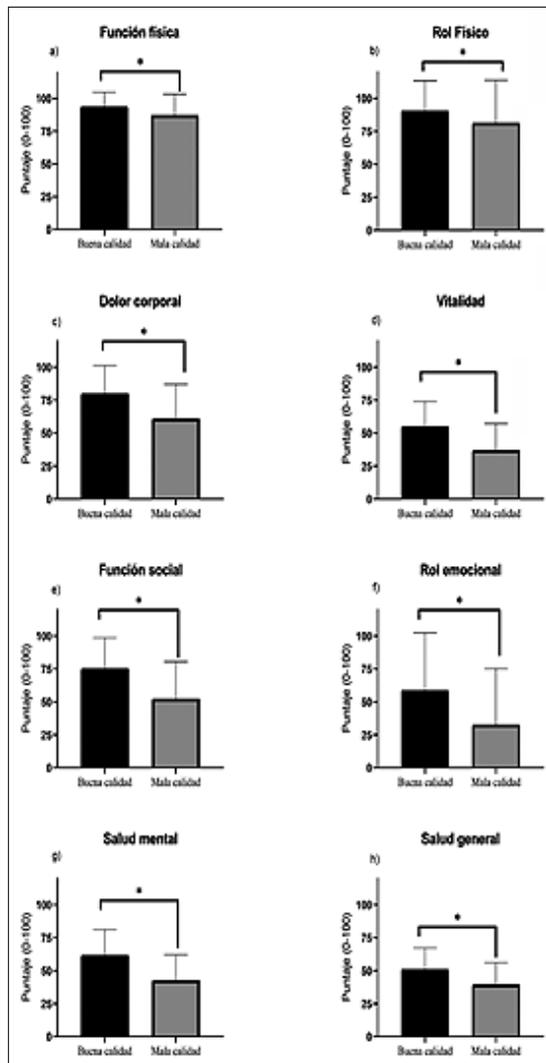
Las variables cuantitativas fueron presentadas en promedio ± desviación estándar y las cualitativas en frecuencia absoluta y porcentaje; \* = Las diferencias son significativas con un valor  $p \leq 0,05$ ; ↓: La asociación es significativa con un valor  $p \leq 0,05$ ; n = 621.

social ( $75,0 \pm 23,7$  vs  $52,2 \pm 28,3$ ;  $p = 0,000$ ), rol emocional ( $58,5 \pm 43,8$  vs  $32,5 \pm 42,8$ ;  $p = 0,000$ ), salud mental ( $61,5 \pm 19,7$  vs  $42,6 \pm 19,5$ ;  $p = 0,000$ ) y salud general ( $50,8 \pm 16,3$  vs  $39,216,9$ ;  $p = 0,000$ ) en comparación con quienes reportaron tener una buena calidad de sueño (Figura 1).

Comparado con quienes no consumían alcohol, quienes consumían 3 o más veces por semana tenían 6,2 veces más probabilidad de tener mala calidad de sueño. Quienes eran físicamente inac-

tivos y pasaban más de 6 horas diarias sentados tenían 1,9 y 2,2 veces más probabilidad, respectivamente de tener mala calidad de sueño en comparación con quienes eran físicamente activos y pasaban menos de cuatro horas diarias sentados. Adicionalmente, quienes dormían menos de 6 horas diarias tenían 7,5 veces más probabilidad de tener mala calidad de sueño que quienes dormían 8 horas o más al día (Figura 2).

Los universitarios que indicaban tener más dolor y menos función social tenían más posibilidades de tener mala calidad del sueño en comparación con quienes declararon tener buena calidad del sueño (Figura 3).



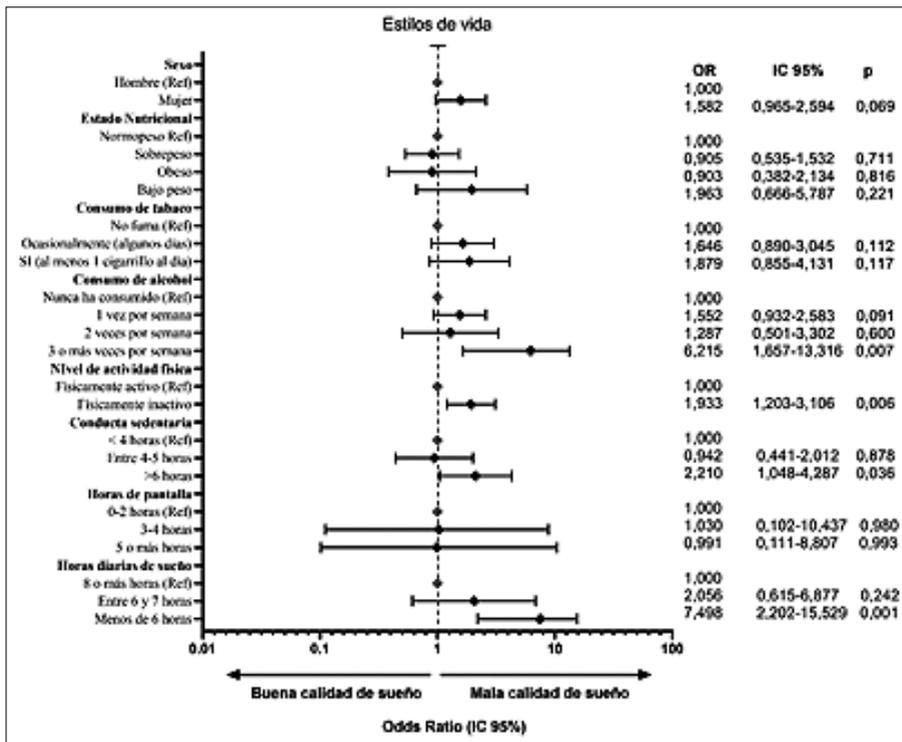
**Figura 1.** Calidad de vida de los estudiantes con buena y mala calidad de sueño. Las variables fueron presentadas en promedio  $\pm$  desviación estándar; \*: = Las diferencias son significativas con un valor  $p \leq 0,05$ ;  $n = 621$ .

## Discusión

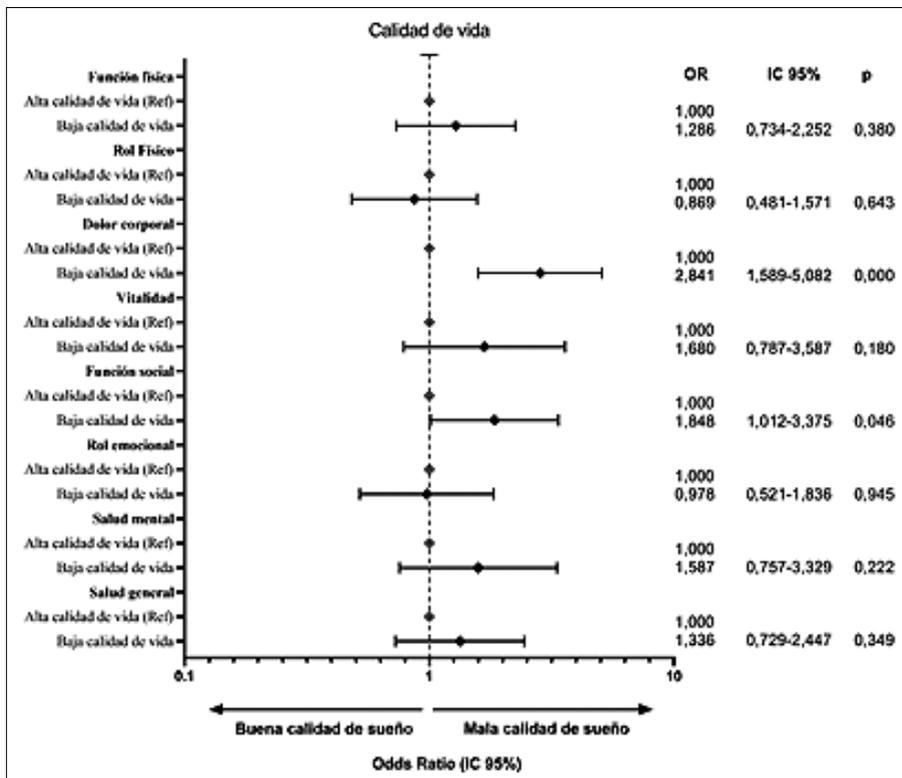
Los principales resultados sugieren que los universitarios con mala calidad de sueño declararon ser más sedentarios, realizar menos actividad física y tener menor calidad de vida relacionada con la salud. Adicionalmente, quienes consumían 3 o más veces alcohol por semana, pasaban más de 6 horas diarias sentados, dormían menos de 6 horas diarias, presentan más dolor corporal y tienen menos función social tenían más posibilidades de tener una mala calidad de sueño.

Estudios han demostrado que una mala calidad de sueño está relacionada con rutinas diarias como el acceso de luz en el cuarto de noche, el usar aparatos electrónicos mientras se está en la cama, mantener el cuarto muy caluroso, comer o beber durante la última hora antes de acostarse<sup>22,23</sup>. Asimismo, uno de los hallazgos obtenidos de este estudio evidencia que el consumo de alcohol 3 o más veces durante la semana constituye un factor que influye sobre la calidad de sueño, contrariamente en el metaanálisis Hu y cols. (2020), el señala que no existe evidencia sustancial que el consumo de alcohol afecte los problemas del sueño<sup>24</sup>, no obstante, Miller y cols., (2017), indica que existe una relación directa entre problemas de sueño y consumo de alcohol<sup>25</sup>. De esa manera el alcohol tiene un impacto potencialmente negativo en el sueño; como en frecuentes pesadillas y ronquidos, por lo tanto, debería ser un factor de alto cuidado y control<sup>25,26</sup>.

Un comportamiento sedentario se caracteriza por presentar hábitos vinculados a un bajo gasto



**Figura 2.** Factores de riesgo para la salud asociados a la calidad del sueño. Análisis de regresión logística presentada como *Odds Ratio* (OR) y sus respectivos 95% IC. El análisis fue ajustado por género, edad. A excepción cuando estas variables fueron ocupadas como factor de riesgo en el modelo estadístico. Un OR > 1 indica que hay una mayor probabilidad de tener una baja calidad de sueño. Se consideró diferencias significativas p < 0,05.



**Figura 3.** Calidad de vida asociada a la calidad del sueño. Análisis de regresión logística presentada como *Odds Ratio* (OR) y sus respectivos 95% IC. El análisis fue ajustado por género, edad. A excepción cuando estas variables fueron ocupadas como factor de riesgo en el modelo estadístico. Un OR > 1 indica que hay una mayor probabilidad de tener una baja calidad de sueño. Se consideró diferencias significativas p < 0,05.

energético ( $\leq 1,5$  METs), ha sido reconocido como un factor de riesgo para patologías como diabetes, síndrome metabólico y otras enfermedades crónicas<sup>27-29</sup>. Una disminución en el gasto energético está relacionada con un nivel bajo de AF, el que está vinculado con una baja calidad de sueño. Resultados similares fueron encontrados en dos grandes estudios observacionales con adultos sanos, quienes reportaron que a niveles altos de comportamientos sedentarios había una baja calidad del sueño<sup>30,31</sup>. Adicionalmente, se ha observado que conductas sedentarias se asocian con trastornos del sueño como el insomnio<sup>27-29</sup>, de manera que por cada 1 hora adicional de conducta sedentaria se incrementa en 16 a 22% la probabilidad de sentirse cansado y con sueño durante el día<sup>32</sup>.

Adicionalmente, se ha evidenciado que la mala calidad de sueño se asocia con dormir menos de 6 horas como se pesquisó en este estudio. En esta línea, se afirma que cumplir con las horas de sueño recomendadas está relacionado a importantes beneficios en la salud, disminuyendo el riesgo de presentar alguna enfermedad crónica<sup>33</sup>, considerándose la privación o la corta duración de sueño un factor del estilo de vida asociado a serios problemas de salud<sup>34-36</sup>.

Por otra parte, el dolor corporal se relacionó con la mala calidad del sueño. Dichos hallazgos son respaldados por un estudio de Roizenblatt et al. (2015), quienes evaluaron 1.100 adultos residentes de Sao Paulo, Brasil que sufrían de dolores corporales crónicos. Se reportó una asociación entre incomodidades y desórdenes en el sueño con cefaleas, fatiga y una actitud negativa matutina atribuidas por dolores musculares<sup>37</sup>, lo que sugiere que personas privadas de sueño son más propensas a presentar síntomas de depresión y ansiedad<sup>38</sup>.

Como fortaleza, este estudio es el primero en Chile que relaciona factores de salud, estilos de vida, calidad de vida y la calidad de sueño de universitarios. Entre las limitaciones, encontramos que el registro de la cantidad, calidad de sueño y las variables de salud y estilos de vidas fue por auto reporte de los participantes, lo cual podría ocasionar un sesgo por la infra o sobrevaloración de las variables estudiadas. Sin embargo, el uso de cuestionarios y la toma de datos *online* ha demostrado ser un método aceptable en estudios de vigilancia epidemiológica, más aún en momentos

en los que por confinamiento se dificulta hacerlo de manera presencial<sup>39</sup>. Además, no se consideró la temporalidad y tipo de actividad física de los participantes, debido al impacto sobre el ciclo circadiano y en la cantidad de sueño<sup>40</sup>.

## Conclusión

Factores de riesgo en la calidad y estilo de vida como el consumo de alcohol 3 o más veces a la semana, no ser físicamente activo, tener comportamientos sedentarios superior a 6 horas diarias, tener menos de 6 horas de sueño diario, percibir altos niveles de dolor corporal y una baja función social están asociados con una mala calidad de sueño en universitarios. Considerando que una mala calidad de sueño se ha asociado a una gran cantidad de problemas de salud<sup>41</sup>, es relevante generar espacios de educación en esta población sobre la importancia de una buena higiene del sueño, que incluye la mantención de horarios y rutinas para dormir, levantarse, estudiar y hacer ejercicio físico<sup>23</sup>.

## Referencias

1. Wang F, Boros S. The effect of physical activity on sleep quality: a systematic review. *European Journal of Physiotherapy*. 2019 Jun 24; 58:1-8.
2. Chaput J-P, Dutil C, Sampasa-Kanyinga H. Sleeping hours: what is the ideal number and how does age impact this? *Nat Sci Sleep*. 2018 Nov 27; 10: 421-30.
3. Pereira N, Naufel MF, Ribeiro EB, Tufik S, Hachul H. Influence of Dietary Sources of Melatonin on Sleep Quality: A Review. *J Food Sci*. 2020 Jan; 85(1): 5-13.
4. Sleep Foundation, What a good quality sleep. [Internet]. [cited 2020 Aug 16]. Available from: [www.sleepfoundation.org/press-release/what-good-quality-sleep](http://www.sleepfoundation.org/press-release/what-good-quality-sleep)
5. Haspel JA, Anafi R, Brown MK, Cermakian N, Depner C, Desplats P, et al. Perfect timing: circadian rhythms, sleep, and immunity - an NIH workshop summary. *JCI Insight* [Internet]. 2020 Jan 16;5(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.131487>
6. Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. Social Capital and Sleep Quality in Individuals Who Self-Isolated for 14 Days During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in January 2020 in China. *Med Sci Monit*. 2020 Mar 20;26:e923921.
7. Altena E, Baglioni C, Espie CA, Ellis J, Gavriloff D,

- Holzinger B, et al. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *J Sleep Res.* 2020 Apr 4;e13052.
8. Suardiaz-Muro M, Morante-Ruiz M, Ortega-Moreno M, Ruiz MA, Martín-Plasencia P, Vela-Bueno A. [Sleep and academic performance in university students: a systematic review]. *Rev Neurol.* 2020 Jul 16;71(2):43-53.
  9. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health.* 2015 Mar; 1(1): 40-3.
  10. Gómez-González B, Domínguez-Salazar E, Hurtado-Alvarado G, Esqueda-León E, Santana-Miranda R, Rojas-Zamorano JA, et al. Role of sleep in the regulation of the immune system and the pituitary hormones. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Jul; 1261: 97-106.
  11. Leduc C, Tee J, Weakley J, Ramírez C, Jones B. The Quality, Quantity, and Intraindividual Variability of Sleep Among Students and Student-Athletes. *Sports Health.* 2020; 12(1): 43-50.
  12. Orgilés M, Owens J, Espada JP, Piqueras JA, Carballo JL. Spanish version of the Sleep Self-Report (SSR): factorial structure and psychometric properties. *Child Care Health Dev.* 2013 Mar; 39(2): 288-95.
  13. Social determinants of health and well-being among young people. *Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study.* 2018 Aug 29 [cited 2020 Oct 5]; Available from: <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/social-determinants-of-health-and-well-being-among-young-people.-health-behaviour-in-school-aged-children-hbsc-study>
  14. Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007 Dec; 120 Suppl 4: S164-92.
  15. Román Viñas B, Ribas Barba L, Ngo J, Serra Majem L. [Validity of the international physical activity questionnaire in the Catalan population (Spain)]. *Gac Sanit.* 2013 May; 27(3): 254-7.
  16. Serón P, Muñoz S, Lanás F. Nivel de actividad física medida a través del cuestionario internacional de actividad física en población Chilena. *Rev Med Chile* [Internet]. 2010 Oct;138(10). Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872010001100004&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010001100004&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  17. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, et al. Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Aug; 43(8): 1575-81.
  18. Martínez MA, Leiva AM, Petermann F, Garrido A, Díaz X, Álvarez C, et al. [Correlates of sedentary behaviors in Chile: evidence from the National Health Survey 2009-2010]. *Rev Med Chile* 2018 Jan; 146(1): 22-31.
  19. Alonso J, Prieto L, Antó JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin.* 1995 May 27; 104(20): 771-6.
  20. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017, Primeros resultados. Ministerio de Salud [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: [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)
  21. Dekkers JC, van Wier MF, Hendriksen IJM, Twisk JWR, van Mechelen W. Accuracy of self-reported body weight, height and waist circumference in a Dutch overweight working population. *BMC Med Res Methodol.* 2008 Oct 28; 8:69.
  22. Hossain JL, Shapiro CM. The Prevalence, Cost Implications, and Management of Sleep Disorders: An Overview [Internet]. Vol. 06, *Sleep And Breathing.* 2002. p. 085-102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-32322>
  23. Stern M, Wagner MH, Thompson LA. Current and COVID-19 Challenges With Childhood and Adolescent Sleep. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2020 Sep 28; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2784>
  24. Hu N, Ma Y, He J, Zhu L, Cao S. Alcohol consumption and incidence of sleep disorder: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Drug Alcohol Depend.* 2020 Sep 2; 217: 108259.
  25. Miller MB, Donahue ML, Carey KB, Scott-Sheldon LAJ. Insomnia treatment in the context of alcohol use disorder: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2017 Dec 1; 181: 200-7.
  26. Brooks AT, Wallen GR. Sleep Disturbances in Individuals with Alcohol-Related Disorders: A Review of Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I) and Associated Non-Pharmacological Therapies. *Subst Abuse.* 2014 Sep 16; 8: 55-62.
  27. Yang Y, Shin JC, Li D, An R. Sedentary Behavior and Sleep Problems: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Behav Med.* 2017 Aug; 24(4): 481-92.
  28. Tremblay MS, Colley RC, Saunders TJ, Healy GN, Owen N. Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2010 Dec; 35(6): 725-40.
  29. van der Ploeg HP, Chey T, Korda RJ, Banks E, Bauman

- A. Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. *Arch Intern Med.* 2012 Mar 26; 172(6): 494-500.
30. Creasy SA, Crane TE, Garcia DO, Thomson CA, Kohler LN, Wertheim BC, et al. Higher amounts of sedentary time are associated with short sleep duration and poor sleep quality in postmenopausal women. *Sleep* [Internet]. 2019 Jul 8; 42(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/zsz093>
  31. Vancampfort D, Stubbs B, Firth J, Hagemann N, Myin-Germeys I, Rintala A, et al. Sedentary behaviour and sleep problems among 42,489 community-dwelling adults in six low- and middle-income countries. *J Sleep Res.* 2018 Dec; 27(6): e12714.
  32. Loprinzi P, Nalley C, Selk A. Objectively-Measured Sedentary Behavior with Sleep Duration and Daytime Sleepiness Among U.S. Adults. *J Behav Health Serv Res.* 2014; 3(2): 141.
  33. Jike M, Itani O, Watanabe N, Buysse DJ, Kaneita Y. Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Med Rev.* 2018 Jun; 39: 25-36.
  34. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 2004 Nov 1; 27(7): 1255-73.
  35. Li Y, Bai W, Zhu B, Duan R, Yu X, Xu W, et al. Prevalence and correlates of poor sleep quality among college students: a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes.* 2020 Jul 1; 18(1): 210.
  36. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999 Oct; 354(9188): 1435-9.
  37. Roizenblatt S, Souza AL, Palombini L, Godoy LM, Tufik S, Bittencourt LRA. Musculoskeletal Pain as a Marker of Health Quality. Findings from the Epidemiological Sleep Study among the Adult Population of São Paulo City. *PLoS One.* 2015 Nov 24; 10(11): e0142726.
  38. Naughton F, Ashworth P, Skevington SM. Does sleep quality predict pain-related disability in chronic pain patients? The mediating roles of depression and pain severity. *Pain.* 2007 Feb; 127(3): 243-52.
  39. Schlarb AA, Claßen M, Grünwald J, Vögele C. Sleep disturbances and mental strain in university students: results from an online survey in Luxembourg and Germany. *Int J Ment Health Syst.* 2017 Mar 29; 11: 24.
  40. Guzmán-Muñoz E, Concha-Cisternas Y, Oñate-Barahona A, Lira-Cea C, Cigarroa-Cuevas I, et al. Factors associated with low quality of life in Chilean adults during the COVID-19 quarantine. *Rev Med Chile* 2020; 148(12): 175-66.
  41. Dolezal BA, Neufeld EV, Boland DM, Martin JL, Cooper CB. Interrelationship between Sleep and Exercise: A Systematic Review. *Adv Prev Med.* 2017 Mar 26; 2017: 1364387.

<sup>1</sup>Registro Intrahospitalario de Tumores, Unidad de Investigación Epidemiológica y Clínica, Dpto. de Investigación del Cáncer, Instituto Oncológico Fundación Arturo López-Pérez. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Centro de Investigación en Ambientes Alimentarios y Prevención de Enfermedades Asociadas a la Nutrición, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Unidad de Investigación Epidemiológica y Clínica, Departamento de Investigación del Cáncer, Instituto Oncológico Fundación Arturo López-Pérez. Santiago, Chile.

<sup>5</sup>Unidad de Evaluación de Tecnología Sanitaria, Departamento de Investigación del Cáncer, Instituto Oncológico Fundación Arturo López-Pérez. Santiago, Chile.

<sup>6</sup>Departamento de Investigación del Cáncer, Instituto Oncológico Fundación Arturo López-Pérez. Santiago, Chile.

<sup>7</sup>Centro de Facultad EPICYN y Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera.

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

Recibido el 23 de abril de 2021, aceptado el 9 de diciembre de 2022.

Correspondencia a:

Jorge Sapunar  
Cano y Aponte 927, Providencia,  
Santiago  
jorge.sapunar@falp.org

## Distribución geográfica de la incidencia de cáncer de beneficiarios de un convenio de atención oncológica en Chile

CAROLINA VILLALOBOS<sup>1</sup>, PEDRO FERRER-ROSENDE<sup>2</sup>, CARLA CAVALLERA<sup>1</sup>, GABRIEL CAVADA<sup>3</sup>, MACARENA MANRÍQUEZ<sup>4</sup>, CAMILA QUIRLAND<sup>5</sup>, CHRISTIAN CAGLEVIC<sup>6</sup>, JORGE SAPUNAR<sup>4,7</sup>

### Regional cancer incidence among beneficiaries of a private oncological insurance program in Chile

*Cancer incidence reported by The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) is an estimate based on the registries available in each country. Their validity in regions such as Latin America is affected by the lack of reliable data and less access to healthcare among the population. Studying the geographic distribution of the incidence of malignant tumors facilitates the search for risk factors and allows prioritizing health resources. **Aim:** To estimate the incidence of the main malignant tumors in Chilean people with access to a private healthcare insurance at an oncological institute, and to know its geographical distribution. **Material and Methods:** Incident cancer cases during 2017 and 2018 were obtained from the institution's Tumor Registry. The incidence was adjusted by age and sex of the Chilean population obtained from the 2017 Census. Cancer rates were calculated for each of the 16 administrative regions in Chile. **Results:** Overall, the incidence of breast, lung, colon and thyroid cancers in the studied population was significantly higher than estimates for Chile reported by GLOBOCAN for 2020, especially for thyroid cancer. There is a higher incidence of breast cancer in Greater Santiago and of lung cancer in men in the Antofagasta Region. **Conclusions:** The regional differences observed are explained by known risk factors. However the high incidence of lung and colon cancer in the Los Ríos Region requires further studies.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 340-348)

**Key words:** Epidemiologic Studies; Geography; Neoplasms.

El cáncer se ha convertido en una de las principales causas de muerte a nivel mundial. El Observatorio Global del Cáncer, (GLOBOCAN) de la Agencia para la Investigación en Cáncer (IARC) estimó que en el año 2020 hubo 10,1 millones de muertes atribuibles al cáncer y, de

no existir una mejoría sustancial en el control de la enfermedad, para el año 2040 se espera que las muertes lleguen a 16,4 millones<sup>1,2</sup>. GLOBOCAN también estimó que en 2020 se diagnosticaron 18,9 millones de nuevos casos de cáncer y que para el año 2040 los casos incidentes se incrementarán a

29,5 millones<sup>3</sup>.

En el caso de América Latina se ha previsto que la incidencia del cáncer aumentará en 91% y su mortalidad en 106% los próximos años, hecho que probablemente se relaciona con la transición epidemiológica propia de los países que se enfrentan al proceso de desarrollo económico<sup>4</sup>.

En Chile, el cáncer es la segunda causa de mortalidad, en tanto que en las regiones de Arica-Parinacota, Antofagasta y Maule ocupa el primer lugar. El cáncer es la primera fuente de carga de enfermedad, dando cuenta del 13,8% de los AVISA (años de vida ajustados por discapacidad) en el año 2013<sup>5</sup>. De acuerdo a GLOBOCAN en el año 2018 en Chile hubo 53.365 casos nuevos y 28.443 defunciones atribuibles al cáncer<sup>6</sup>.

El registro de tumores en América Latina se inició el año 1950<sup>7</sup>, sin embargo, por falta de recursos financieros, de personal técnico especializado o de suficiente priorización sanitaria del cáncer estas iniciativas no se han mantenido en el tiempo. Aunque en América del Sur y el Caribe los registros con calidad suficiente para ser considerados en IARC representan apenas al 8% de la población<sup>8</sup>, la mayoría de los países de la región están trabajando para fortalecer sus registros. En Chile, las cifras que describen la situación epidemiológica del cáncer son obtenidas de centros centinelas en 7 de las 16 regiones administrativas del país, del programa de cáncer infantil y de algunos programas específicos, en tanto que la epidemiología del cáncer en instituciones de salud no estatales se desconoce en gran parte<sup>9</sup>. Por lo anterior las estimaciones de la incidencia del cáncer en Chile se basan en datos de solo 2,2% de la población<sup>10</sup>, incluyendo la proyección IARC-GLOBOCAN 2020<sup>11</sup>.

El Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez (FALP), siguiendo las directrices establecidas en el Plan Nacional de Cáncer y su respectivo plan de acción 2018-2028, crea en el año 2018 la Unidad de Registro Hospitalario de Tumores. Esta unidad desarrolla un proceso estandarizado de recolección de información a partir de diversas fuentes. El equipo de registro está compuesto por digitadores entrenados, los cuales codifican los casos en base a codificación internacional de enfermedades oncológicas (CIE-O).

Los mapas han sido empleados como herramienta gráfica que de manera simplificada otorgan una visión de conjunto de uno o varios eventos relacionados y han sido de gran utilidad en el

desarrollo de la epidemiología. Es así como la representación georeferenciada permite explorar la relación entre el lugar de ocurrencia de una enfermedad y sus posibles causas e identificar población de riesgo. Los mapas pueden entregar datos útiles para la comprensión de la patología oncológica a nivel mundial, regional y nacional.

El objetivo de este trabajo es describir la incidencia nacional y regional de aquellos cánceres con mayor importancia epidemiológica en la población de beneficiarios del convenio oncológico de FALP los años 2017-2018 y obtener una representación gráfica de la distribución geográfica de la tasa en mapas.

## Método

El presente es un estudio poblacional en que la población estudiada corresponde a todos los beneficiarios del convenio oncológico FALP vigentes al 31 de diciembre de los años 2017 y 2018. De este registro se obtuvieron variables como edad, sexo y comuna de residencia.

En el Registro de Tumores de FALP se identificaron todos los nuevos casos de cáncer atendidos durante los años 2017 y 2018, registrando el tipo de neoplasia maligna, edad, sexo y comuna de residencia. Se incluyeron en el análisis solo aquellos casos con convenio oncológico vigente.

En consideración a la ley N°20.584, los datos requeridos por los investigadores fueron aportados por la Unidad de *Data Science* e Informática Médica de FALP en forma anonimizada. El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico institucional.

Se calcularon las tasas de incidencia de diagnósticos de cáncer, usando como denominador el promedio de las poblaciones de beneficiarios del seguro de cáncer de la FALP de los años 2017 y 2018, para todos los cánceres seleccionados, excepto para el cáncer de mama y el cáncer de próstata, en que la población fue condicionada a mujeres y hombres, respectivamente. Los numeradores son las sumas de casos de los años analizados y las tasas de incidencia son expresadas por 100 mil habitantes.

Para describir la distribución geográfica de la incidencia de los diferentes tipos de cáncer y considerando que esta tasa pierde precisión en aquellas neoplasias malignas menos frecuentes y

en comunas con pocos beneficiarios del convenio oncológico, nos restringimos a aquellos tipos con mayor incidencia general y definimos como unidad de análisis geográfico las 16 regiones administrativas de Chile.

Para extrapolar nuestros resultados a la población chilena se ajustó la incidencia de cada tipo de cáncer por edad y sexo de acuerdo al censo 2017<sup>12</sup>. El sesgo de selección atribuible al convenio oncológico se minimiza por ser contratado por empresas en forma colectiva y considerando exclusión de enfermedades preexistentes.

Finalmente, quisimos evaluar la asociación entre la incidencia regional ajustada de los 6 tumores malignos con el índice de desarrollo humano (IDH) de cada una de estas unidades geográficas. IDH está compuesto por la esperanza de vida, la educación (tasa de alfabetización, tasa bruta de matriculación en diferentes niveles y asistencia neta) e indicadores de ingreso per cápita<sup>13</sup>.

El manejo de las bases de datos y la estandarización de las tasas se realizaron con el programa R versión 4.0.3. (R Core Team, 2020. Viena, Austria). La correlación entre la incidencia de cáncer con IDH se analizó mediante coeficiente de correlación de Pearson. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado como estadísticamente significativo. Los mapas fueron hechos mediante el complemento de Excel de referenciación geográfica y confección de mapas. Se utilizó como división política de Chile

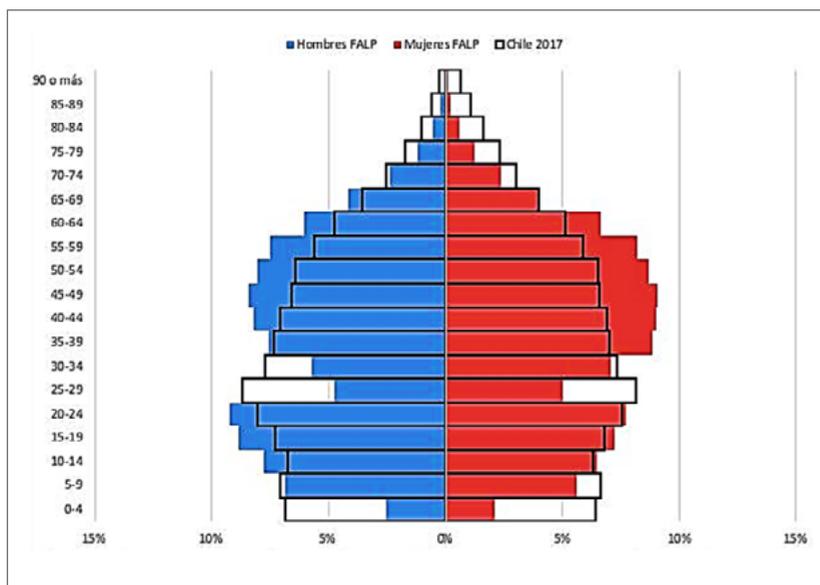
anterior a la creación de la Región de Ñuble, en consecuencia, la información de dicha región está contenida en la Región de Biobío.

## Resultados

En los años 2017 y 2018, el convenio oncológico FALP contó con 572.456 y 663.316 beneficiarios, respectivamente, de los cuales el 53,9% eran mujeres. En la Figura 1 se puede apreciar la distribución por estratos etarios de los beneficiarios del convenio oncológico en relación a la pirámide poblacional del censo 2017, destacando las diferencias en la importancia relativa de los estratos etarios menor de 5 años, mayor de 75 años y de 25 a 29 años. En cuanto a la distribución regional de la población en convenio FALP, en la Tabla 1 se compara esta con la distribución regional de la población chilena en el censo 2017, apreciándose también algunas diferencias.

En la Tabla 2 se muestra la población expuesta (total de beneficiarios FALP) por sexo, total y el número de diagnósticos por región de Chile, años 2017 y 2018 sumados

En la Tabla 3 se puede apreciar la tasa de incidencia anualizada en la población general FALP en el período 2017-2018 según tipo de cáncer y por región, destacando la mayor incidencia de cáncer de mama, próstata y de piel no melanoma



**Figura 1.** Pirámides poblacionales de beneficiarios del convenio oncológico FALP 2017 (en color) y de Chile en el censo 2017.

**Tabla 1. Distribución regional de la población en convenio FALP (2017) y población chilena (Censo 2017)**

Región	Población FALP	%	Población Censo	%
Arica/Parinacota	8.361	1,51	226.068	1,30
Tarapacá	13.390	2,34	330.558	1,88
Antofagasta	31.120	5,44	607.534	3,46
Atacama	12.625	2,22	286.168	1,63
Coquimbo	26.417	4,61	757.586	4,31
Valparaíso	47.987	8,38	1.815.902	10,33
Metropolitana	211.165	36,89	7.112.808	40,47
O'Higgins	27.266	4,77	914.555	5,20
Maule	41.614	7,27	1.044.950	5,94
Ñuble	17.886	3,13	480.609	2,73
Bío Bío	48.514	8,47	1.556.805	8,86
Araucanía	21.788	3,82	957.224	5,44
Los Ríos	9.258	1,62	384.837	2,19
Los Lagos	36.710	6,42	828.708	4,72
Aysén	6.344	1,10	103.158	0,59
Magallanes	12.011	2,10	166.533	0,95
<b>Total</b>	<b>572.456</b>	<b>100</b>	<b>17.574.003</b>	<b>100</b>

en la Región Metropolitana, cáncer de pulmón y colon en Los Ríos, cáncer de tiroides en Coquimbo y melanoma maligno en la Región de Arica y Parinacota. En los mapas de la Figura 2 se puede apreciar la distribución geográfica de la incidencia para cada tipo de tumor maligno.

Al evaluar la correlación entre la incidencia ajustada de los 6 tumores malignos con el IDH para cada región, esta no fue significativa.

## Discusión

GLOBOCAN estimó que en Chile el año 2020 la incidencia ajustada por edad y sexo fue 12 casos por 100.000 h para cáncer pulmón, 16,8 casos por 100.000 h para cáncer de colon y 8,5 casos por 100.000 h para cáncer de tiroides. La incidencia de cáncer de próstata ajustada por edad fue 59,1 casos por 100.000 h varones y la de cáncer de mama 51,4 casos por 100.000 h mujeres<sup>11</sup>. En nuestro país solo contamos con registros hospitalarios de cáncer que no permiten estimar incidencia, a menos que exista una población asignada. En los centros

centinelas se mantienen registros poblacionales de cáncer acotados geográficamente, a partir de los cuales GLOBOCAN realiza sus proyecciones para Chile.

En nuestro estudio, la incidencia de cáncer de pulmón fue 23,6 casos por 100.000 h y la de cáncer de colon 33,5 casos por 100.000 h. La incidencia de cáncer de tiroides en los beneficiarios fue 82,1 casos por 100.000 h, tasa notoriamente mayor que las estimación GLOBOCAN<sup>11</sup> y comunicada en un estudio previo de nuestro grupo<sup>14</sup>. La incidencia de cáncer de próstata en beneficiarios FALP fue 54,1 casos por 100.000 h varones, tasa similar a la que GLOBOCAN estimó para Chile, en cambio la incidencia de cáncer de mama fue 210 casos por 100.000 mujeres, notablemente mayor que la estimación para Chile a partir de los registros de centros centinelas<sup>11</sup>. La comparación entre nuestros resultados y las estimaciones GLOBOCAN debe considerar que corresponden a períodos de tiempo diferentes.

Las regiones de Chile difieren entre sí en geografía, clima, demografía y actividades económicas, aspectos que incluyen, a su vez, múltiples

Tabla 2. Población expuesta (total de beneficiarios FALP) por sexo, total y número de diagnósticos por Región de Chile, años 2017 y 2018 sumados

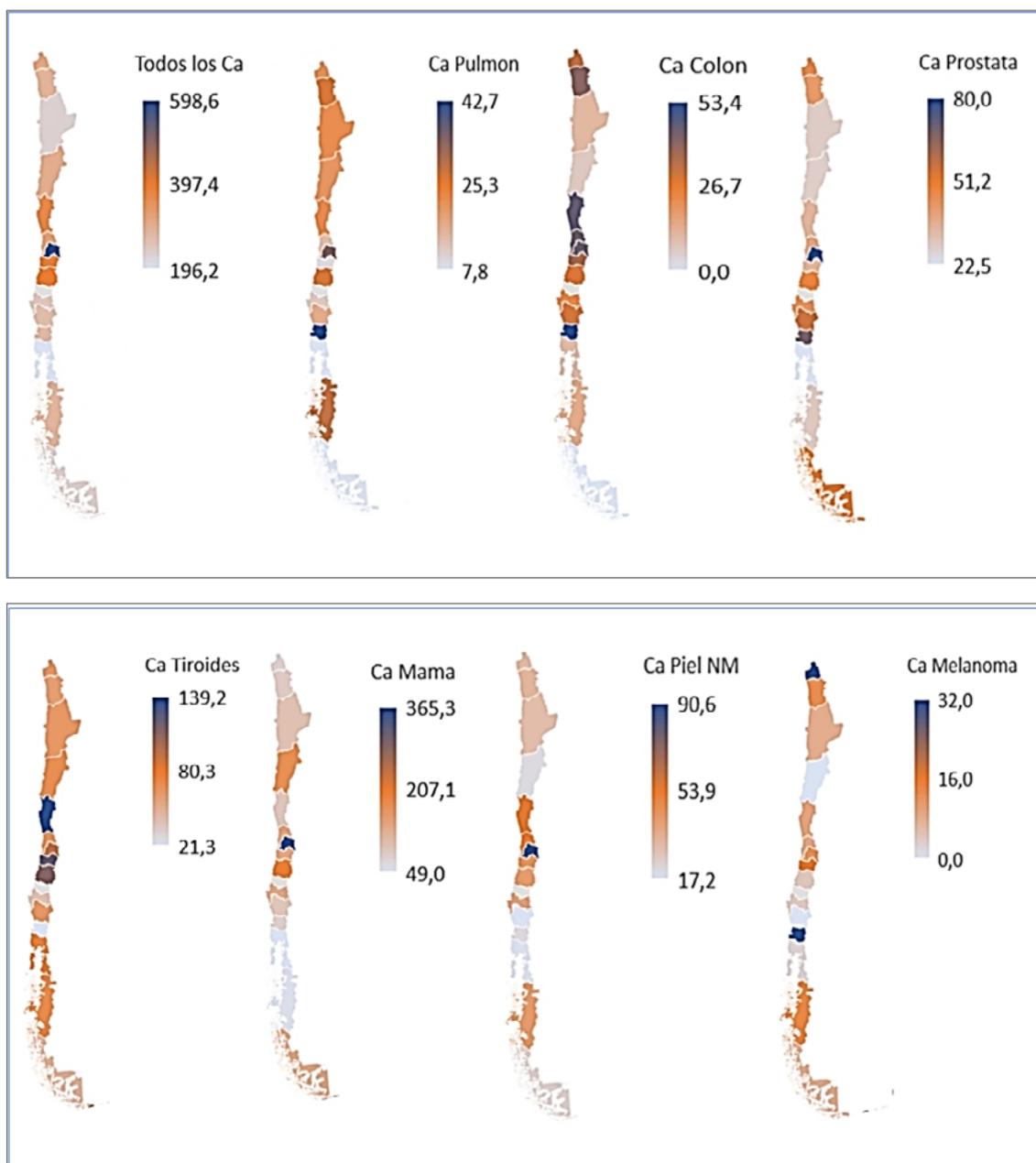
Región	Población expuesta		Número de casos									
	Fem	Masc	Total	Todos los Dg	Pulmón	Colon	Próstata	Tiroi-des	Mama	Piel (no me-lanoma)	Melano-ma	
Metropolitana	119.637	100.038	219.675	1.315	76	97	80	205	437	199	28	
Biobío	39.370	33.577	72.947	183	9	17	15	30	53	29	3	
Valparaíso	29.565	25.424	54.989	181	8	24	10	37	43	30	5	
Maule	24.238	20.396	44.634	178	12	13	10	50	49	19	2	
Los Lagos	20.414	17.809	38.223	75	3	4	4	29	10	7	1	
Antofagasta	18.462	17.074	35.535	82	8	4	5	23	19	11	3	
Libertador Gral. B. O'Higgins	16.710	13.899	30.609	119	3	11	5	37	24	14	5	
Coquimbo	16.736	14.155	30.891	114	7	14	5	43	16	17	3	
La Araucanía	12.503	10.706	23.209	63	4	7	6	15	12	4	0	
Tarapacá	7.879	6.976	14.854	43	4	6	3	9	7	5	2	
Atacama	7.326	6.965	14.291	43	3	1	2	10	13	3	0	
Magallanes y Antártica Chilena	6.568	5.757	12.324	29	1	0	3	6	9	3	1	
De Los Ríos	5.013	4.360	9.372	26	4	5	3	2	4	2	3	
Arica y Parinacota	5.076	4.287	9.362	29	2	3	2	6	4	3	3	
Aysén del Gral. Carlos Ibáñez del Campo	3.661	3.314	6.975	20	2	1	1	5	2	3	1	
Total	333.153	284.733	617.886	2.500	146	207	154	507	702	349	60	

\* La Región de Ñuble se incluyó en la Región del Bío-Bío.

**Tabla 3. Tasa de incidencia ajustada y combinada de los años 2017 y 2018 del diagnóstico general y por tipo de cáncer por 100 mil habitantes, según región de Chile**

Región	Todos los Dg	Pulmón	Colon	Próstata	Tiroides	Mama	Piel (no melanoma)	Melanoma	Mama	Piel (no melanoma)	Melanoma
Metropolitana	598,6	34,6	44,2	80,0	93,3	365,3	90,6	12,7	365,3	90,6	12,7
Biobío	250,9	12,3	23,3	44,7	41,1	134,6	39,8	4,1	134,6	39,8	4,1
Valparaíso	329,2	14,5	43,6	39,3	67,3	145,4	54,6	9,1	145,4	54,6	9,1
Maule	398,8	26,9	29,1	49,0	112,0	202,2	42,6	4,5	202,2	42,6	4,5
Los Lagos	196,2	7,8	10,5	22,5	75,9	49,0	18,3	2,6	49,0	18,3	2,6
Antofagasta	230,8	22,5	11,3	29,3	64,7	102,9	31,0	8,4	102,9	31,0	8,4
Libertador Gral. B. O'Higgins	388,8	9,8	35,9	36,0	120,9	143,6	45,7	16,3	143,6	45,7	16,3
Coquimbo	369,0	22,7	45,3	35,3	139,2	95,6	55,0	9,7	95,6	55,0	9,7
La Araucanía	271,5	17,2	30,2	56,0	64,6	96,0	17,2	0,0	96,0	17,2	0,0
Tarapacá	289,5	26,9	40,4	43,0	60,6	88,8	33,7	13,5	88,8	33,7	13,5
Atacama	300,9	21,0	7,0	28,7	70,0	177,5	21,0	0,0	177,5	21,0	0,0
Magallanes Y Antártica Chilena	235,3	8,1	0,0	52,1	48,7	137,0	24,3	8,1	137,0	24,3	8,1
De Los Ríos	277,4	42,7	53,4	68,8	21,3	79,8	21,3	32,0	79,8	21,3	32,0
Arica y Parinacota	309,8	21,4	32,0	46,7	64,1	78,8	32,0	32,0	78,8	32,0	32,0
Aysén del Gral. Carlos Ib+añez del Campo	286,7	28,7	14,3	30,2	71,7	54,6	43,0	14,3	54,6	43,0	14,3
<b>Total</b>	<b>404,6</b>	<b>23,6</b>	<b>33,5</b>	<b>54,1</b>	<b>82,1</b>	<b>210,7</b>	<b>56,5</b>	<b>9,7</b>	<b>210,7</b>	<b>56,5</b>	<b>9,7</b>
<b>Total</b>	<b>333,153</b>	<b>284,733</b>	<b>617,886</b>	<b>2,500</b>	<b>146</b>	<b>207</b>	<b>154</b>	<b>507</b>	<b>702</b>	<b>349</b>	<b>60</b>

\*La Región de Ñuble se incluyó en la Región del Bío-Bío.



**Figura 2.** Distribución geográfica de la incidencia total y de los 6 cánceres con mayor importancia epidemiológica en los beneficiarios de convenio oncológico FALP, período 2017- 2018.

factores que afectan el riesgo de cáncer. IDH es un parámetro utilizado en GLOBOCAN para clasificar los países del punto de vista socioeconómico y que ha demostrado influir en la incidencia y letalidad del cáncer<sup>11</sup>. En la Tabla 6 se puede apreciar el IDH de las diferentes regiones de Chile, donde

la Región Metropolitana que tiene el mayor IDH ostenta la mayor incidencia de cáncer de mama, asociación que previamente habíamos comunicado al correlacionar tasas comunales con el indicador<sup>15</sup>, sin embargo, al evaluar la asociación entre la incidencia regional de los 6 tumores eva-

**Tabla 4. Índice de Desarrollo Humano (IDH) por región de Chile. Año 2018**

Región	IDH
Metropolitana	0,864
Tarapaca y Arica/Parinacota *	0,862
Antofagasta	0,860
Valparaíso	0,848
Magallanes	0,845
Atacama	0,836
Coquimbo	0,811
Bío-Bío y Ñuble *	0,808
O´Higgins	0,802
Aysén	0,790
Los Lagos y Los Ríos *	0,778
Maule	0,774
Araucanía	0,770

\*Se incluyen datos de 2 regiones que antiguamente constituían 1.

luados con el IDH no encontramos correlación. Otro factor relacionado con riesgo aumentado de cáncer es la contaminación ambiental, como lo sugiere la mayor incidencia de cáncer de pulmón en varones de la Región de Antofagasta, donde se ha establecido asociación con la contaminación por arsénico<sup>16</sup>, sin embargo, falta por identificar los factores asociados a la mayor incidencia de este cáncer en la Región de Los Ríos. Es bien conocida la asociación entre exposición solar y cánceres de piel<sup>17</sup> y, a pesar de gran extensión de nuestro país, no se observa una asociación entre latitud e incidencia de estas neoplasias.

Aunque nuestro estudio es el primero en Chile en obtener directamente la incidencia de 6 tumores malignos de importancia epidemiológica, estas tasas no son extrapolables a la población chilena a pesar del ajuste por los datos del censo 2017. Tratándose de una población de beneficiarios de un convenio oncológico existe la posibilidad de sesgo de selección. El haber seleccionado como unidad geográfica de análisis las regiones de Chile permite obtener tasas de incidencia para poblaciones de mayor tamaño, sin embargo, algunas regiones incluyen comunas que por su tamaño o actividades económicas podrían tener un efecto predominante en la magnitud de la incidencia regional. Algunos factores que afectan la frecuencia del cáncer como el IDH han sido estimados para las regiones de Chile, sin embargo, no necesariamente describen a la población de beneficiarios FALP de la unidad

geográfica analizada.

En conclusión, y a pesar de las limitaciones de nuestro estudio, hemos aportado tasas de incidencia para 6 tumores malignos que difieren de las estimaciones GLOBOCAN<sup>11</sup>. El haber descrito la distribución regional de la incidencia permitirá dirigir la atención a aquellas regiones con las tasas más altas, identificando unidades geográficas más pequeñas, como comunas y también factores de exposición que expliquen el aumento del riesgo de cáncer.

## Referencias

1. Cancer Tomorrow, International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=1>
2. Jemal A, Torre L, Soerjomataram I, Bray F (Eds). *The Cancer Atlas*. Third Ed. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2019. Available at: [www.cancer.org/canceratlas](http://www.cancer.org/canceratlas).
3. Cancer Tomorrow, International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=0>
4. Cancer control, access and inequality in Latin America. A story of light and shadow. *The Economist*. Available at: <https://eiuperspectives.economist.com/LACCS>
5. Plan Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud, Chile. Available at: [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/01/2019.01.23\\_PLAN-NACIONAL-DE-CANCER\\_web.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/01/2019.01.23_PLAN-NACIONAL-DE-CANCER_web.pdf)
6. Cancer Tomorrow, International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018>
7. Piñeros M, Abriata MG, Mery L, Bray F Cancer registries in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2017; 41: e2
8. Barrios E, Garau M. Epidemiología del cáncer en Uruguay y el mundo. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)*. 2017; 4 : 9-46.
9. Roa I. La necesidad de crear registro de tumores. *Rev Chilena de Cirugía*. 2002; 54: 206-11.
10. Sierra MS, Soerjomataram I, Antoni S, Laversanne M, Piñeros M, de Vries E, Forman D. Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiol*, 2016. 44 Suppl 1: p. S23-s42.
11. Chile. Source: Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/152-chile-fact-sheets.pdf>
12. Resultados del censo 2017. Instituto Nacional de Estadísticas, Chile. Available at: <http://resultados.censo>

- 2017.cl/
13. Human Development Reports. UNDP. Available at: <https://hdr.undp.org/data-center/human-development-index#/indicies/HDI>
  14. Sapunar J, Ferrer P. Epidemiología del cáncer de tiroides en un instituto oncológico. Efecto de las nuevas recomendaciones clínicas. *Rev Med Chile* 2020; 148: 573-81.
  15. Sapunar J, Ferrer P, Chahuán B, Saffie I. Breast cancer incidence and the air pollution level in the communes of Chile: An ecological study. *ecancer* 2021, 15: 1191 <https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1191>
  16. Soza-Ried C, Bustamante E, Caglevic C, Rolfo C, Sirera R, Marsiglia H. Oncogenic role of arsenic exposure in lung cancer: A forgotten risk factor. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019; 139:128-133. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.01.012
  17. Van der Rhee H, Coebergh JW, de Vries E. Sunlight, vitamin D and the prevention of cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev.* 2009 Nov; 18(6): 458-75. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32832f9bb1

# Nuevas estrategias tecnológicas para la administración de fármacos en el tratamiento de patologías articulares

PEDRO TORRES BODEVIN<sup>1,a</sup>, CAROLINA GÓMEZ-GAETE<sup>1,a,b</sup>

## New technological strategies for drug administration in the treatment of joint pathologies

*Despite the availability of drugs and pharmaceutical forms for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis symptoms, their adverse effects and lack of response to therapy reinforces the need to search for new technological formulation strategies capable of delaying the progress of the disease, with better therapeutic results and prolonged control of arthropathy. The aim of this bibliographic review was to identify new reported therapeutic approaches for these diseases. The treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis is an unresolved challenge, due to the complexity of these diseases. Thus, the new therapies aim to suppress inflammatory mediators and to reduce the degradation of the extracellular matrix. In addition, the use of nano and microtechnology takes advantage of the properties of polymers, lipids, peptides, and nucleic acids to develop controlled drug release systems, aiming to obtain highly effective precision therapies, whose usefulness should be evaluated in future clinical trials.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 349-359)

**Key words:** Arthritis, Rheumatoid; Osteoarthritis; Joint Diseases; Nanotechnology; Therapeutics.

Incorporar un principio activo en una forma farmacéutica que posibilite la administración segura y garantice el efecto terapéutico, forma parte del desafío tecnológico de la industria farmacéutica y de los centros de investigación, ya que se espera mejorar la acción de los fármacos en el organismo, acelerar o prolongar su efecto, hacer más cómoda su administración, reducir efectos adversos o ampliar las vías de administración de acuerdo con las necesidades individuales de los pacientes<sup>1</sup>.

Existen muchos fármacos dirigidos al tratamiento de las enfermedades articulares, donde la tecnología farmacéutica juega un papel fundamental, puesto que el preparado debe estar concebido para la llegada eficaz del fármaco a

la articulación, mantenerse en esta y lograr así el control de la enfermedad. Los lineamientos actuales para el tratamiento de enfermedades articulares, principalmente artritis reumatoide (AR) y osteoartritis (OA), se basan en el uso de fármacos orientados tanto al tratamiento sintomático de la enfermedad, así como a detener su progreso.

Los grupos terapéuticos utilizados para el tratamiento de la AR incluyen fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales orales (FARME; p. ej., metotrexato), FARME biológicos inyectables y FARME sintéticos dirigidos (orales)<sup>2</sup>. La farmacoterapia para la OA se enfoca en el alivio del dolor y la inflamación utilizando como primera línea antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

<sup>1</sup>Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

<sup>a</sup>Químico Farmacéutico.

<sup>b</sup>PhD. en Farmacotecnia y Biofarmacia, Universidad Paris-Saclay, Francia.

Fuente de financiamiento: Proyecto VRID 219.074.063-INV, Universidad de Concepción.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido el 26 de agosto de 2022, aceptado el 13 de marzo de 2023.

Correspondencia a:

Dra. Carolina Gómez-Gaete, Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, cargomez@udec.cl

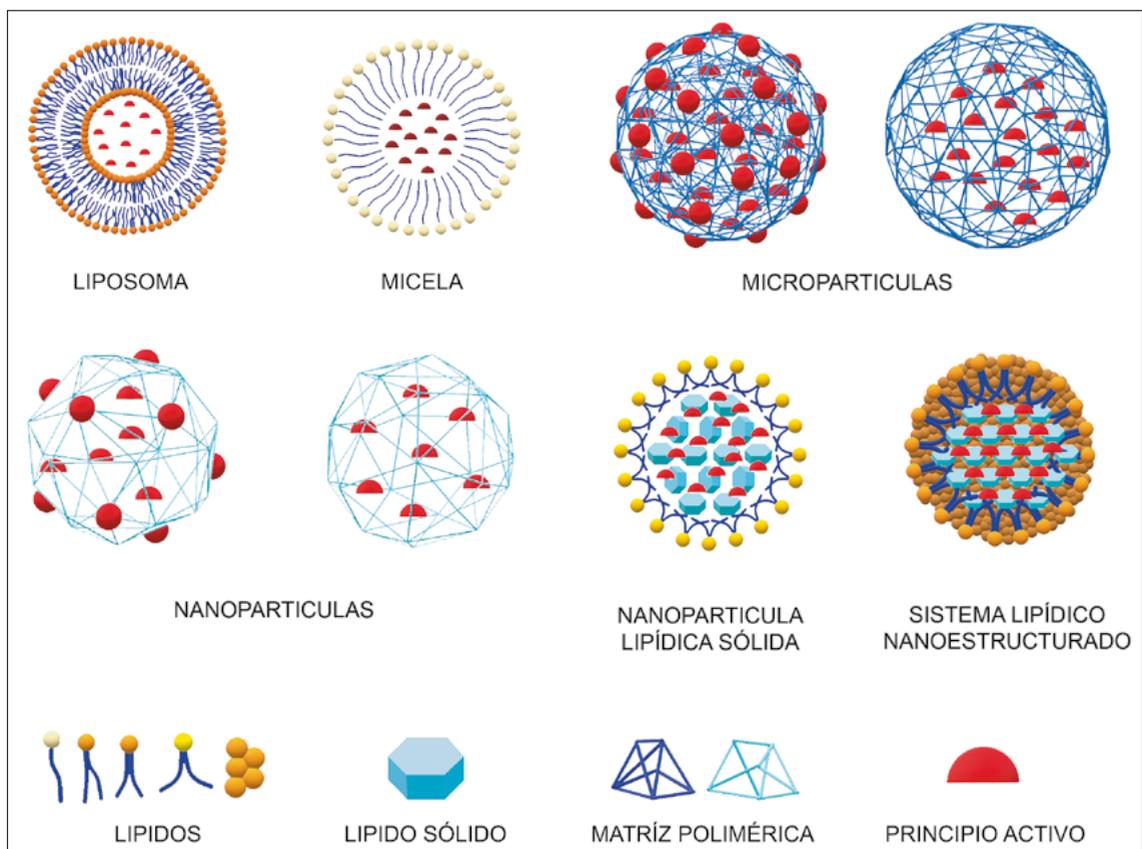
y acetaminofeno, seguido de la inyección intraarticular de corticosteroides<sup>3</sup>. Si bien muchos de los agentes terapéuticos mencionados poseen larga data de uso, es posible optimizar el tratamiento, ya sea cambiando las vías de administración, o bien, optimizando las formas farmacéuticas.

Es así como existen nuevas estrategias tecnológicas que se enfocan en optimizar la administración oral, parenteral, intraarticular o tópica de los distintos agentes terapéuticos que serán objeto de esta revisión bibliográfica. Dentro de estas se pueden encontrar los sistemas a base de micelas, liposomas, polímeros, péptidos, micro y nanopartículas (Figura 1), los cuales posibilitan la liberación controlada de fármacos, aumentan su estabilidad o facilitan el direccionamiento a blancos específicos asegurando una llegada eficaz del fármaco a su sitio de acción o evitando su rápido

aclaramiento al responder mejor a los cambios fisicoquímicos del medio<sup>4</sup>.

## Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica restringida al período entre los años 2015 y 2021, utilizando cuatro bases de datos: Clinical Key, PubMed, Science Direct y Web of Science. En ellas se ingresaron cuatro frases de búsqueda: “Drug delivery system for joint diseases”, “New routes of administration for joint diseases”, “Microparticles and nanoparticles for the treatment of joint diseases”, “Use of polymers for joint disease”. Se excluyeron artículos de opinión, reporte de casos y casos únicos; artículos con enfoque en cirugía, ortopedia y rehabilitación, y publicaciones de estrategias tec-



**Figura 1.** Nuevas estrategias tecnológicas para optimizar la administración de agentes terapéuticos para el tratamiento de patologías articulares.

nológicas de modelos computacionales o teóricos. Se encontraron un total de 224 publicaciones, las que luego mediante el uso de *software* gestor de referencias bibliográficas fueron organizadas para su posterior utilización, eliminando artículos duplicados, información redundante o descrita por más de un autor.

## Resultados y Discusión

### Estrategias a base de polímeros

Los biopolímeros comparten muchas semejanzas fisicoquímicas con la matriz extracelular (MEC), tanto en composición como en resistencia mecánica, lo que los hace atractivos para el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos<sup>5</sup>. Su estructura tipo red tridimensional reticulada permite incorporar agentes terapéuticos en su matriz. Los requisitos de un polímero para ser integrados en un sistema de administración de fármacos son la biocompatibilidad y biodegradabilidad, además, no deben ser inmunogénicos<sup>6</sup>. Pueden ser clasificados según su origen como naturales o sintéticos y por su composición como homopolímeros o copolímeros<sup>7</sup>.

Dentro de los polímeros de origen natural presentes en la articulación y que han sido evaluados como estrategias terapéuticas se encuentran el ácido hialurónico (AH), el condroitin sulfato (CS) y el colágeno, los que participan en la diferenciación celular de condrocitos<sup>7</sup>. El AH representa el hidrogel que forma parte de la MEC y se encuentra en altas concentraciones en el líquido sinovial<sup>8</sup>, es un vehículo ideal para transportar fármacos y para la elaboración de sistemas de liberación controlada. El AH, además, actúa como lubricante articular, disminuye mediadores de la inflamación y promueve la síntesis de AH endógeno. Su principal desventaja es el bajo tiempo de residencia en la articulación, por lo que se debe aplicar, vía intraarticular, repetidamente. Además, los estudios clínicos indican que factores como el peso molecular son indispensables para mejorar sus efectos<sup>6</sup>. El CS es utilizado tanto por vía oral e intraarticular como viscosuplemento, además, puede ser utilizado como vehículo para otros agentes terapéuticos. Ensayos clínicos han demostrado sus beneficios en reducción del dolor, mejora de la movilidad y disminución de la

pérdida de cartilago al ser administrado por vía intraarticular. Sin embargo, su inicio de acción es lento y requiere un uso a largo plazo para tener una mejoría significativa de los síntomas mencionados anteriormente<sup>6</sup>.

Adicional a estos polímeros naturales, también se han utilizado la glucosamina, goma xantán, quitosano y alginato<sup>6</sup> para la formación de vehículos de agentes terapéuticos o viscosuplemento en enfermedades articulares. El quitosano, por ejemplo, posee capacidad inductora de regeneración de condrocitos, producción de proteoglicanos y colágeno, esto le permite promover la reparación y protección del cartilago. Pese a esto, el tratamiento con quitosano es controvertido, pues la degradación del quitosano libera glucosamina, pudiendo ser esta la responsable de las propiedades atribuidas a su uso. Estudios clínicos han demostrado mayores beneficios con el tratamiento de glucosamina en comparación al quitosano, lo que no descarta su utilidad en formulaciones para la administración de fármacos<sup>6</sup>. Por su parte, el alginato induce la síntesis de colágeno, estimula el crecimiento celular y suprime la proliferación de fibroblastos<sup>7</sup>. Resultados preliminares lo sitúan como útil para el tratamiento de enfermedades relacionadas al tejido conectivo y similares. También es posible destacar su potencial para reducir el proceso de OA, pues es capaz de aumentar la cantidad de agregán y de reducir metaloproteinasas de matriz, permitiendo *in vivo* la regeneración del tejido cartilaginoso, siendo por sí mismo un agente terapéutico que podría ser utilizado en el tratamiento de OA<sup>9</sup>.

### Micropartículas terapéuticas

La microtecnología utiliza una dispersión de partículas con tamaños en el orden de los micrómetros, en donde el fármaco se encuentra disperso o encapsulado en una matriz biodegradable y biocompatible que gobierna su comportamiento *in vivo*. El uso de la microtecnología se basa en la búsqueda de perfiles de liberación controlada de fármacos, del cual derivan el resto de sus ventajas: menor toxicidad, mayor efecto terapéutico, menor efectos adversos y reducción de administraciones repetitivas<sup>10</sup>. El perfil de liberación de fármacos es el punto de vista más interesante desde la clínica, pues permite obtener mejores resultados en la terapéutica, sin embargo, es necesario considerar

características específicas para garantizar el éxito terapéutico, como son el tamaño, superficie, carga y eficiencia de encapsulación de las partículas.

La Tabla 1 resume algunas investigaciones realizadas *in vitro* y en modelos animales, en donde la estrategia fue la microencapsulación de fármacos, principalmente agentes antiinflamatorios para el tratamiento de la AR y OA.

En los trabajos expuestos existen distintos tamaños de partícula, pero la mayoría se encuen-

tra en el rango de 1 - 50  $\mu\text{m}$ , lo que hace posible su administración inyectable (excluyendo la vía endovenosa) al poseer un tamaño de partícula inferior a los 200  $\mu\text{m}$ <sup>11</sup>. A modo general, es posible destacar perfiles de liberación dependientes de la vía de administración y de la matriz polimérica empleada, así, aquellos elaborados con matriz hidrófila (condroitin sulfato, polivinilpirrolidona o derivados de celulosa), liberaron la molécula activa en pocas horas<sup>12,13</sup>, lo cual sólo es reco-

**Tabla 1. Investigaciones con microtecnología para patologías articulares**

Patología	Tecnología	Fármaco	Vía	Polímero	Modelo	Liberación	Tamaño ( $\mu\text{m}$ )	Autor, Año, Ref.
AR	Microesferas	Leflunomida	IA	PCL, PGLA	<i>In vitro</i> - <i>in vivo</i>	Hasta 30 días	44,07 - 85,92	El-Setouhy et al., 2015 <sup>11</sup>
	Microesferas	N/A	IA	Fibroína de seda	<i>In vitro</i> - <i>in vivo</i>	Mayor a 7 días	3,80 - 7,40	Mwangi et al., 2015 <sup>12</sup>
	Microesferas	Ácido acotónico	VO	Carbopol, HPMC	<i>In vitro</i> - <i>in vivo</i>	48 - 60 horas	7,71 - 89,58	Pinto de Oliveira et al., 2018 <sup>13</sup>
	Microagujas	Neurotoxina	TD	CS, PVP, CMC	<i>Ex vitro</i> - <i>in vitro</i> - <i>in vivo</i>	Hasta 4 horas	70,00	W. Yao et al., 2019 <sup>14</sup>
	Microesponjas	Lornoxicam	TD	Celulosa	<i>In vitro</i> - <i>in vivo</i>	Hasta 12 horas	200,00 - 300,00	Y. He et al., 2020 <sup>15</sup>
OA	Microesferas	Celecoxib	IA	PEA	<i>In vitro</i> - <i>in vivo</i>	Hasta 12 semanas	10,00 - 100,00	Janssen et al., 2016 <sup>16</sup>
	Microesferas	Diacerina (rhein)	IA	PGLA	<i>In vitro</i>	Hasta 30 días	4,23	Gómez-Gaete et al., 2017 <sup>17</sup>
	Microesferas	Triamcinolona acetónico	IA	PEA	<i>In vitro</i> - <i>in vivo</i>	Mayor a 60 días	22,40	Rudnik-Jansen et al., 2017 <sup>18</sup>
	Microesferas	Triamcinolona acetónico	IA	FX006	Paciente OA	Mayor a 12 semanas	N/D	Conaghan et al., 2018 <sup>19</sup>
	Microesferas	Metilprednisolona	IA	PGLA	<i>In vitro</i>	Mayor a 30 días	9,60 - 42,50	Magri et al., 2019 <sup>20</sup>
	Microesferas	Diclofenaco	IA	PHBCL	<i>In vitro</i>	Hasta 72 horas	0,50 - 4,50	Musumeci et al., 2020 <sup>21</sup>
	Microesferas	Celecoxib	IA	PDLLA	<i>In vitro</i>	Mayor a 90 días	31,30 - 38,30	Salgado et al., 2020 <sup>22</sup>
Ambas	Microcápsulas	Resveratrol	IA	PCL	<i>In vitro</i>	Hasta 20 días	1,96 - 29,76	Luzardo-Álvarez et al., 2019 <sup>23</sup>

Nota: AR: Artritis reumatoide; OA: Osteoartritis; IA: Intraarticular; TD: Transdérmico; VO: Vía oral; PCL: Policaprolactona; PGLA: Ácido poli láctico-glicólico; HPMC: Hidroxipropil metil celulosa; CS: Condroitin sulfato; PVP: Polivinil pirrolidona, CMC: Carboximetil celulosa; FX006: Polímero basado en microesferas de PLGA y triamcinolona acetónico; PHBCL: Polihidroxibutirato co-caprolactona; PEA: Poliéster amida; PDLLA: Ácido poli D,L-láctico; N/A: No aplica; N/D: No disponible.

mendable para cuadros agudos, pero no para tratamientos crónicos. En cambio, cuando se emplearon polímeros esterificados, la liberación varió de 30 a 90 días<sup>11,17,22</sup>. En los estudios *in vivo*, el comportamiento en la liberación del fármaco a partir de los sistemas microparticulados fue dependiente del proceso inflamatorio presente. Así, por ejemplo, el estudio de Magri y col., el año 2019, evidenció que la presencia de proteínas en el líquido sinovial (con OA) produce una liberación inicial de fármaco significativamente menor (6% en las primeras 48 horas) y una liberación prolongada de hasta 30 días, lo que se traduce en una liberación más controlada. En cambio, en una articulación sana, la liberación explosiva inicial alcanza alrededor de 30% de fármaco en tan solo 24 horas<sup>20</sup>.

### Nanopartículas poliméricas

Dentro de las ventajas del uso de la nanotecnología en formulaciones se encuentra el aumento de la estabilidad fisicoquímica de fármacos, el aumento de la biodisponibilidad para formas orales y su función como transportadores de fármacos hidrófobos o hidrófilos<sup>10</sup>. Además, permiten reducir concentraciones plasmáticas de moléculas activas cargadas en nanopartículas versus el fármaco libre a igual concentración administrada<sup>24</sup>.

En enfermedades reumáticas, las nanopartículas son retenidas en la articulación e incluso penetran en lo profundo del cartílago, no obstante, la eliminación de nanopartículas por la microvasculatura no puede ser evitada del todo, y en este aspecto, las micropartículas, debido a su mayor tamaño, pueden permanecer más tiempo en la articulación<sup>10</sup>. Pese a esto, la nanomedicina es una estrategia tecnológica útil para administrar fármacos y ajustando las características de estos, se puede obtener buenos resultados terapéuticos. Por ejemplo, la incorporación de ligandos a la superficie de las nanopartículas permite dirigir la terapia a blancos moleculares específicos de las patologías articulares. No obstante, el uso de nano y microtecnología tiene intrínsecamente la capacidad de direccionar pasivamente las terapias a tejidos lesionados, por medio del denominado efecto de permeabilidad aumentada (EPR) y efecto de extravasación a través de la vasculatura dañada y el subsecuente secuestro mediado por células inflamatorias (ELVIS). Estos fenómenos

permiten que la administración de fármacos se concentre en tejidos inflamados, disminuyendo la toxicidad de la exposición sistémica de los agentes terapéuticos al confinarlos a los tejidos afectados y células inflamatorias<sup>25-28</sup>, siendo demostrado que este efecto mejora la terapia y el perfil de liberación en AR<sup>29</sup>.

En la Tabla 2 se presentan trabajos de distintos autores en el campo de la nanotecnología con estrategias para la administración de fármacos por vía enteral, parenteral o tópica, satisfaciendo las distintas necesidades que la terapia de artropatías requiere.

Al igual que en la microencapsulación, la vía intraarticular sigue siendo la vía de administración de elección, logrando perfiles de liberación de horas, días e incluso semanas. La estrategia intraarticular más prometedora fue la presentada por Fan y col., el año 2018, pues se logra, tras una única inyección de kartogenina en un sistema basado en poliuretano, una liberación del principio activo de hasta 30 días, con una respuesta terapéutica favorable de entre 6 hasta 12 semanas<sup>36</sup>. Además, la forma esférica y el tamaño de partícula de 25 nm hizo posible la penetración de las partículas a la matriz del cartílago ofreciendo una liberación intratisular del principio activo. El sistema presentado respalda la potencialidad del uso de este polímero anfifílico en la elaboración de nanopartículas de liberación controlada para uso en medicina<sup>38</sup>.

### Estrategias a base de lípidos

Las matrices lipídicas pueden conformar distintas estructuras como liposomas, micelas, nanopartículas lipídicas sólidas (NLP) o sistemas lipídicos nanoestructurados<sup>39</sup>. Si bien difieren entre sí en cuanto a composición y estructura (monocapas o bicapas lipídicas, o bien, partículas sólidas), es posible incorporar fármacos hidrófilos y lipófilos y aumentar la vida media intraarticular de estos en comparación con el fármaco libre<sup>40</sup>. Las ventajas destacadas de las NLP son alta estabilidad física y biocompatibilidad, sin embargo, cristales sólidos de lípidos limitan la solubilidad de los activos encapsulados. A partir de esta limitante es que surgen los sistemas lipídicos nanoestructurados que utilizan moléculas lipídicas en estado líquido o sólido, mejorando la carga del fármaco y manteniendo las ventajas exhibidas por

**Tabla 2. Investigaciones de activos encapsulados por medio de nanotecnología**

Patología	Fármaco	Vía	Material	Potencial Zeta (mV)	Tamaño (nm)	Libera-ción	Resultado	Autor, Año, Ref.
AR	Indometacina	TD	H P β C D , MC, Carbopol	N/D	173,00	N/E	Mayor reducción de edema con menores peak plasmáticos	Nagai, Yoshioka, et al., 2015 <sup>30</sup>
AR	Ketoprofeno	TD	MC, Carbopol	N/D	83,00	N/E	Menores niveles plasmáticos muestran una mejor respuesta terapéutica	Nagai, Iwamae, et al., 2015 <sup>31</sup>
AR	Curcumina	VO	Solutol H 15	N/D	150,00	Hasta 24 horas	Mejor biodisponibilidad, estabilidad y efecto terapéutico	Zheng et al., 2015 <sup>32</sup>
AR	Metil-prednisolona	IP	Hidroxiapatita	-5,20	70,45	Mayor a 8 horas	Menor toxicidad del sistema de nanopartículas vs fármaco libre	Jafari et al., 2016 <sup>33</sup>
AR	Curcumina	VO	CMCAB	-44,5	165,50	Hasta 5 horas	Mayor absorción GI a través de las nanopartículas con respecto a la droga pura	Dewan et al., 2017 <sup>34</sup>
OA	Indometacina	IA	PLGA, GA	-9,36 A -5,81	37,18 - 255,65	Mayor a 24 horas	Optimización del sistema mediante la adición de proteoglicanos	Kamel et al., 2016 <sup>35</sup>
OA	Kartogenina	IA	PU	N/D	25,00	Mayor a 30 días	Previene el desarrollo de OA hasta por 12 semanas	Fan et al., 2018 <sup>36</sup>
OA	Celecoxib	IA	HA	-50,4 A -36,6	254,90 - 449,60	Hasta 7 días	Potencia eficacia de celecoxib en comparación con fármaco libre	El-Gohary et al., 2020 <sup>37</sup>

Nota: VO: Vía Oral; IP: Intraperitoneal; TD: Transdérmico; IA: Intraarticular; CMCAB: Acetato butirato carboximetil celulosa; MC: Metilcelulosa poco sustituida; Carbopol: Polímero de ácido acrílico; Solutol H 15: Poli(2-hidroxietil 12-hidroxioctadecanoato); HA: Ácido hialurónico; PU: Poliuretano; PLGA: Ácido poli láctico co-glicólico; GA: Glucosamina; N/D: No disponible; N/E: No especificado por los autores; GI: Gastro intestinal; OA: Osteoartritis.

las nanopartículas lipídicas sólidas<sup>41</sup>.

En la Tabla 3 se resumen estudios de algunos autores con respecto al uso de sistemas de partículas lipídicas. Como se puede observar, estos sistemas en base a lípidos se han desarrollado mucho menos que los sistemas a base de polímeros y principalmente para su administración por vía parenteral endovenosa, enfocada en AR.

### Plataformas basadas en ácidos nucleicos

El uso de la terapia génica consiste en suministrar material genético a un tejido o blanco específico, mediante estrategias tecnológicas como las tratadas en los puntos anteriores. El uso

de ácidos nucleicos no busca reparar secuencias genéticas alteradas en relación a la enfermedad articular, más bien es una estrategia destinada a la supresión de la expresión genética de elementos proteicos que se encuentran sobre expresados o promueven el desarrollo de la artropatía<sup>10</sup>.

Los ARN de interferencia (ARNi) controlan la actividad postranscripcional de la expresión de proteínas, interfiriendo con la información codificada en el ARN mensajero (ARNm) a través de la formación del complejo de silenciamiento inducido por ARN (CSIA), esto provoca una degradación selectiva de ARNm que lleva a la disminución de la expresión de proteínas. Así, el diseño de microARN o pequeños ARN de interferencia

**Tabla 3. Sistemas lipídicos de administración de fármacos en artritis**

Tipo partícula	Composición	Principio activo	Vía	Tamaño (nm)	Potencial Zeta (mV)	Estabilidad	Retención	Autor, Año, Ref.
Liposoma	Diestearyl fosfatidilcolina, colesterol, manosa	Ácido p-cu-márico	EV	119,3	-55,8	30 días	Presencia en articulaciones hasta 48 horas	Neog & Rasool, 2018 <sup>42</sup>
Partícula lipídica sólida	Colesterol, Fosfatidilcolina de soja, gliceril monoestearato, ácido hialurónico	Prednisona	EV	147,8	+26,4	Mayor a 6 días a 37°C	Eficiencia de retención relativa en articulación de 2,62	Zhou et al., 2018 <sup>43</sup>
Liposoma	Fosfolípido de soja, colesterol	Teriflunomida	EV	128,9	+12,6	1 mes a 25°C, 6 meses a 4°C	Tiempo de residencia medio en la articulación 7,23 horas	Mahtab et al., 2019 <sup>44</sup>
Nanoestructura lipídica	Gliceril behenato, octanoato de propilenglicol	Triptolide	TD	179,0	-36,0	14 días	Tiempo de residencia medio en la piel de 8,01 horas	Gu et al., 2019 <sup>41</sup>

Nota: EV: Endovenoso; TD: Transdérmico.

**Tabla 4. Estrategias tecnológicas de direccionamiento a blancos específicos y sensibles al medio**

Estrategia	Vía	Principio activo	Ligando de superficie	Blanco	Sensible	Autor, Año, Ref.
Liposoma	Endovenosa	Metotrexato	Folato	Macrófagos	EROs	Chen et al., 2019 <sup>54</sup>
Nanopartículas Lipídicas sólidas	Endovenosa	Metotrexato	Anticuerpo Anti-CD64	Macrófagos	No aplica	Albuquerque et al., 2015 <sup>55</sup>
Micelas poliméricas	Endovenosa	Prednisolona	No aplica	No aplica	pH ácido	Li et al., 2017 <sup>57</sup>
Nanopartículas	Endovenosa	Metotrexato	Folato	Macrófagos	pH ácido	Zhao et al., 2017 <sup>53</sup>
Nanopartículas	Endovenosa	Tacrolimus	Albumina	Tejido AR	No aplica	Thao et al., 2016 <sup>56</sup>
Nanopartículas	Intraperitoneal	Metotrexato	Ácido hialurónico	Macrófagos	pH ácido	Alam et al., 2017 <sup>58</sup>
Nanopartículas	Intraarticular	Dexametasona	GE11	Sinoviocitos/EGFR	No aplica	Chiesa et al., 2018 <sup>59</sup>
Nanopartículas	Intraarticular	Metotrexato	Péptido Sinovial autodirigido	Células endoteliales progenitoras CD34+	No aplica	Colombo et al., 2019 <sup>60</sup>

Nota: CD64: Cumulo de diferenciación 64; AR: Artritis reumatoide; GE11: Ligando alostérico de EGFR; EGFR: Receptor del factor epidermal de crecimiento; CD34+: Cumulo de diferenciación CD34; EROs: especies reactivas del oxígeno.

(*RNA small interference*, ARNsi) están dirigidos a regiones del ARNm encargadas de la producción de mediadores de la inflamación involucrados en la patogénesis de AR u OA. Esta innovadora estrategia, pese a haber sido investigada desde hace ya dos décadas, actualmente solo cuenta con un producto aprobado por la FDA, debido a problemas presentados por estas moléculas cuando los efectos se producen fuera del blanco objetivo, dada la carga negativa de los ARNsi y microARN, lo que impide que atraviesen con facilidad membranas biológicas y que sean dirigidas a un tejido específico. Así, los problemas presentados por los ARN pueden ser solucionados a través de estrategias tecnológicas como las mencionadas previamente<sup>45</sup>. Las principales moléculas que son blancos para la terapia con ARNsi son TNF  $\alpha$  y factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) para AR<sup>46-50</sup>, siendo ambas moléculas claves en la liberación de otras citoquinas e inducción de inflamación crónica. En el caso de la OA, los blancos terapéuticos estudiados han sido el factor 2  $\alpha$  inducible por hipoxia (Hif-2  $\alpha$ ), proteína es capaz de inducir, en condrocitos, la expresión de metaloproteinasas y otros catabolizadores responsables de la degradación de la matriz del cartílago, y NF- $\kappa$ B<sup>51,52</sup>.

### Sistemas de liberación de fármacos dirigidos a blancos específicos y sensibles al medio

Una estrategia que permite un direccionamiento selectivo sobre el blanco objetivo es el denominado *targeting* o direccionamiento activo de blancos moleculares<sup>27</sup>. La diversidad de células inflamatorias presentes en enfermedades como AR y OA, tienen la capacidad de sobreexpresar receptores en la superficie de sus membranas celulares, con la finalidad de regular y contribuir a la identificación de señales celulares, o responder a estímulos del medio para cumplir con los requerimientos propios de la respuesta inflamatoria y reclutamiento de otras poblaciones celulares. De este modo, es posible aprovechar la sobreexpresión de receptores en células inflamatorias, añadiendo sus respectivos ligandos a las estrategias tecnológicas de formulación, así es posible obtener una partícula-ligando que se unirá a un receptor-célula específica logrando dirigir de manera controlada las formulaciones a las células y tejidos afectados por la enfermedad, ofreciendo ventajas mayores que el uso de sistemas de partí-

culas de manera aislada<sup>26</sup>. De igual modo es posible desarrollar sistemas sensibles a cambios de pH que se producen en las articulaciones inflamadas o bien, sensibles a la gran cantidad de especies reactivas del oxígeno presente en macrófagos activados<sup>53,54</sup>.

En la Tabla 4 se presentan estrategias tecnológicas de direccionamiento de partículas.

A modo de ejemplo, la funcionalización de partículas mediante un anticuerpo anti-CD64 presentado por Albuquerque y col. en 2015, permite que nanopartículas lipídicas sólidas sean reconocidas por el receptor CD64 que se encuentra sobreexpresado en la membrana celular de los macrófagos en AR, convirtiéndolo en un blanco ideal para la entrega de metotrexato<sup>55</sup>. Por su parte, el trabajo de Thao y col., en 2016, utiliza albúmina humana sérica como ligando de superficie en nanopartículas cargadas con tacrolimus, pues existe un requerimiento aumentado de albúmina como fuente energética en los tejidos inflamados en comparación con el tejido sano<sup>56</sup>. Así, las células sinoviales en AR u OA están adaptadas a captar albúmina, sumado al efecto EPR y ELVIS, las partículas pueden atravesar de manera facilitada a la articulación. Si bien tacrolimus no es un fármaco que se utilice habitualmente en AR u OA, puede ser empleado en otras patologías autoinmunes que cursan con artritis como lupus, dermatomiositis o polimiositis. El estudio arrojó que la formulación presentó una acumulación articular y actividad antiartrítica estadísticamente superior en comparación a la administración de una suspensión oral o solución intravenosa de tacrolimus como fármaco libre.

### Conclusión

Si bien el uso de estrategias tecnológicas ha sido ampliamente aplicado a modelos *in vitro* e *in vivo* (modelo animal), se debe tener precaución al extrapolar los resultados a la clínica, pues existe una variabilidad de aspectos biológicos, funcionales y hábitos de estilo de vida, que influyen en cómo se presentan las enfermedades articulares<sup>61</sup>. Con respecto a los nuevos tratamientos que se investigan en el campo de la OA y AR, estos resultan prometedores, pues actúan en distintas vías de señalización celular responsables de la enfermedad, ofreciendo nuevos mecanismos de

acción o nuevas alternativas de tratamiento para mecanismos de acción conocidos.

Un aspecto crítico en el diseño y formulación de estrategias tecnológicas está dado por las propiedades fisicoquímicas del sistema, puesto que esto se relacionaría directamente con la vía de administración y el efecto terapéutico<sup>11,62</sup>. Por otro lado, es importante considerar el agente terapéutico a incorporar, así como los polímeros y otras sustancias químicas necesarias para la síntesis de un sistema perteneciente a una determinada tecnología u otra<sup>63</sup>.

**Agradecimientos:** Los autores desean agradecer al proyecto VRID 219.074.063-INV, de la Universidad de Concepción.

## Referencias

- Cun D, Zhang C, Bera H, Yang M. Particle engineering principles and technologies for pharmaceutical biologics. *Advanced Drug Delivery Reviews*. BioMed Central Ltd: 2021; (Vol. 174). p. 67-140.
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*: 2021; (Vol. 73). p. 924-39.
- Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med Clin North Am*: 2020; (Vol. 104). p. 293-311.
- Brown S, Kumar S, Sharma B. Intra-articular targeting of nanomaterials for the treatment of osteoarthritis. *Acta Biomaterialia*. Acta Materialia Inc: 2019; (Vol. 93). p. 57-239.
- Oliveira IM, Gonçalves C, Shin ME, Lee S, Reis RL, Khang G, et al. Enzymatically crosslinked tyramine-gellan gum hydrogels as drug delivery system for rheumatoid arthritis treatment. *Drug Deliv Transl Res*: 2021; (Vol.11). p. 1288-300.
- Chen Q, Shao X, Ling P, Liu F, Han G, Wang F. Recent advances in polysaccharides for osteoarthritis therapy. *Eur J Med Chem*: 2017; (Vol. 139). p. 926-935.
- Royo L. Combination of polymeric supports and drug delivery systems for osteochondral regeneration. *Adv Exp Med Biol*: 2018; (Vol. 1059). p. 301-13.
- He Z, Wang B, Hu C, Zhao J. An overview of hydrogel-based intra-articular drug delivery for the treatment of osteoarthritis. *Colloids Surf B Biointerfaces*: 2017; (Vol. 154). p. 33-9.
- Lu HT, Hsieh MS, Cheng CW, Yao LF, Hsu TY, Lan J, et al. Alterative effects of an oral alginate extract on experimental rabbit osteoarthritis. *J Biomed Sci*: 2015; (Vol. 22). p. 64.
- Kou L, Xiao S, Sun R, Bao S, Yao Q, Chen R. Biomaterial-engineered intra-articular drug delivery systems for osteoarthritis therapy. *Drug Delivery*: 2019; (Vol. 26). p. 870-85.
- El-Setouhy DA, Abdelmalak NS, Anis SE, Louis D. Leflunomide biodegradable microspheres intended for intra-articular administration: Development, anti-inflammatory activity and histopathological studies. *Int J Pharm*: 2015; (Vol. 495). p. 664-70.
- Mwangi TK, Bowles RD, Tainter DM, Bell RD, Kaplan DL, Setton LA. Synthesis and characterization of silk fibroin microparticles for intra-articular drug delivery. *Int J Pharm*: 2015; (Vol. 485). p. 7-14.
- Pinto de Oliveira D, Guimarães Augusto G, Vieira Batista N, de Oliveira VLS, Santos Ferreira D, Castro e Souza MA, et al. Encapsulation of trans -aconitic acid in mucoadhesive microspheres prolongs the anti-inflammatory effect in LPS-induced acute arthritis. *Eur J Pharm Sci*: 2018; (Vol. 119). p. 112-20.
- Yao W, Tao C, Zou J, Zheng H, Zhu J, Zhu Z, et al. Flexible two-layer dissolving and safing microneedle transdermal of neurotoxin: A biocomfortable attempt to treat Rheumatoid Arthritis. *Int J Pharm*: 2019; (Vol.) 563. p. 91-100.
- He Y, Majid K, Maqbool M, Hussain T, Yousaf AM, Khan IU, et al. Formulation and characterization of lornoxicam-loaded cellulosic-microsponge gel for possible applications in arthritis. *Saudi Pharm J*: 2020; (Vol.28). p. 994-1003.
- Janssen M, Timur UT, Woike N, Welting TJM, Draaisma G, Gijbels M, et al. Celecoxib-loaded PEA microspheres as an auto regulatory drug-delivery system after intra-articular injection. *J Control Release*: 2016; (Vol. 244). p. 30-40.
- Gómez-Gaete C, Retamal M, Chávez C, Bustos P, Godoy R, Torres-Vergara P. Development, characterization and in vitro evaluation of biodegradable rhein-loaded microparticles for treatment of osteoarthritis. *Eur J Pharm Sci*: 2017; (vol. 96). p. 390-7.
- Rudnik-Jansen I, Colen S, Berard J, Plomp S, Que I, van Rijen M, et al. Prolonged inhibition of inflammation in osteoarthritis by triamcinolone acetone released from a polyester amide microsphere platform. *J Control Release*: 2017; (Vol. 253). p. 64-72.
- Conaghan PG, Hunter DJ, Cohen SB, Kraus VB, Berenbaum F, Lieberman JR, et al. Effects of a Single Intra-Articular Injection of a Microsphere Formulation of

- Triamcinolone Acetonide on Knee Osteoarthritis Pain. *J Bone Jt Surg*: 2018; (Vol. 100). p. 666-77.
20. Magri G, Selmin F, Cilirzo F, Fotaki N. Biorelevant release testing of biodegradable microspheres intended for intra-articular administration. *Eur J Pharm Biopharm*: 2019; (Vol. 139). p. 115-22.
  21. Musumeci T, Bonaccorso A, Carbone C, Impallomeni G, Ballistreri A, Duskey JT, et al. Development and biocompatibility assessments of poly(3-hydroxybutyrate-co-ε-caprolactone) microparticles for diclofenac sodium delivery. *J Drug Deliv Sci Technol*: 2020; (Vol. 60). p. 102081.
  22. Salgado C, Guénee L, Černý R, Allémann E, Jordan O. Nano wet milled celecoxib extended release microparticles for local management of chronic inflammation. *Int J Pharm*: 2020; (Vol. 589). p. 119783.
  23. Luzardo-Álvarez A, Lamela-Gómez I, Otero-Espinar F, Blanco-Méndez J. Development, Characterization, and In Vitro Evaluation of Resveratrol-Loaded Poly-(ε-caprolactone) Microcapsules Prepared by Ultrasonic Atomization for Intra-Articular Administration. *Pharmaceutics*: 2019; (Vol. 11). p. 249.
  24. Jain A, Mishra SK, Vuddanda PR, Singh SK, Singh R, Singh S. Targeting of diacerein loaded lipid nanoparticles to intra-articular cartilage using chondroitin sulfate as homing carrier for treatment of osteoarthritis in rats. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*: 2014; (Vol. 10). p. 1031-40.
  25. Jia Z, Zhao G, Wei X, Kong D, Sun Y, Zhou Y, et al. Structural optimization of HPMA copolymer-based dexamethasone prodrug for improved treatment of inflammatory arthritis. *J Control Release*: 2020; (Vol. 324). p. 560-73.
  26. Feng X, Chen Y. Drug delivery targets and systems for targeted treatment of rheumatoid arthritis. *J Drug Target*: (Vol. 26). p. 845-57.
  27. Emami J, Ansarypour Z. Receptor targeting drug delivery strategies and prospects in the treatment of rheumatoid arthritis. *Res Pharm Sci*: 2019; (Vol. 14). p. 471.
  28. Prasad LK, O'Mary H, Cui Z. Nanomedicine delivers promising treatments for rheumatoid arthritis. *Nanomedicine. (Lond)*: 2015; (Vol. 10). p. 2063-74.
  29. Wang Q, Jiang J, Chen W, Jiang H, Zhang Z, Sun X. Targeted delivery of low-dose dexamethasone using PCL-PEG micelles for effective treatment of rheumatoid arthritis. *J Control Release*: 2016; (Vol. 230). p. 64-72.
  30. Nagai N, Yoshioka C, Ito Y. Topical therapies for rheumatoid arthritis by gel ointments containing indomethacin nanoparticles in adjuvant-induced arthritis rat. *J Oleo Sci*: 2015; (Vol. 64). p. 337-46.
  31. Nagai N, Iwamae A, Tanimoto S, Yoshioka C, Ito Y. Pharmacokinetics and antiinflammatory effect of a novel gel system containing ketoprofen solid nanoparticles. *Biol Pharm Bull*: 2015; (Vol. 38). p. 1918-24.
  32. Zheng Z, Sun Y, Liu Z, Zhang M, Li C, Cai H. The effect of curcumin and its nanoformulation on adjuvant-induced arthritis in rats. *Drug Des Devel Ther*: 2015; (Vol. 9). p. 4931-42.
  33. Jafari S, Maleki-Dizaji N, Barar J, Barzegar-Jalali M, Rameshrad M, Adibkia K. Methylprednisolone acetate-loaded hydroxyapatite nanoparticles as a potential drug delivery system for treatment of rheumatoid arthritis: In vitro and in vivo evaluations. *Eur J Pharm Sci*: 2016; (Vol. 91). p. 225-35.
  34. Dewangan AK, Perumal Y, Pavurala N, Chopra K, Mazumder S. Preparation, characterization and anti-inflammatory effects of curcumin loaded carboxymethyl cellulose acetate butyrate nanoparticles on adjuvant induced arthritis in rats. *J Drug Deliv Sci Technol*: 2017; (Vol. 41). p. 269-79.
  35. Kamel R, Salama AH, Mahmoud AA. Development and optimization of self-assembling nanosystem for intra-articular delivery of indomethacin. *Int J Pharm*: 2016; (Vol. 515). p. 657-68.
  36. Fan W, Li J, Yuan L, Chen J, Wang Z, Wang Y, et al. Intra-articular injection of kartogenin-conjugated polyurethane nanoparticles attenuates the progression of osteoarthritis. *Drug Deliv*: 2018; (Vol. 25). p. 1004-1012.
  37. El-Gogary RI, Khattab MA, Abd-Allah H. Intra-articular multifunctional celecoxib loaded hyaluronan nanocapsules for the suppression of inflammation in an osteoarthritic rat model. *Int J Pharm*: 2020; (Vol. 583). p. 119378.
  38. Cherng JY, Hou TY, Shih MF, Talsma H, Hennink WE. Polyurethane-based drug delivery systems. *Int J Pharm*: 2013; (Vol. 450). p. 145-62.
  39. Kavanaugh TE, Werfel TA, Cho H, Hasty KA, Duvall CL. Particle-based technologies for osteoarthritis detection and therapy. *Drug Deliv Transl Res*: 2016; (Vol. 6). p. 132-47.
  40. Mancipe Castro LM, García AJ, Guldberg RE. Biomaterial strategies for improved intra-articular drug delivery. *J Biomed Mater Res Part A*: 2021; (Vol. 109). p. 426-36.
  41. Gu Y, Tang X, Yang M, Yang D, Liu J. Transdermal drug delivery of triptolide-loaded nanostructured lipid carriers: Preparation, pharmacokinetic, and evaluation for rheumatoid arthritis. *Int J Pharm*: 2019; (Vol. 554). p. 235-44.
  42. Neog MK, Rasool M. Targeted delivery of p-coumaric acid encapsulated mannoseylated liposomes to the synovial macrophages inhibits osteoclast formation and bone

- resorption in the rheumatoid arthritis animal model. *Eur J Pharm Biopharm*: 2018; (Vol. 133). p. 162-75.
43. Zhou M, Hou J, Zhong Z, Hao N, Lin Y, Li C. Targeted delivery of hyaluronic acid-coated solid lipid nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy. *Drug Deliv*: 2018; (Vol. 25). p. 716-22.
  44. Mahtab A, Rizwanullah M, Pandey S, Leekha A, Rabbani SA, Verma AK, et al. Quality by design driven development and optimization of teriflunomide loaded nanoliposomes for treatment of rheumatoid arthritis: An in vitro and in vivo assessments. *J Drug Deliv Sci Technol*: 2019; (Vol. 51). p. 383-96.
  45. Rai MF, Pan H, Yan H, Sandell LJ, Pham CTN, Wickline SA. Applications of RNA interference in the treatment of arthritis. *Transl Res*: 2019; (Vol. 26). p. 1-16.
  46. Lee SJ, Lee A, Hwang SR, Park JS, Jang J, Huh MS, et al. TNF- $\alpha$  Gene Silencing Using Polymerized siRNA/Thiolated Glycol Chitosan Nanoparticles for Rheumatoid Arthritis. *Mol Ther*: 2014; (Vol. 22). p. 397-408.
  47. Song J, Chen Y, Jiang S, Yang K, Li X, Zhao X, et al. Efficient and Non-Toxic Biological Response Carrier Delivering TNF- $\alpha$  shRNA for Gene Silencing in a Murine Model of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*: 2016; (Vol. 7). p. 305.
  48. Aldayel AM, O'Mary HL, Valdes SA, Li X, Thakkar SG, Mustafa BE, et al. Lipid nanoparticles with minimum burst release of TNF- $\alpha$  siRNA show strong activity against rheumatoid arthritis unresponsive to methotrexate. *J Control Release*. 2018; (Vol. 283). p. 280-9.
  49. Kanazawa T, Endo T, Arima N, Ibaraki H, Takashima Y, Seta Y. Systemic delivery of small interfering RNA targeting nuclear factor  $\kappa$ B in mice with collagen-induced arthritis using arginine-histidine-cysteine based oligopeptide-modified polymer nanomicelles. *Int J Pharm*: 2016; (Vol. 515). p.315-23.
  50. Duan W, Li H. Combination of NF- $\kappa$ B targeted siRNA and methotrexate in a hybrid nanocarrier towards the effective treatment in rheumatoid arthritis. *J Nanobiotechnology*: 2018; (Vol. 16). p. 58.
  51. Pi Y, Zhang X, Shao Z, Zhao F, Hu X, Ao Y. Intra-articular delivery of anti-Hif-2 $\alpha$  siRNA by chondrocyte-homing nanoparticles to prevent cartilage degeneration in arthritic mice. *Gene Ther*: 2015; (Vol. 22). p. 439-48.
  52. Yan H, Duan X, Pan H, Holguin N, Rai MF, Akk A, et al. Suppression of NF- $\kappa$ B activity via nanoparticle-based siRNA delivery alters early cartilage responses to injury. *Proc Natl Acad Sci USA*: 2016; (Vol. 113). p. 6199-208.
  53. Zhao J, Zhao M, Yu C, Zhang X, Liu J, Cheng X, et al. Multifunctional folate receptor-targeting and pH-responsive nanocarriers loaded with methotrexate for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Nanomedicine*. 2017; (Vol. 12). p. 6735-46.
  54. Chen M, Amerigos JC, Su Z, Guissi E, Xiao Y, Zong L, et al. Folate Receptor-Targeting and Reactive Oxygen Species-Responsive Liposomal Formulation of Methotrexate for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Pharmaceutics*: 2019; (Vol. 11). p. 582.
  55. Albuquerque J, Moura CC, Sarmento B, Reis S. Solid lipid nanoparticles: A potential multifunctional approach towards rheumatoid arthritis theranostics. *Molecules*: 2015; (Vol. 20). p. 11103-118.
  56. Thao LQ, Byeon HJ, Lee C, Lee S, Lee ES, Choi HG, et al. Pharmaceutical potential of tacrolimus-loaded albumin nanoparticles having targetability to rheumatoid arthritis tissues. *Int J Pharm*. 2016;497 (1-2): 268-76.
  57. Li C, Li H, Wang Q, Zhou M, Li M, Gong T, et al. pH-sensitive polymeric micelles for targeted delivery to inflamed joints. *J Control Release*: 2017; (Vol. 246). p. 133-41.
  58. Alam MM, Han HS, Sung S, Kang JH, Sa KH, Al Faruque H, et al. Endogenous inspired biomineral-installed hyaluronan nanoparticles as pH-responsive carrier of methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Control Release*: 2017; (Vol. 252). p. 62-72.
  59. Chiesa E, Pisani S, Colzani B, Dorati R, Conti B, Modena T, et al. Intra-Articular Formulation of GE11-PLGA Conjugate-Based NPs for Dexamethasone Selective Targeting-In Vitro Evaluation. *Int J Mol Sci*. 2018; (Vol. 19). p. 2304.
  60. Colombo F, Durigutto P, De Maso L, Biffi S, Belmonte B, Tripodo C, et al. Targeting CD34 + cells of the inflamed synovial endothelium by guided nanoparticles for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*: 2019; (Vol. 103). p. 102288.
  61. Fitton J, Melville A. Inflammatory arthropathies. *Orthop Trauma*: 2019; (Vol. 33). p. 204-11.
  62. Pradal J, Maudens P, Gabay C, Seemayer CA, Jordan O, Allémann E. Effect of particle size on the biodistribution of nano and microparticles following intra-articular injection in mice. *Int J Pharm*: 2016; (Vol. 498). p. 119-29.
  63. Rai MF, Pham CT. Intra-articular drug delivery systems for joint diseases. *Curr Opin Pharmacol*: 2018; (Vol. 26). p. 67-73.

# Posibles mecanismos de acción de la terapia electroconvulsiva en trastornos afectivos: revisión de la evidencia disponible en investigación con seres humanos

MARCELO ARANCIBIA<sup>1</sup>, CAMILA VARGAS<sup>2</sup>,  
MAXIMILIANO ABARCA<sup>1</sup>, JAVIER FERNÁNDEZ<sup>2</sup>, DANIELA PEÑA<sup>1</sup>,  
ULISES RÍOS<sup>1</sup>, ÁLVARO CAVIERES<sup>1,3</sup>

## Putative mechanisms of action of electroconvulsive therapy in affective disorders, a review

*The mechanisms of action (MA) of electroconvulsive therapy (ECT) in affective disorders are poorly understood. We synthesized and discussed the evidence provided by primary studies and systematic reviews in humans. There are differences in the methylation of candidate genes involved in the response to ECT. Functioning of the hippocampal serotonin receptor 5-HT1B is associated with the response in patients with major depressive disorder (PMDD), while the striatal dopamine transporter would participate in the response of PMDD and in patients with bipolar disorders (BD). The only neurotrophic factor associated with ECT response was vascular endothelial growth factor. In BD, some oxidative stress metabolites had a clinical correlation, while tryptophan metabolism showed a clinical association in BD and PMDD. Furthermore, in PMDD, some neurodegeneration markers were implicated in the MA of ECT. There were no other biological dimensions associated with BD. In PMDD, multiple inflammatory mediators were associated with the clinical response (natural killer cells, tumor necrosis and growth factors, and interleukins 1, 4, 6, 10, 1β). Likewise, some structures and circuits consistently involved at the morphological and functional level are the default mode network, cognitive control networks, frontal, temporal, cingulate, occipital and temporal cortices, frontal, temporal, precentral, fusiform and left angular gyri, hippocampus, thalamus and amygdala. Investigations are mostly focused on PMDD, are observational, and their samples limited, but they show relatively consistent results with clinical significance.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 360-369)

**Key words:** Bipolar Disorder; Depressive Disorder, Major; Electroconvulsive Therapy; Mood Disorders; Psychiatry.

<sup>1</sup>Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

<sup>2</sup>Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. Viña del Mar, Chile.

<sup>3</sup>Unidad de Trastornos Psicóticos, Hospital Psiquiátrico del Salvador. Valparaíso, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 20 de diciembre de 2021, aceptado el 5 de enero de 2023.

Correspondencia a:

Marcelo Arancibia

Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

Angamos 655, Edificio R2, Oficina 1124. Reñaca, Viña del Mar, Chile.  
marcelo.arancibiame@uv.cl

La terapia electroconvulsiva (TEC) es un tratamiento empleado en múltiples enfermedades psiquiátricas, tales como los trastornos afectivos y psicóticos resistentes al tratamiento médico, el síndrome neuroléptico maligno y la catatonía. Brevemente, se trata de la administración de corrientes eléctricas de baja intensidad al cerebro mediante electrodos posicionados en la cabeza del paciente, monitorizando diversos parámetros vitales y electroencefalográficos. Aunque es una intervención estigmatizada desde perspectivas sociohistóricas, se considera segura. Se realiza en unidades especializadas que involucran el trabajo conjunto de psiquiatras y anestesiólogos.

Originalmente, la hipótesis sobre su mecanismo de acción (MA) supuso un antagonismo neurobiológico entre psicosis y epilepsia<sup>1</sup>, pero diversos estudios han mostrado su efectividad en los trastornos afectivos<sup>2</sup>. La mayor parte de la investigación se ha concentrado en el trastorno depresivo mayor (TDM), mientras que su estudio en trastornos bipolares (TB) es incipiente<sup>2</sup>.

El objetivo de esta revisión es sintetizar y discutir los principales MA propuestos para la TEC en el tratamiento de trastornos afectivos (Tabla 1). Los resultados se presentan siguiendo las dimensiones biológicas de la iniciativa *Research Domain Criteria* (RDoC), que busca centrar la investigación en los distintos niveles de estudio neurobiológico más allá de las categorías diagnósticas.

**Tabla 1. Búsqueda e inclusión de estudios**

Se desarrolló una revisión narrativa mediante una búsqueda de la literatura disponible en PubMed/Medline, SciELO, PsycInfo y Cochrane Library. Se realizó una búsqueda amplia, utilizando como términos de búsqueda "electroconvulsive therapy", "mood disorders", "affective disorders" y "mechanism". Se incluyeron investigaciones observacionales y experimentales en seres humanos y revisiones sistemáticas de la literatura con intención metanalítica que en el título o en el resumen aludieron a MA de la TEC, publicadas entre enero de 2010 y noviembre de 2021. Se excluyeron investigaciones en modelos animales, revisiones narrativas, reportes y series de casos. No hubo restricción de idiomas. Se revisaron las referencias de los artículos incorporados como segundo método de inclusión. Se incorporaron 54 estudios: En Tabla 2 se mencionan los hallazgos que, además de tener significancia estadística, tuvieron una asociación clínica.

## Genes

Un adecuado nivel de expresión génica contribuye significativamente al funcionamiento neurofisiológico. En este sentido, algunas líneas han propuesto el análisis de las modificaciones epigenéticas en regiones candidatas potencialmente involucradas en la respuesta a TEC. Moschny et al.<sup>4</sup> analizaron el patrón de metilación del ADN en células mononucleares de pacientes con TDM (PTDM). En relación con la respuesta a TEC, postularon la participación de diez genes, algunos de los cuales habían sido asociados al TDM. Coincidentemente, Sirignano et al.<sup>5</sup> buscaron identificar cambios en los niveles de metilación asociados con la respuesta a la TEC, encontrando diferencias en sitios CpG en los genes TNKS y FKBP5, los que se asociaron a una mejor respuesta.

## Moléculas

### Neurotransmisión

La fisiopatología del TDM podría estar asociada a un déficit de catecolaminas e indolaminas, supuesto evaluado por un ensayo clínico en nueve PTDM, concluyendo que los niveles de estas moléculas no influyen sobre la mantención de la respuesta clínica<sup>6</sup>. Masuoka et al.<sup>7</sup> evaluaron el efecto de la TEC en siete PTDM y uno con TB, encontrando una reducción de la afinidad del radioligando [18F]FE-PE2I por el transportador estriatal dopaminérgico. Otra investigación analizó la unión del radioligando [<sup>11</sup>C]FLB 457 con el receptor D2 en siete PTDM en TEC, sin encontrar diferencias con un grupo control<sup>8</sup>. A nivel metabólico, se ha estudiado la síntesis de quinurenina a partir del metabolismo del triptófano como un biomarcador de desregulación en la neurotransmisión en TDM. A propósito, Guloksuz et al.<sup>9</sup> estudiaron 19 pacientes con depresión bipolar y unipolar en TEC, notando un aumento de los niveles del ácido quinurénico, la razón quinurenina/triptófano y ácido quinurénico/quinurenina. Los niveles de quinurenina y la razón quinurenina/triptófano se correlacionaron negativamente con la gravedad depresiva.

Paralelamente, se han estudiado los niveles de GABA, cuya menor actividad se asocia con síntomas depresivos<sup>10</sup>. Esta hipótesis no pudo corroborarse en un estudio donde los niveles se

relacionaron con el funcionamiento cognitivo, pero no con la respuesta antidepressiva<sup>10</sup>. Dado que las interneuronas GABA modulan la actividad cortical mediante conexiones inhibitorias con neuronas piramidales, Voineskos et al.<sup>11</sup> evaluaron la relación entre la respuesta clínica y el proceso inhibitorio cortical, sin encontrar diferencias post-TEC.

En cuanto al sistema serotoninérgico, Lanzenberger et al.<sup>12</sup> realizaron mediciones mediante técnicas con radioligando en 12 PTDM resistente en TEC, observando reducciones generalizadas de la unión al receptor postsináptico serotoninérgico 1A (5-HT1A) en corteza cingulada anterior, orbitofrontal, amígdala, hipocampo e ínsula, sin variaciones en corteza occipital ni cerebelo; sin embargo, no hubo correlación clínica. Tiger et al.<sup>13</sup> reportaron un aumento significativo en la unión del radioligando al 5-HT1B hipocampal, lo que se correlacionó con la dimensión agitación de una escala de sintomatología depresiva. Asimismo, otro estudio en PTDM resistente evaluó la actividad de monoaminoxidasa A post-TEC, sin hallar resultados significativos<sup>14</sup>.

### **Factores neurotróficos**

Según la hipótesis neurotrófica, niveles bajos de factores neurotróficos se asocian con estados depresivos, al determinar un desmedro en la plasticidad sináptica que redundan en alteraciones morfofuncionales en corteza prefrontal, estriado, amígdala e hipocampo, regiones vinculadas con la regulación afectiva. Rapinesi et al.<sup>15</sup> midieron los niveles de factor neurotrófico derivado de cerebro o *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) pre y post-TEC en 21 PTDM resistente. Aunque la TEC disminuyó significativamente la sintomatología depresiva, no hubo correlación con los niveles de BDNF. Por otra parte, dos estudios encontraron un aumento en los niveles séricos del factor de crecimiento endotelial vascular en PTDM resistente en TEC<sup>16,17</sup>, pero solo uno exhibió una correlación clínica<sup>17</sup>, mientras que el incremento en el factor derivado del epitelio pigmentario, aunque significativo, tampoco se correlacionó clínicamente<sup>18</sup>. El factor Klotho, cuyo efecto antagónico al envejecimiento celular ha suscitado interés por su posible rol en pacientes mayores con TDM, aumentó su valor en líquido cefalorraquídeo post-TEC, pero sin asociación clínica<sup>19</sup>. Finalmente, una investigación con pa-

cientes con TB en fase maniaca, asignados a TEC, analizó los niveles plasmáticos de factor derivado del estroma 1 alfa (angiogénesis y desarrollo del sistema nervioso central) y de metaloproteinasas de matriz 9 (regeneración nerviosa), sin encontrar diferencias significativas<sup>20</sup>.

### **Estrés oxidativo y metabolismo**

El estrés oxidativo ha sido materia de estudio en la fisiopatología de los trastornos afectivos, por asociarse a alteraciones en el metabolismo de nucleótidos, la función mitocondrial, el metabolismo de neurotransmisores y el funcionamiento celular general. Mayores niveles de estrés oxidativo determinarían una eventual mayor resistencia al tratamiento. Un estudio en pacientes con TB resistente en TEC (n = 28)<sup>21</sup> midió diversos marcadores de estrés oxidativo, observándose una disminución de superóxido dismutasa tanto en fase maniaca como depresiva y un aumento de malondialdehído que, en los respondedores a tratamiento, decreció seis semanas post-TEC. Específicamente, los niveles de catalasa se asociaron con una reducción de la sintomatología depresiva. Los investigadores afirman que los niveles de estrés oxidativo se asocian con la gravedad de la enfermedad. Una investigación en PTDM en TEC (n = 13) concluyó una disminución significativa en la razón N-acetil aspartato/creatina en corteza cingulada anterior post-TEC, indicando un aumento en el metabolismo energético. El aumento en la creatinina se correlacionó negativamente con la gravedad<sup>22</sup>.

Otro aspecto estudiado son los cambios en los niveles de A $\beta$ -amiloide y proteína  $\tau$ , marcadores de riesgo de Alzheimer en PTDM. En un estudio, el marcador A $\beta$ -amiloide1-42 aumentó únicamente en PTDM respondedores a TEC<sup>23</sup>. Otra investigación examinó muestras de líquido cefalorraquídeo de PTDM pre-TEC, observando una correlación entre la reducción de síntomas depresivos y los niveles de marcadores de neurodegeneración<sup>24</sup>.

Por su parte, Suwa et al.<sup>25</sup> analizaron los cambios en el metabolismo cerebral de glucosa de PTDM y con depresión bipolar asignados a TEC, corroborando una disminución en áreas corticales frontotemporales y un aumento en estructuras temporales y mediales, incluyendo amígdala y protuberancia.

En cuanto al rol hormonal, la cortisolemia no

se correlacionó con la gravedad depresiva post-TEC<sup>26</sup>.

### Aspectos inmunológicos

Los sistemas nervioso e inmune mantienen una íntima conexión. Moschny et al.<sup>27</sup> exploraron efectos agudos y crónicos de la TEC en células inmunes de 21 PTDM, confirmando diferencias entre respondedores y no respondedores respecto a la proporción relativa de células inmunoreguladoras y citotóxicas *natural killer*. La citotoxicidad aumentó después de una sesión única, asociándose con fluctuaciones en los puntajes depresivos. En torno al estudio de citoquinas en PTDM en TEC, Rotter et al.<sup>28</sup> hallaron cambios significativos en los niveles de eotaxina-3 e interleuquina-5 y una correlación significativa entre los niveles de proteína morfogenética ósea 6, factor de crecimiento transformante  $\beta$  y gravedad sintomática. Asimismo, otro estudio corroboró que, en PTDM, los niveles de interleuquina-6 y  $1\beta$  variaron durante el curso de la TEC<sup>29</sup>, mientras que otra investigación verificó que los niveles de interleuquina-1 y 10 aumentaron al tiempo que disminuyeron los de interleuquina-4, interferón- $\gamma$  y factor de necrosis tumoral- $\alpha$ <sup>30</sup>. Sorri et al.<sup>31</sup> corroboraron una reducción similar del factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , correlacionada con una aminoración sintomática. Belge et al.<sup>32</sup> sostienen que la TEC tendría un efecto predominantemente inmunomodulador, atribuido a la disminución de niveles de interleuquina-6, asociada a la alteración transitoria de la memoria episódica verbal. Otros marcadores inflamatorios que se han correlacionado negativamente con alteraciones de la memoria en PTDM en TEC son interleuquina-18 y el factor nuclear  $\kappa B$ <sup>33</sup>.

### Circuitos neuronales

La red neuronal por defecto, un circuito que integran áreas prefrontales, parietales y temporales y cuya actividad se relaciona con el estado de reposo mental, tendría un papel preponderante en el efecto de la TEC, hecho revelado por dos revisiones sistemáticas. La primera verificó que la TEC genera cambios significativos en la conectividad funcional en reposo<sup>34</sup>, mientras que la segunda concluyó que la respuesta a TEC en TDM puede predecirse por la conectividad previa de la red neuronal por defecto<sup>35</sup>. Paralelamente, Sambataro et

al.<sup>36</sup> confirmaron que la TEC en PTDM resistente aumentó la conectividad funcional de la corteza prefrontal medial, resultado consistente con la investigación de Dini et al.<sup>37</sup>, quienes informaron que los cambios en las redes de control cognitivo y neuronal por defecto son importantes en el MA de la TEC.

Otra investigación analizó la conectividad funcional en 122 PTDM post-TEC, concluyendo que las redes que mejor predijeron la respuesta se situaron en las cortezas prefrontal y temporal, giros frontal inferior, frontal superior, temporal superior y temporal inferior, núcleos basales y tálamo<sup>38</sup>, hecho consistente con los resultados de Wei et al.<sup>39</sup>, que indican que el aumento en la conectividad funcional en el giro angular izquierdo fue significativamente mayor tras la TEC, correlacionado con una mejoría anímica. Asimismo, Mo et al.<sup>40</sup> verificaron un refuerzo en la conectividad funcional entre el giro angular izquierdo y otras regiones.

En población geriátrica con TDM, el MA de la TEC podría relacionarse con cambios en la conectividad funcional en reposo en la corteza cingulada y los giros frontal medial bilateral, precentral izquierdo y frontal superior bilateral<sup>41</sup>. Una mayor actividad basal del área cingulada subgenual sería predictora de respuesta a TEC<sup>42</sup>.

La modulación de la hiperactividad de la corteza prefrontal medial durante la codificación de afectos negativos constituye un potencial MA en TDM. Así lo plantea un ensayo clínico (n=27) que indicó que, a continuación de una sesión de TEC, los PTDM disminuyeron la respuesta neural ante imágenes placenteras y displacenteras<sup>43</sup>. Otro ensayo clínico (n = 29)<sup>44</sup> evaluó el efecto de una sesión de TEC, encontrando cambios en la respuesta de la corteza prefrontal, reflejados en un procesamiento facilitado y temprano de información autorreferencial positiva. Desde otro punto de vista, el cambio en la conectividad funcional en corteza prefrontal dorsomedial, dorsolateral derecha, giro frontal medial y corteza orbitofrontal derecha, se correlacionó positivamente con menores niveles de anhedonia en 46 PTDM post-TEC<sup>45</sup>. Concomitantemente, una revisión sistemática encontró que en PTDM en TEC, el hallazgo más consistente fue un aumento en la conectividad funcional en los giros frontales superior y medial<sup>46</sup>.

Otro posible MA de la TEC en TDM se asocia a la coordinación funcional interhemisférica. Wei

et al.<sup>47</sup> estudiaron este fenómeno, hallando un aumento significativo en giro frontal superior, frontal medial y angular, pero sin correlación clínica.

### Morfología

En relación con cambios morfológicos, un estudio en 85 PTDM señaló un incremento en el volumen de sustancia gris en hipocampo/amígdala derecha post-TEC, áreas relacionadas con el procesamiento emocional y la memoria<sup>48</sup>. Otros análisis han confirmado aumentos volumétricos significativos en la sustancia gris cortical, hipocampo derecho, tálamo bilateral<sup>49</sup>, tronco encefálico, hipocampo bilateral, putamen derecho, tálamo izquierdo, regiones occipitales y temporales hemisféricas derechas<sup>50</sup> y mediales<sup>51</sup>, con cambios mínimos en sustancia blanca<sup>51</sup>; las modificaciones hipocampales y amigdalinas se han verificado en seguimientos de hasta seis meses. Asimismo, otro estudio desarrollado en PTDM resistente, evidenció que tras una semana de TEC hubo un engrosamiento hipocampal y del giro temporal superior, sin asociación clínica<sup>52</sup>. El aumento volumétrico hipocampal y amigdalino bilateral post-TEC se comprobó también en el estudio longitudinal de Tendolkar et al.<sup>53</sup> (n = 15) y en una revisión sistemática, pero que no encontró una correlación clínica<sup>54</sup>. Un estudio en TDM resistente (n = 24) comparó TEC unilateral versus bilateral, verificando engrosamientos unilaterales y bilaterales del sistema límbico, respectivamente<sup>55</sup>. Algunos autores proponen que, si este aumento se debe a neurogénesis, debería encontrarse exclusivamente en el giro dentado, ya que en otras zonas sería esperable encontrar angiogénesis y sinaptogénesis<sup>56</sup>. Efectivamente, un análisis de 31 PTDM resistente exhibió que en respondedores a TEC hubo un aumento volumétrico del giro dentado hipocampal asociado a disminución sintomática<sup>56</sup>. Gyger et al.<sup>57</sup> encontraron un aumento en la sustancia gris hipocampal anterior, con fuerte correlación clínica. Otras regiones que muestran cambios volumétricos en TDM son la ínsula y los giros fusiforme y temporal medio, con correlación en la sintomatología depresiva<sup>58</sup>.

Algunos trabajos proponen al BDNF como mediador de los cambios morfológicos relacionados con la respuesta antidepressiva. Un estudio observó un aumento en los niveles de BDNF y del

volumen hipocampal post-TEC, pero la correlación no se corroboró en el modelo de regresión estadística; en efecto, el volumen hipocampal regresó a su basal después de la cuarta sesión de TEC, concluyéndose que la fluctuación volumétrica hipocampal es independiente de BDNF<sup>59</sup> (Tabla 2).

### Discusión

Esta revisión incluyó estudios que muestran cambios significativos asociados a la TEC en diversos niveles biológicos propuestos por el RDoC, asociados diferencialmente con algunos desenlaces clínicos. Si bien la TEC ha mostrado ser una intervención efectiva, el conocimiento de sus MA es incipiente. Los resultados señalan cambios epigenéticos, modificaciones en el funcionamiento serotoninérgico y dopaminérgico y en el metabolismo del triptófano, así como modificaciones en la respuesta inmune. A nivel morfofuncional, se han hallado fluctuaciones en corteza frontal, temporal, hipocampo y amígdala, principalmente.

La investigación genética/epigenética es escasa. Los dos estudios incluidos son exploratorios. Sin embargo, el análisis de Sirignano et al.<sup>5</sup> encontró un cambio en la metilación en TNKS, gen involucrado con los trastornos afectivos unipolares y bipolares, y un efecto relevante de FKBP5, gen que codifica una proteína moduladora del funcionamiento del receptor glucocorticoide, extensamente vinculado al eje psiconeuroendocrinológico del estrés y con la teoría que releva el impacto ambiental en los trastornos afectivos<sup>60</sup>. Estas modificaciones epigenéticas deberían evaluarse en futuras investigaciones que incorporen modelos de mediación con un mayor tamaño muestral, gran limitación de este tipo de los estudios citados.

La TEC afectaría la unión de radioligandos serotoninérgicos en regiones corticales, hipocampales y amigdalinas, involucradas en la fisiopatología del TDM<sup>12,13</sup>. Estos cambios se han observado con el uso de antidepressivos serotoninérgicos<sup>61</sup>; contrariamente, no existen hallazgos significativos en la neurotransmisión GABA<sup>10,11</sup>. No obstante, las bases neurobiológicas de los trastornos afectivos han trascendido al funcionamiento monoaminérgico, con teorías más integradoras como la neurotrófica/neurogénica, donde moléculas como

**Tabla 2. Moléculas, circuitos y estructuras involucrados en los MA de la TEC en trastornos afectivos que han demostrado asociación clínica**

	TDM	TAB	
Moléculas	<b>Genes</b>	Metilación en genes candidatos de respuesta a TEC <sup>4,5</sup>	
	Neurotransmisión	Transportador de dopamina (estriado) <sup>7</sup> Receptor de serotonina 5-HT <sub>1B</sub> (hipocampo) <sup>13</sup>	Transportador de dopamina (estriado) <sup>7</sup>
	Factores neurotróficos	Factor de crecimiento endotelial vascular <sup>17</sup>	
	Estrés oxidativo y metabolismo	Razón N-acetil aspartato/creatina (corteza cingulada anterior) <sup>22</sup> A $\beta$ -amiloide <sup>23,24</sup> Proteína $\beta$ y neurogranina <sup>24</sup> Metabolismo del triptófano <sup>9</sup>	Marcadores de estrés oxidativo (superóxido dismutasa, malondialdehído, catalasa) <sup>21</sup> Metabolismo del triptófano <sup>9</sup>
	Aspectos inmunológicos	Células natural killer <sup>27</sup> Proteína morfogenética ósea 6, factor de crecimiento transformante $\beta$ <sup>28</sup> Interleuquina-6, interleuquina-1 $\beta$ <sup>29</sup> Interleuquina-1, interleuquina-10, interleuquina-4, interferón- $\beta$ <sup>30</sup> , factor de necrosis tumoral $\beta$ <sup>30,31</sup>	
	Circuitos neuronales	Red neuronal por defecto <sup>35-37</sup> Redes de control cognitivo <sup>37</sup> Corteza frontal <sup>25,38,43-45</sup> Corteza temporal <sup>25,38</sup> Corteza cingulada <sup>41,42</sup>	
	Morfología	Sustancia gris cortical global <sup>49</sup> Corteza occipital, corteza temporal <sup>50</sup> Ínsula <sup>58</sup> Giro fusiforme <sup>58</sup>	

el BDNF promoverían la plasticidad sináptica. La TEC produce incrementos en los niveles de BDNF<sup>62</sup>, pero este resultado no se asoció a desenlaces clínicamente relevantes<sup>15</sup>. Sin embargo, niveles más elevados del factor de crecimiento endotelial vascular previo a la TEC se correlacionaron significativamente con una mejor respuesta al tratamiento<sup>17</sup>, probablemente vinculado al rol neurotrófico de la molécula verificado en modelos animales<sup>63</sup>. En TB no se encontraron cambios significativos en los factores neurotróficos, pero se ha confirmado una disminución significativa de los marcadores de oxidación, tanto en fase maniaca como depresiva<sup>21</sup>.

Si bien durante los últimos años la investigación fisiopatológica en TDM se ha focalizado en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, los estudios incluidos en esta revisión no permiten concluir que este eje esté involucrado en el MA de la TEC<sup>26</sup>. Respecto del sistema inmune, se observa un cambio del patrón de interleuquinas<sup>28-33</sup>, favoreciendo un estado antiinflamatorio. No obstante, Desfossés et al.<sup>64</sup> describen que en PTDM en TEC, los hallazgos inmunológicos más consistentes fueron un aumento de interleuquinas-8 y 10 y una disminución del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  e interleuquina-6, ambos con un rol predominantemente proinflamatorio, pero la correlación clínica es inconsistente.

El funcionamiento de la red neuronal por defecto ha exhibido cambios significativos posterior a la TEC, lo que se ha correlacionado con el efecto clínico<sup>35-37</sup>. Otras regiones mediadoras del efecto terapéutico serían tálamo, núcleos basales<sup>38</sup> e hipocampo<sup>42</sup>. Efectivamente, se propone que los circuitos talamocorticales controlarían la actividad de la red neuronal por defecto<sup>65</sup>. Por otra parte, la corteza prefrontal, mayormente medial, modificaría su actividad como resultado de la terapia, hecho sostenido por una revisión en torno a los hallazgos neurofuncionales en TDM y TEC<sup>4</sup>. La modulación del funcionamiento de esta red favorecería el procesamiento de afectos positivos y disminuiría el de afectos negativos, objetivos que también se observan en la terapia cognitiva de la depresión. Otras redes implicadas en la patología son los circuitos de recompensa y la red de control ejecutivo; así, Zhang et al.<sup>45</sup>, luego de corroborar una disminución de la anhedonia post-TEC, plantean que el efecto de la TEC estaría mediado por su acción sobre estructuras que participan en estas redes.

Estructuralmente, la observación más frecuente es el aumento volumétrico hipocampal<sup>48-52,56,57</sup> y amigdalino<sup>48,53,54</sup>, correlacionados con una mejoría sintomática en estudios primarios pero no en una revisión sistemática<sup>54</sup>. Estos resultados plantean que la efectividad de la TEC se basaría en cambios en el sistema límbico<sup>57</sup>, cuya implicación en los trastornos afectivos ha sido extensamente estudiada.

Esta revisión incluyó a todos los estudios que cumplieron, con los criterios de elegibilidad, pero al no ser sistemática, es posible que algunas investigaciones pertinentes se hayan excluido. La gran mayoría de los estudios son observacionales y sus muestras pequeñas, probablemente debido a las características de la intervención. Por tanto, la verificación de hipótesis causales es limitada. Por otra parte, si bien se reportaron resultados estadísticamente significativos, no todos muestran una correlación con variables clínicas. No obstante, la evidencia exhibe que, algunos eventuales MA de la TEC en trastornos afectivos se relacionan con modificaciones en la red neuronal por defecto y los circuitos frontales, en la sustancia gris global y particularmente de hipocampo y amígdala, mientras que los hallazgos en neurotransmisión, metabolismo e inmunología son preliminares. En diseños futuros, es importante considerar

muestras mayores que profundicen los principales resultados hallados a la fecha, especialmente, en aspectos funcionales en corteza frontal y hallazgos estructurales en hipocampo y amígdala. Asimismo, es necesario conducir una mayor cantidad de estudios en pacientes con TB.

## Referencias

1. Krapf E. Über Kombinationen von Schizophrenie und Epilepsie. *Z Gesamte Neurol Psychiatie*. 1931; 135: 450-500.
2. Dierckx B, Heijnen W, van den Broek W, Birkenhäger T. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: A meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2012; 14(2): 146-50.
3. Morris SE, Cuthbert BN. Research Domain Criteria: Cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012; 14(1): 29-37.
4. Moschny N, Zindler T, Jahn K, Dorda M, Davenport CF, Wiehlmann L, et al. Novel candidate genes for ECT response prediction - A pilot study analyzing the DNA methylome of depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Clin Epigenetics*. 2020; 12(1): 114.
5. Sirignano L, Frank J, Kranaster L, Witt S, Streit F, Zillich L, et al. Methylome-wide change associated with response to electroconvulsive therapy in depressed patients. *Tranl Psychiatry*. 2021; 11(1): 347.
6. Cassidy F, Weiner RD, Cooper TB, Carroll BJ. Combined catecholamine and indoleamine depletion following response to ECT. *Br J Psychiatry*. 2010; 196(6): 493-4.
7. Masuoka T, Tateno A, Sakayori T, Tiger M, Kim WC, Moriya H, et al. Electroconvulsive therapy decreases striatal dopamine transporter binding in patients with depression: A positron emission tomography study with [<sup>18</sup>F]FE-PE2I. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2020; 301: 111086.
8. Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, Ichimiya T, et al. Electroconvulsive therapy decreases dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate in patients with depression: A controlled study using positron emission tomography with radioligand [<sup>11</sup>C]FLB 457. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(6): 793-9.
9. Guloksuz S, Arts B, Walter S, Drukker M, Rodriguez L, Myint AM, et al. The impact of electroconvulsive therapy on the tryptophan-kynurenine metabolic pathway. *Brain Behav Immun*. 2015; 48: 48-52.
10. Erchinger VJ, Miller J, Jones T, Kessler U, Bustillo J, Haavik J, et al. Anterior cingulate gamma-aminobutyric acid concentrations and electroconvulsive therapy. *Bra-*

- in Behav. 2020; 10(11): e01833.
11. Voineskos D, Levinson AJ, Sun Y, Barr MS, Farzan F, Rajji TK, et al. The relationship between cortical inhibition and electroconvulsive therapy in the treatment of major depressive disorder. *Sci Rep.* 2016; 6:37461.
  12. Lanzenberger R, Baldinger P, Hahn A, Ungersboeck J, Mitterhauser M, Winkler D, et al. Global decrease of serotonin-1A receptor binding after electroconvulsive therapy in major depression measured by PET. *Mol Psychiatry.* 2013; 18(1): 93-100.
  13. Tiger M, Gärde M, Tateno A, Matheson G, Sakayori T, Nogami T, et al. A positron emission tomography study of the serotonin1B receptor effect of electroconvulsive therapy for severe major depressive episodes. *J Affect Disord.* 2021; 294: 645-51.
  14. Baldinger-Melich P, Gryglewski G, Philippe C, James GM, Vranka C, Silberbauer L, et al. The effect of electroconvulsive therapy on cerebral monoamine oxidase A expression in treatment-resistant depression investigated using positron emission tomography. *Brain Stimul.* 2019; 12(3): 714-23.
  15. Rapinesi C, Kotzalidis G, Curto M, Serata D, Ferri V, Scatena P, et al. Electroconvulsive therapy improves clinical manifestations of treatment-resistant depression without changing serum BDNF levels. *Psychiatry Res.* 2015; 227(2-3): 171-8.
  16. Sorri A, Järventausta K, Kampman O, Lehtimäki K, Björkqvist M, Tuohimaa K, et al. Electroconvulsive therapy increases temporarily plasma vascular endothelial growth factor in patients with major depressive disorder. *Brain Behav.* 2021; 11(8): e02001.
  17. Minelli A, Maffioletti E, Bortolomasi M, Conca A, Zanardini R, Rillosi L, et al. Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 129(6): 461-6.
  18. Ryan K, Glaviano A, O'Donovan S, Kolshus E, Dunne R, Kavanagh A, et al. Electroconvulsive therapy modulates plasma pigment epithelium-derived factor in depression: a proteomics study. *Transl Psychiatry.* 2017; 7(3): e1073.
  19. Hoyer C, Sartorius A, Aksay S, Bumb J, Janke C, Thiel M, et al. Electroconvulsive therapy enhances the anti-ageing hormone Klotho in the cerebrospinal fluid of geriatric patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018; 28(3): 428-35.
  20. Kashefi B, Mohammadi M, Rezaei F, Ghadami N, Jalili K, Jalili A. The clinical effect of electroconvulsive therapy and its relationship with serum levels of MMP-9 and CXCL12 in patients with mania. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020; 16: 909-14.
  21. Lv Q, Hu Q, Zhang W, Huang X, Zhu M, Geng R, et al. Disturbance of oxidative stress parameters in treatment-resistant bipolar disorder and their association with electroconvulsive therapy response. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2020; 23(4): 207-16.
  22. Tosun Ş, Tosun M, Akansel G, Gökbakan A, Ünver H, Tural Ü. Proton magnetic resonance spectroscopic analysis of changes in brain metabolites following electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2020; 24(1): 96-101.
  23. Kranaster L, Aksay S, Bumb J, Janke C, Alonso A, Hoyer C, et al. Electroconvulsive therapy selectively enhances amyloid  $\beta$  1-42 in the cerebrospinal fluid of patients with major depression: A prospective pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016; 26(12): 1877-84.
  24. Kranaster L, Hoyer C, Aksay S, Bumb J, Müller N, Zill P, et al. Biomarkers for antidepressant efficacy of electroconvulsive therapy: An exploratory cerebrospinal fluid study. *Neuropsychobiology.* 2019; 77(1): 13-22.
  25. Suwa T, Namiki C, Takaya S, Oshita A, Ishizu K, Fukuyama H, et al. Corticolimbic balance shift of regional glucose metabolism in depressed patients treated with ECT. *J Affect Disord.* 2012; 136(3): 1039-46.
  26. Burgese DF, Bassitt DP. Variation of plasma cortisol levels in patients with depression after treatment with bilateral electroconvulsive therapy. *Trends Psychiatry Psychother.* 2015; 37(1): 27-36.
  27. Moschny N, Jahn K, Maier HB, Khan AQ, Ballmaier M, Liepach K, et al. Electroconvulsive therapy, changes in immune cell ratios, and their association with seizure quality and clinical outcome in depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020; 36: 18-28.
  28. Rotter A, Biermann T, Stark C, Decker A, Demling J, Zimmermann R, et al. Changes of cytokine profiles during electroconvulsive therapy in patients with major depression. *J ECT.* 2013; 29(3): 162-9.
  29. Järventausta K, Sorri A, Kampman O, Björkqvist M, Tuohimaa K, Hämäläinen M, et al. Changes in interleukin-6 levels during electroconvulsive therapy may reflect the therapeutic response in major depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2017; 135(1): 87-92.
  30. Zincir S, Öztürk P, Bilgen AE, Izci F, Yükselir C. Levels of serum immunomodulators and alterations with electroconvulsive therapy in treatment-resistant major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12:1389-96.
  31. Sorri A, Järventausta K, Kampman O, Lehtimäki K, Björkqvist M, Tuohimaa K, et al. Low tumor necrosis factor- $\alpha$  levels predict symptom reduction during electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *Brain Behav.* 2018; 8(4): e00933.
  32. Belge J, van Diermen L, Sabbe B, Morrens M, Coppens V, de Timary P, et al. Inflammatory markers may in-

- form the effects of electroconvulsive therapy on cognition in patients with depression. *Neuropsychobiology*. 2021; 80(6): 493–501.
33. Tian H, Li G, Xu G, Liu J, Wan X, Zhang J, et al. Inflammatory cytokines derived from peripheral blood contribute to the modified electroconvulsive therapy-induced cognitive deficits in major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021; 271(3): 475–85.
  34. Sinha P, Joshi H, Ithal D. Resting state functional connectivity of brain with electroconvulsive therapy in depression: Meta-analysis to understand its mechanisms. *Front Hum Neurosci*. 2021; 14: 616054.
  35. Long Z, Du L, Zhao J, Wu S, Zheng Q, Lei X. Prediction on treatment improvement in depression with resting state connectivity: A coordinate-based meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020; 276: 62–8.
  36. Sambataro F, Thomann PA, Nolte HM, Hasenkamp JH, Hirjak D, Kubera KM, et al. Transdiagnostic modulation of brain networks by electroconvulsive therapy in schizophrenia and major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019; 29(8): 925–35.
  37. Dini H, Sendi M, Sui J, Fu Z, Espinoza R, Narr K, et al. Dynamic functional connectivity predicts treatment response to electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *Front Hum Neurosci*. 2021; 16: 689488.
  38. Sun H, Jiang R, Qi S, Narr KL, Wade BS, Upston J, et al. Preliminary prediction of individual response to electroconvulsive therapy using whole-brain functional magnetic resonance imaging data. *NeuroImage Clin*. 2020; 26: 102080.
  39. Wei Q, Bai T, Chen Y, Ji G, Hu X, Xie W, et al. The changes of functional connectivity strength in electroconvulsive therapy for depression: A longitudinal study. *Front Neurosci*. 2018; 12.
  40. Mo Y, Wei Q, Bai T, Zhang T, Lv H, Zhang L, et al. Bifrontal electroconvulsive therapy changed regional homogeneity and functional connectivity of left angular gyrus in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2020; 294: 113461.
  41. Kong X, Xu S, Sun Y, Wang K, Wang C, Zhang J, et al. Electroconvulsive therapy changes the regional resting state function measured by regional homogeneity (ReHo) and amplitude of low frequency fluctuations (ALFF) in elderly major depressive disorder patients: An exploratory study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2017; 264: 13–21.
  42. Argyelan M, Lencz T, Kaliora S, Sarpal DK, Weissman N, Kingsley PB, et al. Subgenual cingulate cortical activity predicts the efficacy of electroconvulsive therapy. *Transl Psychiatry*. 2016; 6(4): e789.
  43. Miskowiak K, Macoveanu J, Jørgensen MB, Ott C V., Støttrup MM, Jensen HM, et al. Effect of electroconvulsive therapy on neural response to affective pictures: A randomized, sham-controlled fMRI study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018; 28(8): 915–24.
  44. Miskowiak K, Macoveanu J, Jørgensen MB, Støttrup MM, Ott C V., Jensen HM, et al. Neural response after a single ECT session during retrieval of emotional self-referent words in depression: A randomized, sham-controlled fMRI study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018; 21(3): 226–35.
  45. Zhang T, He K, Bai T, Lv H, Xie X, Nie J, et al. Altered neural activity in the reward-related circuit and executive control network associated with amelioration of anhedonia in major depressive disorder by electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021; 109: 110193.
  46. Porta-Casteràs D, Cano M, Camprodon JA, Loo C, Palao D, Soriano-Mas C, et al. A multimetric systematic review of fMRI findings in patients with MDD receiving ECT. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;
  47. Wei Q, Tian Y, Yu Y, Zhang F, Hu X, Dong Y, et al. Modulation of interhemispheric functional coordination in electroconvulsive therapy for depression. *Transl Psychiatry*. 2014; 4(9).
  48. Camilleri JA, Hoffstaedter F, Zavorotny M, Zöllner R, Wolf RC, Thomann P, et al. Electroconvulsive therapy modulates grey matter increase in a hub of an affect processing network. *NeuroImage Clin*. 2020; 25.
  49. Jehna M, Wurm W, Pinter D, Vogel K, Holl A, Hofmann P, et al. Do increases in deep grey matter volumes after electroconvulsive therapy persist in patients with major depression? A longitudinal MRI-study. *J Affect Disord*. 2021; 281: 908–17.
  50. Brancati G, Brekke N, Bartsch H, Sørhaug O, Ousdal O, Hammar Å, et al. Short and long-term effects of single and multiple sessions of electroconvulsive therapy on brain gray matter volumes. *Brain Stimul*. 2021; 14(5): 1330–9.
  51. Takamiya A, Bouckaert F, Laroy M, Blommaert J, Radwan A, Khatoun A, et al. Biophysical mechanisms of electroconvulsive therapy-induced volume expansion in the medial temporal lobe: A longitudinal in vivo human imaging study. *Brain Stimul*. 2021; 14(4): 1038–47.
  52. Yroni A, Nemmi F, Billoux S, Giron A, Sporer M, Taib S, et al. Grey Matter changes in treatment-resistant depression during electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*. 2019; 258: 42–9.
  53. Tendolkar I, van Beek M, van Oostrom I, Mulder M, Janzing J, Voshaar RO, et al. Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy

- refractory depression: A longitudinal pilot study. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2013; 214(3): 197–203.
54. Wilkinson ST, Sanacora G, Bloch MH. Hippocampal volume changes following electroconvulsive therapy: A systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017; 2(4): 327–35.
  55. Cano M, Lee E, Cardoner N, Martínez-Zalacaín I, Pujol J, Makris N, et al. Brain volumetric correlates of right unilateral versus bitemporal electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019; 31(2): 152–8.
  56. Nuninga JO, Mandl RCW, Boks MP, Bakker S, Somers M, Heringa SM, et al. Volume increase in the dentate gyrus after electroconvulsive therapy in depressed patients as measured with 7T. *Mol Psychiatry*. 2020; 25(7): 1559–68.
  57. Gyger L, Regen F, Ramponi C, Marquis R, Mall J, Swierkosz-Lenart K, et al. Gradient of electro-convulsive therapy's antidepressant effects along the longitudinal hippocampal axis. *Transl Psychiatry*. 2021; 11(1): 191.
  58. Xu J, Wang J, Bai T, Zhang X, Li T, Hu Q, et al. Electroconvulsive therapy induces cortical morphological alterations in major depressive disorder revealed with surface-based morphometry analysis. *Int J Neural Syst*. 2019; 29(7).
  59. Bouckaert F, Dols A, Emsell L, De Winter FL, Vans-teelandt K, Claes L, et al. Relationship between hippocampal volume, serum BDNF, and depression severity following electroconvulsive therapy in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(11): 2741–8.
  60. Zannas A, Wichmann T, Gassen N, Binder E. Gene-stress-epigenetic regulation of FKBP5: clinical and translational implications. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(1): 261–74.
  61. Spindelegger C, Lanzenberg R, Wadsak W, Mien L, Stein P, Mitterhauser M, et al. Influence of escitalopram treatment on 5-HT 1A receptor binding in limbic regions in patients with anxiety disorders. *Mol Psychiatry*. 2009; 14(11): 1040–50.
  62. Li J, Ye F, Xiao W, Tang X, Sha W, Zhang X, et al. Increased serum brain-derived neurotrophic factor levels following electroconvulsive therapy or antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2016; 36: 23–8.
  63. Yan H, Cao X, Gao T, Zhu X. Promoting adult hippocampal neurogenesis: a novel strategy for antidepressant drug screening. *Curr Med Chem*. 2011; 18(28): 4359–67.
  64. Desfossés C, Peredo R, Chabot A, Carmel J, Tremblay P, Mérette C, et al. The pattern of change in depressive symptoms and inflammatory markers after electroconvulsive therapy: A systematic review. *J ECT*. 2021;
  65. Buckner RL, DiNicola LM. The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nat Rev Neurosci*. 2019; 20(10): 593–608.

<sup>1</sup>Departamento de Urología,  
Escuela de Medicina Pontificia  
Universidad Católica de Chile.  
Santiago, Chile

<sup>2</sup>Escuela de Medicina Pontificia  
Universidad Católica de Chile.  
Santiago, Chile

<sup>a</sup>Becado especialidad Urología.

<sup>b</sup>Interno.

<sup>c</sup>Enfermera Instituto de Trasplantes  
Red UC Christus.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener  
conflictos de interés.

Recibido 28 de diciembre de  
2021, aceptado 9 de junio de  
2023.

Correspondencia a:

Dr. Pablo Troncoso

Departamento de Urología,  
Escuela de Medicina Pontificia  
Universidad Católica de Chile,  
Diagonal Paraguay 362, piso 3,  
Santiago, Chile.  
pabtronmed@gmail.com

# Nefrolitotomía Endoscópica *ex vivo* del injerto renal de donante vivo con instrumento flexible

HÉCTOR GALLEGOS<sup>1,a</sup>, FRANCISCA SEPÚLVEDA<sup>2,b</sup>,  
JAVIER DOMÍNGUEZ<sup>1</sup>, GERARDO SÁEZ<sup>1,a</sup>, ELIZABETH GALDAMES<sup>2,c</sup>,  
PABLO TRONCOSO<sup>1</sup>

## Living-donor kidney graft *ex vivo* endoscopic nephrolithotomy with flexible instrument

**Introduction:** *The finding of an asymptomatic stone in the study of a living kidney donor does not necessarily contraindicate donation, however, there is no consensus on the management of these cases. The use of a graft with lithiasis may represent a risk of recurrence in the remaining kidney in the donor and eventual obstructive complications in the transplanted kidney. The objective of this work is to present the usefulness of ureteroscopy (URS) to resolve lithiasis *ex vivo* before transplantation. Material and Methods:* Donors with a small, asymptomatic kidney stone and with an analysis of lithogenic factors without relevant findings were considered to continue in the donation process. The kidney unit with stone was selected for nephrectomy. **Results:** Four donor kidneys underwent flexible URS after nephrectomy under hypothermic preservation conditions during bench preparation. The average time of the procedure was 35 minutes and the stone was extracted in all cases without incident. The transplant was carried out in the usual way and the evolution of the recipients was without complications and with excellent renal function. During follow-up, no recurrence of lithiasis was observed in donors or recipients. **Conclusions:** In this experience, the URS of the donor kidney was a feasible procedure and was not associated with adverse consequences for the graft. The main advantage of this procedure is to avoid the potential risk to the recipient of an obstructive graft complication.

(Rev Med Chile 2023; 151: 370-374)

**Key words:** Living donors; nephrolithiasis; ureteroscopy, *ex vivo*.

### Introducción

El uso del Angiotac en el estudio del donante vivo renal ha aumentado la detección de nefrolitiasis asintomática, alcanzando una prevalencia de alrededor de 5% a 6%<sup>1,2,3</sup>. La

presencia de litiasis en un donante renal no necesariamente contraindica la donación, aunque, puede exponer al donante a que una recurrencia de la litiasis tenga consecuencias en el riñón remanente. Por otro lado, para el receptor existe el riesgo real de migración del cálculo desde el

injerto y las complicaciones asociadas a la obstrucción ureteral.

Las alternativas de manejo que se han utilizado en estos casos han sido el seguimiento postrasplante, el tratamiento pre donación del donante y la cirugía *ex vivo* en del riñón antes del trasplante<sup>2</sup>. En estos casos se ha utilizado la ureteroscopia (URS) *ex vivo*, pielolitotomía abierta o una combinación de ambas técnicas. En el seguimiento prolongado de los pacientes con injertos tratados *ex vivo* no se ha reportado recurrencia en donantes ni formación de novo de cálculos en los receptores<sup>1,4-7</sup>.

En la literatura nacional, no encontramos publicaciones en este tema y el objetivo de este trabajo es presentar la experiencia de nuestro centro en el manejo de donantes vivos de riñón con nefrolitiasis, en que se realizó una URS en cirugía de banco *ex vivo* previo al trasplante utilizando instrumentación flexible, para la resolución de la patología litiásica.

## Materiales y Métodos

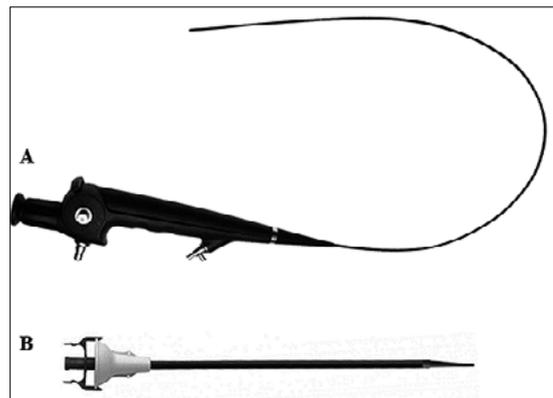
Se incluyeron donantes vivos efectuados entre los años 2017 y 2019 en el Hospital Clínico de la Universidad Católica y el diagnóstico se confirmó mediante estudio con Angiotac, estableciendo tamaño y localización del cálculo. Tanto a donantes como a receptores se les explicó en el consentimiento quirúrgico los potenciales riesgos y beneficios de este procedimiento. La revisión de esta experiencia fue aprobada por el comité de ética científica local (ID 18-355 CEC MED UC).

La presencia de litiasis fue determinante para decidir el riñón a donar. Se decidió trasplantar el riñón portador de litiasis una vez descartados factores metabólicos para recurrencia en el donante. Esta evaluación incluyó un análisis de orina de 24 horas de calcio, fósforo, citrato, ácido úrico, oxalato, creatinina, sulfato, cistina, magnesio y sodio; además de pH urinario, creatinina sérica, perfil bioquímico y hormona paratiroidea. Tanto donantes como receptores fueron advertidos sobre el riesgo de recurrencia de litiasis y sus eventuales complicaciones.

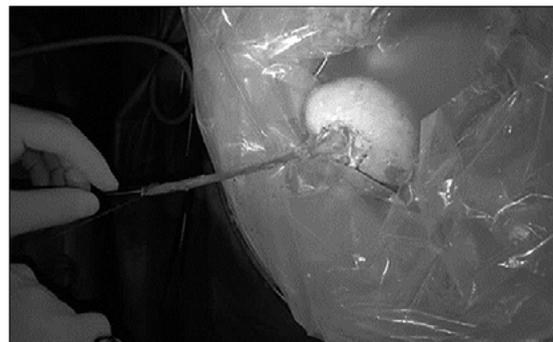
### URS *ex vivo*

Efectuada la nefrectomía laparoscópica en el donante, el riñón se preparó en banco *ex vivo* con

solución de preservación y mantención en frío del modo habitual. Se utilizó un ureteroscopio flexible Wolf Viper de 6/8.8 Fr., que se ascendió de forma retrógrada bajo visión directa desde el uréter hasta la pelvis del riñón donante mediante una vaina de acceso ureteral o una guía hidrofílica para estabilizar el uréter y permitir el paso fácil del instrumento (Figura 1). Para la irrigación, se utilizó solución fría a baja presión. Para la localización de la litiasis se mantuvo el riñón en posición anatómica y se movilizó el ureteroscopio de manera habitual (Figura 2). Una vez visualizado el cálculo se procedió a su extracción mediante un canastillo de Dormia. Completada la URS se realizó el trasplante de manera habitual. Proyecto aprobado por comité de ética en investigación de la Escuela de Medicina Universidad Católica de Chile (# 18-355)



**Figura 1.** A. Ureteroscopio flexible; B. Vaina de acceso ureteral.



**Figura 2.** Ureterolitotomía endoscópica flexible *ex vivo* de riñón donante en banco de preparación.

## Resultados

En esta revisión se incluyeron cuatro donantes vivos con nefrolitiasis asintomática identificada en el estudio preoperatorio. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de litiasis urinaria o algún tratamiento previo por este motivo. Tres de ellos de sexo masculino y una de sexo femenino, con edad promedio de 39 años. Uno de los donantes presentó como factor de recurrencia natruria elevada que se modificó con restricción de sal. Todos tenían un cálculo único con un tamaño de 2 a 4 mm. Los cálculos estaban en el grupo calicial medio, tres en riñón donante derecho y uno en riñón izquierdo (Tabla 1). Se utilizó una vaina de acceso en tres pacientes y en otro una guía hidrofílica. En ninguno de los casos se utilizó dilatación ureteral. La extracción de los cálculos se efectuó sin fragmentación. El tiempo promedio del procedimiento fue de 35 minutos. Todos los riñones quedaron libres de cálculos y no se evidenciaron complicaciones. El trasplante se efectuó de manera habitual, sin incidentes. La evolución de los receptores fue satisfactoria, con una creatinina promedio a los 6 meses post-trasplante de 1,2 ng/ml.

En la evolución de estos pacientes, no se ha observado recurrencia de litiasis en los donantes ni en los receptores. El período de seguimiento hasta la fecha de este reporte es de  $5,6 \pm 0,4$  años.

## Discusión

La Sociedad Internacional de Trasplante (TTS) recomienda no contraindicar la donación de donantes asintomáticos con un cálculo único, menor a 15 mm y con un estudio metabólico de litiasis urinaria normal o corregible<sup>8</sup>.

En todo caso, la decisión de utilizar un riñón con un cálculo incidental, como con otras condiciones benignas, está basada en un análisis detallado que involucra a los pacientes y al equipo de trasplante.

La incidencia de recurrencia litiásica en la población general sin intervención específica es alta y este es el principal argumento para una evaluación metabólica rigurosa<sup>3,9</sup>. Sin embargo, la recurrencia en el riñón remanente de un donante renal puede asociarse a obstrucción, infecciones del tracto urinario, sepsis y daño renal crónico<sup>10</sup>.

En donantes renales, la información de recurrencia litiásica es menor que en pacientes no donantes. En cálculos únicos, pequeños, asintomáticos y en pacientes sin alteraciones metabólicas importantes, los reportes muestran períodos libres de cálculos posterior a la nefrectomía, de hasta 64 meses, tendencia que se mantiene también en nuestros resultados<sup>1,9</sup>. Esta baja tasa de recurrencia se atribuye a las características de estos pacientes y a las intervenciones basadas en el estudio de los factores de riesgo.

Cuando se cumplen las condiciones para utilizar un riñón con un cálculo asintomático, las alternativas de manejo incluyen una conducta expectante en el receptor o un tratamiento activo en el riñón donante pre o post nefrectomía.

La opción de un manejo expectante se asocia a mayor incertidumbre y la necesidad de estudios radiológicos recurrentes en el tiempo. Se recomienda solo en cálculos pequeños ya que la posibilidad de pasaje espontáneo no está bien establecida en receptores renales<sup>1</sup>.

Reportes de series pequeñas muestran que con un manejo conservador puede esperarse la eliminación espontánea de cálculos < 4 mm en el receptor, en un período de uno a dos años poste-

**Tabla 1. Caracterización de donantes vivos con nefrolitiasis sometidos a nefrectomía laparoscópica y posterior ureteroscopia *ex vivo***

Paciente	Edad (años)	Sexo	Tamaño litiasis (mm)	Densidad cálculo (UH)	Riñón	Localización litiasis
Donante 1	29	M	3	181	Izquierdo	Grupo calicilar medio
Donante 2	42	M	5	206	Derecho	Grupo calicilar medio
Donante 3	43	M	2	173	Derecho	Grupo calicilar medio
Donante 4	43	F	4	300	Derecho	Grupo calicilar medio

F: Femenino; M: Masculino; UH: Unidades de Hounsfield.

rior al trasplante<sup>5,11,12</sup>. Otras series han comunicado malos resultados asociados a la migración del cálculo del riñón trasplantado, con obstrucción ureteral y la necesidad de procedimientos derivativos de urgencia<sup>11</sup>. Además, en estos pacientes la presentación clínica es atípica, dado la denervación del injerto y la ausencia de síntomas característicos del cólico renal<sup>8</sup>.

La información de expulsión de cálculos en un riñón nativo no es necesariamente extrapolable al riñón trasplantado. La localización del cálculo en el donante en una posición favorable para la expulsión puede no coincidir con la localización en el receptor. La posición del injerto en el receptor puede ser más transversal, o el grupo calicial que era anterior puede quedar en situación posterior y modificarse el ángulo de expulsión. El estándar del reimplante ureterovesical en la cirugía del trasplante es con técnica antirreflujo lo que agrega otra limitante al pasaje de un cálculo a la vejiga.

La opción de un tratamiento activo previo a la donación puede someter a procedimientos y riesgos al donante, que en muchos casos no requeriría ninguna intervención.

El tratamiento del injerto posterior a la nefrectomía se ha desarrollado con la aparición de instrumentos endourológicos de menor diámetro. La mayoría de las series publicadas se refieren a extracción de los cálculos *ex vivo* en el banco y en forma aislada en el injerto posterior a la anastomosis vascular<sup>9</sup>. Esta última modalidad no representa ninguna ventaja y existe el riesgo de traccionar las anastomosis vasculares. Las experiencias internacionales reportan tasas de éxito de diversos procedimientos *ex vivo* entre 80% y 100% identificando como principal causa de procedimiento frustrado características anatómicas de la pelvis y cálices renales<sup>1,3,8</sup>. Respecto al eventual daño renal secundario a la prolongación del tiempo de isquemia en banco, los reportes disponibles no muestran una mayor frecuencia de complicaciones intraoperatorias ni deterioro de la función renal post trasplante<sup>1,3</sup>. Esto es concordante con nuestra experiencia, donde el tiempo del procedimiento fue limitado, en condiciones de hipotermia y sin perjuicio de la función del injerto.

En varios de estos reportes, sin embargo, la utilización de instrumentos más rígidos se asoció a un mayor riesgo de traumatismo en el uréter y riñón<sup>3</sup>. En nuestra serie, solo se utilizó instru-

mentación flexible y la estabilización, se logró con una vaina de acceso o guía hidrofílica. La vaina de acceso permite, además acceder a la pelvis renal repetidas veces en busca de fragmentos si se requiere sin la necesidad de canular el uréter cada vez.

Respecto a los receptores, no observamos formación de nuevos cálculos en el período de seguimiento. En los trabajos publicados de URS *ex vivo* previo al trasplante se informan períodos libres de recurrencia con seguimientos mayores de 5 años<sup>1,10</sup>.

En conclusión, en esta experiencia la URS *ex vivo* del riñón donante resultó un procedimiento factible, sin mayores dificultades técnicas, con un tiempo adicional de preservación en banco breve y que no se asoció a consecuencias adversas para el injerto. La ventaja principal de este procedimiento es evitar el riesgo potencial en el receptor de una complicación obstructiva del injerto.

Como limitantes de este trabajo se incluyen el reducido número de casos que son muy seleccionados, con cálculos < 5 mm, y que no es necesariamente extrapolable a cálculos de mayor tamaño. No se incluyó tampoco un grupo control con donantes similares, pero no tratados. La posibilidad de pasaje espontáneo de cálculos no está bien establecida en receptores renales y como se mencionó previamente, la experiencia reportada con receptores no tratados es escasa con resultados variables.

## Referencias

- Schade G, Wolf J, Faerber J. Ex-vivo ureteroscopy at the time of live donor nephrectomy. *J. Endourol.* 2011;25(9):1405-9.
- Longo N, Calogero A, Creta M, Celentano G, Napolitano L, Capece M, et al. Outcomes of Renal Stone Surgery Performed Either as Predonation or Ex Vivo Bench Procedure in Renal Grafts from Living Donors: A Systematic Review. *BioMed Research International* 2020, 1-9, disponible en <https://doi.org/10.1155/2020/6625882> [consultado el 1 de septiembre de 2021].
- Martin G, Sundaram C, Sharfuddin A, Govani M. Asymptomatic urolithiasis in living donor transplant kidneys: initial results. *Urology.* 2007; 70(1): 2-6.
- Rashid M, Konnak J, Wolf J, Punch J, Magee J, Arenas J, et al. Ex vivo ureteroscopic treatment of calculi in donor kidneys at renal transplantation. *J Urol.* 2004; 171(1):

- 58-60.
5. Mehmet S, Duman I, Yuskel Y, Tekin S, Ozer M, Yucetin L, et al. Ex vivo stone surgery in donor kidneys at renal transplantation. *Int J Urol* 2018; 25(10): 844-7.
  6. Harraz A, Kamal A, Shokeir A. Urolithiasis in renal transplant donors and recipients: An update. *Int J Surg*. 2016; 36(D): 693-7.
  7. Delmonico F, Council of the Transplantation Society. A report of the Amsterdam Forum on the care of the live kidney donor: data and medical guidelines. *Transplantation*. 2005; 79(6): S53-66.
  8. Vasdev N, Moir J, Dosani MT, Williams R, Soomro N, Talbot D, et al. Endourological Management of Urolithiasis in Donor Kidneys prior to Renal Transplant. *ISRN Urol*. 2011; 2011:1-5. Disponible en <https://doi.org/10.5402/2011/242690> [consultado el 1 de septiembre de 2021].
  9. Klingler H, Kramer G, Lodde M, Marberger M. Urolithiasis in allograft kidneys. *Urology* 2002; 59(3): 344-8.
  10. Devasia A, Chacko N, Gnanaraj L, Cherian R, Gopalakrishnan Gl. Stone-bearing live-donor kidneys for transplantation. *BJU Int* 2005; 95: 394-7.
  11. Olsburgh J, Thomas K, Wong K, Bultitude M, Glass J, Rottenberg G, et al. Incidental renal stones in potential live kidney donors: prevalence, assessment and donation, including role of *ex vivo* ureteroscopy. *BJU Int* 2013; 111(5): 784-92.
  12. Challacombe B, Dasgupta P, Tiptaft R, Glass J, Koffman AN g, Goldsmith D et al. Multimodal management of urolithiasis in renal transplantation. *BJU Int* 2005; 96(3): 385-9.
  13. Yuan HJ, Yang DD, Cui YS, Men CP, Gao ZL, Shi L et al. Minimally invasive treatment of renal transplant nephrolithiasis. *World J Urol* 2015; 33(12): 2079-85.

# Percepción de preparación de los internos y egresados de Medicina para enfrentar la muerte de un paciente

PEDRO LAVÍN FERRADA<sup>a,b</sup>, DOMINGA RODRÍGUEZ CHRISTIAN<sup>a,b</sup>,  
JUAN PABLO BECA INFANTE<sup>1</sup>

## Medical students and graduates' perceptions of preparation to face a patient's death

*Historically, death has been socially accepted, but for the last decades it has been hidden in hospitals, transforming physicians into "death specialists". Thus, medical graduates should feel prepared to assume this responsibility accompanying the patient and their family through the process. With this in consideration, the present work explores students' and graduates' perceptions of preparation to face a patient's death (SPEM) in a Chilean Medical school and identifies SPEM-associated characteristics. An observational study was performed using a digital form sent by email to interns and 2018 and 2019 graduates of the Facultad de Medicina CAS-UDD, in which they were asked about their SPEM and possible SPEM-related variables. The results showed that 63% and 31% of interns and graduates reported feeling inadequately prepared or unprepared to address a patient's death, respectively. During the first two years of their profession, 71% of graduates faced a patient's death. There was a significant correlation between the SPEM and death-facing training. Considering these results and the previous evidence of the positive impact that classes and courses have on SPEM, it is suggested that an obligatory course should be added to improve SPEM in medical students.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 375-380)

**Key words:** Education, medical; Clinical Competence; Students, Medical; Attitude to Death.

<sup>a</sup>Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

<sup>b</sup>Ayudante-alumno Centro de Bioética UDD.

<sup>1</sup>Centro de Bioética, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

Apoyo financiero: Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo Clínica Alemana.

Recibido 10 de octubre de 2022, aceptado el 31 de mayo de 2023.

Correspondencia a:

Dominga Rodríguez Christian  
El almendro poniente 526, Casa O, Huechuraba, Santiago, Chile.  
dorodriguezc@udd.cl

## Introducción

Hasta principios del siglo pasado la muerte era socialmente más cercana y las personas estaban dispuestas a aceptarla. Hacia finales del siglo XX la muerte ya se ocultaba con creciente frecuencia en hospitales y clínicas, convirtiendo a los médicos en supuestos "expertos de la muerte"<sup>1</sup>. Actualmente, la cultura occidental tiende a ocultar y negar la muerte, y cuando ocurre se tiende a alejarla y esconderla<sup>2,3</sup>. En este contexto, el 43% de las muertes en Chile entre el año

1990 y 2014 ocurrieron en hospitales o clínicas, porcentaje que se ha mantenido sin variaciones significativas<sup>4,5</sup>. El 44% de los fallecimientos en el año 2018<sup>6</sup> y el 2019<sup>7</sup> tuvieron lugar en dichos establecimientos. Por esta realidad, los médicos y otros profesionales de la salud son los principales encargados de cuidar y acompañar a las personas en su proceso de morir, lo que implica que los estudiantes de medicina lo deberán hacer una vez egresados. Por lo tanto, quienes egresan de medicina necesitan sentirse suficientemente preparados para asumir la difícil responsabilidad

de acompañar al paciente y a su familia en esos complejos momentos. La necesidad de estas competencias y habilidades se hizo aún más evidente durante la pandemia de COVID-19, al ser los médicos los responsables de la distribución de los ventiladores mecánicos<sup>8</sup> teniendo en mente que los pacientes que se desconectan de ella pueden morir en minutos<sup>9</sup>.

En un estudio de 2014 se entrevistó a egresados de Medicina de la Universidad de Concepción, identificando los principales componentes del "currículum oculto" de pregrado, entre los que se incluyó reconocer el "impacto de enfrentar de cerca la muerte, y la comunicación con la familia de los fallecidos", y se recaló la importancia de identificar y evaluar los componentes del currículum oculto<sup>10</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que un currículum explícito que incluya preparación para enfrentar el final de la vida de sus pacientes tiene evidentes beneficios para los alumnos, haciéndolos sentir más seguros en comparación con aquellos cuyo currículum no incluye explícitamente este tema<sup>11</sup>. De forma más clara, se ha señalado que en la actualidad no se educa para la muerte, por lo que no se proporcionan estrategias que ayuden a enfrentarla de manera adecuada<sup>12</sup>. En otros países se ha registrado que los alumnos se sienten poco preparados para enfrentar problemas del fin de la vida<sup>13,14</sup>. Estos reportes, si bien aislados, sugieren que el problema podría ser generalizado en las facultades de medicina.

En base a estos antecedentes, se plantea como hipótesis que un porcentaje importante de internos y egresados de una facultad de Medicina en Chile no se siente suficientemente preparado para enfrentar la muerte de un paciente. Consecuentemente, se establece como objetivo de investigación determinar si los internos y egresados de la Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo se sienten suficientemente preparados para enfrentar la muerte de sus pacientes. Los objetivos específicos fueron: a) identificar si alguna característica de la formación o de la experiencia de los encuestados se correlaciona con una mayor sensación de preparación para enfrentar la muerte de un paciente (SPEM); b) si los internos y egresados hubieran valorado positivamente el haber tenido una actividad académica para tratar el tema de la muerte de un paciente y, de ser así; c) precisar qué modalidades docentes preferirían

con este propósito; d) conocer la percepción de los estudiantes y egresados sobre la muerte de un paciente. Basado en los resultados del estudio se propondrán algunas sugerencias para mejorar la sensibilidad y habilidades de los egresados de medicina para ayudar a sus pacientes en su final de vida.

## Material y Método

Para obtener la información requerida se realizó un estudio observacional, transversal y cuantitativo. Los procedimientos efectuados respetaron los estándares éticos de acuerdo a la Declaración de Helsinki, y fueron revisados y aprobados por el Comité Ético Científico de Pregrado de la Facultad de Medicina CAS-UDD (acta de aprobación número PG\_91-2019). Durante el año 2020, se envió una encuesta digital por correo electrónico a todos los internos de 6° y 7° año y a los médicos egresados de las promociones 2018 y 2019 de la Facultad de Medicina CAS-UDD. La encuesta fue previamente revisada por 10 estudiantes de Medicina de tercer año con el propósito de verificar la comprensión de las preguntas planteadas y el funcionamiento de la plataforma utilizada para su presentación.

En el correo electrónico se informó acerca de los objetivos de la investigación, se aseguró el anonimato de las respuestas y se indicó que la participación sería absolutamente voluntaria, señalando que el hecho de responder la encuesta constituía de facto su consentimiento. Semanalmente, en cinco oportunidades, se envió un recordatorio automático a quienes aún no habían respondido. La gestión de las encuestas y la recopilación de los datos se realizó utilizando el programa REDCap (Research Electronic Data Capture), *software* de captura de datos electrónicos que asegura el anonimato de cada respuesta. Los correos electrónicos fueron solicitados a la Dirección de la Carrera de Medicina de la Facultad y a la Dirección de Alumni de la Universidad del Desarrollo, a través de las autoridades correspondientes con el compromiso de usarlos sólo para esta investigación.

Dado que se encuestó a egresados e internos que constituyen dos grupos con características distintas, se elaboraron y enviaron versiones diferentes de la encuesta, adecuadas a cada con-

texto. La información recopilada en las encuestas se analizó de manera descriptiva, presentando la frecuencia absoluta o relativa expandida a la población objetivo con sus respectivos intervalos de confianza (95%) utilizando el test  $z^{15}$  y se analizaron correlaciones entre variables utilizando el test de Fisher, Chi cuadrado de Pearson y el test de Friedman en el programa SPSS, también con confianza del 95%. En los resultados, los intervalos de confianza se presentaron después del promedio, separados de él por una coma y sin signos porcentuales.

Para simplificar la lectura de este documento, se usaron los términos “interno” y “egresado” para referirse tanto a los internos e internas de 6° y 7° año como a los egresados y egresadas, respectivamente.

## Resultados

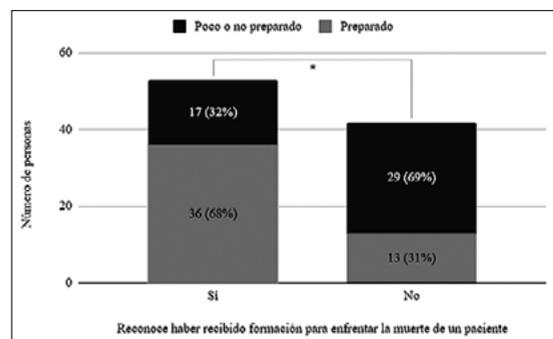
La tasa de respuesta de los internos fue de 29% (51/173 respuestas) y la de los egresados fue de 25% (44/170 respuestas).

La sensación de preparación para enfrentar la muerte de un paciente (SPEM) se preguntó planteando distintos escenarios: como estudiantes, como egresados y para futuras experiencias. El porcentaje de egresados que respondió haberse sentido preparado como estudiante fue de 34%, como médicos egresados 58%, y para futuras experiencias 68%, presentando estas proporciones diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Los egresados que refirieron sentirse poco preparados o no preparados para enfrentar la muerte de un paciente fueron 14 (32%, intervalo de confianza 18 - 46), mientras que los internos que respondieron lo mismo fueron 32 (63%, 49 - 76). La diferencia entre estos grupos es significativa ( $p = 0,004$ ). Respondieron que se sienten preparados para enfrentar la muerte de un paciente, 30 (68%) de los egresados y 19 (37%) de los internos. La cantidad de mujeres encuestadas que refirió sentirse poco o nada preparadas para enfrentar la muerte de un paciente fue de 33 (59%, 46 - 72), mientras que la cantidad de hombres con dicha sensación de preparación fue de 13 (33%, 19 - 48). La diferencia entre estos grupos es significativa ( $p = 0,021$ ). No hubo diferencia en la proporción de mujeres y de hombres entre internos y egresados encuestados ( $p = 0,531$ ).

En cuanto a las respuestas relacionadas con la formación recibida sobre la muerte de un paciente, el porcentaje de egresados que respondió haber recibido formación (formal, informal, curso, taller, etc) sobre el enfrentamiento a la muerte de un paciente es significativamente mayor que el de los internos: 68% y 45% respectivamente ( $p = 0,038$ ). El porcentaje de encuestados que refirió sentirse preparado para enfrentar la muerte de un paciente fue significativamente mayor entre quienes recibieron formación específica para el enfrentamiento a la muerte de un paciente (Figura 1), en particular cuando la modalidad de formación es un curso o taller obligatorio en la universidad. En cada una de las promociones consultadas existe un porcentaje de los encuestados que manifestó haber participado de un “curso o taller de asistencia obligatoria en la Universidad” y otro que no tuvo esta oportunidad. Los datos no muestran correlación entre la SPEM y el reconocimiento de la experiencia de haber tenido un médico tutor, lo que podría haber sido como un modelo.

Los grupos que tuvieron experiencias con la muerte (88%), incluyendo eventos antes de entrar a estudiar Medicina (32%), como estudiante (72%) y como médico egresado (71%), no presentaron diferencias significativas en la SPEM, comparado con quienes no tuvieron estas experiencias.

A la pregunta de si hubiese deseado haber tenido durante el pregrado alguna actividad docente dedicada explícitamente a la preparación para enfrentar la muerte de un paciente, 90 (95%, 90 - 99) de los encuestados respondieron que sí



**Figura 1.** Efecto de la formación en la percepción de preparación para enfrentar la muerte de un paciente. \*Significancia en prueba de chi-cuadrado ( $p < 0,01$ ).

**Tabla 1. Percepción sobre la muerte de un paciente (n = 95 internos y egresados)**

Percepciones sobre la muerte	Percibe la muerte de esta forma
Como una etapa que requiere apoyo y acompañamiento	91%
Como el final de una enfermedad incurable	69%
Como un producto de decisiones inadecuadas	19%
Como un evento del que me debería sentir responsable	6,3%
Como una forma de fracaso de la medicina	4,2%

les hubiese gustado, sobresaliendo la opción que propone un curso breve de 1 a 3 sesiones, marcada por 67% de los encuestados. El 35% de los encuestados respondió que les hubiese gustado participar en grupos de discusión después de la muerte de un paciente y 17% indicó no estar seguro qué modalidad le parece más adecuada. No hubo diferencias significativas en la tasa de respuestas entre internos y egresados. Por último, los encuestados sugirieron formas de preparación para enfrentar la muerte de un paciente, una de las que sería la creación de un equipo de consulta ético clínico a la que los alumnos puedan consultar en estas situaciones.

En respuesta a la pregunta sobre la percepción sobre la muerte, la mayoría de internos y egresados refirió percibir la muerte como “una etapa que requiere de apoyo y acompañamiento”, mientras que una minoría manifestó percibirla como “un evento del que me debería sentir responsable” o “una forma de fracaso de la medicina” (Tabla 1).

## Discusión

Enfrentar de manera adecuada la muerte de un paciente corresponde a una competencia básica y necesaria de la práctica de la medicina por su propia naturaleza y por el hecho de que 71% de los egresados se enfrenta a la muerte de al menos un paciente dentro de los primeros dos años de profesión. En este contexto, 30% de los egresados refiere no sentirse suficientemente preparado para enfrentar la muerte de un paciente. Por lo tanto, este es un asunto que debe ser necesariamente abordado en los programas docentes de Medicina, a fin de aumentar la preparación entre los egresados, para mejorar así el servicio que se entrega a los pacientes y a sus familias.

Como se planteó en la hipótesis, los resultados obtenidos mostraron que un porcentaje relevante, tanto de internos como de egresados, no se siente adecuadamente preparado para enfrentar la muerte de un paciente. En particular, la proporción de internos que se siente poco preparado o no preparado para enfrentar la muerte de un paciente (63%) es similar al 59% de los estudiantes de medicina graduados en Georgetown University y en Mayo Clinic, quienes al preguntarles si se sienten preparados para discutir voluntades anticipadas con los pacientes y sus familias respondieron “no”, “inseguros o neutro”<sup>13</sup>. Por su parte, la proporción de egresados que se siente poco preparado o no preparado para enfrentar la muerte de un paciente (32%), se asemeja al porcentaje de residentes de medicina de EE.UU publicada por la American Medical Association, quienes informaron estar “no muy bien” o “nada” preparados para abordar los pensamientos y temores de los pacientes sobre la muerte (31%)<sup>16</sup>.

Se identificaron variables correlacionadas con la SPEM. La correlación registrada entre la participación en actividades formativas en torno al tema de la muerte y la SPEM, sugiere que estas son útiles para mejorar la SPEM, destacando las alternativas de cursos o talleres de asistencia obligatoria para internos y/o residentes. Tanto en los grupos que recibieron formación informal de sus tutores como entre quienes tuvieron experiencias previas con la muerte no se registró una diferencia significativa en la SPEM en comparación con los grupos que no tuvieron estas oportunidades. Esto sugiere que los objetivos de aprendizaje en las prácticas clínicas no apuntan a que los estudiantes enfrenten mejor la muerte de sus pacientes.

Hastings Center propuso como uno de los cuatro fines de la medicina es el “evitar la muerte

prematura y favorecer una muerte tranquila”, comprendiendo la muerte como el destino natural de todo ser humano, sin caer en la percepción contemporánea de la muerte como una enemiga suprema<sup>17</sup>. La distribución observada en la Tabla 1 refleja una percepción sobre la muerte que nos parece adecuada pues concuerda con lo planteado por Hastings Center, con un alto porcentaje de encuestados que la percibe como “una etapa que requiere apoyo y acompañamiento” y un mínimo que lo considera como “una forma de fracaso de la medicina”.

Aunque el correo para participar se envió a todos los internos y egresados, es posible que quienes respondieron tengan criterios diferentes de quienes no lo hicieron. Por esto, se sugiere realizar investigaciones similares que puedan incluir en el estudio a una gran mayoría de los internos y egresados de medicina, incluyendo a varias universidades.

A modo de conclusión, considerando la importancia del tema, las respuestas de los internos y egresados encuestados, el impacto reportado en la SPEM de cursos o talleres obligatorios, y el hecho que se ha demostrado que un currículo explícito para adquirir habilidades para enfrentar el fin de la vida de los pacientes tiene evidentes beneficios para los alumnos, sugerimos incluir en las mallas curriculares de medicina curso o talleres específicos sobre final de la vida. Para su implementación, se sugiere que se realicen de manera coordinada entre los programas de bioética y los programas de internado de cada Universidad.

**Agradecimientos:** Agradecemos muy especialmente a Leonardo Cabrera por su colaboración en la implementación de la encuesta electrónica, a Bernardita Portales por su apoyo transversal y al Centro de Bioética CAS-UDD que nos sugirió valiosas modificaciones durante el desarrollo del estudio.

## Referencias

- Hull F M. Death, dying and the medical student. *Medical education* 1991; 25 (6): 491-6.
- Rothaupt JW, Becker K. A literature review of Western bereavement theory: From decathecting to continuing bonds. *The Family Journal* 2007; 15 (1): 6-15.
- Beca JP. *Conversemos sobre la muerte*. Santiago, Chile: Editorial Urano; 2022.
- Paredes M C, Faustino A, Nazzari C. Tendencia de las defunciones ocurridas en mayores de 1 año según lugar de ocurrencia y su relación con características sociodemográficas, Chile 1997-2014. *Rev Med Chile* 2019; 147 (3): 322-9.
- Browne J, Castro I, & Pavlovic A. Lugar de muerte en Chile: un estudio descriptivo de serie temporal entre 1990-2014. *Rev Med Chile* 2019; 147(6): 727-32. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000600727> [Consultado el 9 de junio de 2021].
- INE. *Tabulados vitales mortalidad 2018*. Santiago: Instituto Nacional de Estadística (2018).
- INE. *Tabulados vitales mortalidad 2019*. Santiago: Instituto Nacional de Estadística (2019).
- Concha M, Gómez P, Tuteleers F, Arzola M, Duffau G. *Bioética en tiempos de pandemia COVID-19*. *Neumología Pediátrica* 2020; 15(2): 358-61.
- Truog RD, Mitchell C, Daley GQ. The toughest triage-allocating ventilators in a pandemic. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(21): 1973-5.
- Ortega J, Fasce E, Pérez C, Ibáñez P, Márquez C, Parra P. Evaluación de componentes del currículo oculto en estudiantes de medicina. *Rev Med Chile* 2014; 142(11): 1452-7.
- Fraser HC, Kutner JS, Pfeifer MP. Senior medical students' perceptions of the adequacy of education on end-of-life issues. *Journal of palliative medicine* 2001; 4(3): 337-43.
- García LRM, Rillo AG, Guzmán MEA, Ramírez MLP, Flores MD, Contreras JA. Actitud hacia la muerte y su relación con la empatía médica en estudiantes de Medicina. *Educación Médica Superior* 2015; 30(1). Disponible en: <http://www.ems.sld.cu/index.php/ems/article/view/730> [Consultado el 24 de mayo de 2021].
- Buss MK, Marx ES, Sulmasy DP. The preparedness of students to discuss end-of-life issues with patients. *Academic Medicine* 1998; 73(4): 418-22. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9580719/> [Consultado el 25 de mayo de 2021].
- Cardozo R, Sosa M, Gómez A, Sánchez A, Sosa G, Bastidas G, et al. *Apreciaciones sobre la Muerte en Estudiantes del Último Año de Medicina*. Venezuela. Universidad Central De Venezuela 2010; 44. Disponible en [https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/72039304/Apreciaciones\\_sobre\\_la\\_Muerte\\_en\\_Estudia20211009-12035-vmlkxf-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1662999627&Signature=Ud6In4CimV-3V3KR~JlOKFLGF4XtuFB3fHDNngN6H3dL3mL2D-TKkxIoMXTS6weB8d5eGfZCriLCg6OJmWcyohTG-3QsN-9MVb1Al6EdouV52zNroPYZ0MP60jZfMTL-](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/72039304/Apreciaciones_sobre_la_Muerte_en_Estudia20211009-12035-vmlkxf-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1662999627&Signature=Ud6In4CimV-3V3KR~JlOKFLGF4XtuFB3fHDNngN6H3dL3mL2D-TKkxIoMXTS6weB8d5eGfZCriLCg6OJmWcyohTG-3QsN-9MVb1Al6EdouV52zNroPYZ0MP60jZfMTL-)

- 7GzjTVyHZzKmNVCgluvMwTrfLlLhmeEPuSGUC-9zKjbeydVowGzgNg~GXYnJbkzG1NEv~giSh4qa-jsU-DdT12zYZ1kWiai3jIyhDJlyomfpBTjjR8LvxyWL-hr5V7Wh3lxqwtZ1SDDyQEsick~yqHucbTfrSs63B-Fo3XIImuQcbZQ7Xl-QFF0VpkJ14Y22Vm8fy2JM-BEbrGNiwiNpJifTj6yaU5g\_\_&Key-Pair-Id=APKA-JLOHF5GGSLRBV4ZA [Consultado el 25 de mayo de 2021].
15. Dagnino J. Análisis de las proporciones. *Rev Chil Anest* 2014; 43: 134-138. Disponible en <http://revistachilena-deanestesia.cl/PII/revchilanstv43n02.12.pdf> [Consultado el 28 de mayo de 2021].
  16. Sullivan AM, Lakoma MD, Block SD. The Status of Medical Education in End-of-life Care. *Journal of general internal medicine* 2003; 18(9): 685-695. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1046/j.1525-1497.2003.21215.x> [Consultado el 8 de junio de 2021].
  17. Hastings Center. La determinación de los fines de la medicina. En: *Los Fines de la Medicina, El establecimiento de unas prioridades nuevas, Un Proyecto Internacional del Hastings Center*. Barcelona, España: Fundación Víctor Grífols i Lucas.; 2004. p. 45.

# Linfoma de células T/NK primario de testículo. Caso clínico y revisión de la literatura

ALEJANDRO AVILÉS-SALAS<sup>1,3</sup>, ANDREA NALLELY HEREDIA-JARA<sup>1</sup>,  
LAURA FELISA PEÑA-CARVAJALINO<sup>1</sup>,  
JOSÉ GREGORIO CHANONA-VILCHIS<sup>1</sup>,  
JOSÉ ÁNGEL ARRIAGA-MARROQUÍN<sup>2</sup>, MYRNA CANDELARIA<sup>2</sup>

## Primary testicular NK/T cell lymphoma. Case report and review of literature

*Natural killer/T cell lymphomas chiefly involving the midline facial structures including the nasal cavity or nasopharynx are a relatively rare type of non-Hodgkin's lymphoma. Apart from the upper respiratory tract, the disease occasionally presents in certain extranodal sites, such as the central nervous system, skin, gastrointestinal tract, or testes. We report a case of natural killer NK/T cell lymphoma as a testicular tumor in a 36-year-old man with a history of progressive swelling of his right testicle. Histologically, the testicular mass showed a diffuse infiltrate of medium-sized and atypical large lymphoid cells with angiocentric infiltration and areas of coagulative necrosis. Immunohistochemical studies demonstrated tumor cells staining positively with CD3, TIA-1, and Granzyme B. The Epstein-Barr virus genome was detected by in situ hybridization. There were no abnormal findings in the nasal and nasopharyngeal regions. Classified as stage IEA, the patient received involved-field irradiation to contralateral testis (45 Gy), followed by systemic chemotherapy with a combination regimen of L-asparaginase, methotrexate and dexamethasone. Relevant literature is reviewed, and the clinicopathologic features, natural history, and treatment options for primary testicular NK/T cell lymphoma are discussed.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 381-386)

**Key words:** Testicular lymphoma; NK/T cell lymphoma; immunohistochemistry; Epstein-Barr virus.

<sup>1</sup>Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología. México.

<sup>2</sup>Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología. México.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido 26 de julio de 2022, aceptado 16 de mayo de 2023.

Correspondencia a:  
Alejandro Avilés-Salas  
Departamento de Patología  
Instituto Nacional de  
Cancerología  
Av. San Fernando 22. Sección  
XVI, Tlalpan  
14080. Ciudad de México,  
México.  
alejandroaviles2001@yahoo.com

## Introducción

Los linfomas primarios de testículo (LPT) representan aproximadamente 0,6% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) en los Estados Unidos y comprenden 9% de las neoplasias testiculares. Los linfomas de testículo son la neoplasia maligna más frecuente de testículo después de los 60 años. Aproximadamente 80% de los pacientes se encuentran en etapas localizadas

IE o IIE y el 20% tienen afección bilateral<sup>1,2</sup>.

Más del 90% de los LPT corresponden a linfomas de células B, siendo el más frecuente el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB)<sup>3-5</sup>.

Además del LDCGB, otros LNH pueden afectar de manera primaria al testículo; hay casos informados de LPT de células T, de estos la mayoría corresponden a linfomas anaplásicos de células grandes (LACG), linfomas periféricos de células T y linfomas de células T/NK (LCTNK)<sup>6,7</sup>.

A pesar de diagnosticarse en etapas tempranas, aproximadamente 80% de los pacientes presentan recurrencia, frecuentemente a sitios extranodales como sistema nervioso central (SNC), anillo de Waldeyer, piel o el testículo contralateral<sup>1,2</sup>. La supervivencia global ha mejorado sustancialmente, particularmente en pacientes manejados con esquemas de (CHOP-R) más quimioterapia intratecal e irradiación a testículo contralateral<sup>8</sup>.

### Presentación del caso

Paciente masculino de 36 años de edad, sin antecedentes relevantes para su padecimiento. Refirió aumento de volumen del testículo derecho de un mes de evolución, acompañado de diaforesis y pérdida de 7 kg de peso. Se realizó ultrasonografía que reportó imagen nodular hipoeoica en el testículo derecho, con vascularidad central y periférica. Se realizaron estudios de laboratorio que reportaron: deshidrogenasa láctica 186 UI/L (VN, 120-246),  $\beta$ -2-microglobulina 2.438 mg/L (VN, 0,800-2,34), gonadotropina coriónica humana < 0,100 (VN, < = 7),  $\alpha$ -fetoproteína 3,02 ng/mL (VN, < = 5,8), leucocitos 4,61 miles/mm<sup>3</sup> (VN, 4,0-12,0), eritrocitos 5,2 millones/mm<sup>3</sup> (VN, 5,0-6,30), hemoglobina 15,2 g/dL (VN, 15-19), hematocrito 46,2% (VN, 46-56), plaquetas 225 miles/mm<sup>3</sup> (VN, 150-450), neutrófilos 57,9% (VN, 40-74), linfocitos 29,5% (VN, 12-45) y monocitos 11,1% (VN, 1-15).

Se programó para orquiectomía radical derecha, que se realizó sin complicaciones. El testículo derecho midió 8,0 x 6,5 x 6,0 cm, la túnica albugínea era lisa y opaca. Al corte se observó tumor sólido, ovoide, de bordes bien definidos, de 7,5 x 6,0 cm, con zona central de aspecto necrótico (Figura 1). En la periferia se identificó testículo residual y epidídimo sin alteraciones.

En el estudio histopatológico el parénquima testicular estaba sustituido por una neoplasia maligna con patrón de crecimiento difuso, con zonas de necrosis e infiltración focal del epidídimo y la túnica albugínea. En algunos campos las células neoplásicas se disponían alrededor de los túbulos seminíferos residuales; así como de forma angiocéntrica. La población neoplásica estaba constituida por células de tamaño intermedio a grande, con núcleos de contorno irregular, cro-



**Figura 1.** Producto de orquiectomía radical derecha. La superficie de corte muestra tumor sólido, ovoide, de bordes regulares con zona central de aspecto necrótico.

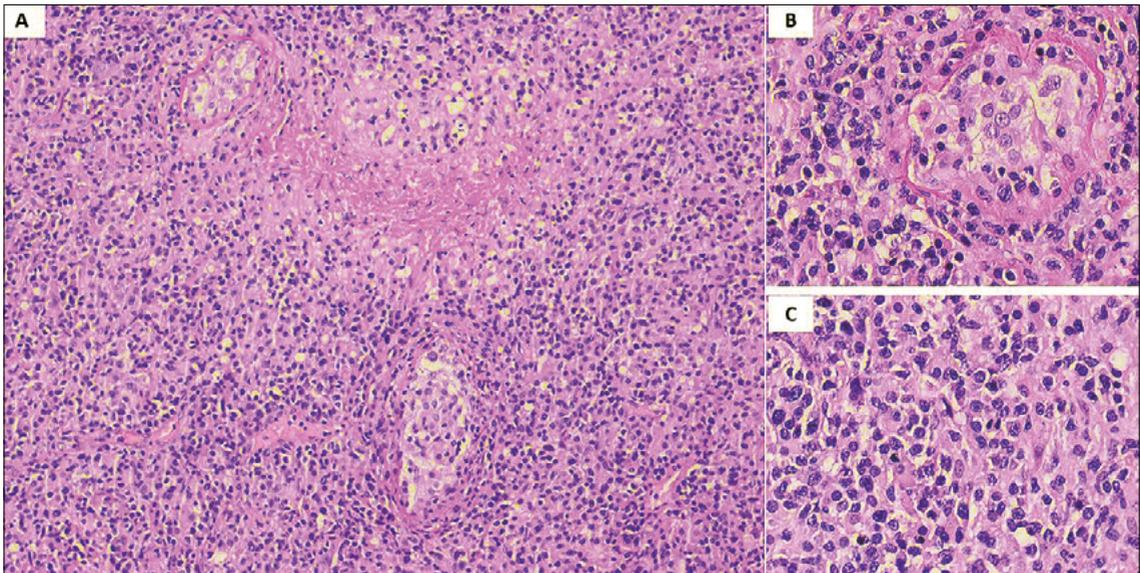
matina gruesa, nucleolos poco aparentes y bordes celulares mal definidos (Figura 2). El estudio de inmunohistoquímica resultó positivo en las células neoplásicas para CD3, TIA-1 y Granzima B, y negativo para CD20, CD30, CD56 y ALK. Se detectó el genoma del virus de Epstein-Barr (VEB) mediante hibridación in situ en el núcleo de las células neoplásicas (Figura 3).

Se realizó TAC sin evidencia de adenopatías o enfermedad a distancia, y la biopsia y el aspirado de médula ósea se informaron sin infiltración. Se estableció el diagnóstico de LCTNK primario de testículo, etapa IE (Ann Arbor). El paciente recibió tratamiento con irradiación a testículo contralateral (45 Gy en 25 sesiones), seguido de quimioterapia sistémica, utilizando un esquema a base de L-asparaginasa, metotrexate y dexametasona, con pobre respuesta. En su última consulta, 11 meses posteriores al diagnóstico, el paciente ha evolucionado al día de hoy con progresión de la enfermedad a la piel de la región inguinal.

El paciente dio su consentimiento por escrito de manera informada y voluntaria para la publicación de este caso clínico.

### Discusión

El LCTNK es un linfoma predominantemente extranodal caracterizado por un patrón angiocéntrico con daño vascular, extensa necrosis, fenotipo citotóxico y asociación con el VEB. Es más preva-



**Figura 2.** Parénquima testicular infiltrado por neoplasia maligna de crecimiento sólido y angiocéntrico con zonas de necrosis coagulativa. (A) (Hematoxilina-eosina, 100X). En algunos campos se observan células neoplásicas alrededor de túbulos seminíferos residuales; (B) (Hematoxilina-eosina, 400X). Las células neoplásicas son de tamaño intermedio a grande, tienen núcleos ovoides de contornos irregulares, nucleolos poco aparentes y citoplasma mal definido; (C) (Hematoxilina-eosina, 400X).

lente en Asia, México, Centroamérica y algunos países de América del Sur. Afecta frecuentemente sitios como piel, tejidos blandos, tracto gastrointestinal y con menor frecuencia testículo<sup>9</sup>.

El LPT es una entidad poco común y agresiva, representa sólo 9% de las neoplasias testiculares y menos del 1% de los LNH<sup>1</sup>. El tamaño es variable, va desde 1 cm a 16 cm de diámetro con promedio de 5 cm, y casi siempre están cubiertos por la túnica vaginalis intacta; sin embargo, es común la infiltración del epidídimo, así como de la túnica albugínea. En la superficie de corte el parénquima testicular usualmente está reemplazado por un tumor de bordes definidos, en algunos casos con zonas de necrosis y/o hemorragia<sup>3,10</sup>.

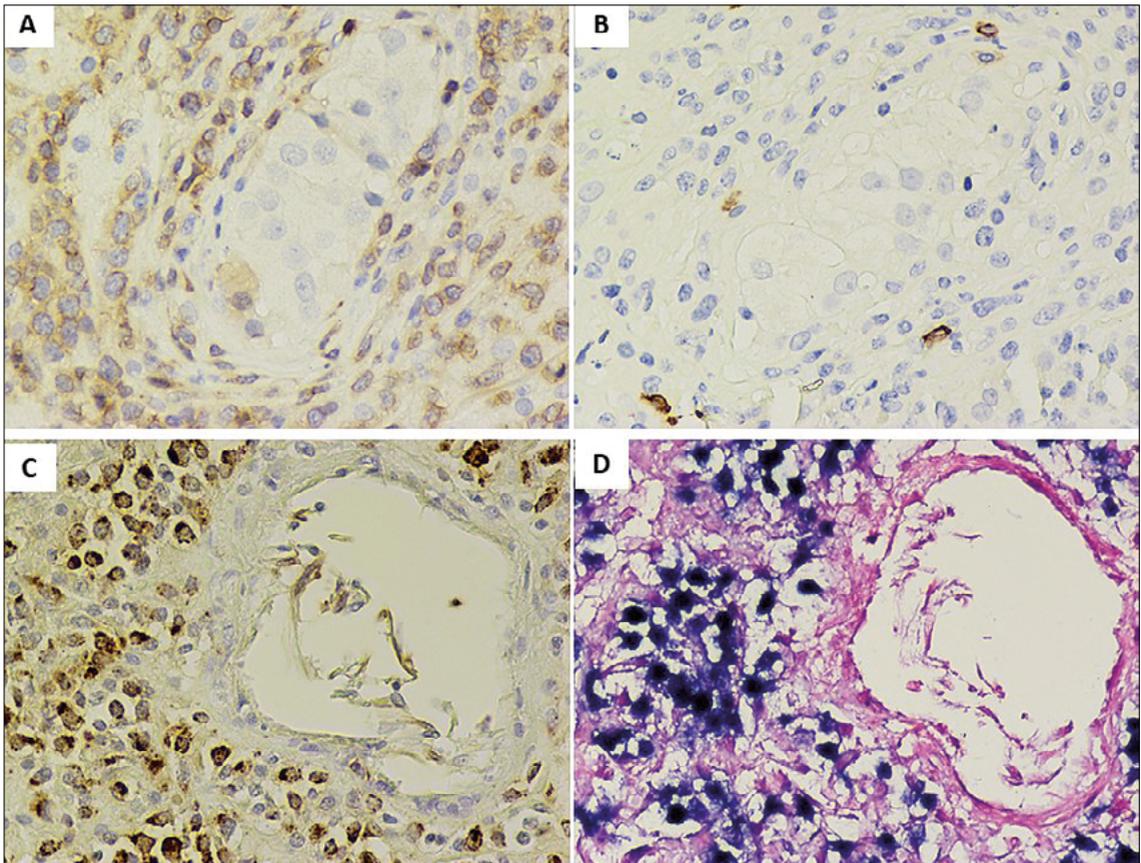
La gran mayoría de los LPT son LDCGB; sin embargo, se han informado otros tipos histológicos que incluyen: linfoma del manto, linfoma de la zona marginal extranodal, linfoma folicular (particularmente en población pediátrica); así como linfoma periférico de células T, LACG y LCTNK<sup>6,7</sup>.

La mediana de edad de los pacientes con LCTNK primarios de testículo al momento del diagnóstico es de 45 años, más jóvenes que los pacientes con LDCGB, los cuales tienen una me-

diana de edad al diagnóstico de 69 años<sup>11</sup>.

Huang y cols., publicaron 21 casos de LCTNK primarios de testículo, que representó el 0,72% de todos los LCTNK durante el período de estudio en 3 instituciones en China. En todos los pacientes la presentación inicial fue aumento del volumen testicular. El diámetro promedio del tumor fue 6,4 cm, y a pesar de que todos los tumores estaban inicialmente localizados, en 5 pacientes se documentó afección de la glándula suprarrenal y en otros 2 involucro de la piel de la región perineal<sup>12</sup>.

Microscópicamente, el parénquima testicular está sustituido por una neoplasia con patrón de crecimiento difuso, frecuentemente rodeando túbulos seminíferos atróficos, con necrosis focal o extensa. El patrón de crecimiento angiocéntrico y angiodestructivo se ha documentado en prácticamente la mitad los casos<sup>12</sup>. En contraste, los LDCGB habitualmente muestran patrón de crecimiento intertubular esclerosis, atrofia tubular, las células neoplásicas expresan marcadores de células B, y la gran mayoría de los casos son de tipo no centro germinal (MUM1+, BCL6 ±, CD10-)<sup>3-5,13,14</sup>. Por otro lado, el LCTNK está constituido predominantemente por células



**Figura 3.** Las células neoplásicas expresan de forma intensa y difusa CD3. (A), Granzima; B (C) y EBER ISH; (D) y son negativas para CD20 (B) (Técnica de inmunohistoquímica 400X).

neoplásicas de tamaño mediano con núcleos de contornos irregulares, inmersas en un fondo inflamatorio constituido por neutrófilos, histiocitos, células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos. Inmunohistoquímicamente, la mayoría de los casos expresan CD3e y al menos un marcador de gránulos citotóxicos (Granzima B, TIA-1, perforina). La expresión de CD56 se ha observado en 90% de los casos. Prácticamente todos los casos son positivos para EBER ISH y muestran índices de proliferación celular por arriba del 50%<sup>6,7,9,12</sup>.

Durante el seguimiento la mayoría de los pacientes tienen afección extratesticular, los sitios más comunes son glándula suprarrenal, ganglios linfáticos, piel, médula ósea y SNC, incluso hay casos informados en la cavidad nasal<sup>9,15</sup>. De manera similar a los linfomas primarios del SNC los LPT son referidos como sitios inmunoprivilegiados, exhibiendo disminución o pérdida de

expresión de moléculas de clase I y II del HLA, lo cual facilita a las células neoplásicas de escapar de la vigilancia inmune<sup>16</sup>.

Dado que CD56 muestra uniones homofílicas, sitios anatómicos que son ricos en expresión de CD56 son esperables que promuevan el fenómeno de *homing* o la unión de linfocitos neoplásicos CD56 positivos. Esto podría explicar la tendencia de estos linfomas de involucrar sitios como piel, glándula adrenal y SNC, los cuales tienen gran cantidad de fibras y terminales nerviosas, que son CD56 positivas<sup>17</sup>.

La mayoría de los casos publicados se han manejado con orquiectomía radical más tratamiento con quimioterapia; principalmente con esquemas como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), versiones intensificadas de MegaCHOP, e HyperCVAD; así como ProMACE-CytaBOM, MECOP-B y cisplatino<sup>12,18</sup>.

Algunos pacientes han recibido radioterapia, principalmente a cadenas ganglionares ipsilaterales y al testículo contralateral. De los casos informados que mostraron mejor supervivencia, llama la atención la utilización de GEMOX (gemcitabina, oxaliplatino) con asparaginasa; tanto L-asparaginasa como asparaginasa pegilada, que podría representar una ventana de oportunidad terapéutica. Debido a lo agresivo de la entidad y a la corta duración de la respuesta, no se cuenta con mucha información respecto al uso de trasplante autólogo<sup>12</sup>.

La información del tratamiento durante la recaída es aún más escasa, se ha informado la utilización de esquemas con citarabina y platinos como DHAP, así como combinaciones con etopósido como ESHAP y CHOEP con poco éxito. Se ha propuesto que la asociación con el VEB podría incrementar el potencial invasor de las células neoplásicas; así como el desarrollo de genes de resistencia multifármacos<sup>19</sup>.

La supervivencia global a 2 años ha sido reportada entre 23% y 34%, con una media de 9,5 meses<sup>12</sup>. El pronóstico de estos pacientes es extremadamente desfavorable, con una supervivencia global inferior que LCTNK nasal<sup>20</sup>. En nuestro caso, el paciente mostró pobre respuesta al tratamiento, con progresión de la enfermedad en la región inguinal. Finalmente, hay diversos factores relacionados al LCTNK primario de testículo, como ser un sitio inmunoprivilegiado, el fenotipo T/NK, la expresión de CD56 y la asociación con el VEB que pueden estar contribuyendo con el comportamiento poco favorable de esta entidad.

## Referencias

- Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, Go RS. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27(31): 5227-32. doi: 10.1200/JCO.2009.22.5896.
- Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 20-7. doi: 10.1200/JCO.2003.11.141.
- Ferry JA, Harris NL, Young RH, Coen J, Zietman A, Scully RE. Malignant lymphoma of the testis, epididymis, and spermatic cord. A clinicopathologic study of 69 cases with immunophenotypic analysis. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(4): 376-90. doi: 10.1097/00000478-199404000-00006.
- Wang C, Wang H, Wang Q, Shi B. Primary testicular lymphoma: experience with 13 cases and literature review. *Int J Hematol*. 2013; 97(2): 240-5. doi: 10.1007/s12185-013-1261-8.
- Turner RR, Colby TV, MacKintosh FR. Testicular lymphomas: a clinicopathologic study of 35 cases. *Cancer* 1981; 48(9): 2095-102. doi: 10.1002/1097-0142(19811101)48:9<2095::aid-cn-cr2820480930>3.0.co;2-r.
- Finn LS, Viswanatha DS, Belasco JB, Snyder H, Huebner D, Sorbara L et al. Primary follicular lymphoma of the testis in childhood. *Cancer* 1999; 85(7): 1626-35. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990401)85:7<1626::aid-cn-cr27>3.0.co;2-0.
- Liang DN, Yang ZR, Wang WY, Zhao S, Yang QP, Tang Y, et al. Extranodal nasal type natural killer/T-cell lymphoma of testis: report of seven cases with review of literature. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(6): 1117-23. doi: 10.3109/10428194.2011.645209.
- Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJM, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(20): 2766-72. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4187.
- Naboush A, Farhat F, Nasser SM, Kamar FG. Bifocal presentation of primary testicular extranasal NK/T-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol Med* 2013; 2013: 267389. doi: 10.1155/2013/267389.
- Paladugu RR, Bearman RM, Rappaport H. Malignant lymphoma with primary manifestation in the gonad: a clinicopathologic study of 38 patients. *Cancer* 1980; 45(3): 561-71. doi: 10.1002/1097-0142(19800201)45:3<561::aid-cn-cr2820450324>3.0.co;2-a.
- Seymour JF, Solomon B, Wolf MM, Janusczewicz EH, Wirth A, Prince HM. Primary large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. *Clin Lymphoma* 2001; 2(2): 109-15. doi: 10.3816/clm.2001.n.016.
- Huang Y, Shi X, Zhong P, Wang Y, Xiao H, Zhou X, et al. De novo testicular extranodal NK/T-cell

- lymphoma. A clinicopathologic study of 21 cases with review of additional 18 cases in the literature. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(4): 549-58. doi: 10.1097/PAS.0000000000001210.
13. Al-Abadi MA, Hattab EM, Tarawneh MS, Amr SS, Orazi A, Ulbright TM. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma belongs to the nongermlinal center B-cell-like subgroup: A study of 18 cases. *Mod Pathol* 2006; 19(12): 1521-7. doi: 10.1038/modpathol.3800691.
  14. Li D, Xie P, Mi C. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma shows an activated B-cell-like phenotype. *Pathol Res Pract* 2010; 206(9): 611-5. doi: 10.1016/j.prp.2010.04.005.
  15. Hallak B, Cairoli A, Bouayed S, Berthod G. Sinonasal relapses of a primary isolated extranodal NK/T-cell lymphoma of the testis. *BMJ Case Rep.* 2019; 12:e230221. doi:10.1136/bcr-2019-230221.
  16. Booman M, Douwes J, Glas AM, Riemersma SA, Jordanova ES, Kok KK et al. Mechanisms and effects of loss of human leukocyte antigen class II expression in immune-privileged site-associated B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12(9): 2698-705. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2617.
  17. Chan JK, Tsang WY, Lau WH, Cheung MM, Ng WF, Yuen WC et al. Aggressive T/natural killer cell lymphoma presenting as testicular tumor. *Cancer* 1996; 77(6): 1198-205.
  18. Zhang WL, Ma S, Jug R, Li F, Wang E, Zhao HY et al. Primary testicular natural killer/T-cell lymphoma. A CARE-case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*, 2018; 97(12):e0181. doi:10.1097/MD.00000000000010181.
  19. Kim YB, Chang SK, Yang WI, Hahn JS, Koom WS, Shim SJ et al. Primary NK/T cell lymphoma of the testis. A case report and review of the literature. *Acta Haematol* 2003; 109(2): 95-100. doi: 10.1159/000068489.
  20. Ayadi L, Makni S, Toumi N, Hammami S, Charfi S, Frikha M et al. Aggressive nasal-type natural killer/T-cell lymphoma associated with Epstein Barr virus presenting as testicular tumor. *Tunis Med.* 2010; 88(3): 196-8.

# Síndrome de hipertensión intracraneana como manifestación inhabitual del síndrome de Sjögren.

## Caso clínico

DOMINGA GARCÍA<sup>1,2a</sup>, CRISTIÁN LABARCA<sup>1,2</sup>

### Intracranial hypertension syndrome as an unusual manifestation of Sjögren's syndrome. Report of one case

*Neurological manifestations such as polyneuropathy are reported in 8-49% of cases with Sjögren's Syndrome (SjS), but central nervous system involvement is seldom described. We report a 46-year-old woman with a history of SjS with distal renal tubular acidosis and autoimmune thyroiditis. She consulted in the emergency room for a five-days history of holocranial headache and explosive vomiting. Fundoscopy showed bilateral papilledema. Brain computed tomography (CT) without contrast showed diffuse encephalic edema, with effacement of sulci and restriction of peritruncal cisterns. Brain AngioCT ruled out thrombosis, and brain magnetic resonance (MRI) was without structural alterations or hydrocephalus. Lumbar puncture had increased cerebrospinal fluid output pressure but without cytochemical alterations, and negative gram, cultures and filmarray. The diagnosis of Intracranial Hypertension Syndrome (ICHTS) of probable autoimmune etiology in the context of SjS was proposed, and management with high-dose corticosteroids was initiated with favorable clinical and imaging response.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 387-391)

**Key words:** Intracranial Hypertension; Pseudotumor Cerebri; Sjogren's Syndrome.

El síndrome de Sjögren (SSj) es una patología autoinmune sistémica que afecta predominantemente glándulas exocrinas (típicamente salivales y lacrimales), pero que también tiene compromiso extraglandular, pudiendo presentarse con complicaciones de otros sistemas<sup>1</sup>.

Se reporta 8%-49% de manifestaciones neurológicas, siendo la más frecuente la polineuropatía sensitiva y alteraciones periféricas, con compromiso excepcional del sistema nervioso central (SNC)<sup>2</sup>. Se presenta un caso inhabitual manifesta-

do con Síndrome de Hipertensión Intracraneana (SHTIC).

#### Caso clínico

Mujer de 46 años, con antecedente de tiroiditis autoinmune y síndrome de Sjögren primario diagnosticado 3 años antes en contexto de baja de peso asociada a síntomas sicca, fotosensibilidad y Raynaud. En el estudio destaca IFI de anticuerpos

<sup>1</sup>Hospital Padre Hurtado.  
Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina Clínica  
Alemana - Universidad del  
Desarrollo. Santiago, Chile.

\*Médico Residente.

Trabajo no recibió  
financiamiento.

Los autores declaran no tener  
conflictos de intereses.

Recibido el 22 de septiembre de  
2022, aceptado el 19 de junio  
de 2023.

Correspondencia a:  
Dra. Dominga García  
Esperanza 2150, San Ramón,  
Santiago.  
magarcias@udd.cl

antinucleares (ANA) positivos 1/2.560 patrón moteado, ELISA anti-Ro positivo 69,4 U/ml, ELISA anti-La positivo 28,6 U/ml y anti-DNA negativo. Durante su evolución desarrolló compromiso sistémico asociado a SSj, con enfermedad renal crónica etapa IIIa y acidosis tubular renal distal. Se encontraba en tratamiento crónico con prednisona 10 mg/día, azatioprina 100 mg/día, hidroxiquina 200 mg/día, lágrimas artificiales, cloruro de potasio y levotiroxina.

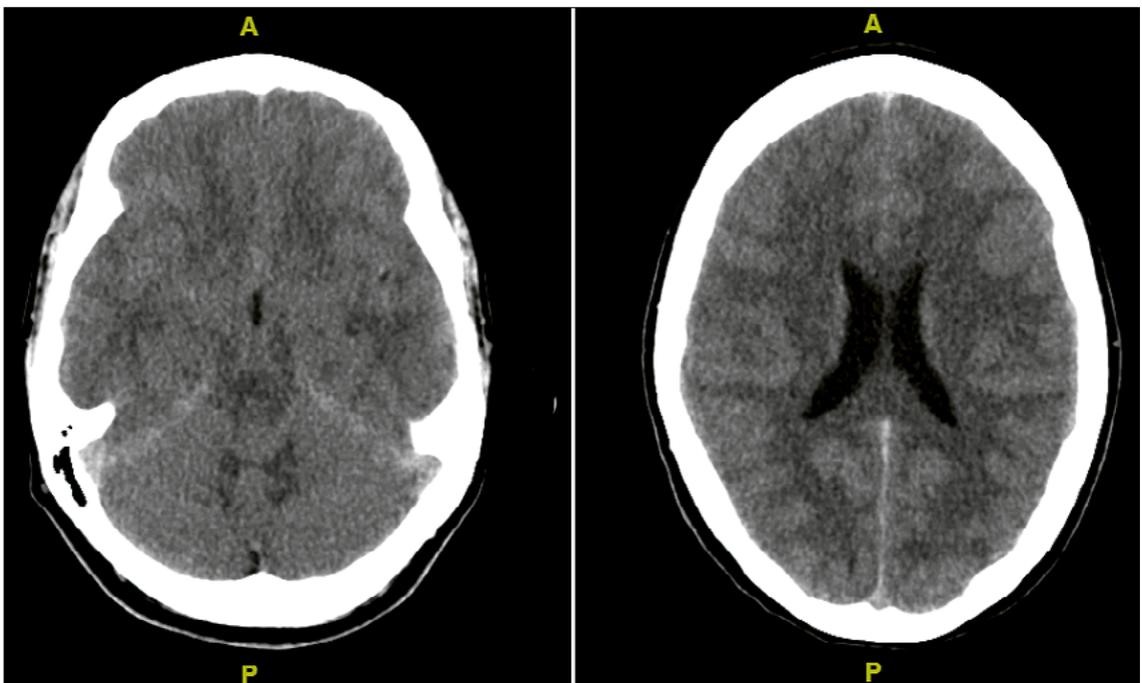
Consulta en servicio de urgencia por cuadro de 5 días de cefalea holocránea pulsátil intensa, asociada a náuseas y vómitos explosivos, que alivia en bipedestación y empeora en decúbito, y que no responde a analgesia habitual. Ingresa estable y afebril, quejumbrosa al intentar examinación en decúbito. Al examen físico destaca IMC 22 kg/m<sup>2</sup>, levemente deshidratada, con examen neurológico sin alteraciones focales, sin alteraciones visuales ni otros hallazgos. Se realiza fondo de ojo que evidencia papiledema bilateral.

En laboratorio de ingreso destacaba insuficiencia renal aguda sobre insuficiencia renal crónica, con BUN de 22 mg/dl y creatinina 1,6 mg/dl

(con un basal de creatinina de 1,3 mg/dl, valores normales de BUN 7,7-22,7 mg/dl y creatinina 0,5-0,9 mg/dl), acidosis metabólica con un pH de 7,15 y un bicarbonato de sodio de 8 mmol/L (valores normales pH 7,32-7,42 y bicarbonato de sodio 21-26 mmol/L), hipokalemia de 2,7 mEq/L (valores normales 2,5-5,1 mEq/L), anemia microcítica hipocrómica con hemoglobina de 11 g/dl, VCM de 88 fL y HCM de 31 pg (valores normales de hemoglobina 12,3-15,3 g/dl, VCM 80-96 fL y HCM 28-33 pg), VHS elevada en 67 mm/h (valores normales de 0-20 mm/h), TSH de 0,07 uUI/ml y T4 9 ug/dl (valores normales TSH 0,27-4,2 uUI/ml y T4 5,1-14,1 ug/dl) e hipocomplementemia leve de C3 en 70 mg/dl (valores normales 90-180 mg/dl) con C4 normal en 14 mg/dl (valores normales 10-40 mg/dl).

Se realiza tomografía computarizada (TC) de cerebro sin contraste, que evidencia edema encefálico difuso, con borramiento de surcos y restricción de cisternas peritroncales, sin evidencia de hidrocefalia ni masas (Figura 1).

Se complementan imágenes con AngioTC de cerebro que descarta trombosis venosa y punción



**Figura 1.** Tomografía computarizada sin contraste de cerebro. Se evidencia edema encefálico difuso, con borramiento de surcos y restricción de cisternas peritroncales, sin evidencia de hidrocefalia ni masas.

lumbar, que evidencia aumento de presión de salida de líquido cefalorraquídeo (26 cmH<sub>2</sub>O, valores normales 8-20 cmH<sub>2</sub>O), líquido de aspecto claro incoloro, 0 células/uL, proteínas 22 mg/dl (valor normal < 45 mg/dl), glucosa 63 mg/dl (valor normal > 70 mg/dl), gram sin bacterias, cultivo negativo y panel molecular de infecciones meníngeas negativo. Posteriormente, se realiza resonancia magnética de cerebro con galodinio, sin alteraciones estructurales ni hidrocefalia (Figura 2).

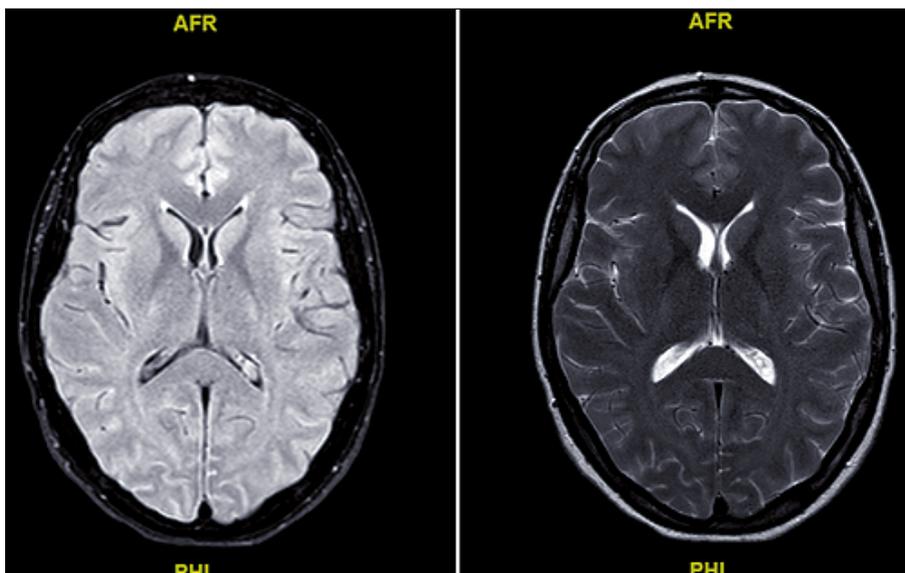
Se interpreta como SHTIC de probable causa autoinmune en contexto de síndrome de Sjögren. Se maneja con pulsos de metilprednisolona 500 mg/día por 3 días y manejo posterior con prednisona oral 1 mg/kg en dosis decrecientes, con buena respuesta clínica e imagenológica, logrando alivio de síntomas, resolución de papiledema y normalización de neuroimágenes tras 1 semana de tratamiento. Se decidió continuar con azatioprina 100 mg/día como terapia inmunosupresora de mantención dado que impresionaba baja adherencia de paciente a terapia más que fracaso de esta. Evolucionó favorablemente, con buena adherencia a tratamiento y permitiendo titular dosis de prednisona y azatioprina a la baja sin

incidentes. La difusión de la información e imágenes fue autorizada por la paciente por medio de consentimiento informado.

## Discusión

El caso presentado corresponde a un SHTIC con clínica, neuroimágenes y estudio de punción lumbar sugerentes. Estos estudios descartan las principales causas de SHTIC (tumor o absceso intracerebral, infección de SNC, trombosis de senos venosos cerebrales, hemorragia, edema cerebral localizado)<sup>3</sup>. Ante este escenario, la literatura sugiere dos grandes diagnósticos diferenciales: 1) Pseudotumor cerebri, que corresponde a HTIC con causa secundaria identificable que no provoca efecto de masa, y 2) HTIC idiopática, en la cual no se logra identificar ninguna causa secundaria<sup>3</sup>.

Dentro de las causas secundarias descritas de Pseudotumor cerebri están algunos fármacos (algunos antibióticos, corticoides, litio, retinoides, entre otros), causas hormonales (enfermedad de Addison o Cushing), anemia e insuficiencia renal (infrecuentes), alteraciones respiratorias (como apnea obstructiva del sueño e hipercapnia),



**Figura 2.** Resonancia magnética de cerebro con contraste venoso y arterial. Se muestran cortes de las secuencias FLAIR y T2 respectivamente. No se observan focos de restricción a la difusión sugerentes de isquemia reciente. No hay estigmas de sangrado en T2 gradiente. Sustancia blanca sin alteraciones significativas de señal. Sistema ventricular de volumen normal. Venas cerebrales superficiales, profundas y principales senos duros con adecuada señal de flujo. No se observan focos de refuerzo anormal. Examen sin hallazgos de significado patológico.

causas genéticas (como síndrome de Down y Turner), infecciosas (virus de inmunodeficiencia humana, varicela) y, finalmente, causas autoinmunes (principalmente lupus eritematoso sistémico y SSj)<sup>3,4</sup>.

En este caso, se descartaron razonablemente las causas secundarias mencionadas, por lo cual se determinó que esta presentación podría estar en el contexto de enfermedad autoinmune de base. A modo de prueba terapéutica, se administró pulsos de corticoides endovenosos (que no forman parte de manejo de HTIC idiopática donde puede incluso empeorar el cuadro)<sup>3</sup>, lográndose buena respuesta clínica e imagenológica con resolución del SHTIC, lo que apoyó la hipótesis diagnóstica de causa autoinmune.

El compromiso neurológico está bien descrito en SSj (8%-49%), siendo principalmente de sistema nervioso periférico con manifestaciones como neuropatía periférica de distintos tipos, radiculopatías, entre otras<sup>5</sup>. El compromiso de SNC es menos habitual, generalmente caracterizado por lesiones focales centrales, síndromes desmielinizantes, encefalitis o meningitis aséptica y neuromielitis óptica<sup>6</sup>. La presentación con SHTIC se ha descrito con baja frecuencia, siendo aún más inhabitual su presentación en SSj primario.

De nuestro conocimiento, existen tres casos reportados previamente de SHTIC secundario a SSj primario<sup>7-9</sup>. Uno de ellos es el de Stanescu et al (2003) donde una mujer de 38 años consultó por disminución de agudeza visual, confirmando en su estudio SHTIC. No obstante, en este caso existían otros factores confusores como obesidad e hipovitaminosis A, además de que el diagnóstico de SSj no fue tan concluyente y que no se presentó respuesta adecuada a tratamiento con acetazolamida, vitamina A y corticoides, requiriendo derivación ventrículo-peritoneal para lograr resolución sólo parcial del cuadro.

Los otros casos reportados son los de Lim et al (2011) y Wang et al (2020). En el primero se trataba de un hombre de 19 años que se presentó con cefalea, diplopía y visión borrosa, con confirmación de SHTIC pero con resto de estudio de causas secundarias negativo, salvo por serología y estudios compatibles con SSj, presentando buena respuesta a corticoterapia. En el de Wang et al, se describe una mujer de 38 años que también consultó por cefalea y pérdida de agudeza visual, con evidencia de SHTIC y diagnóstico bien documen-

tado de SSj. Este caso tenía obesidad severa como posible confusor del cuadro, y sólo se describe tratamiento con acetazolamida pero no entran en detalles en cuanto al tratamiento reumatológico escogido.

Al comparar estos casos con el nuestro, pareciera que la presentación clínica, estudio diagnóstico y tratamiento fueron similares a los reportados por Lim y Wang, a excepción por algunas variaciones y datos que no fueron objetivados en estas publicaciones.

Cabe destacar que nuestra paciente se encontraba recibiendo tratamiento con levotiroxina asociado a una TSH suprimida, sugiriendo suplementación excesiva de hormonas tiroideas exógenas, lo cual se ha descrito también como causal de pseudotumor cerebri<sup>3-10</sup>. En nuestro caso se ajustaron las dosis de levotiroxina para corregir esta sobredosificación, pero considerando que los ajustes de dosis de estos fármacos se traducen en cambios en el perfil tiroideo tras 6 semanas desde el ajuste, y que la paciente tuvo resolución del cuadro previo a este tiempo, esto no parece haber estado jugando un rol relevante.

Como se mencionó, el compromiso de SNC en SSj es poco habitual. Por lo mismo, el tratamiento de estas manifestaciones no se encuentra adecuadamente estudiado, basándose sólo en reportes de casos, describiéndose cierto éxito con inmunoglobulinas intravenosas, corticoides, ciclofosfamida, rituximab, azatioprina y metotrexato, por lo que se sugiere orientar el tratamiento según la fisiopatología subyacente del cuadro<sup>2</sup>.

El mecanismo fisiopatológico por el cual el SSj primario puede causar pseudotumor cerebri no está claro. Se ha postulado, en forma similar a otras enfermedades reumatológicas, la asociación con vasculitis, procesos vasculopáticos inmunomediados, precipitación de complejos inmunes, injuria directa por anticuerpos, e hiperproteino-rraquia con obstrucción del drenaje aracnoideo de LCR<sup>11-12</sup>. También se ha planteado la asociación con trombosis venosa y efectos adversos de medicamentos como causales de HTIC en estos pacientes<sup>13</sup>.

Se requiere mayor estudio en este campo para determinar la patogenia de este fenómeno e identificar así estrategias de prevención y/o tratamiento, considerando que un SHTIC puede tener consecuencias irreversibles como pérdida definitiva de visión.

## Conclusiones

El SHTIC es una condición potencialmente grave, que requiere un estudio diagnóstico centrado en descartar las causas más frecuentes de efecto de masa, seguido de las causas secundarias de pseudotumor cerebri. Dentro de este diagnóstico diferencial, se debe considerar la patología autoinmune, incluyendo el SSj. Hace falta mayor estudio centrado en comprender la fisiopatología de este fenómeno, para así identificar posibles estrategias de prevención y/o tratamiento, para evitar así las consecuencias irreversibles en que puede derivar este cuadro.

## Referencias

1. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16047.
2. Margaretten M. Neurologic Manifestations of Primary Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2017; 43(4): 519-29.
3. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol* 2016; 15: 78-91.
4. Degnan AJ, Levy LM. Pseudotumor Cerebri: Brief Review of Clinical Syndrome and Imaging Findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(11): 1986-93.
5. Raja W, Liaqat J, Wali W, Waseem S, Yousaf MJ. Neurological manifestations of primary Sjögren's Syndrome (PSS). *Park Armed Forces J* 2018; 68(5): 1424-28.
6. Massara A, Bonazza S, Castellino G, Caniatti L, Trotta F, Borrelli M, et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable - clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology* 2010; 49: 1540-9.
7. Stanescu D, Bodaghi B, Huong DL, Milea D, Goulet-Salmon B, Piette JC, et al. Pseudotumor cerebri associated with Sjögren's syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241(4): 339-42.
8. Lim SC, Kim JS, Lee YH, Park KS, Shin SY. Intracranial hypertension as the first manifestation of primary Sjögren's syndrome. *Cephalalgia* 2011; 31(6): 757-9.
9. Wang YT, Hsiao PL, Kup HC. Pseudotumor Cerebri Syndrome as the initial presentation of Primary Sjögren's Syndrome: a case report. *E-Da Medical Journal* 2020; 7(1): 29-32.
10. Williams JB. Adverse effects of thyroid hormones. *Drugs Aging* 1997; 11(6): 460-9.
11. Sundholm A, Burkill S, Waldenlind E, Bahmanyar S, Nilsson Remahl AIM. Infectious and inflammatory disorders might increase the risk of developing idiopathic intracranial hypertension - a national case-control study. *Cephalalgia* 2020; 40(10): 1084-94.
12. Mollan SP, Ali F, Hassan-Smith G, Botfield H, Firedman DI, Sinclair AJ. Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 0: 1-11.
13. Alexander EL, Lijewski JE, Jerdan MS, Alexander GE. Evidence of an immunopathogenic basis for central nervous system disease in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1223-31.

## Enfermedad relacionada a IgG4. Visión de pancreatólogos

### *IgG4-Related Disease from the Pancreatologist's point of view*

Señor Editor,

Leímos con gran interés el trabajo multicéntrico de Cuellar et al<sup>1</sup> sobre una serie de pacientes con enfermedad relacionada a IgG4 (ER-IgG4). Felicitamos a los autores, conocemos las dificultades de organizar y realizar un trabajo entre diferentes centros, unificando criterios diagnósticos y terapéuticos. Esta enfermedad es relativamente nueva. Su historia, con la nomenclatura actualmente en uso, data de menos de 30 años y aprendemos día a día nuevos detalles.

En nuestro grupo de gastroenterología - pancreatología, hemos estado interesados en la pancreatitis autoinmune (PAI), que es la principal manifestación digestiva de esta enfermedad, publicando nuestra primera experiencia en 2010<sup>2</sup>. En esta serie preliminar de 10 casos, encontramos ya 2 casos con compromiso sistémico fuera del fenotipo biliopancreático. Para 2014, en el artículo "Enfermedad relacionada a IgG4: Manifestaciones extrapancreáticas en pancreatitis autoinmune", comunicamos la presencia de manifestaciones sistémicas en 19 de 36 pacientes, destacando el compromiso renal, tiroideo y de glándulas salivales en PAI tipo 1 y la colitis ulcerosa en PAI tipo 2<sup>3</sup>. En 2018, ya con mayor conocimiento y alerta de la enfermedad, presentamos nuestra experiencia en 74 pacientes, 44 de ellos tipo 1 confirmado. En 29 de ellos se encontraron manifestaciones sistémicas, predominando el compromiso renal, seguido por vía biliar y ganglionar<sup>4</sup>. Es decir, se mantiene una alta prevalencia de superposición de fenotipos: aproximadamente, la mitad de nuestros pacientes "pancreato-hepato-biliares" tienen manifestaciones de otro fenotipo.

Visto "desde la vereda del pancreatólogo" encontramos casos de PAI tipo 2<sup>5</sup> y un número no menor de pacientes no clasificables (tipo NOS - *not otherwise specified*)<sup>4</sup>, pero la mayor parte de nuestros pacientes forman parte de la ER-IgG4 y requieren atención de más de un especialista: por ejemplo, diabetólogos, para quienes el tratamiento de esta diabetes representa un desafío particular, por ser rápidamente cambiante con las variaciones de las dosis de la prednisona y la mejoría de la enfermedad.

En nuestra experiencia, la asociación de diferentes manifestaciones puede ser sincrónica o metacrónica. No vemos esta información en el artículo de Cuellar et al: creemos que en parte de las asociaciones observadas en su serie de casos también fueron metacrónicas, incluyendo 8 de 52 pacientes con PAI.

Es preciso felicitar a los autores por la alta proporción de confirmación histológica del diagnóstico. En PAI, la accesibilidad del órgano dificulta obtener diagnóstico histológico, situación que se va subsanando con las nuevas agujas de endosonografía que permiten obtener cilindros de tejido de mayor tamaño para evaluación. Además, el análisis de la muestra sigue siendo un desafío para el patólogo, requiere experiencia e inmunohistoquímica.

El trabajo de este gran grupo de autores fortalece nuestra convicción de la necesidad de cooperación multidisciplinaria y multicéntrica, concretamente en 3 aspectos:

1. El diagnóstico de la enfermedad no es fácil. El método serológico aceptado es la determinación de IgG4. Sin embargo, su rendimiento es variable y raramente superior a 60%-65%. Su valor normal no descarta la enfermedad y, por el contrario, se puede encontrar elevado en enfermedades diferentes. La experiencia parece mejor con la determinación de plasmoblastos específicos (CD19<sup>low</sup>CD20<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>) circulantes con citometría de flujo<sup>6</sup>. Además de su rendimiento superior a 85% en el diagnóstico, la determinación repetida de plasmoblastos puede predecir la probabilidad creciente de recaída, que requiere intensificar el tratamiento. Aunque la citometría de flujo está disponible en Chile, no se determinan estos plasmoblastos específicos. Con un esfuerzo conjunto podríamos avanzar en esta dirección.

2. El tratamiento con prednisona es generalmente muy eficiente. Sin embargo, como se ejemplifica en su serie, algunos pacientes requerirán uso de rituximab. En nuestra experiencia, la obtención de terapia biológica en este escenario es muy difícil, independientemente de la previsión de salud del paciente. En este sentido, también sería útil buscar una solución más regular.

3. Como los autores escriben, la ER-IgG4 se presenta generalmente con un patrón subagudo. Hay datos en la literatura sobre la frecuencia y posible prevención de las recidivas, pero, por lo menos en el caso del páncreas, existen dudas sobre secuelas tardías, cronicidad, insuficiencia exocrina y endocrina. Con un seguimiento largo, bien documentado, juntando las experiencias de su grupo con nuestros ya casi 100 pacientes, podríamos obtener información nueva de interés internacional.

### Referencias

1. Cuellar MC, Gutiérrez M, Herrera A, Elgueta F, Wurmman P, Badilla N, et al. Enfermedad relacionada a IgG4. Serie clínica de pacientes chilenos. Rev Med Chile 2022; 150: 705-10.
2. Muñoz S, Mancilla C, Moyano L, Castillo C, Rossi R, Brahm J, Berger Z. Pancreatitis autoinmune. Experiencia clínica y

- revisión de la literatura. *Rev Med Chile*, 2010; 138: 295-302.
3. Berger Z, Mancilla C. Enfermedad relacionada a IgG4: Manifestaciones extrapancreáticas en pancreatitis autoinmune *Rev Med Chile* 2014; 142: 1350-1 (Carta al Editor).
  4. Berger Z, Jiménez A, Mancilla C, Araneda G, Sedano R. Autoimmune Pancreatitis Rarely Progresses to Advanced Chronic Pancreatitis - Experiences from Chile. *JOP. J Pancreas (Online)* 2018; 19: 244-50.
  5. Almeida P, Almeida C, Gompertz M, Berger Z. Asociación entre Pancreatitis Autoinmune y Colitis Ulcerosa: descripción de 12 pacientes. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2020;112(9):682-687 doi: 10.17235/reed.2020.6677/2019
  6. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, inde-

pendent of serum IgG4 concentrations *Ann Rheum Dis* 2015;74:190-195 doi:10.1136/annrheumdis-2014-205233

**Zoltan Berger<sup>1</sup>, Carla Mancilla Asencio<sup>1</sup>**  
*<sup>1</sup>Departamento Medicina, Sección Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.*

Correspondencia a:

Zoltan Berger

Dr. Carlos Lorca Tobar 999, Independencia, Santiago, Chile.

berger.zoltan@gmail.com

**Vinculando la docencia de pregrado con la investigación científica en carreras biomédicas: importancia del entrenamiento del estudiantado**

*Connecting undergraduate teaching to scientific research in biomedical study programmes: The importance of students' training*

Señor Editor,

En su interesante artículo<sup>1</sup> el Dr. Luis Vargas Fernández (1912-2011), Premio Nacional de Ciencias (1985), destaca que el formar buenos investigadores es fundamental para el país<sup>1</sup>. Por su parte, el Dr. Osvaldo Cori (1921-1987), connotado médico, uno de los creadores de la carrera de Bioquímica en Chile, enfatizó que para formar futuros investigadores en biomedicina es trascendental la participación activa del profesorado investigador<sup>2</sup>, a saber: «El investigador como docente suele despertar en el estudiante esa actitud inquisitiva, esa capacidad de enfrentar nuevos problemas, en un contexto más amplio»<sup>2</sup>. El interés en formar investigadores científicos, indispensables en la sociedad<sup>2</sup>, es

de larga data en Chile pero no ha estado exento de problemas. El destacado intelectual Darío Osses ya mencionaba en los años '60 que las universidades debían valorar la importancia de formar investigadores, sus proyecciones en la enseñanza superior y la contribución comunitaria de la investigación científica<sup>3</sup>. ¿Cuál es la manera de formar adecuadamente a las futuras generaciones de investigadores? Esta Carta al Editor comenta la importancia del entrenamiento del estudiantado en investigación científica, destacando ciertos hitos en su trayecto formativo.

Se ha cuestionado el efectuar investigación a nivel de pregrado pues sería exclusiva del postgrado, considerando que gran parte de los titulados no efectuará investigación en su desempeño genérico laboral<sup>4</sup>; no obstante, ellos sí requerirán poseer herramientas fundamentales que les permitan efectuarla cuando les sea requerida en su quehacer profesional<sup>4</sup>. De esta forma, los profesionales, como futuros especialistas «... deben dominar su profesión y manejar con acierto el método científico y las técnicas de la investigación»<sup>3</sup>. Es relevante, entonces, la entrega de herramientas investigativas tempranas en los pregrados en el área biomédica y de otros campos disciplinares, a modo de

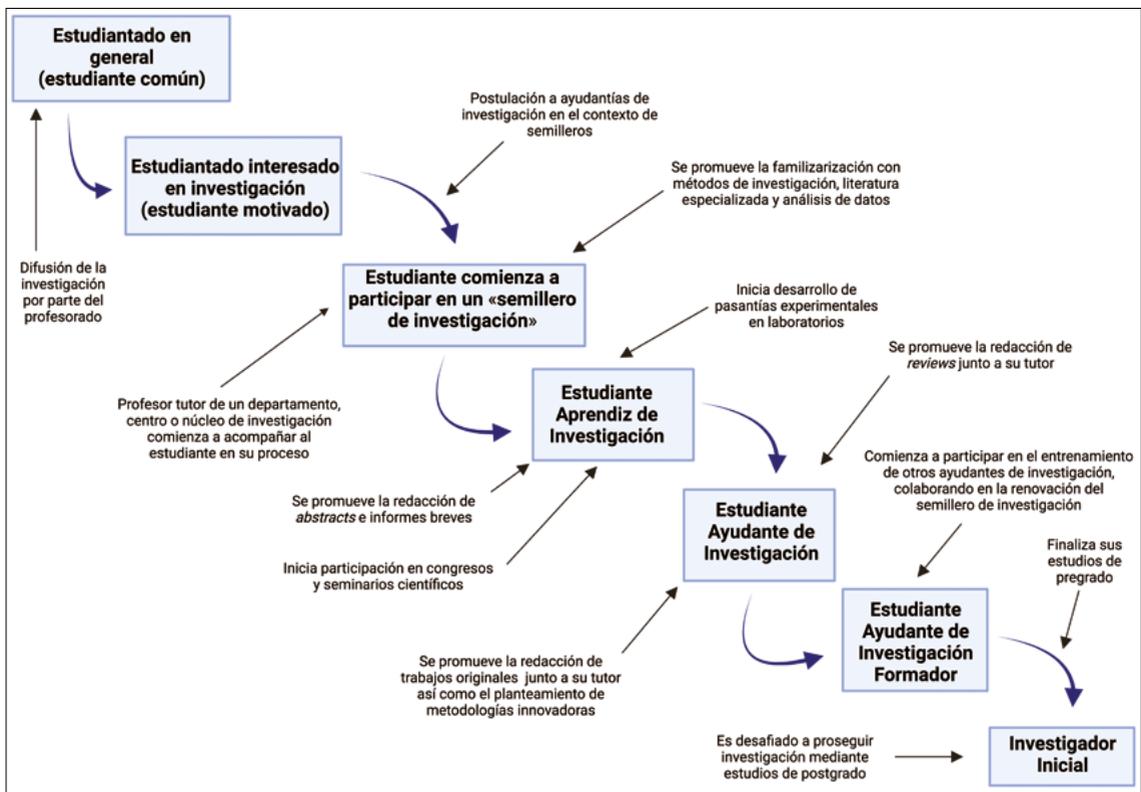


Figura 1. Trayecto formativo de un ayudante de investigación. Creada con BioRender.com

que el proceso investigativo tenga un desarrollo gradual, coordinado, secuencial y articulado en su implementación (Figura 1). Que el proceso de formación de investigadores tenga una adecuada maduración genera una apertura reflexiva al tensionarse nodos críticos de interés en investigación que pueden potenciar el surgimiento de nuevos estudios que aporten al desarrollo nacional. Pero para esto, se deben superar las «murallas invisibles» que aún separan a la investigación de la docencia<sup>5</sup>.

Las herramientas que brindan las ayudantías de investigación poseen un valor significativo para el manejo de métodos y estrategias de análisis, ayudando a la reflexión crítica. Los estudiantes-ayudantes de investigación aprenden a gestionar su tiempo de manera sistemática, a administrar, clasificar y organizar la información, habituándose en el trabajo con *softwares* estadísticos. Aparte de los aprendizajes en aspectos disciplinares teóricos, las ayudantías de investigación de pregrado colaboran en el desarrollo de habilidades sociales como la comunicación científica, *e.g.*, capacidad de expresarse, escuchar a los demás y respetar otros puntos de vista cuando se expone en congresos científicos. Al respecto, el Dr. Cori mencionó «...en la comunidad científica actual, el mérito del investigador se mide por su capacidad de comunicar. Sin la comunicación, el más trascendental descubrimiento no tiene existencia»<sup>2</sup>. La profundización en la literatura en inglés y el conocer a estudiantes ayudantes de investigación en intercambio colabora en adquirir una visión intercultural, diversa y globalizada, útil para el futuro desempeño investigativo y profesional. Es una oportunidad que ayuda al desarrollo profesional, donde se aprende mutuamente con otros estudiantes, profesionales y científicos que ya ejercen. Como menciona el Dr. Vargas, la investigación «...proporciona una adquisición más lógica del conocimiento, sobre la base conceptual que le permite al estudiante retener los conocimientos no por simple memorización, sino que por una verdadera comprensión del tema»<sup>6</sup>.

Para el pregrado se requiere entonces la implementación de programas con metodologías participativas de inducción a la investigación<sup>7</sup>, *e.g.*, los «Semilleros de Investigación»<sup>4</sup>, favorecedores de habilidades de investigación e innovación (Figura 1). Estos fomentan la capacidad crítica y creativa, familiarizan con los métodos de investigación científica, fomentan el trabajo conjunto estudiantado-profesorado y complementan la formación profesional con la investigación formativa, contribuyendo al progreso de las disciplinas académicas y a los entornos de desenvolvimiento profesional. Además, la investigación formativa debe incluirse en programas universitarios de vinculación con el medio, situación aún al debe a nivel nacional y que muchas veces solamente queda en el ámbito de lo declarativo.

**Manuel E. Cortés<sup>1,a</sup>, Vania Fuentes Bazzi<sup>2,b</sup>, Felipe Valenzuela Vidal<sup>3,c</sup>, Álvaro Becerra<sup>4,d</sup>, Martín Lara Ortega<sup>1,5,d</sup>, Jaime Zañartu Reyes<sup>6,7,e</sup>, Andrea A. Alfaro-Silva<sup>8,9,f</sup>**

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Humanas, Universidad Bernardo O'Higgins (UBO).

<sup>a</sup>Biólogo, Ph.D., Postdoctorado en Psicología.

<sup>2</sup>Escuela de Educación Inicial, UBO.

<sup>b</sup>Estudiante, Pedagogía en Educación Parvularia, UBO.

<sup>3</sup>Dirección de Docencia, Vicerrectoría Académica, UBO.

<sup>c</sup>Profesor de Historia y Geografía, M.Ed., candidato a Doctor en Educación, UBO.

<sup>4</sup>Departamento de Ciencias Químicas y Biológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, UBO.

<sup>d</sup>Bioquímico, Ph.D.

<sup>5</sup>Estudiante, Doctorado en Historia, Universidad Autónoma de Chile.

<sup>6</sup>Profesor, Magíster en Historia.

<sup>7</sup>Director, Escuela de Historia y Geografía, UBO.

<sup>8</sup>Estudiante, Programa Doctorado en Innovación en Ciencias Sociales, Universidad Pontificia de Salamanca, España.

<sup>e</sup>Profesor de Historia y Geografía, M.Soc.

<sup>9</sup>Programa Doctorado en Educación, Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación (UMCE).

<sup>f</sup>Facultad de Educación, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>g</sup>Profesora de Biología, M.Ed., doctoranda en Educación, UMCE.

## Referencias

1. Vargas L. La Investigación Médica como Ciencia. *Rev Med Chile* 1972; 100(7): 913-21.
2. Cori O. La Investigación Científica como valor cultural. *Rev Med Chile* 1978; 106(2): 132-7.
3. Osses D. Investigación científica y desarrollo educacional. *Bol Inst Pedagóg Técnc UTE*. 1966; 3: 141-5.
4. Ceballos-Ospino GA, Rodríguez-de Ávila UE, Pérez-Anaya O. La formación de investigadores en el pregrado. *Duazary*. 2019; 16(1): 11-3.
5. Perines H. Las murallas invisibles entre la investigación educativa y los docentes. *Cienc y Educ*. 2017; 1(1): 11-21.
6. Vargas L. Importancia de la investigación en docencia. *Rev Med Chile* 1986; 114(9): 881-5.
7. Ramírez-Tagle R, Ruff C, Ocaranza-Ozimica J. Participatory Methodology, from Induction, for Academic and Socio-culturally Disadvantaged College Students. *RECIE*. 2022; 6(1): 120-8.

Correspondencia a:

Manuel E. Cortés

Vicedecano, Facultad de Ciencias Humanas, UBO, C.P.8370993, Santiago, Chile.

cortesmanuel@docente.ubo.cl

# 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 Fiabane**, Presidenta Capítulo Chileno del ACP **Dra. Luz María Leteller** y Expresidente SMS **Dr. Guillermo Acuña**.



Expresidente SMS, **Dr. José Adolfo Rodríguez**, Presidenta Sociedad Médica de Santiago **Dra. Andrea Fiabane**, 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 Roesler**, Presidenta SMS **Dra. Andrea Fiabane** Presidenta del Colegio Médico de Chile **Dr. Patricio Meza** y Presidenta de Asociamed **Dra. Carmen Gloria Aylwin**.



Hospital Barros Luco, **Dr. Ignacio Silva**, **Dra. Mariella Rajmakers**, **Dra. Andrea Fiabane** y **Dr. Felipe Bustos**.



Hospital San José, **Dra. Anne-Marie Chassin-Trubert**, **Dra. Andrea Fiabane**, **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 Morín 488, Providencia, Santiago  
Teléfonos: (56-2) 2 2753 5500 / (56-2) 2 2753 5507  
Email: [educacioncontinua@smschile.cl](mailto:educacioncontinua@smschile.cl)