

Revista



MÉDICA

de Chile

AÑO (VOL) 151

Nº 5

MAYO 2023

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

- Farmacoterapia y desenlaces clínicos de pacientes de COVID-19 hospitalizados en Chile durante la primera ola de pandemia.
- Aprendizaje basado en problemas en modalidad virtual con tutor par en pandemia: Opinión estudiantes primer año de medicina.
- La citometría de flujo aumenta la proporción de muestras valorables en líquido cefalorraquídeo con recuento celular normal en hemopatías malignas.
- Construcción y validación de una herramienta de auto instrucción para el Buen Trato en el encuentro clínico.
- Prevalencia nacional de Eventos Adversos Medicamentosos en pacientes hospitalizados.
- Perfil de pacientes evaluados con el Test de Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono: Una experiencia chilena.
- Estrategias sobre niveles y nodos críticos para mejorar el automanejo en personas con factores de riesgo cardiovascular en condiciones de pandemia por COVID-19.
- Obesidad y riesgo de recaídas en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda: Estudio retrospectivo.
- Inyecciones Intralesionales de 5-Fluorouracilo: tratamiento innovador y efectivo de Pterigión Primario.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- MALA: Acidosis láctica asociado al uso de metformina, una revisión a propósito de casos clínicos.
- Actualización en el diagnóstico y estratificación de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda: una necesidad país imperiosa.

ARTÍCULO ESPECIAL

- Medicina Espacial y Astronomía en Chile: Futuro esplendor.

EDUCACIÓN MÉDICA

- Identificación de contenidos de pertinencia intercultural para la atención de salud para el plan de estudios de odontología.

CASOS CLÍNICOS

- Histiocitosis de Langerhans y panhipopituitarismo en adulto. Reporte de caso.



Sociedad Médica de Santiago

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

Conmemoración 150 Años **Revista Médica de Chile**

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

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



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



Reconocimiento al Editor Emérito
Dr. Humberto Reyes



Reconocimiento al Editor Jefe RMCH
Dr. Fernando Florenzano



Reconocimiento:
Dra. Mariella Rajmakers



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



Revista MÉDICA de Chile

150 AÑOS
EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

AÑO (VOL) 151 - N° 5 - MAYO 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 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 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 Sariago
Secretario	Dr. Ricardo Larrea Gómez
Tesorera	Dra. Alejandra Cerda Jana

Directores

Eduardo Abbott Cáceres	Cecilia Luengo Messen
José Miguel Bernucci Piedra	Salvador Madrid Oros
María Alejandra Cerda Jana	Laura Mendoza Inzunza
Rodrigo Orozco Bass	Carolina Rojas Soto
Claudia Defilippi Guerra	Víctor Rossel Mariángel
Marcela Godoy Godoy	Solange Valenzuela Valenzuela
Ricardo Larrea Gómez	Felipe Bustos Alvarado
Claudio Liberman Guendelman	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 (para todo público) y en 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 Versión electrónica en: <http://www.scielo.cl> y www.smschile.cl

ISSN 0717-6163

Producción: Editorial IKU Ltda. Tel (2) 2212 63 84. E-mail: 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

- Farmacoterapia y desenlaces clínicos de pacientes de COVID-19 hospitalizados en Chile durante la primera ola de pandemia.
Pharmacotherapy and clinical outcomes of hospitalized COVID-19 patients in Chile during the first wave of pandemic.
Daniel Muñoz, Catalina Cano, Jorge Amador, Sandra Vergara, Guido Ruiz y el grupo de Investigación Observacional de Resultados de Farmacoterapia en COVID-19 (IORF COVID-19) de Chile 541
- Aprendizaje basado en problemas en modalidad virtual con tutor par en pandemia: Opinión estudiantes primer año de medicina.**
Problem-Based Learning virtual with a peer tutor in pandemic.
Alejandra Vidal Villa, Mónica Illesca Pretty, Luis González Osorio, Jessica Godoy-Pozo 551
- La citometría de flujo aumenta la proporción de muestras valorables en líquido cefalorraquídeo con recuento celular normal en hemopatías malignas.**
Flow cytometry increases the proportion of valuable samples in cerebrospinal fluid with normal cell count in malignant blood diseases.
Cassandra Jara², Carlos Veas², Carolina Delgado¹, Claudia Cabezas, Mauricio Chandía 560
- Construcción y validación de una herramienta de auto instrucción para el Buen Trato en el encuentro clínico.**
Developing a Self-Instruction Tool for Respectful Care in Healthcare: Design and Validation Process.
Angelina Dois-Castellón, Paulina Bravo-Valenzuela, Alejandra Martínez-Pereira 565
- Prevalencia nacional de Eventos Adversos Medicamentosos en pacientes hospitalizados.**
Adverse Drug Events in Hospitalized Patients in Chile: Prevalence & Implications.
Patricio Wolff, María Vejoña Yarza, Cristian Julio 576
- Perfil de pacientes evaluados con el Test de Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono: Una experiencia chilena.**
Profile of patients evaluated with the Carbon Monoxide Diffusion Capacity Test: A Chilean experience.
Valentina Booth-Riebel, Gabriela Santana-Cardemil, Gino Fuentes-López, R. Mauricio Barría 583
- Estrategias sobre niveles y nodos críticos para mejorar el automanejo en personas con factores de riesgo cardiovascular en condiciones de pandemia por COVID-19.**
Strategies on critical levels and nodes to improve self-management in people with cardiovascular risk factors in COVID-19 pandemic conditions.
Lorena Rodríguez Osíac, Ricardo Cerda, Rodrigo Retamal, Daniela Nicoletti, Marcela Araya Bannout 591
- Obesidad y riesgo de recaídas en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda: Estudio retrospectivo.**
Obesity and risk of relapse in patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A retrospective study
Christian Omar Ramos-Peñaflor, Mónica Patricia Bejarano-Rosales, Adán Germán Gallardo-Rodríguez, Daniela Pérez-Sámamo, Hugo Roberto Leyton-Rivera, Irma Olarte-Carrillo, Adolfo Martínez-Tovar, Vanessa Fuchs Tarlovsky, Gilberto Barranco-Lampón, Karolina Alvarez-Altamirano 600
- Inyecciones Intralesionales de 5-Fluorouracilo: tratamiento innovador y efectivo de Pterigión Primario.**
Intralesional Injections of 5-Fluorouracil: innovative and effective treatment of Primary Pterygium.
Oswaldo Weisse, Matías Poblete Soto, Gino Palacios Vera, Tomás Troncoso Soto, María Astete², Felipe Vega 610

Artículos de Revisión / Review Articles

- MALA: Acidosis láctica asociado al uso de metformina, una revisión a propósito de casos clínicos.**
MALA: Lactic acidosis associated with the use of metformin, review of clinical cases.
Eduardo Ávila, Eric Roessler B...... 618

**Actualización en el diagnóstico y estratificación de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda:
una necesidad país imperiosa.**

- Update on the Diagnosis and Stratification of Patients with Acute Myeloid Leukemia: An Urgent National Need.
*Joaquín Jerez, José Luis Briones, Felipe Buscaglia, Carlos Torres, Sebastián Hidalgo, María Carolina Guerra,
Valentina Goldschmidt, Raimundo Gazitúa* 628

Artículo Especial / Special Article

- Medicina Espacial y Astronomía en Chile: Futuro esplendor.**
Advancing Space Medicine and Astronomy in Chile for Health on Earth.
Eduardo Ávila, Juan Carlos Beamín Muhlenbrock..... 639

Educación Médica / Medical Education

- Identificación de contenidos de pertinencia intercultural para la atención de salud para
el plan de estudios de odontología.**
Intercultural Competences in Chilean Dental Education for Inclusive Healthcare.
Claudia Véliz, Cynthia Cantarutti, Lorena Isbej, Amanda Fredes..... 649

Casos Clínicos / Cases Reports

- Histiocitosis de Langerhans y panhipopituitarismo en adulto. Reporte de caso.**
Langerhans histiocytosis and panhypopituitarism in adults. Case report.
*Cindy Carvajal Moya, Jesús Díaz Aracena, Antonio Zapata Pizarro, Elena Lisott De Moro,
Edgardo Mancilla Sierpe, Cecilia Carrasco Hartard* 659

Cartas al Editor / Letter to the Editor

- Envejecimiento y vejez: el permanente desafío sociosanitario.**
Aging and Old Age: The Ongoing Socio-Health Challenge.
Mario Ociel Moya, Cecilia Albala, Ximena Cea-Nettig 665

**Olas de Calor: un nuevo factor de riesgo de morbi-mortalidad por enfermedades cardiovasculares.
¿Estamos actuando a tiempo?**

- Heatwaves: a new risk factor for morbidity and mortality from cardiovascular diseases.
Are we acting on time?
Natalia Ulloa, Fanny Petermann-Rocha, Carlos Celis-Morales 667

**Setenta años para la doble hélice del ADN: una breve aproximación histórica,
desarrollos actuales y desafíos futuros.**

- Seventy years for DNA double helix: A brief historical approach, current developments, and future challenges
Manuel E. Cortés..... 669

Pharmacotherapy and clinical outcomes of hospitalized COVID-19 patients in Chile during the first wave of pandemic

DANIEL MUÑOZ^{1,3,a}, CATALINA CANO^{2,a}, JORGE AMADOR^{2,a}, SANDRA VERGARA^{5,b}, GUIDO RUIZ^{1,a} y el grupo de Investigación Observacional de Resultados de Farmacoterapia en COVID-19 (IORF COVID-19) de Chile

ABSTRACT

Background: The largest growth in cases of COVID-19 worldwide during 2020 was in the Americas, and Chile was one of the most affected countries. **Aim:** To describe, characterize, and evaluate the use of drugs as treatment for COVID-19 in hospitalized patients in Chile during the first wave of the pandemic. **Methods:** We performed a multicenter, observational study that included 442 patients with confirmed SARS-CoV-2 infection admitted in Chilean hospitals between March 21 and September 22, 2020. The analysis included demographics, comorbidities, specific drug therapy, and outcomes over a 28-day follow-up period. **Results:** The median age of patients was 68 years (IQR 55-73), and 38.9% were women. The most common comorbidities were hypertension (57.7%) and diabetes (36.9%). Fifty-seven (12.9%) patients died. Hypertension (HR 2.99; CI 95% 1.43-6.26) and age ≥ 65 (2.14; CI 95% 1.10- 4.17) were the main predictors of mortality. Primary drugs were azithromycin (58.8%) and corticosteroids (51.1%). In this sample, azithromycin was a protective factor regarding mortality (HR 0.53; CI 95% 0.31-0.90), increasing clinical improvement and avoiding progression. **Conclusions:** The patterns of use of drugs to treat COVID-19 in Chile during the first wave of the pandemic were very dynamic and followed the international, evidence-based guidelines. The low mortality rate indicates that the clinical management of hospitalized patients was adequate. (Rev Med Chile 2023; 151: 541-550)

Key words: Coronavirus; Severe Acute Respiratory Syndrome; Azithromycin; Adrenal Cortex Hormone; South America.

Farmacoterapia y desenlaces clínicos de pacientes de COVID-19 hospitalizados en Chile durante la primera ola de pandemia

Antecedentes: Durante 2020, el mayor incremento de casos de COVID-19 se observó en el continente americano, donde Chile fue uno de los países más afectados. **Objetivos:** Describir, caracterizar y evaluar el uso de fármacos indicados para tratar el COVID-19 en pacientes hospitalizados en Chile durante la primera ola de pandemia. **Pacientes y Métodos:** Un estudio multicéntrico

¹Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

²Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

³Hospital Base, Valdivia. Valdivia, Chile.

⁴Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

⁵Escuela de Química y Farmacia, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

^aQuímico-Farmacéutico.

^bEstudiante de Química y Farmacia.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 24 de enero de 2022, aceptado el 09 de marzo de 2023.

Correspondencia a:

Dr. Guido Ruiz
Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile, 5090000, Valdivia, Chile.
guidorui@uach.cl

observacional incorporó a 442 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 admitidos en hospitales chilenos entre el 21 de marzo y el 22 de septiembre de 2020. Se analizaron variables demográficas, comorbilidades, terapia farmacológica específica y desenlaces clínicos para un período de seguimiento de 28 días. **Resultados:** La mediana de la edad fue de 68 años (RIC 55-73), y un 38,9% fueron mujeres. Las comorbilidades más comunes fueron hipertensión (57,7%) y diabetes (36,9%). Cincuenta y siete (12,9%) de los pacientes murieron. Los principales predictores de mortalidad fueron la hipertensión (HR 2,99; IC 95% 1,43-6,26) y la edad \geq 65 años (2,14; IC 95% 1,10- 4,17). Los fármacos más utilizados fueron azitromicina (58,8%) y corticosteroides (51,1%). En esta muestra, la azitromicina fue un factor de protección respecto a la mortalidad (HR 0,53; IC 95% 0,31-0,90), incrementando igualmente la mejoría y evitando la progresión. **Conclusiones:** Los patrones de uso de fármacos para tatar COVID-19 en Chile durante la primera ola de pandemia fueron muy dinámicos y siguieron las directrices internacionales basadas en la evidencia. La baja mortalidad sugiere que el manejo de los pacientes hospitalizados fue adecuado.

Palabras clave: Coronavirus; Síndrome Respiratorio Agudo Severo; Azitromicina; Corticosteroides; Sudamérica.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO). During 2020, the largest growth in cases of COVID-19 was in the Americas, being Brazil, Peru, and Chile, some of the countries with more cumulative cases per million inhabitants^{1,2}.

COVID-19 entered Chile on March 3, 2020 and a drastic increase in daily incidence rate occurred between May and July³. Incidence had decreased by August 2020 due to the tightening of health policy strategies such as lockdown, social distancing and facemasks. However, more than 460,000 cases of COVID-19 and 15,000 deaths was the balance for the first wave of pandemic in Chile^{3,4}. A second, more severe and prolonged wave of COVID-19 was observed in Chile in 2021⁵. Fortunately, the success of the mass vaccination campaign⁶ significantly reduced the number of new cases, hospitalizations and deaths⁵.

Large studies on risk factors and predictors of mortality started along the first wave of pandemic, being at that time SARS-CoV-2 infection a poorly understood disease⁷⁻¹⁰. Given the absence of effective therapies regulatory agencies world-

wide issued emergency use authorizations for new and repositioned drugs with known or putative antiviral or immunomodulating effects¹¹. Consequently, disparate clinical drug regimens were used to treat COVID-19, based on early observations from China¹², France¹³ and the United States of America¹⁴. By the end of 2020 WHO guidelines established dexamethasone as the recommended therapy to manage COVID-19 considering the results of a large clinical trial¹⁵. In 2021, other drugs were also recommended by WHO, such as IL-6 receptor blockers and neutralizing monoclonal antibodies¹⁶, allowing evidence-based, more standardized treatments for COVID-19 in subsequent pandemic waves.

Since the outbreak of COVID-19 countless studies aimed to evaluate the effectiveness of specific therapies have been conducted worldwide. However, few studies have documented and characterized at a domestic level the diversity of drugs indicated as treatment for COVID-19. This information is relevant to assess the reaction of countries to sanitary crises and to improve care management facing subsequent pandemic waves. In the present study, we describe, characterize, and evaluate the use of drugs as treatment for COVID-19 in hospitalized patients in Chile during the first wave of pandemic.

Methodology

Design

A multicenter, observational study was carried out in 13 Chilean public hospitals between March and September 2020.

Ethical considerations

This study was approved by the Scientific Ethics Committee of the Valdivia Health Service (Ord. 100, April 15, 2020). Being this Committee accredited by Chilean Health Authority, their approvals have national effectiveness. Given the sanitary crisis, the approval of the study exempted researchers of obtaining informed consent from patients.

Study population

Population was comprised by confirmed of SARS-CoV-2 infected patients, with a positive result of real-time reverse transcriptase–polymerase chain reaction assay, who were admitted to high or median complexity hospitals. A non-probabilistic, convenience sampling was carried out for patients' enrollment.

Study protocol

Information was obtained from medical records and entered by the researchers into a web hosted, electronic case report form (eCRF). The eCRF was a modified version of a form developed and kindly shared by the Spanish Society of Hospital Pharmacy. The registered variables included demographic data, comorbidities, COVID-19 pharmacotherapy, signs, and symptoms at admission and during hospitalization, chest radiographic findings at admission and follow-up, development of acute respiratory distress syndrome, admission to ICU and need for mechanical ventilation. Patient clinical status was evaluated for up to 28 days of hospitalization or until discharge or death if these occurred earlier.

Outcomes

The primary outcome was mortality from all causes up to day 28. Secondary outcomes were progression of disease within the follow-up period and clinical improvement. Disease severity was categorized according to NIH COVID-19 treatment guidelines¹⁷. Progression was defined as transition throughout disease severity: from

mild-moderate to severe or from mild-moderate/severe to critical. Clinical improvement was established as improvement of symptoms plus radiological improvement and/or $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg and/or $\text{SpO}_2 > 93\%$ with no supplemental oxygen.

Statistical analysis

For descriptive statistics, results were expressed as frequencies and percentages. Age was expressed as median and interquartile range (IQR). For univariate analysis, comparison between categorical data was done using Chi-squared test and comparison between quantitative variables was done using Mann-Whitney U-test. For categorical variables, if the patient's eCRF did not include information on a clinical characteristic it was assumed as not present, with a limit of 20% for lost data. To study risk and protection factors, binary logistic regression and Cox proportional hazard regression analyses were performed. Odds ratio (OR) and Hazard ratio (HR) were calculated for logistic and Cox regression, respectively. All risk measures were expressed with 95% confidence interval. Statistical significance was defined as $p\text{-value} < 0.05$. All statistical tests were performed using IBM SPSS v.23.

Results

Demographic variables

The sample was composed of 442 patients from twelve hospitals of high-complexity and one of medium-complexity, according with Chilean classification. Patients enrolled were in seven of sixteen administrative regions of Chile and 160 (36.2%) were in the Metropolitan Region of Santiago. The median age was 68 years (IQR 55-73), with 55.9% of patients aging 65 years or older; 38.9% of patients were female. Regarding comorbidities, 29.4% of patients had none, 24.7% had one, 24.9% had two and 21% had three or more. The most common comorbidity was hypertension (57.7%), followed by diabetes (36.9%), immunodepression (9.3%), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (8.1%), neurological disorders (7.9%), and renal failure (6.8%) (Table 1). In this study, body mass index (BMI) was only recorded for 168 patients, accounting for 38% of the sample. Since the proportion of missing

Table 1. Demographics and comorbidities of patients

Characteristic	All patients (n = 442)	Non survivors (n = 57)
Demographic and baseline	n (%)	Characteristic Y/N n (%)
Age ≥ 65 years	247 (55.9)	45 (18.2) / 12 (6.2)
Diabetes	163 (36.9)	27 (16.6) / 30 (10.8)
Hypertension	255 (57.7)	47 (18.4) / 10 (5.3)
COPD	36 (8.1)	8 (22.2) / 49 (12.1)
Asthma	21 (4.8)	6 (28.6) / 51 (12.1)
Other respiratory disease	7 (1.6)	3 (42.9) / 54 (12.4)
Heart failure	22 (5.0)	4 (18.2) / 53 (12.6)
Ischemic cardiomyopathy	18 (4.1)	7 (38.9) / 50 (11.8)
NIC	24 (5.4)	5 (20.8) / 52 (12.4)
Renal failure	30 (6.8)	9 (30.0) / 48 (11.7)
Cirrhosis	3 (0.7)	1 (33.3) / 56 (12.8)
Neurological disorder	35 (7.9)	8 (22.9) / 49 (12.0)
Immunodepression	41 (9.3)	13 (31.7) / 44 (11.0)

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NIC, non-ischemic cardiomyopathy.

Table 2. Therapy against SARS-CoV-2 either monotherapy or combination

Therapy	All patients (n = 442) n (%)	ICU patients (n = 213) n (%)
No specific therapy	46 (10.4)	11 (5.2)
Lopinavir-ritonavir	32 (7.2)	31 (14.6)
Hydroxychloroquine	154 (34.8)	96 (45.1)
Azithromycin	260 (58.8)	134 (62.9)
Tocilizumab	3 (0.7)	3 (1.4)
Corticosteroids	226 (51.1)	133 (62.4)
Heparins	95 (21.5)	44 (20.7)
Convalescent plasma	8 (1.8)	6 (2.8)

data exceeded the 20%, multiple imputation was discarded, and BMI was not integrated into subsequent analyses.

Pharmacotherapeutic variables

Prior to hospitalization, 169 (38.2%) of patients were under treatment with angiotensin-converting enzyme Inhibitors or angiotensin II receptor blockers. Forty-six (10.4%) patients did not receive specific therapy for SARS-CoV-2 infection, while 119 (26.9%) were treated with a single drug, 190 (43.0%) with two drugs, and 87

(19.8%) with 3 or more drugs. The most common therapy, either as monotherapy or combination was azithromycin, followed by corticosteroids, hydroxychloroquine, and high-dose heparins (Table 2). Other therapies, such as lopinavir/ritonavir, convalescent plasma or tocilizumab, were indicated in less than 10% of patients. Monotherapy strategies were mainly based on corticosteroids (14.0%) or azithromycin (9.3%). The most common therapies for patients in intensive care units (ICU) were azithromycin (62.9%), corticosteroids (62.4%) and hydroxychloroquine (45.1%)

(Table 2). The time between onset of symptoms and the first dose was 7.0 days (IQR 5.0-11.0) for azithromycin, 7.0 days (IQR 5.0-10.0) for hydroxychloroquine, 10.0 days (IQR 6.3-14.8) for corticosteroids and 12.0 days (IQR 8.0-16.0) for heparins. Azithromycin, corticosteroids and heparins were indicated throughout the study, while hydroxychloroquine only from March to May, disappearing by the third week of June 2020 (Figure 1).

Clinical variables

At hospital admission, 24.0% of patients were in mild to moderate condition, 69.2% in severe

condition, and 6.8% in critical condition. Table 3 shows therapies against SARS-CoV-2 infection by disease severity at hospital admission. Patients admitted in mild-moderate condition were significantly more likely to be treated with hydroxychloroquine or azithromycin than with corticosteroids or heparins ($p < 0.05$).

Predictors of Mortality and Clinical Improvement

Mortality

Median age of patients was 73 (67.5-78.0) years old for those who died and 65 (53.5-73.0)

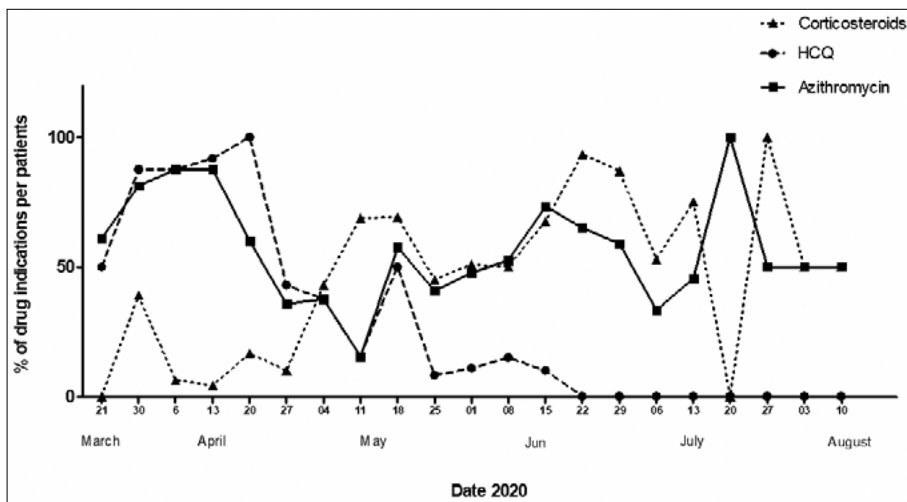


Figure 1. Time-course of use of specific therapies in hospitalized COVID-19 patients in Chile between March and August 2020. Lines show the percentage of indications per patients enrolled that week (azithromycin and hydroxychloroquine) or the previous week (corticosteroids). HCQ: hydroxychloroquine.

Table 3. Therapies against SARS-CoV-2 infection by disease severity at hospital admission

Therapy	Disease severity No (%)		
	Mild-moderate	Severe	Critical
No targeted therapy	17 (37.0)	28 (60.9)	1 (2.2)
Hydroxychloroquine	47 (30.5)	102 (66.2)	5 (3.2)
Azithromycin	73 (28.2)	172 (66.4)	14 (5.4)
Corticosteroids	19 (8.4)*	181 (80.1)	26 (11.5)
Heparins	9 (9.5)*	74 (77.9)	12 (12.6)

Asterisks indicate significant differences among proportions, comparing with those of other strategies. * $p < 0.05$.

for survivors, being these medians significantly different ($p < 0.05$). Fifty-seven (12.9%) patients died over the 28-day of follow-up. In this study, 71.7% of patients achieved clinical improvement and 15.4% were still on treatment at day 28. Concerning ICU, 48.2% of the patients were admitted; among them, 15.0% died over the follow-up period and 71.4% achieved clinical improvement. There was no association between ICU admission and outcomes ($p > 0.05$).

A multivariate analysis considering main therapies and potential risk factors showed that aging, hypertension, asthma and immunodepression were independent predictors of mortality being hypertension the most relevant risk factor with an OR of 4.40 (95% CI 1.52-7.62, $p < 0.01$). Regarding therapies, azithromycin significantly reduced the risk of mortality (OR of 0.49 (95% CI 0.25-1.00, $p < 0.05$)) (Table 4). Multivariate time-to-event analyses for therapies and predictors of mortality confirmed azithromycin as a protective factor in this sample, with a HR of 0.53 (95% CI 0.30-0.91, $p < 0.05$) (Figure 2). For hydroxychloroquine HR was 0.52 (95% CI 0.27-1.00), 1.02 (95% CI 0.58-1.79) for corticosteroids and 1.20 (95% CI 0.68-2.13) for heparins, all these with p values > 0.05 .

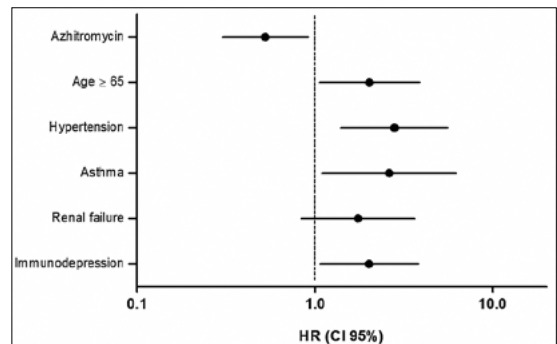


Figure 2. Azithromycin and predictors of in-hospital mortality of COVID-19 patients in Chile during the first pandemic wave. HR, hazard ratio; RD(OA), respiratory disease other than asthma (also excludes chronic pulmonary respiratory disease).

Clinical improvement and disease progression

In a multivariate analysis for the main therapies, azithromycin decreased the risk of not achieving clinical improvement, with an OR of 0.59 (95%CI 0.37-0.93 $p < 0.05$). Contrarily, heparins appeared as a risk factor, with an OR of 2.18 (95%CI 1.31-3.62 $p < 0.01$) (Figure 3).

To avoid potential biases due to the uneven distribution of therapies throughout “disease

Table 4. Independent predictors of in-hospital mortality of patients receiving targeted therapy against SARS-CoV-2

	OR (95% CI)	p value
Hydroxychloroquine	0.91 (0.40-2.12)	NS
Azithromycin	0.49 (0.25-1.00)	0.046
Corticosteroids	1.48 (0.75-2.97)	NS.
Heparins	1.24 (0.60-2.54)	NS
Age \geq 65	2.65 (0.30-5.43)	0.008
Diabetes	0.84 (0.44-1.61)	NS
Hypertension	4.40 (1.52-7.62)	0.003
COPD	0.83 (0.36-2.16)	NS
Asthma	3.21 (1.00-10.30)	0.050
Other respiratory disease	2.45 (0.48-12.55)	NS
Ischemic cardiomyopathy	1.43 (0.44-4.70)	NS
Renal failure	2.90 (1.09-7.70)	0.033
Neurologic disorder	0.76 (0.29-1.94)	NS
Immunodepression	2.59 (1.16-5.84)	0.022

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HR, hazard ratio.

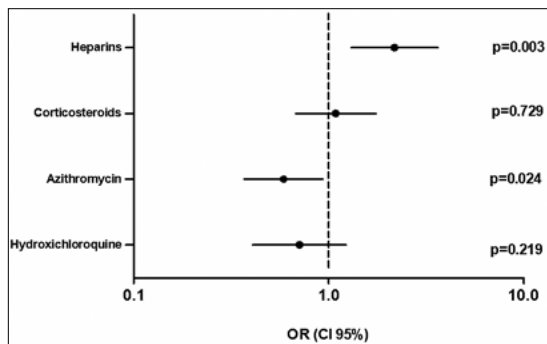


Figure 3. Specific therapies in hospitalized COVID-19 patients in Chile and the probability of not achieving clinical improvement along a 28-days follow-up. OR, odds ratio.

severity at hospital admission”, the multivariate analysis was conducted according to this variable to study disease progression. For patients admitted in severe condition, a significant association between the use of azithromycin and less progression (OR 0.46, 95%CI 0.27-0.78, $p < 0.01$) was found. No associations were found for patients admitted in mild to moderate condition.

Discussion

The present study was aimed to describe, characterize, and evaluate the drugs indicated to treat COVID-19 in hospitalized patients in Chile during the first wave of pandemic. Azithromycin, corticosteroids, and hydroxychloroquine were the most widely indicated drugs, although the use of hydroxychloroquine stopped in June 2020. Azithromycin produced clinical benefits in our sample.

Clinical features of our patients tend to corroborate the representativeness of the sample. The proportion of males is concordant with a large body of literature. Whilst there is no difference in the proportion of males and females, males experience both a higher severity and fatality for COVID-19 infection^{18,19}. Concerning age of patients, our observation is in agreement with international studies based on large populations^{7,9,10,20} describing median ages of more than 60 years in the first pandemic wave. Preexisting hypertension and diabetes were highly prevalent in our COVID-19 patients, as it has been de-

scribed in other studies¹³⁻²⁴. Regarding the 12.9% mortality rate of our sample, it was very close to that previously reported in hospitalized patients in Chile^{21,22}. This mortality is lower than that reported in several countries such as United Kingdom⁷, Spain⁹ and USA¹⁰ for the first wave of pandemic, where mortality rates ranged from 24% to 28%. The dissimilarity was also identifiable in global data accounting cumulative confirmed COVID-19 deaths per million people²⁵.

Azithromycin was the most used drug for hospitalized COVID-19 patients in Chile during the first wave of pandemic, being proposed as a therapy shortly after the onset of the pandemic considering its immunomodulatory properties²⁶. Early observational reports^{13,27} encouraged the prescription of hydroxychloroquine plus azithromycin in Chile as in other countries, but the lack of benefit of hydroxychloroquine in subsequent clinical trials^{28,29} leaved the combination unsupported in 2020. The fact that WHO warning was specific on hydroxychloroquine³⁰, explains that azithromycin remained as a therapeutic tool in Chile. Conversely, the time-course of corticosteroid utilization in Chile showed an increase along 2020. When SARS-CoV-2 infection arose, the precept was a lack of effectiveness and possible harm of corticosteroids in SARS³¹ and its use was not recommended³². The clinical benefit of dexamethasone reported by RECOVERY Collaborative Group¹⁵ promoted the gradual increase of corticosteroids utilization in Chile, which was also in agreement with WHO Guidelines. The present study shows that the pattern of use of drugs during the first wave of pandemic in Chile was dynamic and adopted evidence-based guidelines.

The diversity of drugs used during the first wave of pandemic gives a unique scenario for a discussion, considering the updated knowledge on therapies for COVID-19. Regrettably, whereas observational designs allow the study of risk factors they have inherent limitations to evaluate effectiveness of drug therapy, and results about drug protectiveness can be considered as illustrative but not predictive. In our sample hydroxychloroquine, commonly administered along azithromycin, did not produce clinical benefits. These results are in agreement with clinical trials of hydroxychloroquine in COVID-19^{28,33}. Regarding corticosteroids, our results are apparently unreasonable because dexamethasone has been

an effective therapy in SARS-CoV-2 infections since 2020. Real-world analyses are different from those of clinical trials. As an example, in the RECOVERY trial for dexamethasone more than 60% of patients did not receive specific therapy against COVID-19 in the comparator arm¹⁵, whereas in observational studies all therapies are simultaneously compared. Thus, the proper statement for our sample is that corticosteroids were less effective than azithromycin in patients with major predictors of mortality. The protectiveness of the macrolide is the true odd finding here. A number of clinical trials confirmed that azithromycin does not improve clinical outcomes in COVID-19 either in hospital^{34,35} or community setting³⁶⁻³⁸. In RECOVERY trial for azithromycin, most of those patients received previous treatment with corticosteroids, while in Chile azithromycin started before corticosteroids when both concurred. In other clinical trial, azithromycin was evaluated as an add-on over hydroxychloroquine, which represented the standard of care in Brazil at that time³⁵. Consequently, it is not responsible to discuss the present results considering those of clinical trials, not only due to the limitations of our design but because they represent disparate clinical circumstances. Otherwise, clinical trials in community settings also encompasses factors that are not part of the present study, such as unconfirmed cases and adherence issues^{39,40}. Interestingly, a recent clinical trial reported therapeutic efficacy of azithromycin or clarithromycin in management of patients with mild COVID-19, not being these patients exposed to corticosteroids⁴¹.

The present study has several limitations. As it was previously stated, observational designs cannot draw causal inferences about protectiveness. Moreover, the non-probabilistic sampling also limits the scope of conclusions.

Conclusion

The patterns of use of drugs to treat COVID-19 in Chile during the first wave of pandemic was dynamic and followed the international evidence. Consequently, hydroxychloroquine was abandoned favoring corticosteroids. Considering the low mortality rate observed in the same period, it is possible to state that the clinical management of hospitalized patients in

Chile was adequate. The results on effectiveness of azithromycin in this study, although merely illustrative, are difficult to contextualize since clinical trials on this drug represent disparate clinical circumstances. The results of the present study are relevant to evaluate the domestic reaction to COVID-19 and to improve care management facing future pandemic waves which are possible despite the successful vaccination campaigns.

IORF COVID-19 Chile: Claudia Vera^a, Francisco Concha^a, José Morales^a, Yudith Fuentes^a, Johana Jara^b, Miguel López, José Martínez y Valeria Valenzuela^b, Hospital de Enfermedades Infecciosas “Dr. Lucio Córdova”, Santiago; Claudia Díaz^a and Néstor Vásquez^a, Hospital de Linares, Linares; Sandra Torres^a, Camila Figueroa^a, Daniela Rocha^a, Carla Troncoso^a y Tatiana Fuentes^a, Hospital “Dr. Hernán Henríquez Aravena”, Temuco; Jorge Amador^a y Rubén Hernández^a, Hospital Clínico “San Borja Arriarán”, Santiago; Felipe Soto^a, Patricia Klahn^a y Rosa Sandoval^a, Hospital “Carlos Van Buren”, Valparaíso; Osvaldo Álvarez^a, Hospital “Dr. Gustavo Fricke”, Viña del Mar; Daniel Muñoz^a, Hospital Base, Valdivia; Beatriz Bustamante^a y Marcela Castillo^a, Hospital “San Juan de Dios”, San Fernando; Beatriz Mercado^a, Hospital “San Martín”, Quillota; Cristian Orellana^a, Hospital “Padre Hurtado”, San Ramón, Santiago; Ricardo Soto^a, Hospital “Dr. Mauricio Heyermann Torres”, Angol; Julio Mollo^a, Hospital “San Pablo”, Coquimbo; Sandra Espinoza^a, Hospital “El Carmen” de Maipú, Santiago.

^aQuímico-farmacéutico.

^bEnfermera.

References

1. Callejas D, Echevarría JM, Carrero Y, Rodríguez-Morales AJ, Moreira R. The SARS-CoV-2 Pandemic in Latin America: the Need for Multidisciplinary Approaches. *Curr Trop Med Reports*. 2020;7(4):120-125. doi:10.1007/s40475-020-00219-w
2. Pan American Health Organization/World Health Organization. COVID-19 PAHO/WHO Response. 13 July 2020. Report ^o16.
3. Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile. Informe Epidemiológico N°48 Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) Chile 04-09-2020.
4. Departamento de Estadísticas e Información de Salud,

- Ministerio de Salud de Chile. Informe Semanal N°12 Defunciones por COVID-19. Published online 2020.
5. Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile. Informe Epidemiológico N°165 Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) Chile 20 de diciembre de 2021. <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informe-epidemiologico-covid-19/>
 6. Jara A, Undurraga EA, González C, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med.* 2021;385(10):875-884. doi:10.1056/nejmoa2107715
 7. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369(March):1-12. doi:10.1136/bmj.m1985
 8. van Halem K, Bruyndonckx R, van der Hilst J, et al. Correction to: Risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19 at the start of the pandemic in Belgium: a retrospective cohort study (*BMC Infectious Diseases*, (2020), 20, 1, (897), 10.1186/s12879-020-05605-3). *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1-10. doi:10.1186/s12879-020-05690-4
 9. Jarrín I, Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-ba J. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect J.* 2020; 26(January): 1525-36.
 10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
 11. McKee DL, Sternberg A, Stange U, Laufer S, Naujokat C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol Res.* 2020;157:104859. doi:10.1016/j.phrs.2020.104859
 12. Yu B, Li C, Chen P, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Sci China Life Sci.* 2020;63(10):1515-1521. doi:10.1007/s11427-020-1732-2
 13. Lagier JC, Million M, Gautret P, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;36. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101791
 14. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(24):2493-2502. doi:10.1001/jama.2020.8630
 15. Group TRC. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/nejmoa2021436
 16. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: Living Guideline. 24 September 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345356>.
 17. National Institutes of Health. Clinical Spectrum | COVID-19 Treatment Guidelines. Accessed December 21, 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
 18. Peckham H, de Groot NM, Raine C, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun.* 2020;11(1):1-10. doi:10.1038/s41467-020-19741-6
 19. Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021; 16(1): 38-47.
 20. Al Wahaibi A, Al Rawahi B, Patel PK, Al Khalili S, Al Maani A, Al-Abri S. COVID-19 disease severity and mortality determinants: A large population-based analysis in Oman. *Travel Med Infect Dis.* 2021;39:101923. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101923
 21. Ortiz CM, Gongora JA, Toledo MA, et al. Clinical and Demographic Characteristics on Admission and Their Prognostic Value at Discharge in 529 Consecutive COVID-19 Patients in Santiago, Chile. 2021;10(1):1-8. doi:10.11648/j.cmr.20211001.11
 22. González FJ, Miranda FA, Chávez SM, et al. Clinical characteristics and in-hospital mortality of patients with COVID-19 in Chile: A prospective cohort study. *Int J Clin Pract.* 2021;75(12):1-12. doi:10.1111/ijcp.14919
 23. Simian D, Martínez M, Dreyse J, Chomali M, Retamal M, Labarca G. Clinical characteristics and predictors of hospitalization among 7,108 ambulatory patients with positive rt-pcr for sars-cov-2 during the acute pandemic period. *J Bras Pneumol.* 2021;47(4):1-8. doi:10.36416/1806-3756/E20210131
 24. Vial MR, Peters A, Pérez I, et al. COVID-19 in South America: clinical and epidemiological characteristics among 381 patients during the early phase of the pandemic in Santiago, Chile. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1-8. doi:10.1186/s12879-020-05665-5
 25. Max Roser, Hannah Ritchie EO-O and JH. "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorld-Data.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/coronavirus' [Online Resource]. Published online 2020.
 26. Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. The immunomodulatory effects of macrolides-A systematic review of the underlying mechanisms. *Front Immunol.* 2018;9(MAR). doi:10.3389/fimmu.2018.00302
 27. Hache G, Rolain JM, Gautret P, et al. Combination of Hydroxychloroquine plus Azithromycin As Potential Treatment for COVID-19 Patients: Safety Profile, Drug

- Interactions, and Management of Toxicity. *Microb Drug Resist.* 2021;27(3):281-290. doi:10.1089/mdr.2020.0232
28. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2030-2040. doi:10.1056/nejmoa2022926
 29. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Post-exposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(6):517-525. doi:10.1056/nejmoa2016638
 30. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: Living Guideline. 17 December 2020.
 31. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):1525-1531. doi:10.1371/journal.pmed.0030343
 32. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim Guidance, 13 March 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>
 33. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2041-2052. doi:10.1056/nejmoa2019014
 34. Horby PW, Roddick A, Spata E, et al. Azithromycin in Hospitalised Patients with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv. Published online January 2020:2020.12.10.20245944. doi:10.1101/2020.12.10.20245944
 35. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10256):959-967. doi:10.1016/S0140-6736(20)31862-6
 36. Butler CC, Dorward J, Yu LM, et al. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021;397(10279):1063-1074. doi:10.1016/S0140-6736(21)00461-X
 37. Hinks TSC, Cureton L, Knight R, et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(10):1130-1140. doi:10.1016/S2213-2600(21)00263-0
 38. Oldenburg CE, Pinsky BA, Brogdon J, et al. Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients with SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;326(6):490-498. doi:10.1001/jama.2021.11517
 39. Rodríguez-Molinero A. Azithromycin: can its benefit be ruled out in mild COVID-19? *Lancet Respir Med.* 2020;9(10):1079-1081.
 40. Patel J, Berezowski I, Abdelmonem A, Taylor D, Pourmand A. Azithromycin for mild-to-moderate COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2021;9(10):e99.
 41. Rashad A, Nafady A, Hassan MH, et al. Therapeutic efficacy of macrolides in management of patients with mild COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-7. doi:10.1038/s41598-021-95900-z

Aprendizaje basado en problemas en modalidad virtual con tutor par en pandemia: Opinión estudiantes primer año de medicina

ALEJANDRA VIDAL VILLA¹, MÓNICA ILLESCA PRETTY^{2a},
LUIS GONZÁLEZ OSORIO^{3b}, JESSICA GODOY-POZO^{4c}

Problem-Based Learning virtual with a peer tutor in pandemic

Purpose of the study: To know the experience of first-year medical students at Universidad Austral de Chile regarding virtual Problem-Based learning (PBL) tutorials carried out by peer tutors during the second semester of 2021. **Methods:** Quantitative and qualitative research, transversal, descriptive. The non-probabilistic sample consisted of 45 medical students who participated in virtual PBL tutorials with peer tutors. Data collection through an anonymous and voluntary opinion survey comprised two areas: methodology and role of the tutor, considering open questions related to facilitating and hindering aspects. Quantitative data analysis was performed using descriptive statistics with frequency measurements. The qualitative ones with progressive reduction. Study approved by the Scientific Ethics Committee, Valdivia Health Service. **Results:** There is a high degree of satisfaction in all three areas. Both in the qualitative and quantitative results, the participants positively value the performance of the peer tutor, highlighting empathy, commitment, trust, facilitation, feedback, and a good learning environment, allowing collaborative learning. Unlike the quantitative, the qualitative is more frequently identified as hindering factors, poor internet connection, excessive curricular load, and lack of knowledge about the methodology by the tutor. **Conclusions:** Although the preparation of peer tutors for PBL tutorials is essential, it is even more critical in virtual mode since they face challenges such as managing virtual platforms and achieving effective communication that allows learning collaboratively

(Rev Med Chile 2023; 151: 551-559)

Key words: Education, Medical; Students, Medical; Interactive Tutorial; Problem-Based Learning.

RESUMEN

Propósito del estudio: Conocer la experiencia de estudiantes de primer año de la carrera de Medicina, Universidad Austral de Chile con respecto a tutorías virtuales de ABP realizadas por tutores pares, durante el segundo semestre del 2021. **Material y Método:** Investigación cuantitativa y cualitativa, transversal, descriptiva. Muestra no probabilística, conformada por 45 estudiantes de

¹Oficina de Educación en Ciencias de la Salud (OF ECS), Instituto de Anatomía, Histología y Patología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

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

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

⁴Oficina de Educación en Ciencias de la Salud (OF ECS), Instituto de Enfermería. Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

^aEnfermera, Doctora en Salud, Magíster en Pedagogía y Gestión Universitaria.

^bTecnólogo Médico, Magíster en Innovación de la Docencia Universitaria en Ciencias de la Salud, Magíster en Epidemiología Clínica.

^cEnfermera, Magíster en Innovación de la Docencia Universitaria en Ciencias de la Salud, Magíster en Desarrollo Humano.

Recibido el 19 de septiembre de 2022, aceptado el 13 de marzo de 2023.

Correspondencia a:

E.U. Jessica Godoy Pozo
Oficina de Educación en Ciencias de la Salud, Campus Isla Teja, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.
jessica.godoy@uach.cl

medicina que participaron en ABP virtual con tutores/as pares. Recolección de datos mediante encuesta de opinión anónima y voluntaria (Google Forms), compuesta por 2 ámbitos: metodología y rol del tutor/a, considerando preguntas abiertas relacionadas con aspectos facilitadores y obstaculizadores. Análisis de datos cuantitativo con programa Excel, utilizando estadística descriptiva con medidas de frecuencia. Los cualitativos con reducción progresiva. Estudio aprobado por Comité Ético Científico, Servicio de Salud Valdivia. **Resultados:** Existe un alto grado de satisfacción en los dos ámbitos. Tanto en los resultados cualitativos y cuantitativos los participantes valoran positivamente el desempeño del rol del tutor par, destacando: empatía, compromiso, confianza, facilitador, proporciona retroalimentación y buen ambiente de aprendizaje, permitiendo el aprender en forma colaborativa. A diferencia de lo cuantitativo en lo cualitativo se identifica con mayor frecuencia como factores obstaculizadores, la mala conexión a internet, excesiva carga curricular y desconocimiento de la metodología por parte del tutor. **Conclusiones:** Si bien la preparación de tutores pares para el desarrollo de las tutorías de ABP es fundamental, más aún lo es para la implementación en modalidad virtual, ya que se enfrentan a otros desafíos como el manejo de plataformas y lograr una comunicación efectiva que permita aprender colaborativamente.

Palabras clave: Aprendizaje Basado en Problemas; Educación Médica; Estudiantes de Medicina; Tutorial Interactivo.

Como consecuencia de la pandemia por COVID-19 la educación médica debió cambiar de una modalidad exclusivamente presencial a una virtual, lo que requirió una gran atención y compromiso de quienes enseñan^{1,2}. De ahí el desafío de implementar didácticas educativas que fortalecieran el logro de competencias específicas y genéricas.

Derivado de ello se identificó el aprendizaje basado en problemas (ABP) como una estrategia metodológica colaborativa, centrada en el estudiante, que fortalece el razonamiento clínico, el análisis crítico y la resolución de problemas³, constituyéndose en una de las didácticas más eficaces para el desarrollo de competencias en los estudiantes de medicina, promoviendo su motivación^{4,5}. Concretamente estimula el aprendizaje autodirigido y colaborativo⁶; sin embargo, requiere compromiso y madurez para planificar el trabajo autónomo, ya que precisa un alto sentido de responsabilidad y disciplina personal y académica⁷.

Investigaciones en este ámbito evidencian que el ABP propicia el desarrollo de competencias sistémicas, instrumentales e interpersonales⁸, contribuye al fortalecimiento del pensamiento crítico, trabajo en equipo, aprender a aprender y

capacidad de autorregulación^{9,10}. En una revisión que incluye estudios desde el 2009 al 2019 se determinó que genera un cambio favorable en las emociones de los estudiantes evidenciando un mayor compromiso académico ya que les permite proyectarse en el contexto clínico, favoreciendo habilidades de evaluación y toma de decisiones¹¹. Además, propicia un clima de aprendizaje agradable influyendo positivamente en la satisfacción académica⁵.

El ABP en modalidad virtual se ha utilizado desde más de una década, aportando según los estudiantes en su flexibilidad para aprender, capacidad para procesar contenidos en profundidad, resolución de problemas y trabajo colaborativo, sin embargo, tanto tutores como educandos refieren la necesidad de capacitación^{12,13}.

Estudios más recientes indican que el ABP virtual influye positivamente en la formación de vínculos y que ello tiene un papel importante para lograr la confianza y compromiso entre pares, además, potencia la adquisición de habilidades digitales^{6,14}.

Por otro lado, se ha demostrado que estudiantes como tutores prefieren el ABP presencial debido a que las barreras técnicas y ambientales asociadas a la virtualidad dificultan la funciona-

lidad del proceso, interfiriendo en la interacción entre participantes lo que influye negativamente en la participación, comunicación, preparación, pensamiento crítico y habilidades grupales¹⁵.

Las experiencias del ABP en contexto virtual a través de la implementación de plataformas de aprendizaje mediante software, permiten la inmersión del estudiantado, consiguiendo interactuar con el usuario, favoreciendo su participación manejo clínico y toma de decisiones. Los tutores coinciden que es más complejo guiar las sesiones ya que la tecnología obstaculiza el proceso¹⁶.

En este contexto, los estudiantes aprecian la autonomía y motivación para aprender que les genera el formato digital. Los factores obstaculizadores son los más descritos, entre ellos la falta de realismo, deficiente conectividad a internet y habilidades escasas para el uso de las plataformas de aprendizaje virtuales¹⁶⁻¹⁸, por lo que estudiantes y tutores sugieren aumentar los recursos y actividades de capacitación^{16,19}.

Cabe mencionar que los estudiantes pueden experimentar sensación de distancia del grupo lo que afecta la participación, a su vez el ambiente informal puede influir en la disposición psicológica para aprender traducida en menor comunicación y motivación¹⁷⁻¹⁹.

Sin embargo, en la experiencia de pregrado en medicina tanto tutores como estudiantes valoran positivamente la utilización de pacientes virtuales interactivos en línea, destacan el aporte en seguridad y motivación, adquisición de competencias electrónicas y la posibilidad de evaluar las consecuencias de la toma de decisiones, a diferencia de los casos en papel cuya limitación es una presentación lineal²⁰.

Las tutorías entre pares son una estrategia para el aprendizaje, en la que estudiantes orientan a sus compañeros para que logren condiciones óptimas para aprender²¹. Es un acompañamiento intencionado y sistemático que tiene como finalidad propiciar y apoyar el proceso en los ámbitos: cognitivo, sociocultural y existencial²². Requiere ser planificada para poder monitorearla y evaluarla, debe dar cuenta de una relación de ayuda entre ambas partes, donde tutores ponen a disposición su experiencia²³.

En este contexto, la Escuela de Medicina de la UACH en el año 2007 crea un programa de tutores pares en ABP con estudiantes de cursos superiores interesados en formar parte de esta

experiencia innovadora como una forma asegurar la disponibilidad de facilitadores para el desarrollo de la metodología²⁴. Esta práctica de más de 10 años ha demostrado importantes beneficios en el proceso de aprendizaje de médicos en formación²⁵. Por otro lado, el gran interés de los educandos por ejercer el rol de tutor/a par ha permitido implementarlo en diversas asignaturas del ciclo básico y preclínico de la carrera de medicina.

Cabe señalar que los estudiantes de medicina requieren potenciar habilidades de comunicación, pensamiento crítico reflexivo, interpretación y evaluación de la información. Por ello, es importante implementar metodologías participativas como el ABP, ojalá desde el inicio del plan de estudios^{26,27}.

Dado la imposibilidad de desarrollar actividades presenciales debido a la situación sanitaria, la necesidad de favorecer la adaptación, motivación y desarrollo de competencias genéricas y específicas de los estudiantes y considerando, la disponibilidad de los tutores/as pares en ABP y el apoyo institucional, se planteó trabajar con estudiantes de primer año de medicina en la asignatura Biología Humana II.

El objetivo del presente trabajo es conocer la experiencia de estudiantes de primer año de la carrera de Medicina, Universidad Austral de Chile con respecto a tutorías virtuales de ABP realizadas por tutores/as pares, durante el segundo semestre de 2021.

Material y Método

Investigación mixta cualitativa y cuantitativa, transversal y descriptiva²⁸. Muestra no probabilística, cuyos criterios de inclusión fueron: ser estudiante de primer año de la carrera de Medicina, haber participado en todas las tutorías de ABP realizadas en el contexto de la asignatura Biología Humana II durante el segundo semestre de 2021 y aceptar participar voluntariamente en el estudio a través de firma de consentimiento informado garantizándoles confidencialidad y anonimato, quedando conformada por 45 estudiantes de un total de 74.

A todos los estudiantes de primer año, se les realizó una sesión introductoria sobre la metodología ABP mediante plataforma Zoom, se dio

a conocer el propósito, el rol de ellos y del tutor/a.

Para la implementación del ABP, se confeccionó la guía del tutor, con un caso clínico real de acuerdo con los objetivos del programa de asignatura. Se seleccionaron tutores pares capacitados previamente en la metodología y con experiencia desempeñando este rol²⁵. Se desarrolló con ellos el caso, los objetivos de aprendizaje y se reforzó la importancia de la evaluación formativa al término de cada sesión.

Se formaron 13 grupos al azar de 5-6 integrantes cada uno con su tutor/a par y se programaron 3 sesiones tutoriales, una por semana, donde cada uno se reunió con su facilitador en forma sincrónica mediante la plataforma Zoom, al finalizar cada sesión este último evaluó con una rúbrica conocida previamente por los estudiantes.

La recolección de los datos se realizó a través de un cuestionario autorreportado, anónimo y voluntario (Google Forms), diseñado por las docentes, cautelando la validez de contenido y de constructo, con una revisión mediante juicio de expertos en educación médica en ABP, que permitió valorar su pertinencia y coherencia. La estructura del instrumento es mixta, con una fracción estandarizada con preguntas cerradas simples, de cuatro posibles respuestas ordenadas: total acuerdo (TA), mediano acuerdo (MA), escaso acuerdo (EA) y en desacuerdo (D). La fracción no estandarizada, se compuso de preguntas abiertas sobre aspectos que facilitaron y obstaculizaron el aprendizaje durante el desarrollo de la experiencia.

Se realizó el análisis de confiabilidad de Cronbach del cuestionario estructurado, obteniendo un valor de Alpha global de 0,85. Las preguntas se agruparon en dos ámbitos: Aspectos relacionados con la metodología (Alfa de Cronbach de 0,85) y con el rol del tutor (Alfa de Cronbach de 0,81). Para este análisis y descripción de medidas de frecuencia se utilizó el programa estadístico Stata17²⁹.

El análisis de datos cuantitativo se realizó mediante el programa Excel, se utilizó estadística descriptiva con medidas de frecuencia como el número y porcentaje²⁸. Los cualitativos fueron analizados utilizando el esquema de reducción progresiva³⁰.

La confiabilidad se cauteló adscribiendo a los criterios de rigor, valor de verdad o credibilidad (validez interna: triangulación por investigador,

comprobación con participantes del estudio), aplicabilidad o transferibilidad (validez externa: recogida abundante de información y descripción minuciosa), consistencia o dependencia (fiabilidad interna: réplica paso a paso) y neutralidad o confirmabilidad (objetividad: consenso con otros investigadores, juicio crítico de experto)³¹. El estudio fue aprobado por Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valdivia.

Resultados

Respecto al análisis de datos cualitativos se identificaron 230 unidades de significado de las cuales 157 son aspectos que facilitan el ABP virtual con tutor par, y 73 factores que lo dificultan. Con respecto a los primeros, estos se relacionan directamente con las características del tutor, siendo determinante sus competencias genéricas y específicas para desempeñar este rol, de la misma forma los participantes destacan las cualidades de la metodología, ampliamente tratadas a lo largo de la historia.

En relación a los factores obstaculizadores destaca el contexto online, el cuál afectó la comunicación entre estudiantes y a su vez se vio interrumpido por limitaciones en la conectividad. Así también, se identificaron los aspectos relacionados con el tutor, tanto en el ámbito personal como el desconocimiento del rol; y, por último, se vincula con estructura curricular, apuntando a la carga excesiva que les impide desarrollar sus tareas.

En la reducción de los datos se identifica un Dominio Cualitativo: Aportes del estudiantado para la implementación del ABP virtual con tutor par

Discusión

En el ámbito relacionado con la metodología, en el análisis cuantitativo, la gran mayoría de los encuestados reconoció que la experiencia les acercó a situaciones reales de salud. Cabe señalar que los casos se trabajaron en formato escrito y las sesiones se realizaron a través de la plataforma Zoom, a diferencia de lo mencionado en experiencias virtuales que utilizaron *software* educativo, donde la mayoría hacía alusión a la falta de

Tabla 1. Opinión de estudiantes de primer año de medicina sobre su experiencia de su participación en ABP en modalidad virtual con tutores/as pares, primer semestre 2021

Ámbito de la metodología	Desacuerdo		Escaso acuerdo		Mediano acuerdo		Total acuerdo	
	n	%	n	%	n	%	n	%
La metodología ABP me permitió:								
1. Practicar la retroalimentación entre pares y con el tutor	0	0	1	2,2	2	4,4	42	93,3
2. Acercarme a situaciones reales de salud	1	2,2	1	2,2	7	15,5	36	80,0
3. Analizar críticamente la información asociada al caso	0	0	2	4,4	4	8,8	39	86,6
4. Responsabilizarme de mi propio aprendizaje	0	0	0	0	6	13,3	39	86,6
5. Fomentar mis habilidades de comunicación: escucha activa, respeto y tolerancia.	0	0	2	4,4	5	11,1	38	84,4
6. Participar activamente en las sesiones aportando al desarrollo del caso	0	0	3	6,6	7	15,5	35	77,7
7. Profundizar los temas de estudio	0	0	4	8,8	7	15,5	33	73,3
8. Número de sesiones suficientes para el desarrollo del caso	1	2,2	1	2,2	11	24,4	32	71,1
9. Trabajar colaborativamente con los demás integrantes del grupo	1	2,2	4	8,8	11	24,4	29	64,4
10. Sentirme cómodo/a y en confianza	0	0	2	4,4	13	28,8	29	64,4
11. Adquirir mayor seguridad para participar y manifestar mis opiniones	0	0	2	4,4	14	31,1	29	64,4
12. Trabajar mi autocritica	1	2,2	1	2,2	14	31,1	29	64,4
13. Caso desafiante y motivador para el estudio en profundidad	1	2,2	0	0	16	35,5	28	62,2
14. Caso integrado (biológico-psicológico, socio-cultural y económico)	1	2,2	0	0	13	28,8	26	57,7
15. Conocer mis capacidades	1	2,2	3	6,6	20	44,4	21	46,6
16. Aprender a criticar constructivamente a mis compañeros/as	2	4,4	4	8,8	18	40	21	46,6
Ámbito del rol del tutor/a								
1. Orientó y apoyó al grupo para el desarrollo del trabajo	0	0	2	4,4	0	0	43	95,5
2. Cauteló el cumplimiento de los objetivos/resultados de aprendizaje	0	0	0	0	2	4,4	43	95,5
3. Se mostró comprometido/a con nuestro aprendizaje	0	0	0	0	4	8,8	41	91,1
4. Propició un clima de confianza	0	0	2	4,4	3	6,6	40	88,8
5. Evidenció dominio de la metodología ABP	0	0	1	2,2	4	8,8	40	88,8
6. Facilitó la participación de todos/as los integrantes del grupo.	0	0	0	0	6	13,3	39	86,6
7. Retroalimentó al grupo y de manera individual con respecto al desempeño	1	2,2	1	2,2	5	11,1	37	82,2

Tabla 2. Aspectos facilitadores y obstaculizadores sobre la experiencia de estudiantes de medicina primer año que participaron en ABP en modalidad virtual con tutores pares, primer semestre 2021

Código	Categoría	Frecuencia unidades de significado		
		n	%	
Aspectos facilitadores para la realización de la experiencia educativa	Características del Tutor	Facilitador	25	15,9
		Proporciona retroalimentación	19	12,1
		Propicia buen ambiente de aprendizaje	14	8,9
		Empático/a	12	7,6
		Genere confianza	9	5,7
		Con conocimiento	5	3,2
		Respetuoso/a	5	3,2
		Simpático/a	5	3,2
		Comunicativo/a	4	2,5
	Metodología	Motivador/a	3	1,9
		Permite aprendizaje colaborativo	13	8,3
		Propicia la investigación	10	6,4
		Motivadora	9	5,7
		Trabajo en grupos pequeño	7	4,5
		Utiliza casos de la vida real	6	3,8
		Permite participación activa	3	1,9
		Tiempo adecuado para desarrollo del caso y metodología	3	1,9
		Permite trabajo autónomo	2	1,3
		Permite reflexión	2	1,3
		Permite utilizar diferentes recursos	1	0,6
Total		157	100	
Aspectos obstaculizadores para realizar experiencia educativa	ABP metodología <i>online</i>	Dificultad en la interacción entre pares	16	21,9
		Mala conexión internet	8	11,0
		Escaso número de sesiones	5	6,9
		Distractores en el hogar	2	2,7
		Falta de trabajo colaborativo	2	2,7
		Falta de confianza entre pares	2	2,7
		Falta de retroalimentación	1	1,4
	Características del Tutor	Falta conocimiento en metodología	14	19,2
		Informal	2	2,7
		Falta conocimientos objetivo sesión	2	2,7
	Estructura Curricular	Carga curricular excesiva	5	6,9
		Falta tiempo búsqueda de información	4	5,5
		Organización	3	4,1
	Ámbito personal	Desconocimiento búsqueda bibliográfica	4	5,5
		Desconocimiento de la metodología	2	2,7
		Desmotivación	1	1,4
	Total		73	100

realismo, lo que impactaba negativamente en sus aprendizajes¹⁶. En este sentido es importante la calidad del caso o situación de aprendizaje, ya que debe entregar información ajustada a un contexto real, que despierte la curiosidad. En este aspecto, sobre la mitad de los participantes reconocieron que fue integrado, desafiante y motivador, lo que es coincidente con lo señalado en la literatura para fortalecer las competencias vinculadas al aprendizaje significativo³.

También cuantitativamente la mayoría de los participantes reconocieron que la metodología favoreció su capacidad de análisis crítico para lograr una mayor profundización de los temas y responsabilidad en su propio proceso de aprendizaje lo que se condice con lo explicitado por otros autores^{7,9,12,13}. Según los resultados la comunicación sumada a la capacidad de análisis crítico se ha visto afectada en el formato virtual, lo que concuerda con la evidencia cuando es comparada esta metodología con sesiones presenciales¹⁵.

Los datos cualitativos dan cuenta que la metodología es un aporte para fortalecer el trabajo colaborativo, propicia la investigación^{9,10} y los compromete académicamente participando activamente, generando un ambiente agradable y de confianza, lo que concuerda con la evidencia disponible⁵. Sin embargo, también se reporta disminución de la participación en actividades grupales en formato virtual, dificultad en la interacción entre pares lo que se puede explicar debido a la sensación de distancia del grupo lo que influiría negativamente en la disposición psicológica, comparativamente con la modalidad presencial^{15,17,18}.

En cuanto a los factores que dificultaron la experiencia en el análisis cualitativo de los datos, los participantes señalaron desconocimiento de cómo realizar búsqueda bibliográfica. Cabe mencionar que los estudiantes reciben esta información al inicio del primer año, pero de acuerdo con las opiniones se hace necesario profundizar este aspecto o implementar otra estrategia para que puedan aplicar esta habilidad en la práctica. Por otro lado, mencionaron desconocimiento de la metodología de ABP, lo que puede indicar que la entrega de información teórica no es suficiente para que el estudiante logre empaparse de la metodología, siendo necesario vivenciarla, lo que concuerda con lo mencionado en la literatura¹², desafiando a los organizadores a utilizar una metodología didáctica pertinente. En tanto en

las respuestas de la pregunta abierta la dificultad mencionada es la mala conexión a internet, lo cual es reportado en otros estudios al trabajar en esta modalidad^{17,18}, también se reconocieron carga curricular excesiva lo que determinó contar con menos tiempo para autoestudio.

Con respecto al desempeño del tutor, en el análisis cuantitativo la gran mayoría refirió un excelente desempeño en los ámbitos de orientación y apoyo, compromiso con logro de los objetivos de aprendizaje y con el proceso, manejo de la metodología, creación de un clima de confianza, facilitando su participación y entregando retroalimentación; resultados coherentes con la labor del tutor par^{22,23}, que son satisfactorios y que dan cuenta de un buen desempeño.

Esto podría corresponder en gran medida a la capacitación recibida sobre la metodología de ABP y el rol que cumple el tutor, enfatizando el valor de las habilidades comunicativas y de retroalimentación. Asimismo, se considera crucial la experiencia previa del grupo de tutores/as pares, llevándoles a cumplir su papel satisfactoriamente. Sin embargo, identificaron como factor obstaculizador la falta de conocimiento de la metodología por parte del tutor/a, lo que puede responder a la capacitación virtual que recibieron y que, aunque fue vivencial se vio limitada por el contexto virtual.

En general, tanto en el análisis cualitativo como cuantitativo es dable mencionar que las características del tutor/a par identificadas por parte de los estudiantes se condice con la literatura en relación con que, si desempeña bien su rol en la modalidad del ABP contribuye a desarrollar en los educandos el aprendizaje autodirigido, representando las bases para lograr el compromiso entre pares⁶ como también apoyar el proceso en todos sus ámbitos, cognitivo, sociocultural y existencial, aspectos claves del rol tutorial^{8,22}, donde se evidencia una relación que aporta a tanto a tutor y tutorado²³.

Cualitativamente, el estudiantado reconoció las características de la metodología como favorables para su aprendizaje, entre las cuales con mayor frecuencia identificaron que permite el aprender colaborativamente, propicia la investigación, es motivadora, lo que concuerda con lo reportado en la literatura^{4-6,19}. Los obstáculos para el desarrollo están relacionados con la dificultad para interactuar, mala conexión internet, escaso

número de sesiones¹⁹, por lo que tanto tutores como tutorados prefieren la interacción presencial ya que la comunicación constituye la base de la participación y por ende del aprendizaje¹⁴.

La relevancia de esta investigación radica en que da cuenta de la positiva experiencia de los estudiantes en relación con su participación en tutorías virtuales realizadas por pares utilizando la metodología ABP. Pese a ser un formato nuevo, en un contexto complejo debido al confinamiento se cumplió el objetivo de acercar a los estudiantes de primer año a una dinámica de trabajo colaborativo, donde lograran interactuar, proyectándose de manera más cercana al rol del médico. Experiencia que además podría ser replicable a otras carreras del área de la salud.

Referencias

- Wayne DB, Green M, Neilson EG. Medical education in the time of COVID-19. *Sci Adv*. 2020; 6(31): 1-2. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abc7110>.
- Rose S. Medical student education in the time of COVID-19. *JAMA*. 2020; 323(21): 2131-32. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764138>.
- Venturelli J. Educación médica. Nuevos enfoques metas y métodos. Washington DC: OPS oficina regional OMS; 2003.
- Laguna Maldonado K, Matuz Mares D, Pardo Vázquez J, Fortoul Van der Goes T. El aprendizaje basado en problemas como una estrategia didáctica para la educación médica. *Rev. Fac. Med. (Méx)*. 2020; 633(1):42-47. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422020000100042
- Meza Morales SN, Zárate Depraect NE, Rodríguez CL. Impacto del aprendizaje basado en problemas en estudiantes de salud humana. *Educ Med Super*. 2019;33(4): e1588. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412019000400001&lng=es. Epub 01-Dic-2019
- Wang WT, Lin YL. Evaluating Factors Influencing Knowledge-Sharing Behavior of Students in Online Problem-Based Learning. *Front Psychol*. 2021;12:691755. Published 2021 Jun 25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8267861/>.
- Olmedo-Buenrostro BA, Alvarado Banda HM, Delgado Enciso I, Montero Cruz SA, Cadenas Freixas JL, Mora-Brambila AB, et al. Desempeño estudiantil con el aprendizaje basado en problemas: habilidades y dificultades. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2016; 35(2):290-299. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252016000200016.
- Ardila-Duarte C, Parody-Muñoz AE, Castro-Vásquez L, Acuña-Sarmiento J, Carmona-Martes AL, García-Flórez E, et al. Aprendizaje Basado en Problemas en el desarrollo de competencias transversales en programas del área de la salud de una Institución de Educación Superior de Barranquilla-Colombia. *Educ Med Super*. 2019; 33(1):1-21. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412019000100013&lng=es.%20%20Epub%2001-Mar-2019.
- Sepúlveda P, Cabezas M, García J, Fonseca-Salamanca F. Aprendizaje basado en problemas: percepción del proceso enseñanza aprendizaje de las ciencias preclínicas por estudiantes de Kinesología. *Educ Med*. 2019; 22: 60-66. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575181319300221?via%3Dihub>.
- Pernalet Lugo J, Odor Rossel Y, Rosales Veitia J. El pensamiento crítico en el contexto universitario: una vertiente del aprendizaje basado en problemas. *Warisata - Revista De Educación*. 2022;4(10):34-54. Disponible en: <https://revistawarisata.org/index.php/warisata/article/view/785>
- Mistry K, Chetty NC, Gurung P, Lewell NJ. Digital problem-Based learning: An innovative and efficient method of teaching medicina. *J Med Educ Curric Dev*. 2019; 6:1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6350125/>
- Valaitis RK, Sword WA, Jones B, Hodges A. Problem-based learning online: perceptions of health science students. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*. 2005;10(3):231-252. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16193403/>
- Salinas Urbina, V, Armenta Hernández MD, Mortera Gutiérrez F. Aplicación de la técnica educativa aprendizaje basado en problemas para capacitación a distancia (e-learning). *RIED. Revista Iberoamericana de Educación a Distancia*. 2013;16(1):57-83. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331427377004>
- O' Leary N, Brouder N, Bessell N, Frizelle P. An exploration of speech and language pathology student and facilitator perspectives on problem-based learning online. *Clin Linguist Phon*. 2022;1-19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35437078/>
- Foo CC, Cheung B, Chu KM. A comparative study regarding distance learning and the conventional face-to-face approach conducted problem-based learning tutorial during the COVID-19 pandemic. *BMC Med*

- Educ. 2021;21(1):141. Disponible en: <https://bmcomeduc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12909-021-02575-1#citeas>
16. Jivram T, Kavia S, Poulton E, Hernández AS, Woodham LA, Poulton T. The Development of a Virtual World Problem-Based Learning Tutorial and Comparison With Interactive Text-Based Tutorials. *Front Digit Health.* 2021; 20(3):1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8521993/>.
 17. Lee ICJ, Koh H, Lai SH, Hwang NC. Academic coaching of medical students during the COVID-19 pandemic. *Med Educ* 2020; 54 (12):1184–1185. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/medu.14272>
 18. Kaup S, Jain R, Shivalli S, Pandey S, Kaup S. Sustaining academics during COVID-19 pandemic. *The role of online teaching-learning.* *Indio J Ophthalmol.* 2020; 68 (6):1220–1221. Disponible en: https://journals.lww.com/ijo/fulltext/2020/68060/sustaining_academics_during_covid_19_pandemic__the.87.aspx
 19. Sormunen M, Saaranen T, Heikkilä A, Sjögren T, Koskinen C, Mikkonen K, et al. Digital Learning Interventions in Higher Education: A Scoping Review. *Review Comput Inform Nurs.* 2020;38(12):613-624. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32520782/>
 20. Kamin C, Deterding R, Lowry M. Student's perceptions of a virtual PBL experience. *Acad Med.* 2002;77(11):1161-2. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12431939/>
 21. Fior C. Contribuições da monitoria e da tutoria entre pares para a permanência do estudante no ensino superior: Análise de publicações do CLABES de 2011 a 2014, CCLA 15 nov 2017. Disponible en: <https://revistas.utp.ac.pa/index.php/clabes/article/view/1584>
 22. Narro Robles, J, Arredondo Galván M. La tutoría: un proceso fundamental en la formación de los estudiantes universitarios. *Perfiles Educativos.* 2013; 35(141):132-151. Disponible <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0185-26982013000300009&script=sci>
 23. De la Cruz G, Chehaybar y Kuri E, Abreu Hernández LF. Tutoría en educación superior: una revisión analítica de la literatura. *Rev. educ. sup.* 2011; 40(157):189-209. Disponible en: <https://tutoria.unam.mx/es/node/367>
 24. Vidal Villa A, Castillo Delgado R. Formación de estudiantes de Medicina como tutores pares en aprendizaje basado en problemas. *Educ Med Sup.* 2019; 33(3):1-15. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412019000300010
 25. Vidal A, Castillo R, Gómez J. Eight years of PBL peer-tutors experience at the Universidad Austral of Chile's Medical School. *Inv Ed Med.* 2017;6(21):35-41. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2007-50572017000100035&script=sci_abstract&tlng=en
 26. Si J. An analysis of medical students' reflective essays in problem-based learning. *Korean J Med Educ.* 2018; 30(1): 57-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510609/>
 27. Wun YT, Tse EYY, Lam TP, L. K. Lam C. PBL curriculum improves medical students' participation in small-group tutorials. *Med Teach.* 2007; 29: e198–e203. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17917990/>
 28. Hernández-Sampieri R, Mendoza Torres C. *Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta.* 2018. McGraw-Hill. Interamericana Editores, S.A. México.
 29. DeVellis Robert F. *Scale Development. Theory and applications.* 4a Edition SAGE Publications; 2016.
 30. Miles M, Huberman M. *Qualitative Data Analysis: An Expanded Sourcebook.* 2ª ed. California: SAGE Publications, Inc; 1994. Disponible en: <https://vivauniversity.files.wordpress.com/2013/11/milesandhuberman1994.pdf>
 31. Guba E, Lincoln Y. *Effective evaluation: improving the usefulness of evaluation results through responsive and naturalistic approaches.* San Francisco: Jossey-Bass; 1981.

La citometría de flujo aumenta la proporción de muestras valorables en líquido cefalorraquídeo con recuento celular normal en hemopatías malignas

CASANDRA JARA^{2,a}, CARLOS VEAS^{2,a}, CAROLINA DELGADO^{1,2},
CLAUDIA CABEZAS¹, MAURICIO CHANDÍA^{2,3}

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

²Unidad de Anatomía Patológica,
Hospital Guillermo Grant
Benavente. Concepción, Chile.

³Departamento de Medicina,
Facultad de Medicina,
Universidad de Concepción.
Concepción, Chile.

^aBioquímico, MSC

Fuente apoyo financiero:
Proyecto VRID (215.085.035-10),
Universidad de Concepción.

Recibido el 14 de octubre de
2022, aceptado el 13 de marzo
de 2023.

Correspondencia a:
Dr. Mauricio Chandía Cabas
Laboratorio de Citometría de
Flujo Hospital Guillermo Grant
Benavente, San Martín 1436,
Concepción, Chile.
mchcabas@gmail.com

Flow cytometry increases the proportion of valuable samples in cerebrospinal fluid with normal cell count in malignant blood diseases

Background: The alteration of cerebrospinal fluid (CSF) in hematologic neoplasms is a poor prognostic marker. The characteristics of CSF are usually analyzed by flow cytometry or cytology. However, paucicellular CSF samples (≤ 5 cells/dL) can sometimes be considered unsuitable for analysis due to the low number of events. **Objective:** To evaluate the proportion of samples reported as suitable for analysis obtained by cytometry (FCM) and cytology in paucicellular CSF samples. **Material and Methods:** 169 samples of paucicellular CSF corresponding to 115 patients with hematologic neoplasms were selected. The samples were obtained by lumbar puncture in tubes conditioned with EDTA and Transfix®. We characterized the immunophenotype of CSF samples with an 8-color panel, and 55 samples (32%) were in a small sample tube (SST). In all cases, monocytes were identified by CD14 labeling and T lymphocytes by CD3 labeling. The acquisition was carried out in a FACSCantoII® cytometer, and the analysis was performed using Infinicyt® software. **Results:** The proportion of samples suitable for analysis was higher in FCM compared to cytology (98% vs 61%, $p < 0.000$). We identified the presence of T lymphocytes and/or monocytes in most samples (98% and 90%, respectively). In the SST samples, the number of events recorded in low-volume samples (< 1 mL) was lower than in samples with higher volume (140 vs 556, $p < 0.001$), with a median of identification of 3 cell populations. **Conclusion:** FCM allows the analysis of a higher proportion of paucicellular CSF samples than cytology in hematologic neoplasms study.

(Rev Med Chile 2023; 151: 560-564)

Key words: Cerebrospinal Fluid; Flow Cytometry; Hematologic Diseases.

RESUMEN

Introducción: El compromiso del líquido cefalorraquídeo (LCR) en hemopatías malignas es un marcador de mal pronóstico y es habitualmente estudiado por citometría de flujo o citología. Ocasionalmente, las muestras de LCR oligocelulares (≤ 5 céls/dL) pueden ser consideradas como no aptas para diagnóstico por la baja cantidad de eventos. **Objetivo:** Evaluar la proporción de

muestras reportadas como valorables para diagnóstico obtenidas por citometría y citología en muestras de LCR oligocelular. **Material y Métodos:** Se seleccionaron 169 muestras de LCR oligocelular correspondientes a 115 pacientes con hemopatías malignas. Las muestras fueron obtenidas mediante punción lumbar en tubos acondicionados con EDTA y preservante celular (Transfix®). El inmunofenotipo se realizó con panel de 8 colores, 55 (32%) de las cuales se hizo con panel para pequeñas muestras (SST). En todos los casos se incluyó CD14 para identificación de monocitos y CD3 para linfocitos T. La adquisición se realizó en citómetro FACSCantoII® y el análisis en software Infinicyt®. **Resultados:** La proporción de muestras valorables fue mayor en citometría en comparación con la citología (98% vs 61%, $p < 0,000$). En la mayoría se identificaron linfocitos T (98%) y/o monocitos (90%). En las muestras con SST, la cantidad de eventos obtenida fue menor en muestras con < 1 mL (140 vs 556, $p < 0,001$) y se logró identificar una mediana de 3 poblaciones celulares. **Conclusión:** La citometría proporciona una mayor cantidad de muestras valorables en los LCR paucicelulares en relación con la citología en muestras de LCR enviadas para estudio de compromiso de LCR por hemopatías malignas.

Palabras clave: Citometría de Flujo; Enfermedades Hematológicas; Líquido Cefalorraquídeo.

El compromiso del líquido cefalorraquídeo (LCR) en hemopatías malignas es un marcador de mal pronóstico y además tiene implicancias terapéuticas. El diagnóstico de la invasión de células tumorales en el LCR puede ser complejo debido a la escasez de células de la muestra y a la presencia de linfocitos reactivos^{1,2}. Las neoplasias malignas con compromiso del LCR pueden originar pleocitosis, pero también pueden presentarse con recuentos celulares totales normales (≤ 5 células/mm³) en cerca de la mitad de los casos³.

Las técnicas más utilizadas para el estudio de compromiso por hemopatías malignas en LCR son la citología convencional (CC) y la citometría de flujo (CMF)³. La CC posee menor complejidad técnica, puede complementarse con inmunohistoquímica y tiene menor coste, sin embargo pierde sensibilidad especialmente en las muestras con menor cantidad de eventos⁴. La CMF multiparamétrica favorece la adquisición de una mayor cantidad de células, lo que permite considerar como valorables una mayor proporción de muestras al demostrar la existencia de poblaciones celulares diferentes². Las poblaciones más frecuentemente encontradas en LCR por CMF son los monocitos y los linfocitos T y se recomienda en todos los estudios identificarlas para poder establecer un punto de referencia válido para el

análisis del resto de los marcadores^{5,4}.

En este trabajo nos propusimos revisar la proporción de muestras valorables a partir de una serie de muestras de LCR oligocelulares estudiadas por CC y CMF y enviadas por sospecha de compromiso de LCR por hemopatías malignas.

Material y Métodos

Se obtuvo de la base de datos del laboratorio de citometría de flujo del Hospital "Dr. Guillermo Grant Benavente" (HGGB) información de 169 muestras de LCR consideradas como oligocelulares (≤ 5 céls/dL de acuerdo al recuento realizado en el laboratorio central del HGGB), correspondientes a 115 pacientes ingresados en el período comprendido entre agosto de 2013 y diciembre de 2016. Las muestras fueron obtenidas mediante punción lumbar en tubos acondicionados con EDTA y estabilizante celular (Transfix®)⁶. El inmunofenotipo por citometría de flujo se realizó con panel de 8 colores, siguiendo el protocolo publicado por el consorcio EuroFlow. En 55 muestras (32%) se realizó el panel SST (*Small Sample Screening Tube*) diseñado por el consorcio EuroFlow y en el resto de las muestras se adaptaron los marcadores a los diagnósticos conocidos de referencia⁷. En todos los casos se incluyó CD14 en

APC o APC-H7 para identificación de monocitos y CD3 en APC o APC-H7 para la identificación de linfocitos T. La citología se realizó según indicación médica, en 71 muestras en la unidad de anatomía patológica del HGGB. No se realizaron Se definió como no valorables a las muestras con muy mala viabilidad o menos de 5 eventos agrupados de características similares que definan una población única y por CC aquellas informadas como acelulares o no evaluables cualitativamente a juicio del patólogo informante⁸. La adquisición se realizó en citómetro FACSCantoII® mediante software DIVA (BD Biosciences, San José, California). El análisis de citometría se realizó mediante software Infinicyt® v 1.6 (Cytognos, Salamanca, España) y el estadístico en software SPSS. El estudio contó con la aprobación del comité de ética del Servicio de Salud Concepción.

Análisis estadístico

Los datos categóricos fueron presentados como mediana, n y porcentajes y los datos numéricos como mediana y rango. Se utilizó la prueba de χ^2 para analizar diferencias entre variables categóricas y t de Student y U de Mann-Whitney para variables numéricas. Para medir la fuerza de asociación entre variables categóricas se estimó la V de Cramer y para variables continuas se empleó la correlación de Pearson. El análisis estadístico se realizó con *software* estadístico SPSS, considerando significativa una $p < 0,05$.

Resultados

El 64% de los pacientes fueron de sexo masculino, con una mediana de edad de 29 años (0,1-77). Los diagnósticos de referencia fueron linfoma no Hodgkin (36%), leucemia aguda (60%) y misceláneos (4%). En la mayoría de las muestras analizadas por CMF se encontró linfocitos T (98%), monocitos (90%) o ambos (88%) y en menor frecuencia linfocitos B (32%), células NK (29%) y neutrófilos (15%) (Figura 1). En el subgrupo de muestras marcadas con tubo SST se encontró similar frecuencia de poblaciones (Figura 2).

En la población total de muestras no se observó una relación claramente directa entre el volumen y la cantidad de eventos analizables

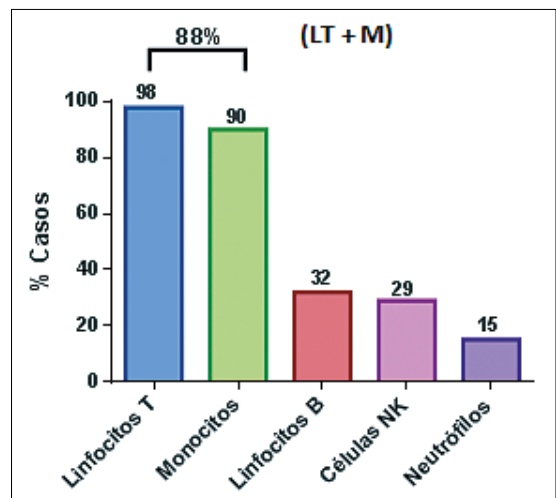


Figura 1. Distribución de subpoblaciones celulares en las muestras. LT: linfocitos T; M: monocitos; LT + M: proporción de muestras con ambas poblaciones.

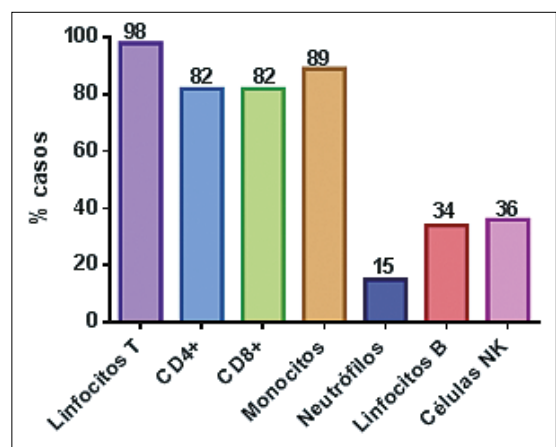


Figura 2. Distribución de poblaciones celulares obtenidas en 55 muestras analizadas utilizando panel SST (*small simple tube*).

obtenida ($r^2 = 0,014$) (Figura 3). Sin embargo, en el subgrupo de muestras analizadas con panel SST que tenían un volumen $> 1.000 \mu\text{L}$ se observó una cantidad de eventos analizables (560) mayor que en aquellas muestras con un volumen $< 1.000 \mu\text{L}$ (140), lo que fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$), a pesar de observarse una mediana de número de poblaciones celulares (3) similar en ambos grupos.

En las muestras analizadas por CMF se encon-

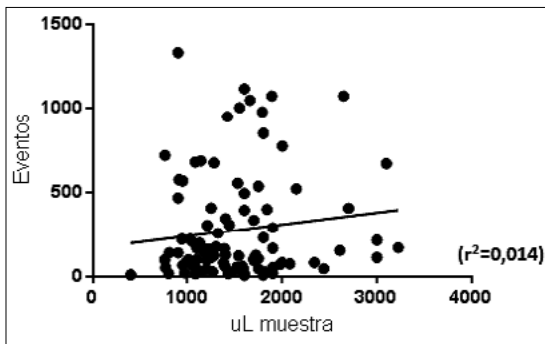


Figura 3. Relación entre volumen de muestra y cantidad de eventos.

tró una mayor proporción de estudios valorables (165/169, 98%) en comparación con la CC (43/71, 61%), lo que fue estadísticamente significativo ($p < 0,000$) con una fuerza de asociación moderada (V de Cramer: 0,498) (Tabla 1).

Discusión

El presente estudio demuestra que en el contexto de exploración de invasión leptomeníngea por hemopatías malignas, la citometría de flujo proporciona una cantidad de muestras valorables mayor que la obtenida por la citología convencional en muestras de LCR oligocelulares. La proporción de muestras no valorables por citometría reportada en la literatura es de 8%, lo cual es mayor a lo obtenido en nuestro estudio (2%), probablemente por diferencias en la preparación de la muestra y el uso de una mayor cantidad de fluorocromos en forma simultánea². La CMF al adquirir una mayor cantidad de eventos, mejora la sensibilidad del estudio de las muestras de LCR en relación a la CC, como ha sido demostrado en la literatura⁴.

En nuestra serie, la CMF permitió la identificación en la mayoría de los casos de poblaciones

estables de células del LCR, como linfocitos T y monocitos. Esto es similar a lo descrito por DeGraaf et al, quienes en una población de LCR normal encontraron similar distribución de poblaciones celulares⁵. Asimismo, este hecho justifica la inclusión de CD3 y CD14 en todos los paneles para identificar estos grupos celulares, independientemente del diagnóstico de base, lo que fue sugerido por el consorcio EuroFlow para el tubo SST. Por otro lado, la obtención de las muestras en tubos con EDTA acondicionados con Transfix[®] ha demostrado ser fundamental para la conservación de la viabilidad celular⁶.

Considerando el total de muestras procesadas por CMF no se pudo demostrar que el volumen de la misma influya directamente en la cantidad de eventos obtenidos para análisis. Sin embargo, cuando se observa el subgrupo de muestras marcadas con SST, se encuentra que aquellas en las cuales hay un volumen $> 1.000 \mu\text{L}$ hubo una cantidad de eventos analizables significativamente mayor. Esto puede ser debido a que, siendo el SST un panel estandarizado, las diferencias en el procesamiento de la muestra no influyen en la cantidad de eventos obtenidos y se observa esta relación en forma más clara.

Entre las limitaciones de nuestro reporte se encuentran el carácter retrospectivo y unicéntrico del estudio lo que puede no reflejar la realidad de todos los hospitales públicos del país y la definición empleada para designar una muestra estudiada por CMF como no valorable basada en la cantidad de eventos para definir una población única y la viabilidad de la muestra. Al respecto no existe un consenso acerca de lo que se considera en una muestra de LCR para calificarla como valorable así como tampoco hay acuerdo acerca del número mínimo de eventos analizables que definen una población celular, lo cual a su vez puede variar con el tipo de procesamiento de la muestra y el número de colores empleado en el panel de CMF. Subirá et al definieron experimentalmente

Tabla 1. Proporción de muestras valorables y no valorables en muestras analizadas por citometría de flujo y citología convencional

Muestras	n (%)		p
	Citometría de flujo	Citología convencional	
Valorables	165 (98)	43 (61)	NS
No valorables/acelulares	4 (2)	28 (39)	$< 0,05$

que más de 13 eventos agrupados con similares características representan una población celular con alta probabilidad, mientras que lo contrario ocurre con menos de 5 eventos⁸. Quijano et al y Del Principe han definido más de 10 eventos utilizando CMF de 6-8 colores, mientras que otros autores como DeGraaf han definido umbrales más altos como 15-25 eventos^{4,5,9}. En concordancia con nuestra práctica, muchos de estos estudios han incluido muestras oligocelulares de LCR, lo que no avala la práctica establecida en algunos centros de restringir el estudio por citometría solo a las muestras que se presenten con recuentos > 5 células/ μ L.

Conclusiones

En el estudio de la diseminación leptomeníngea de las hemopatías malignas, la CMF facilita la obtención de una mayor cantidad de muestras valorables para análisis en relación con la CC, independientemente del recuento celular del LCR. Es recomendable en cada muestra lograr un volumen de al menos de 1 ml en tubo con preservante celular (Transfix[®]) y EDTA, lo que aumentará la cantidad de eventos. Para el inmunofenotipo se recomienda utilizar paneles de 8 colores, que pueden ser diseñados de acuerdo a la patología en estudio, incorporando siempre marcadores de referencia para identificación de las poblaciones celulares estables (linfocitos T y monocitos).

Agradecimientos: Se agradece apoyo recibido desde Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Concepción.

Referencias

1. Stacchini A, Demurtas A, Aliberti S. Immunophenotyping of Paucicellular Samples. *Curr Protoc Cytom.* 2014;68(1). doi:10.1002/0471142956.cy0946s68
2. Craig FE, Ohori NP, Gorrill TS, Swerdlow SH. Flow Cytometric Immunophenotyping of Cerebrospinal Fluid Specimens. *Am J Clin Pathol.* 2011;135(1):22-34. doi:10.1309/AJCPANA7ER1ABMZI
3. Bromberg JEC, Breems DA, Kraan J, Bikker G, van der Holt B, Sivellis Smitt P, et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology.* 2007;68(20):1674-1679. doi:10.1212/01.wnl.0000261909.28915.83
4. Quijano S, López A, Sancho JM, Panizo C, Debén G, Castilla C, et al. Identification of Leptomeningeal Disease in Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Improved Sensitivity of Flow Cytometry. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1462-1469. doi:10.1200/JCO.2008.17.7089
5. de Graaf MT, de Jongste AHC, Kraan J, Boonstra JG, Smitt PAES, Gratama JW. Flow cytometric characterization of cerebrospinal fluid cells. *Cytometry B Clin Cytom.* 2011;80B(5):271-281. doi:10.1002/cyto.b.20603
6. de Jongste AH, Kraan J, van den Broek PD, Brooimans R, Bromberg JE, van Montfort KA, et al. Use of TransFixTM cerebrospinal fluid storage tubes prevents cellular loss and enhances flow cytometric detection of malignant hematological cells after 18 hours of storage: TransfixTM for CSF Flow Cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 2014;86(4):272-279. doi:10.1002/cyto.b.21097
7. van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VHJ, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia.* 2012;26(9):1908-1975. doi:10.1038/leu.2012.120
8. Subirá D, Castañón S, Aceituno E, Hernández J, Jiménez-Garófano C, Jiménez A, et al. Flow Cytometric Analysis of Cerebrospinal Fluid Samples and Its Usefulness in Routine Clinical Practice. *Am J Clin Pathol.* 2002;117(6):952-958. doi:10.1309/123P-CE6V-WYAK-BB1F
9. Del Principe MI, Buccisano F, Soddu S, Maurillo L, Cefalo M, Piciocchi A, et al. Involvement of central nervous system in adult patients with acute myeloid leukemia: Incidence and impact on outcome. *Semin Hematol.* 2018;55(4):209-214. doi:10.1053/j.seminhematol.2018.02.006

Construcción y validación de una herramienta de auto instrucción para el Buen Trato en el encuentro clínico

ANGELINA DOIS-CASTELLÓN^{1,a}, PAULINA BRAVO-VALENZUELA^{1,b},
ALEJANDRA MARTÍNEZ-PEREIRA^{1,c}

Developing a Self-Instruction Tool for Respectful Care in Healthcare: Design and Validation Process

Introduction: *Respectful care is a relationship between professionals and patients based on deep respect and assessment of the person's dignity. Aim:* Describe the design and validation process of the auto-instruction tool for Respectful Care in healthcare. **Method:** A mixed methods study based on the content analysis proposed by Kyngäs was conducted with a sample of clinical teachers and undergraduate students, a systematic review of scientific literature, and the consensus and opinion of national experts in health education. The data were obtained through focus groups and surveys. **Results:** A Respectful Care self-instruction tool was built by three instruments: a) assessment guideline; b) a List of actions related to the dimensions of respectful care and health care, and c) a Model for elaborating a personal improvement and monitoring plan. **Conclusions:** The results of this study show that Respectful care requires professionals responsible for their work who have achieved competencies to provide respectful health care. In that sense, HBT can be understood as a proposal for continuous improvement in the clinical training of students and health professionals.

(Rev Med Chile 2023; 151: 565-575)

Key words: Delivery of Health Care; Respect; Health.

RESUMEN

Introducción: El Buen Trato es una forma de relación entre profesionales y usuarios del sistema de salud, basada en un profundo respeto y valoración de la dignidad de la persona. **Objetivo:** Describir el proceso de diseño y validación de la Herramienta de auto instrucción para el Buen Trato en el encuentro clínico. **Método:** Estudio de métodos mixtos basado en el análisis de contenido propuesto por Kyngäs sobre una muestra de docentes clínicos y estudiantes de pregrado, revisión sistemática de la literatura científica y el consenso y opinión de expertos nacionales en educación en salud. Los datos se obtuvieron mediante grupos focales y encuestas. **Resultados:** Se construyó una Herramienta de autoevaluación del Buen Trato (HBT) durante el encuentro/atención clínica formada por tres instrumentos: a) Pauta de Autoevaluación; b) Lista de acciones relacionadas con las dimensiones del Buen Trato en el encuentro clínico c) Pauta para la elaboración de un Plan Personal de mejora y seguimiento.

¹Escuela de Enfermería, Pontificia Universidad Católica de Chile, Centro Colaborador OPS/OMS. Santiago, Chile.

^aEnfermera-matrona, Magister en Psicología de la Salud, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^bEnfermera, PhD (Medicine), Cardiff University.

^cSocióloga, PhD en Sociología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Fuente de apoyo financiero:

Fondo de Desarrollo de la Docencia Pontificia Universidad Católica de Chile (código VRA 1578). La Pontificia Universidad Católica de Chile no influyó en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos ni en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

Recibido el 13 de junio de 2022, aceptado el 13 de marzo de 2023.

Correspondencia a:

Angelina Doís
Av. Vicuña Mackena 4860, Macul
adois@uc.cl

Conclusiones: Los resultados muestran que el Buen Trato requiere profesionales responsables de su quehacer, que hayan alcanzado las competencias para brindar una atención de salud respetuosa. La HBT puede entenderse como una propuesta de mejoramiento continuo en la formación clínica de estudiantes y profesionales de la salud.

Palabras clave: Atención a la salud; Respeto; Salud.

El Buen Trato es una forma de relación entre profesionales y usuarios del sistema de salud basado en el respeto y valoración de la dignidad de la persona y constituye un eje fundamental del Cuidado Centrado en la Persona (CCP).

Las competencias para una atención respetuosa del Buen Trato se logran con una práctica reflexiva, ejercitación y retroalimentación permanentes^{1,2}.

El Buen Trato como atributo, se define a partir de la experiencia usuaria, por ello la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha desagregado en ocho dominios: a) autonomía: participación en la toma de decisiones relacionadas con su salud; b) confidencialidad: las personas tienen el control de quién accede a la información sobre su salud; c) comunicación: el(la) usuario recibe toda la información que requiere sobre su estado de salud y tratamiento; d) trato respetuoso: las personas reciben un trato humano, gozan plenamente de todos sus derechos y no reciben agravios a su dignidad; e) atención pronta: el tiempo entre la búsqueda de atención y la provisión del servicio no genera riesgos o molestias además de las que ocasionó la búsqueda de atención; f) condiciones de las instalaciones: las características físicas de la unidad/servicio, como limpieza, amplitud e iluminación son apropiadas; g) acceso a redes de apoyo social: quienes reciben atención hospitalaria no pierden contacto con su entorno social; y h) capacidad de elección: la persona puede seleccionar al proveedor primario del servicio³.

La Herramienta de auto instrucción para el Buen Trato (HBT) en el encuentro clínico es un instrumento que orienta la práctica clínica de estudiantes, docentes y profesionales de la salud entregando recomendaciones para un encuentro de salud respetuoso orientado hacia el Buen Trato. El objetivo de este manuscrito es dar cuenta de los resultados del proceso de diseño y validación de

contenido de la Herramienta de auto instrucción para el Buen Trato en el encuentro clínico.

Método

Estudio de diseño mixto descriptivo sobre una muestra por conveniencia de enfermeras que realizaban docencia clínica y estudiantes de pregrado de una universidad chilena. Los criterios de inclusión para profesionales fueron al menos 5 años de experiencia en docencia clínica a estudiantes de enfermería de pregrado y para el grupo de estudiantes, estar cursando asignaturas clínicas del currículo de pregrado.

Los datos se recolectaron durante octubre de 2021. Se realizaron dos grupos focales con enfermeras usando una plataforma de videoconferencias online y registrados en audio video a partir de un guión construido sobre la evidencia disponible en buen trato en la atención de salud. Se incluyeron publicaciones en español e inglés, desde el año 2015, con acceso libre a texto completo en bases de datos como PubMed, Web of Science, PROQUEST y Scopus. El criterio de finalización fue la saturación de los datos. Los grupos focales fueron transcritos *verbatim*. Las mismas preguntas directrices de los grupos focales permitieron construir un cuestionario en línea para los estudiantes para conocer desde su perspectiva, las características y atributos de la atención de salud relacionadas al buen trato al usuario(a). Se hizo análisis de frecuencia de las respuestas obtenidas y análisis de contenido de las respuestas a preguntas abiertas y de los grupos focales siguiendo la propuesta de Kyngäs⁴: a) lectura de las transcripciones de cada grupo focal; b) identificación y extracción de narraciones relacionadas con las experiencias sobre el buen trato de las participantes en el contexto de la docencia clínica, agrupándolas en diferentes unidades de

significado a las que se les asignó un código consensuado por las investigadoras; c) organización de los códigos en categorías más amplias las que debían ser exhaustiva y mutuamente excluyente⁵. Los criterios de Guba sirvieron para cautelar el rigor metodológico⁶.

Una vez finalizado el análisis se construyó una propuesta de Herramienta de auto instrucción para el Buentrato (HBT) y se procedió a la validación de contenido por jueces que buscó determinar si los ítems considerados daban cuenta de la calidad y cobertura del contenido, complejidad cognitiva y adecuación lingüística que se deseaba valorar. Se consideró la participación de 5 jueces con experticia en docencia clínica, cuidado centrado en la persona y humanización de la salud^{7,8,9}. Cada juez utilizó una pauta para evaluar relevancia, suficiencia y pertinencia del contenido. Luego se procedió al análisis de los datos considerando la concordancia de la evaluación de cada ítem en revisión.

Hubo acuerdo entre los jueces que la amplitud de las dimensiones de la Pauta de Autoevaluación y a la vez, lo específico de las acciones propuestas, aportan insumos concretos para la práctica clínica. Así mismo, consideraron un aporte que el desarrollo de la HBT estuviera pensado desde la autoevaluación y los procesos de mejora continua.

Las principales modificaciones sugeridas fueron: a) ampliar la población objetivo a todos los profesionales de la salud aun cuando no realizaran labores docentes; b) cambiar el planteamiento y especificidad de algunos ítems de la Pauta de Autoevaluación y c) modificar dos aspectos del Plan Personal de mejora y seguimiento: i) aclarar que los objetivos están relacionados con áreas de mejora o aprendizaje personal y no con objetivos asociados teóricamente al dominio y ii) distinguir los tiempos que se deben considerar para alcanzar un objetivo (corto, mediano y largo plazo).

El análisis de las respuestas permitió construir la versión final de la HBT.

El estudio y Consentimiento Informado fueron aprobados en Comité Ético Científico de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Católica de Chile (ID 191125016). Los participantes firmaron el Consentimiento Informado.

Participantes

Participaron 12 enfermeras entre 31 a 62 años,

en su mayoría con formación de magíster, con 6 años de ejercicio profesional promedio y 14 de años de desempeño como docente clínico en áreas hospitalarias y ambulatorias de adultos y niños. El 100% declaró intencionar explícitamente en la docencia clínica el respeto al buentrato de los usuarios(as) (Tabla 1).

En el grupo de estudiantes participaron 13 personas, 92% mujeres, en un rango de edad entre 19 y 26 años, solteras(os), el 46,1% cursando el sexto semestre de formación y 46,1% entre noveno y décimo semestre de la carrera. En relación con sus prácticas profesionales, el 69,2% contaba con experiencia clínica en atención de niños en contextos hospitalarios y ambulatorios, el 53,8% en atención de adultos en contextos hospitalarios y ambulatorios (incluida maternidad), el 30,7% en atención de adultos en contextos psiquiátricos y 38,4% en salud comunitaria.

El grupo de jueces estuvo formado por profesionales de la salud con 27,5 años en promedio experiencia en docencia clínica y formación de posgrado en áreas vinculadas a docencia clínica, bioética y humanización de la salud.

Resultados

Se construyó una Herramienta de auto instrucción para el Buentrato en el encuentro clínico en salud. Según la opinión de los participantes, las acciones para lograr que el encuentro clínico sea respetuoso del buentrato como atributo del cuidado centrado en la persona pueden dividirse en:

- Previo al contacto con el(la) usuario(a) y que se relacionan con la revisión de los antecedentes del paciente, determinar los objetivos del encuentro clínico/atención de salud y condiciones y materiales que se requieren para lograrlo.
- Durante el encuentro clínico/atención de salud, que se relacionan por un lado con habilidades sociales básicas y la forma de dirigirse al usuario(a): saludar, tratar por el nombre, establecer contacto visual, entre otras, y asimismo, con la forma de entregar la atención de salud en un lenguaje adecuado a la condición del usuario(a), recogiendo sus experiencias, permitiéndoles participar de las decisiones relativas al cuidado de su salud, aclarando las

Tabla 1. Caracterización participantes en los grupos focales

Sexo	Femenino	12
	Masculino	0
Edad	30-40	6
	41-50	4
	51-60	1
	>60	1
Estado civil	Soltera	8
	Casada	3
	Divorciada	1
Nivel educacional (grado máximo)	°Magister	2
	Magister	6
	PhD	4
Desempeño profesional (años)	5-10	1
	11-15	3
	16-20	2
	21-25	4
	>25	1
	No declara	1
Desempeño en docencia clínica (años)	5-10	3
	11-15	3
	16-20	1
	21-25	3
	No declara	2
Área de desempeño profesional (mencione todas)	Atención hospitalaria de adultos	4
	Atención ambulatoria de adultos	1
	Atención hospitalaria de niños (as) y adolescentes	3
	Atención ambulatoria de niños (as) y adolescentes	4
	Atención de salud en comunidad	6
	Atención ambulatoria en salud de la mujer	1
	Atención hospitalaria en salud de la mujer	3
	Educación en salud	1
	Gestión en salud	1

dudas que pudieran surgir y resguardando en todo momento la intimidad y privacidad de la persona.

- c) Después del encuentro clínico/atención de salud relacionadas con revisar críticamente la instancia y cómo fue el actuar profesional en lo técnico y relacional.

La Herramienta de auto instrucción para el Buen Trato en el encuentro clínico está formada por tres instrumentos: a) Pauta de Autoevaluación; b) Listado de acciones relacionadas con las dimensiones del buen trato en el encuentro clínico y c) Pauta para la elaboración de un Plan Personal de mejora y seguimiento.

Tabla 2. Pauta de Autoevaluación

Durante el último encuentro/atención clínica ¿con qué frecuencia realicé las siguientes acciones?					
Acciones	Frecuencia				
	Siempre	Casi siempre	A veces	Casi nunca	Nunca
Antes del encuentro/Atención clínica					
1. Revisé los antecedentes del usuario (a) por ejemplo la ficha clínica, ficha social, exámenes entre otros antecedentes					
2. Tenía claridad de cuál era el objetivo del encuentro clínico/atención de salud					
3. Prepararé el material que iba a necesitar durante el encuentro clínico/atención de salud					
Durante el encuentro/atención clínica					
4. Saludé al usuario(a) al inicio del encuentro clínico/atención de salud y al familiar o acompañante (si estaba presente)					
5. Me presenté (nombre, cargo)					
6. Me dirigí al usuario(a) por su nombre					
7. Respeté la puntualidad en los horarios de atención					
8. Mantuve contacto visual con el(la) usuario (a) durante el encuentro clínico/atención de salud					
9. Me dirigí al usuario(a) utilizando expresiones como "mami-ta", "abuelito", "tata", etc.					
10. Me referí al usuario por el número de cama que se le asignó o por su patología					
11. Utilicé un lenguaje comprensible y adecuado según las características del usuario(a)					
12. Permití al usuario(a) expresar su motivo de consulta o sus necesidades					
13. Escuché activamente lo que planteó el(la) usuario (a) como uso de parafraseo, reflejos, resúmenes, etc.					
14. Hice uso de conductas no verbales relacionadas con escucha activa como asentir, mirar a los ojos, asentí, u otra					
15. Explicé el alcance de la atención que iba a dar (por qué y para qué estoy ahí y qué es lo que voy a hacer a la persona o con lo que le compete a ella)					
16. Pedí permiso al usuario(a) para realizar la atención clínica y/o la entrevista					
17. Respeté la decisión del usuario(a) respecto de ser atendido/examinado o no por estudiantes y/o becados.					
18. Resguardé la privacidad/intimidad del usuario(a) con el uso de medios físicos (biombo, cortinas, cerrar la puerta) que lo separaron de otras personas presentes en el lugar					
19. Consideré en la atención de salud las preferencias y valores del(la) usuario (a)					
20. Estimulé la participación activa de los usuarios(as) en la toma de decisiones que involucran su cuidado.					

- | |
|---|
| 21. Evalué a través de preguntas las necesidades de información que el (la) usuario(a) requería para que pudiera tomar una decisión relativa a su salud |
| 22. Evalué el grado de comprensión y satisfacción del usuario(a) con la información recibida |
| 23. Pregunté explícitamente por dudas e inquietudes del usuario(a) o aspectos que no hubieran quedado del todo claros durante la atención de salud |
| 24. Me di el tiempo para responder preguntas del usuario(a) o su acompañante |
| 25. Entregué información al usuario(a) comprensible y pertinente al motivo de consulta |
| 26. Incluí en la atención a la persona que acompaña al usuario(a) (si corresponde) |
| 27. Actué con diligencia, mostrando interés por resolver el problema que tenía la persona |
| Después del encuentro/Atención clínica (*) |
| 28. En algún momento mi atención clínica pudo ser discriminatoria para el(la) usuario(a) por edad, sexo, condición de salud, apariencia, etnia, preferencias religiosas y/o políticas, etc. |
| 29. Emití juicios de valor respecto del usuario(a) o su condición |
| 30. El(la) usuario(a) percibió que la atención que le otorgué fue respetuosa y genuina |
| 31. El(la) usuario(a) sintió que estuve preocupada(o) por él (ella) y que hice lo posible por ayudarlo a resolver su problema de salud |
| 32. El (la) usuario(a) se sintió bien tratado(a) durante el encuentro clínico/atención de salud |
| 33. Estuve más centrada(o) en mi desempeño y en las tareas que debía realizar que en el(la) usuario(a) que debía atender |
| 34. Fui capaz de reconocer mis límites profesionales, asumiendo tareas para las cuales tengo las competencias y así disminuir el error |
| 35. Solicité ayuda para realizar aquellas tareas para las que no me sentía preparado(a) |
| 36. Comenté el caso y/o la situación familiar con personas que no estaban relacionadas con el cuidado del usuario(a) |

(*) Se sugiere que el estudiante/profesional reflexione sobre cómo puede darse cuenta de que el usuario(a) percibió que la atención recibida fue respetuosa y genuina, que sintió que se preocupaban por él/ella, que se sintió bien tratado, etc.

La Pauta de Autoevaluación (Tabla 2) es un instrumento de automonitoreo que permite revisar las acciones realizadas en el último encuentro clínico/atención de salud que servirán de base para avanzar en el proceso de adquisición de las competencias necesarias para que el encuentro clínico/atención de salud sea respetuoso del buen trato.

La evaluación considera una escala de Likert de 5 reactivos (siempre, casi siempre, a veces, casi nunca y nunca). El estudiante o profesional deberá seleccionar la frecuencia que más se ajusta a su comportamiento durante el último encuentro clínico/atención de salud. Dado que el buen trato es un derecho en la atención de salud cualquier acción que no sea reconocida con el reactivo

Tabla 3. Listado de acciones relacionadas con las dimensiones del buen trato en el encuentro clínico

Dimensiones del Buen Trato	Acciones	Selección personal
Atención pronta	Revisé los antecedentes del usuario (a) por ejemplo la ficha clínica, ficha social, exámenes entre otros antecedentes	
	Tuve claridad de cuál era el objetivo del encuentro/atención clínica	
	Prepararé el material que iba a necesitar durante el encuentro/atención clínica	
	Actué con diligencia, mostrando interés por resolver el problema que tiene la persona	
Trato respetuoso	Saludé al usuario(a) al inicio del encuentro clínico/atención de salud y al familiar o acompañante (si estaba presente)	
	Me presenté (nombre, cargo)	
	Me dirigí al usuario(a) por su nombre	
	Respeté la puntualidad en los horarios de atención	
	Mantuve contacto visual con el(la) usuario (a) durante el encuentro/atención clínica	
	Me dirigí al usuario(a) utilizando expresiones como "mamita", "abuelito", "tata", etc.	
	Me referí al usuario por el número de cama que ocupa o su patología.	
Confidencialidad	Pedí permiso al usuario(a) para realizar la atención clínica y/o entrevista.	
	Respeté la decisión del usuario(a) respecto de ser atendido/examinado por estudiantes y becados	
	Resguardé la privacidad/intimidad de los(as) usuarios(as) con el uso de los medios estructurales (biombo, cortinas, cerrar la puerta) que lo separen de los otros pacientes	
	Comenté el caso y/o la situación familiar con personas que no estaban relacionadas con el cuidado del usuario(a)	
Autonomía		
Autonomía	Evalué las necesidades de información que el (la) usuario(a) requería para que pudiera tomar una decisión relativa a su salud	
	Consideré en la atención de salud las preferencias y valores del(la) usuario (a)	
	Explicé el alcance de la atención que iba a dar: por qué y para que estaba ahí y que es lo que iba a hacer con la persona o con lo que le compete a ella	
	Estimulé la participación activa de los usuarios(as) en la toma de decisiones que involucran su cuidado	
Comunicación	Me esforcé por utilizar un lenguaje comprensible adecuado a las características del usuario(a): contenido del mensaje, tono, postura corporal.	
	Me esforcé por entregar información al usuario(a) comprensible y pertinente al motivo de consulta	
	Permití al usuario(a) expresar su motivo de consulta o sus necesidades	
	Pregunté explícitamente por dudas e inquietudes del usuario(a) o aspectos que no hubieran quedado del todo claros durante la atención de salud.	
	Evalué el grado de comprensión y satisfacción del usuario(a) con la información recibida	
	Me di el tiempo para responder preguntas del usuario(a) o su acompañante	

Acceso a redes de apoyo social	Incluí en la atención a la persona que acompañaba al usuario(a).
Actitudes interpersonales	Acciones
Aceptación incondicional	En algún momento mi atención clínica pudo ser discriminatoria del (la) usuario(a) por edad, sexo, condición de salud, apariencia, etnia, preferencias religiosas y/o políticas, etc.
	Emití juicios de valor respecto del usuario(a) o su condición
	El(la) usuario(a) se sintió bien tratado(a) durante el encuentro clínico / atención de salud
Congruencia	El(la) usuario(a) percibió que la atención que le otorgué fue respetuosa y genuina
	El (la) usuario(a) sintió que estuve preocupada(o) por él (ella) y que hice lo posible por ayudarle a resolver su problema de salud
	Fui capaz de reconocer mis límites profesionales, asumiendo tareas para las cuales tengo las competencias y así disminuir el error
	Solicité ayuda para realizar aquellas tareas para las que no me sentía preparado(a)
Empatía	
	Estuve más centrada(o) en mi desempeño y en las tareas que debía realizar que en el(la) usuario(a) que debía atender
	Escuché activamente lo que planteó el(la) usuario(a).
	Hice uso de conductas no verbales relacionadas con escucha activa como asentir, mirar as los ojos, reflejar u otra

Tabla 4. Pauta para la elaboración de un Plan Personal de mejora y seguimiento (*)

Pauta para la elaboración del Plan Personal						
Dominio	Objetivo de mejora o aprendizaje personal	Estrategias de mejora, refuerzo o corrección: Acciones propuestas	Respuesta esperada	Plazos para alcanzar el objetivo: - Corto plazo (hasta una semana) - Mediano plazo (desde una semana a un mes) - Largo plazo (entre uno y seis meses)	Solicitud de ayuda en las áreas de mayor dificultad: - Recursos por movilizar - Personas a las que les solicitaré la ayuda	Evaluación personal de los aprendizajes y logros alcanzados

(*) Se sugiere que se revisen ejemplos que permitan la formulación de acciones concretas que reflejen el área que se requiere modificar, por ejemplo: "ofrecí alternativas de elección"; "señalé la posibilidad de negarse frente a una acción", "informé sobre distintos cursos de acción frente a una situación", "usé preguntas facilitadoras", etc.

"siempre" requerirá medidas de corrección a excepción de los numerales 9 y 10 cuya acción estándar debe ser "nunca".

De acuerdo con lo recomendado por la literatura, la periodicidad de uso dependerá de los objetivos que se espera alcanzar en procesos

formativos de estudiantes o de profesionales por lo tanto responde a las necesidades fijadas de manera personal o en conjunto con el supervisor que corresponda.

La Lista de acciones relacionadas con las dimensiones del buen trato está organizada en una

tabla de tres columnas. En la primera columna se muestra el Dominio de acción que responde a un área del buen trato en la atención de salud según lo definido por la OMS. En la segunda columna se describen una serie de acciones específicas vinculadas a ese dominio. La tercera columna permite identificar las acciones que requieren ser trabajadas para mejorar, reforzar y/o corregir aquellos aspectos relacionados con una atención de salud respetuosa del buen trato (Tabla 3). Para su uso se sugiere completar la Pauta de Autoevaluación, luego seleccionar las acciones que debe trabajar para mejorar su encuentro clínico/atención de salud que están contenidas en la segunda columna y luego verificar que dimensión del buen trato requiere ser reforzada.

Por último, la Pauta para la elaboración de un Plan Personal de mejora y seguimiento permite identificar los dominios del buen trato en que es necesario implementar acciones en un período determinado de tiempo, para mejorar, reforzar y/o corregir aquellos aspectos relacionados con el encuentro clínico/ atención de salud respetuosa del buen trato (Tabla 4).

Discusión

El buen trato en la atención de salud es un imperativo ético para los profesionales de la salud y un derecho humano inalienable que se sostiene en el respeto a la dignidad de la persona sin discriminación de ningún tipo, de forma de contribuir a que alcance el mayor grado bienestar posible¹⁰.

Este estudio permitió construir y validar una Herramienta de auto instrucción para el Buen Trato (HBT) en el encuentro clínico, que da cuenta de los elementos a considerar en la formación de los estudiantes y en el automonitoreo de la práctica profesional.

El proceso de enseñanza/aprendizaje de futuros profesionales de la salud, exige la integración saberes teóricos, prácticos y actitudinales, que permita aprender y valorar la atención integral. Sin embargo, este proceso se podría ver interferido por algunas condiciones de la atención de salud como disminución del tiempo de hospitalización y de atenciones ambulatorias asociadas a una gestión en salud más resolutoria, que limitan las oportunidades de contacto directo con los usuarios(as) y las exigencias de la formación que

pueden desplazar el foco de atención hacia el logro de los objetivos académicos y la resolución de la enfermedad, por sobre la consideración de la individualidad del paciente^{11,12}.

El buen trato en la atención de salud se caracteriza por el establecimiento de relaciones interpersonales empáticas basadas en una comunicación efectiva que permita valorar y potenciar la autonomía e individualidad de los usuarios, como ejes principales para la promoción de una atención efectiva a fin de compartir genuinamente las necesidades, la resolución no violenta de conflictos y un adecuado ejercicio de la autoridad y del poder en las relaciones ya que en la medida que la persona se sienta acogida y perciba un trato empático e individualizado se podrá establecer una alianza terapéutica profesional-usuario(a), que tendrá efectos directos sobre los resultados en la salud de las personas^{2,10,13,14}.

Investigaciones desarrolladas en Chile relacionadas con las expectativas de usuarios(as) respecto del trato que esperan recibir de los(as) profesionales, muestran su relación con dos dimensiones específicas: a) Acogida: esperan del profesional una relación que incluya patrones básicos de conducta social, como saludar, establecer contacto visual y amabilidad; b) Percepción de la atención de salud: esperan una preocupación genuina por sus problemas y plantean como elementos claves el uso de un lenguaje comprensible y el establecimiento de una relación empática, de confianza, en un tiempo adecuado para exponer su situación de salud/enfermedad y que considere sus opiniones en la solución de sus problemas¹³, todos elementos que forman parte de la CCP y han sido ratificados por otros investigadores^{15,16}.

Los resultados de este estudio muestran que el buen trato requiere de profesionales responsables de su quehacer, que hayan alcanzado las competencias para brindar una atención de salud respetuosa, sin embargo; se debe tener en cuenta que los procesos para modificar acciones vinculadas a la práctica clínica son difíciles porque el cambio requiere del desaprendizaje de conocimientos previos no solo a nivel cognitivo sino también vinculados con el hacer y ser del profesional. Resultados previos de este estudio identificaron algunas áreas menos desarrolladas en los estudiantes en relación con una atención respetuosa del buen trato, entre ellas, uso de apodosos para referirse al

paciente, lo que les invisibiliza y despersonaliza y se aleja de una atención centrada en la persona, y una atención directa rápida o enfocada en completar registros clínicos. Estos resultados coinciden con la opinión de los estudiantes quienes además agregan dentro de las dificultades en la atención el uso de un lenguaje muy técnico o no responder las preguntas de los usuarios. El mismo estudio identificó las conductas de buen trato clínico más desarrolladas a juicio de profesionales y estudiantes son saludar en cada contacto, presentarse con nombre y cargo y otorgar en todo momento trato respetuoso y amable. Los estudiantes refieren que es necesario dar el tiempo para que el paciente exponga su situación y participe en la toma de decisiones relativas a su salud¹⁷.

Investigaciones realizadas por Gupta, Boland y Aron sugieren que por la naturaleza de la práctica clínica existe un movimiento de permanente cambio y desaprendizaje que da cuenta de un proceso multidireccional¹⁸. En ese sentido, la HBT puede entenderse como una propuesta de mejoramiento continuo en la formación clínica de estudiantes y profesionales de la salud.

Limitaciones: la escala no da un resultado métrico sino una medición cualitativa. En futuras investigaciones se podría avanzar en la validación del constructo y la determinación de puntos de corte para comparar resultados entre quienes la utilicen. Frente a la ausencia de pautas de evaluación en el tema, este instrumento representa una primera aproximación para objetivar una práctica clínica respetuosa del buen trato.

Referencias

1. Ruiz R, Caballero F, Martínez García de Leonardo C, Monge D, Cañas F, Castaño P. Enseñar y aprender habilidades de comunicación clínica en la Facultad de Medicina. La experiencia de la Francisco de Vitoria (Madrid). *Educ Med*. 2017; 18 (4): 289-97. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575181317300736> [Consultado el 01 de junio de 2022]
2. Rojas Reyes J, Rivera Álvarez LN, Medina Moya JL. Los currículos en enfermería y el desarrollo de las Competencias interpersonales: el caso de Colombia. *Index Enferm*. 2019 Dic; 28(4): 223-227. Disponible en <https://bit.ly/3PaNg6k> [Consultado el 22 de agosto de 2022]
3. Puentes E, Gómez O, Garrido F. Trato a los usuarios en los servicios públicos de salud en México. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;19(6):394-402. Disponible en <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2006.v19n6/394-402/es> [acceso: 12/04/2022]
4. Kyngäs H. Qualitative Research and Content Analysis. In: Kyngäs H, Mikkonen K, Kääriäinen M, editors. *The Application of Content Analysis in Nursing Science Research*. Finland: Springer; 2020, p. 3-11.
5. Assarroudi A, Heshmati Nabavi F, Armat MR, Ebadi A, Vaismoradi M. Directed qualitative content analysis: the description and elaboration of its underpinning methods and data analysis process. *J. Res. Nurs.* 2018;23(1):42-55. Disponible en: doi:10.1177/1744987117741667 [Consultado el 01 de junio de 2022].
6. Guba E. *The paradigm dialog*. Newbury Park: Sage; 1990.
7. Escobar J, Cuervo A. Validez de Contenido y Juicio de Expertos: una aproximación a su utilización. *Avances en Medición* 2008; 6: 27-36. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/302438451_Validez_de_contenido_y_juicio_de_expertos_Una_aproximacion_a_su_utilizacion [Consultado el 01 de junio de 2022].
8. Chacón S, Pérez J, Holgado F, Lara A. Evaluación de la calidad universitaria: validez de contenido. *Psicothema* 2001; 13(2):294-30. Disponible en: <http://psicothema.com/pdf/451.pdf> [Consultado el 1 de junio de 2022].
9. Urrutia M, Barrios S, Gutiérrez M, Mayorga M. Métodos óptimos para determinar validez de contenido. *Educ Med Super*. 2014; 28(3): 547-558 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412014000300014&lng=es [Consultado el 01 de junio de 2022].
10. CESCR, UN Committee on Economic, Social and Cultural Rights. General comment No. 20: Non-discrimination in economic, social and cultural rights (art. 2, para. 2, of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights) <https://www.refworld.org/docid/4a60961f2.html>; 2009 [Consultado el 1 de junio de 2022].
11. Elizalde-Ordoñez H, Ortiz-Dávalos G, Rodríguez-Quezada F, Aya-Roa KJ, Moreno-González MM. Experiencia del profesional de enfermería en su relación con el estudiante durante su práctica clínica. *Sanus*. 2021 dic; 6: e192. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-60942021000100302&lng=es. Epub 24-Ene-2022. <https://doi.org/10.36789/sanus.vi1.192>. [Consultado el 1 de junio de 2022].
12. Carrasco P, Dois A. Perfil de competencias del tutor clínico de enfermería desde la perspectiva del personal de enfermería experto. *FEM (Ed. impresa)* 2020; 23(2):

- 81-87. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.33588/fem.232.1048>. [Consultado el 1 de junio de 2022].
13. Dois A, Contreras A, Bravo P, Mora I, Soto G, Solís C. Principios orientadores del Modelo Integral de Salud Familiar y Comunitario desde la perspectiva de los usuarios. *Rev. Med. Chile.* 2016;144(5):585-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000500005> [Consultado el 1 de junio de 2022]
 14. Pascual J, Gil T, Sánchez J, Menárguez J. How to assess Person-Centered Care according to professionals? A Delphi study. *Aten Primaria.* 2022; 54 (1). Diponible en: doi <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102232> [Consultado el 1 de junio de 2022].
 15. Langner EM, Dyhr L, Davidson AS. Development of concept of patient-centeredness- A sistematic review. *Patient Educ. Couns.* 2019; 102(7): 1228-1236. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2019.02.023> [Consultado el 1 de junio de 2022].
 16. Zeh S, Block A, Christalle E, Zill JM, Scholl I. What do patients expect? Assessing patient-centeredness from the patient's perspective: an interview study. *BMJ Open* 2021; 11e:047810. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/7/e047810> [Consultado el 1 de junio de 2022].
 17. Dois A, Bravo P, Martínez A. El Buen Trato en el encuentro clínico de enfermería: características y atributos. *Index de Enfermería* 2022; e14114 Disponible en <http://ciberindex.com/index.php/ie/article/view/e14114>
 18. Gupta DM, Boland RJ, Aron DC La experiencia del médico de cambiar la práctica clínica: una lucha por desaprender. *Implementación Sci* 12, 28 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13012-017-0555-2>

Prevalencia nacional de Eventos Adversos Medicamentosos en pacientes hospitalizados

PATRICIO WOLFF^{1,a}, MARÍA VEGOÑA YARZA^{1,2,b}
CRISTIAN JULIO^{1,c}

Adverse Drug Events in Hospitalized Patients in Chile: Prevalence & Implications

Objective: To study the prevalence of adverse drug events (ADE) in hospitalized patients in Chile. As part of our research, we also assessed the validity of the method used to identify the occurrence of an ADE based on the discharge diagnoses of the patient. **Design:** The study included 1,7 million patients hospitalized during 2019-2020. We analyzed the following variables for each patient: ICD-10 discharge diagnoses, sociodemographic information, and clinical outcome indicators, i.e., diagnosis-related group (DRG) weight, length of stay, and mortality. To validate the method for the identification of ADEs, first, we generated a random representative sample of patients, stratified by sex and medical specialty, hospitalized in a Chilean public hospital in 2019, and then we compared the outcome of the method with the opinion of a group of clinical experts that reviewed each patient's discharge summary retrospectively. **Results:** The prevalence of ADEs in hospitalized patients in Chile during 2019 and 2020 was 2,7% and 3,1%, respectively. The precision of the method used to identify ADEs was 83,3% or higher (CI 90%). **Conclusions:** This paper uses nationwide data to describe the prevalence of ADEs and their correlation with different factors associated with the patient, the patient's disease, and the health service. These studies are essential to designing public health policies that effectively address healthcare quality and patient safety.

(Rev Med Chile 2023; 151: 576-582)

Key words: Diagnosis-Related Groups; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions Prevalence; Inpatients.

RESUMEN

Objetivo: El propósito de este trabajo es estudiar la prevalencia de eventos adversos medicamentosos (EAM) en pacientes hospitalizados durante el período 2019-2020 en Chile. Además, como parte de la investigación, se realizó una validación del método que etiqueta la ocurrencia de EAM en base a los diagnósticos de egreso de los casos analizados. **Diseño:** La prevalencia de EAM fue estudiada para cerca de 1,7 millones de pacientes, para los cuales se analizó, además de los diagnósticos CIE10 de egreso, información sociodemográfica e indicadores de resultado sanitario de la atención, tales como el peso GRD, largo de estadía y mortalidad. Para la validación del método de identificación

¹Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Santiago, Chile.

^aPhD en Sistemas de Ingeniería, Magister en Gestión de Operaciones, Magister en Ingeniería de Negocios, Ingeniero Civil Electricista.

^bMédico Pediatra. PhD(c). en Ciencias de la Salud y Magister en Salud Pública.

^cMSc. in Management, Magister en Ingeniería de Negocios, Ingeniero Civil industrial.

Fuente de apoyo financiero:
FONDEF Idea I+D 2020
ID20110001

Recibido el 17 de diciembre de 2021, aceptado el 21 de marzo de 2023.

Correspondencia a:
Patricio Wolff

Departamento de Ingeniería Industrial, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Chile
Republica 701
Santiago, Chile.
pwolff@ing.uchile.cl

de EAM, se seleccionó una muestra aleatoria representativa estratificada por sexo y especialidad médica del año 2019 en un hospital público de Chile, cuyos resúmenes de egreso fueron analizados por un grupo de expertos de forma retrospectiva. **Resultados:** Los resultados muestran una prevalencia de EAM u otras sustancias de 2,7% y 3,1% en los egresos hospitalarios de los años 2019 y 2020 a nivel nacional y una precisión del instrumento de al menos un 83,3% (IC 90%). **Conclusiones:** Este estudio permite describir un fenómeno por medio de la estimación basada en datos reales, el cual es esencial para el diseño de políticas públicas en salud y estudios que apunten a enriquecer la calidad y seguridad del paciente.

Palabras clave: Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Grupos Diagnósticos Relacionados; Pacientes Internos; Prevalencia.

La seguridad del paciente, definida como la ausencia de accidentes o lesiones prevenibles durante la atención, es un ámbito prioritario para mejorar el desempeño de los sistemas de salud a nivel mundial¹. Una característica intrínseca de la atención médica es que existe el riesgo de que el paciente sufra consecuencias no deseadas producto de su tratamiento². El riesgo clínico puede definirse como la probabilidad de que un paciente sea afectado por un evento adverso causado voluntaria o involuntariamente durante su tratamiento³. Por lo tanto, la gestión del riesgo es un aspecto fundamental en los sistemas de salud, que además es transversal a todos los procesos involucrados en la atención de los pacientes.

La terapia farmacológica juega un rol fundamental en la salud de la población. Muchas personas padecen diagnósticos que requieren de medicamentos, sin embargo, su uso tiene asociado un riesgo de causar eventos adversos. Los eventos adversos asociados a la medicación (EAM) consisten principalmente en efectos adversos y reacciones adversas a medicamentos (RAM); la diferencia entre estos términos radica en que los efectos adversos son usualmente detectados a través de pruebas de laboratorio o investigaciones clínicas, mientras que las RAM son identificadas por sus manifestaciones clínicas (e.g. síntomas)⁴.

La literatura internacional reconoce que los incidentes notificados reflejan sólo parcialmente el perfil de los EAM que ocurren en los hospitales o las tasas subyacentes, por lo que se requieren múltiples⁵ y nuevos enfoques para respaldar una

detección y mitigación de errores de medicación más efectivas⁶. En este sentido, se reconoce un creciente interés por desarrollar mecanismos de identificación de EAM o RAM en registros clínicos electrónicos basados en el estándar de Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades (CIE). Específicamente, debido a que los métodos de registro que son utilizados para el financiamiento de los establecimientos -como es el caso de los registros de Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD)- prometen representatividad y completitud, éstos se han utilizado en la evaluación de los EAM en pacientes hospitalizados y ambulatorios⁷⁻¹⁰.

En los procesos de atención hospitalaria la ocurrencia de EAM representa el 13,6% de los eventos adversos señalados en la revisión retrospectiva de los registros clínicos hospitalarios en Iberoamérica¹¹. En Chile, en un estudio de incidencia anual de eventos adversos realizado el 2009 en 32 hospitales chilenos se encontró 6,7% de los egresos hospitalarios presentaban eventos adversos relacionados a la atención de salud y en su mayoría asociados a procedimientos y medicamentos. En este mismo trabajo se señala que en más del 85% se consideran evitables¹².

El impacto en la salud en las personas y en el gasto de los sistemas sanitarios provocados por la ocurrencia de EAM ha sido ampliamente estudiado y existen estudios que señalan que sólo en los Estados Unidos de América, los errores de medicación provocan al menos una muerte diaria y daños en aproximadamente 1,3 millones de personas al año y un costo mundial asociado

a los EAM es de US\$ 42.000 millones al año, es decir, casi 1% del gasto sanitario mundial¹³. En el caso de los eventos adversos y en particular de los EAM en estudios de medicamentos intravenosos, se señala que representan un aumento del costo debido a gastos médicos directos, de \$3.100 USD por paciente, lo que se convierte al año en un costo total de \$2,7 a \$5,1 billones de USD¹⁴.

El propósito de este trabajo es desarrollar un estudio de prevalencia de EAM a nivel nacional los años 2019 y 2020, así como una validación del método utilizado. Para esto, se realizó una búsqueda de los códigos CIE-10 seleccionados en los estudios de Stausberg & Hasford⁷ y Wu et al.⁸, donde se proponen dos enfoques diferentes para seleccionar los códigos CIE-10. Para validar el método, se seleccionó una muestra aleatoria representativa estratificada del año 2019 en el hospital de La Florida (HLF) y se analizaron los resúmenes de egresos de los casos seleccionados positivos de acuerdo al método de Stausberg & Hasford⁷.

Material y Método

Se utilizaron diferentes fuentes de información: la data GRD Nacional del año 2019, las listas de códigos de diagnósticos que se relacionan directamente con un EAM en los egresos y los resúmenes de los egresos retrospectivos anonimizados de un conjunto de pacientes del HLF durante el año 2019.

La data de los egresos nacionales de pacientes hospitalizados se obtuvo de la página web de FONASA. Esta data se filtró eliminando los registros de cirugías mayores ambulatorias de la muestra, quedando sólo hospitalizaciones y hospitalizaciones de urgencias. El registro contiene hasta 35 diagnósticos codificados con CIE10 por cada egreso. Esta data contiene la duración de la estancia del paciente al momento del egreso y también el peso GRD, que es considerado un indicador de la complejidad de tratamiento del paciente en el episodio, severidad y mortalidad.

La cantidad de registros de egresos contenida en estos archivos es cercano a 1,7 millones y con un alto nivel de caracterización de los pacientes en cuanto a información sociodemográfica y del tratamiento clínico recibido, que incluye, por ejemplo, los procedimientos realizados.

Para generar la etiqueta de ocurrencia de los EAM en los egresos GRD codificados, se utilizaron 2 métodos descritos en la literatura científica^{7,8}. Estos métodos han sido aplicados anteriormente para analizar los egresos en Chile¹⁵, pero utilizando un registro de menor tamaño, tanto en relación a la cantidad de diagnósticos analizados como a la cantidad de egresos incluidos.

Según el método de Stausberg & Hasford, en el caso que un egreso contenga dos o más códigos CIE-10 que coincidan con el listado de diagnósticos asociados a un EAM, el tipo de EAM elegido en cada egreso depende del código CIE-10 indicado primero⁷.

Para el cálculo del aumento de la prevalencia se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Aumento de la Prevalencia} = (EAM_{2020}/E_{2020} - EAM_{2019}/E_{2019}) / (EAM_{2019}/E_{2019})$$

Donde EAM_{2020} corresponde al número de egresos con EAM del año 2020, E_{2020} corresponde al total de egresos del año 2020, EAM_{2019} corresponde al número de egresos con EAM del año 2019 y E_{2019} corresponde al total de egresos del año 2019.

Para validar el método, se seleccionó una muestra aleatoria representativa estratificada por sexo y especialidad médica del año 2019 en el HLF y se analizaron los resúmenes de egresos de los casos seleccionados positivos por el método de Stausberg & Hasford⁷. Considerando un nivel de confianza de 90% y un error de 10%, un grupo de expertos analizó los resúmenes de los egresos de forma retrospectiva y anonimizada. Para cada caso, los expertos respondieron las siguientes preguntas:

¿Existió un evento adverso asociado a medicamentos u otras sustancias?

El EAM en caso de haber ocurrido ¿fue asociado a medicamentos, sustancias ilícitas u otro?

¿El EAM en caso de haber ocurrido en el hospital?

¿Existió una reacción adversa a medicamentos?

Nuestro equipo sistematizó la información de las respuestas enviadas; sólo se consideró o descartó la presencia de EAM o RAM en caso de consenso absoluto de todos los expertos. En el caso de las RAM solo se consideraron las RAM confirmadas por el médico tratante y que

registró esta información en la ficha del paciente. Adicionalmente, se revisaron los casos de RAM reportados a Farmacovigilancia del ISP durante el año 2019 como fuente de información adicional. Para evitar incluir el efecto de la pandemia de COVID-19 en el análisis, sólo se utilizó la data del año 2019 en el proceso de validación.

Resultados

En la Tabla 1 se presenta un resumen de los resultados obtenidos aplicando el método de Stausberg & Hasford⁷ a los egresos hospitalarios de los años 2019 y 2020 en los hospitales en Chile que codificaron sus egresos utilizando GRD. En esta tabla se presenta el resultado de la prevalencia de EAM en egresos de pacientes hospitalizados, los años 2019 y 2020 de 2,7% y 3,1% respectivamente, expresado como la proporción de egresos donde se identificaron códigos CIE-10 con diagnósticos asociados a un EAM versus el total de egresos del periodo.

En la Tabla 2 se presenta el cálculo de tres indicadores de resultado sanitario: Promedio de mortalidad, Promedio de estadía y Promedio de peso GRD, para los años 2019 y 2020. Estos indicadores se obtienen calculando el promedio simple en cada subconjunto de egreso de pacientes

(egresos con EAM y egresos sin EAM), en cada año (2019 y 2020). Donde el Promedio de Mortalidad se calcula como el promedio del riesgo de mortalidad (Risk of mortality, ROM) de cada egreso (valor entre 1 y 3). En el caso del Promedio de estadía y el Promedio Peso GRD, estos se calculan como el promedio de los días de estadía y los pesos GRD de los egresos respectivamente, en cada subconjunto. Tanto el riesgo de mortalidad como el peso GRD son determinados por el codificador GRD, en base a las características de cada egreso. Además, se agrega la diferencia porcentual entre los egresos con y sin EAM para cada indicador, en cada año.

Durante el año 2019, en el HLF se identificaron 468 EAM (2,9% del total de egresos) aplicando el método de Stausberg & Hasford⁷. Se seleccionó una muestra aleatoria estratificada proporcional por sexo y especialidad de este subconjunto de egresos. En base a lo determinado por el panel de expertos 3,3% de los casos se descartó la presencia de eventos adversos asociados a medicamentos u otras sustancias; en el 13,3% de los egresos no fue posible establecer con la información disponible la ocurrencia del evento adverso. Esto muestra que la precisión experimental del instrumento es de al menos 83,3% (IC 90%). Si se utilizan los códigos seleccionados por Wu et al.⁸, entonces la precisión del instrumento disminuye

Tabla 1. Prevalencia de EAM en egresos de pacientes hospitalizados 2019 y 2020

	2019		2020		Aumento
	Cantidad	(%)	Cantidad	(%)	
Egresos con EAM	27.426	(2,7%)	21.503	(3,1%)	12,1%
Egresos sin EAM	977.101	(97,3%)	680.772	(96,9%)	
Total	1.004.527		702.275		

EAM: Eventos Adversos asociados a la Medicación.

Tabla 2. Indicadores del impacto de EAM en el Resultado Sanitario

	2019			2020		
	Egresos sin EAM	Egresos con EAM	Aumento	Egresos sin EAM	Egresos con EAM	Aumento
Prom. Mortalidad	1,35	1,62	20,2%	1,53	1,78	16,2%
Prom. Estadía	5,86	13,14	124,2%	7,05	16,19	129,6%
Prom. Peso GRD	0,88	1,21	37,8%	1,04	1,52	45,5%

EAM: Eventos Adversos asociados a la Medicación; GRD: Grupos Relacionados por el Diagnóstico.

al menos al 79,5%.

Dentro del conjunto de los egresos con EAM confirmados, el 60% es atribuible al uso de medicamentos y el 40% restante se atribuye al uso de sustancias ilícitas. El 56,7% (IC 90%) de los EAM detectados mediante el método de Stausberg & Hasford⁷ ocurrieron en el hospital. En el 13,3% de los egresos revisados por el panel experto se encontraron RAM, de los cuales el 62,5% ocurrió en el hospital.

En el año 2019, el Hospital de la Florida reportó 97 RAM a farmacovigilancia del ISP (Sin considerar las ocurridas en policlínico y urgencias). El 70,1% (68 casos) de las RAM reportadas al ISP no fueron detectadas por el mecanismo. Sin embargo, el 50% de las RAM detectadas por el modelo y que fueron confirmadas por los expertos al revisar la ficha no se reportaron al ISP.

Discusión

Recientemente, Collao et al.¹⁵ presentaron un estudio de la prevalencia del daño asociado a medicamentos. Nuestra data extiende esta in-

vestigación en cuanto a la cantidad de códigos de diagnósticos incluidos (a 35 diagnósticos como máximo por paciente), la data sociodemográfica de los pacientes analizada y los indicadores de resultado sanitario.

En nuestro estudio hemos mostrado que la exclusión de los diagnósticos A.2 (que corresponden a los diagnósticos causados por una droga u otra sustancia) aumenta la precisión del instrumento al menos a 86,6% (IC 90%), pero disminuye la sensibilidad en 46% (IC 90%). Pese a que, no considerar estos casos disminuye la cantidad de egresos que presentan eventos adversos, permite focalizar el estudio en el uso de medicamentos. Con esta exclusión la tasa de RAM aumenta a 20% del total de egresos etiquetados como EAM.

En la Figura 1 se presenta la frecuencia de egresos con EAM según edad del paciente egresado durante el año 2019. En la Figura 1 se observa que la ocurrencia de EAM en pacientes recién nacidos es significativamente superior a otras edades. Esto concuerda con lo observado en la literatura, donde se muestra que los pacientes pediátricos son el segmento de la población más susceptible a errores de medicación^{16,17} y que la

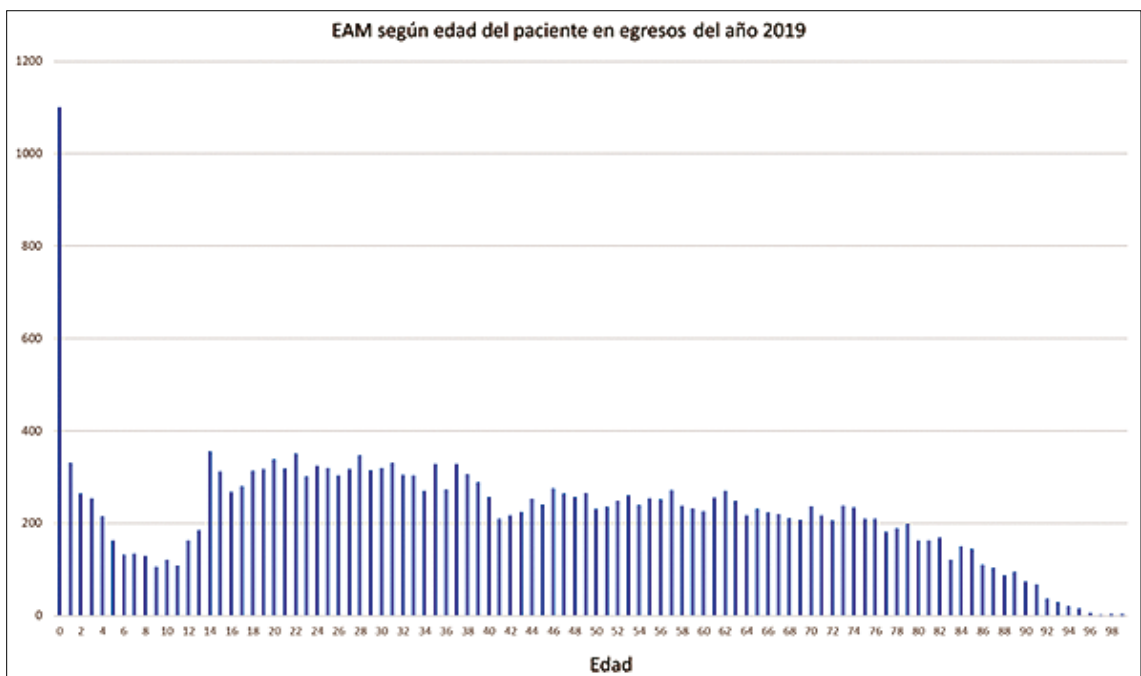


Figura 1. Cantidad de egresos con EAM según edad del paciente egresado en 2019.

ocurrencia de reacciones adversas debido a un EM en ellos es tres veces más frecuente que en adultos¹⁸.

El aumento en peso GRD, mortalidad y días de hospitalización relacionados con la ocurrencia de EAM y otras sustancias, debe ser un tema de preocupación para las autoridades de salud, en especial cuando el 56,7% (IC 90%) de los EA detectados ocurrieron en el hospital.

La utilización de los códigos CIE-10 para la identificación de casos con daño asociado a medicamentos ha mostrado que tiende a subestimar el número real de casos, debido a factores como la insuficiente información registrada en la historia clínica. A esto podemos agregar la habilidad del personal que realiza la codificación de los diagnósticos y su capacidad para identificar en registros longitudinales la presencia de un código en específico. Un ejemplo de esto son el 70,1% de reportes al ISP de RAM en el año 2019 que no se registraron en el sistema de codificación de GRD utilizando los códigos de diagnósticos asociados a daño por medicamentos, pese a que estos ocurrieron durante la atención. Esta discrepancia se puede explicar por falencias en la codificación de los diagnósticos asociados a las RAM o la detección tardía de estas mismas. El porcentaje de 50% de RAM confirmadas en la ficha de pacientes y que no fue notificada al ISP por medio del reporte de RAM es consistente con la literatura científica que muestra que la notificación espontánea por parte de los profesionales de la salud es incompleta como herramienta de farmacovigilancia^{19,20}. Es decir, que se presenta un mecanismo de gran utilidad que debe ser considerado como complementario a las herramientas de reporte de EAM actuales.

Estos estudios de prevalencia de EAM permiten describir un fenómeno por medio de la estimación basada en datos reales. Esta información es esencial para el diseño de políticas públicas y estudios que apunten a enriquecer la calidad y seguridad del paciente. Además, estos estudios permiten orientar la construcción de herramientas o métodos enfocados en reducir las condiciones en las cuales ocurren los fenómenos, en tanto contribuyen a identificar los factores de riesgo o características propias del sistema sanitario que se relacionan con la ocurrencia de EAM en el contexto de la atención hospitalaria. Por otro lado, permiten, entre otras cosas, generar

hipótesis exploratorias de la ocurrencia de EAM y establecer una base sobre la cual definir los tamaños muestrales para estudios que requieren análisis sobre muestras representativas.

Nuestro estudio de prevalencia de EAM permite comparar el resultado de Chile en este ámbito con otros países en los años 2019 y 2020, también permitiría realizar comparaciones y rescatar buenas prácticas en Chile, ya que el método aplicado es también utilizado internacionalmente. Además, se muestra el potencial del GRD para mejorar la calidad y seguridad de la atención y para responder preguntas farmacoepidemiológicas. Aún no existen equipos de trabajo entre las unidades de calidad, las unidades de farmacia clínica y los equipos de codificación y análisis de GRD que de forma rutinaria generen investigación operativa conjunta, convirtiendo este instrumento en una fuente de verdadera Gestión de Calidad basadas en resultados sanitarios. Los estándares de acreditación de establecimientos de atención cerrada ya han cumplido un ciclo y es importante incorporar instrumentos como este en las nuevas versiones.

Agradecimientos: Agradecemos a Cristian Paredes, Claudio González, Cecilia Rojas, Leonardo Arancibia, Carlos Wolff y a Juan Francisco Collao por su colaboración en esta investigación y al Proyecto Fondef Idea I+D 2020 (ID ID20I10001).

Referencias

1. World Health Organization. Rapid risk assessment of acute public health events. 2012.
2. Thomas EJ, Studdert DM, Burstin HR, Orav EJ, Zeena T, Williams EJ, et al. Incidence and Types of Adverse Events and Negligent Care in Utah and Colorado. *Med Care* [Internet]. 2000 Mar; 38(3): 261-71.
3. Donaldson MS, Corrigan JM, Kohn LT, others. To err is human: building a safer health system. Vol. 6. National Academies Press; 2000
4. Aronson JK. Distinguishing Hazards and Harms, Adverse Drug Effects and Adverse Drug Reactions. *Drug Saf*. 2013 Mar 16; 36(3): 147-53.
5. Barber N, Rawlins M, Franklin BD. Reducing prescribing error: competence, control, and culture. *BMJ Qual Saf*. 2003; 12(suppl 1): i29-i32.

6. Westbrook JI, Li L, Lehnbohm EC, Baysari MT, Braithwaite J, Burke R, et al. What are incident reports telling us? A comparative study at two Australian hospitals of medication errors identified at audit, detected by staff and reported to an incident system. *Int J Qual Heal Care*. 2015 Feb 1; 27(1): 1-9.
7. Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res*. 2011 Dic 29; 11(1): 134.
8. Wu T-Y, Jen M-H, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med*. 2010 Jun 1; 103(6): 239-50.
9. Bucher HC, Achermann R, Stohler N, Meier CR. Surveillance of Physicians Causing Potential Drug-Drug Interactions in Ambulatory Care: A Pilot Study in Switzerland. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147606.
10. Waller P, Shaw M, Ho D, Shakir S, Ebrahim S. Hospital admissions for 'drug-induced' disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Feb; 59(2): 213-9.
11. Ministerio de Sanidad y Política Social/OMS. Estudio IBEAS prevalencia de efectos adversos en hospitales de Latinoamérica. Informes, estudios e investigación 2010. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.
12. Ortiz N, Álvarez J. Informe final del estudio nacional de incidencia de eventos adversos en hospitales públicos de Chile, 2009. Santiago, 2009.
13. Aitken M, Gorokhovich L. Advancing the Responsible Use of Medicines: Applying Levers for Change, SSRN Electronic Journal; 2012.
14. Lahue BJ, Pyenson B, Iwasaki K, Blumen HE, Forray S, Rothschild JM. National Burden of Preventable Adverse Drug Events Associated with Inpatient Injectable Medications: Healthcare and Medical Professional Liability Costs. *Am Health Drug Benefits*. 2012; 5(7): 1-9.
15. Collao JF, Favereau R, Miranda R, Aceitón C. Daño asociado al uso de medicamentos en hospitales chilenos: análisis de prevalencia 2010-2017. *Rev Med Chile* 2019 Apr; 147(4): 416-25.
16. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2003; 111(4): 722-9.
17. Cowley E, Williams R, Cousins D. Medication errors in children: a descriptive summary of medication error reports submitted to the United States pharmacopeia. *Curr Ther Res [Internet]*. 2001 Sep; 62(9): 627-40.
18. Wong ICK, Wong LYL, Cranswick NE. Minimising medication errors in children. *Arch Dis Child*. 2008 Sep 18; 94(2): 161-4.
19. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 Oct; 356(9237): 1255-9.
20. Karson AS, Bates DW. Screening for adverse events. *J Eval Clin Pract*. 1999 Feb; 5(1): 23-32.
21. Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Serv Res*. 2014 Dec 13; 14(1): 125.

Perfil de pacientes evaluados con el Test de Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono: Una experiencia chilena

VALENTINA BOOTH-RIEBEL^{1,a}, GABRIELA SANTANA-CARDEMIL^{1,2},
GINO FUENTES-LÓPEZ³, R. MAURICIO BARRÍA^{4,b}

Profile of patients evaluated with the Carbon Monoxide Diffusion Capacity Test: A Chilean experience

Background: The carbon monoxide diffusion capacity test (DLCO) is a clinically useful, routine, non-invasive lung function assessment to determine the status of lung function in patients with chronic disorders such as interstitial lung disease (ILD). Aim: To describe the sociodemographic and clinical profile of users of the DLCO test in Valdivia, Chile. **Materials and Methods:** Observational, retrospective, documentary-based study. From the records of 490 patients who underwent the DLCO test between 2017 and 2019, sociodemographic and clinical characteristics and reports of cigarette consumption are described, such as cigarettes/d and pack-year index (PYI), comparing by sex. **Results:** The highest proportion of those evaluated were women (61%), with a median age of 65 years, higher in women (66 vs. 64 years; $p = 0.0361$). The majority consulted for ILD (54.5%). According to nutritional status, 38% presented pre-obesity and 24.7% obesity I (24.7%), highlighting that 40.5% of women and 33% of men were in some category of obesity. Among those who reported information on cigarette consumption ($n = 346$, 70.6%), 14.7% ($n = 51$) were current consumers, with a median consumption of 10 cigarettes/d, without differences by sex. Among ex-smokers ($n = 144$; 50% men/women) there was significantly less daily (5 vs 15; $p = 0.0300$) and IPA (7 vs 18; $p = 0.0083$) consumption in women. **Conclusions:** In DLCO users, the main consultation diagnosis was ILD. High frequency of obesity and smoking stood out, with no difference in consumption by sex in current smokers, but yes in ex-smokers.

(Rev Med Chile 2023; 151: 583-590)

Key words: Pulmonary diffusing capacity; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Lung Diseases, Interstitial; Pulmonary Gas Exchange; Respiratory Function Tests.

RESUMEN

Antecedentes: La prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) es una evaluación de función pulmonar rutinaria y no invasiva clínicamente útil para determinar el estado de la función pulmonar en pacientes con trastornos crónicos como la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). **Objetivo:** Describir el perfil sociodemográfico y clínico de usuarios de la prue-

¹Laboratorio Broncopulmonar, Clínica Alemana de Valdivia. Valdivia, Chile

²Servicio de Medicina, Hospital Base Valdivia. Valdivia, Chile.

³Centro de Enfermedades Respiratorias, Clínica BUPA. Santiago, Chile

⁴Unidad de Kinesiología, Instituto de Aparato Locomotor y Rehabilitación, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

^aKinesióloga.

^bEnfermero, Magíster en Epidemiología Clínica, Doctor en Salud Pública.

Trabajo no recibió apoyo financiero.

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

Recibido el 15 de febrero de 2022, aceptado el 06 de abril de 2023.

Correspondencia a:
R. Mauricio Barría P.

Edificio Ciencias del Movimiento Humano y la Ocupación. Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

Rudloff #1650, Valdivia, XIV Región de los Ríos.

rbarría@uach.cl

ba DLCO en Valdivia, Chile. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, de base documental. A partir de registros de 490 pacientes que se realizaron la prueba DLCO entre 2017 y 2019, se describen características sociodemográficas, clínicas y reporte de consumo de cigarrillo como cigarrillos/d e índice paquetes/año (IPA), comparando por sexo. **Resultados:** La mayor proporción de evaluados fueron mujeres (61%), con una edad mediana de 65 años, mayor en mujeres (66 vs 64 años; $p = 0,0361$). La mayoría consultaron por EPID (54,5%). Según estado nutricional, 38% presentó preobesidad y 24,7% obesidad I (24,7%), destacando que 40,5% de las mujeres y 33% de los hombres se encontraron en alguna categoría de obesidad. Entre quienes reportaron información de consumo de cigarrillos ($n = 346$, 70,6%), 14,7% ($n = 51$) eran consumidores actuales, con un consumo mediano de 10 cigarrillos/d, sin diferencias por sexo. Entre exfumadores ($n = 144$; 50% hombres/mujeres) hubo significativamente menor consumo diario (5 vs 15; $p = 0,0300$) y de IPA (7 vs 18; $p = 0,0083$) en mujeres. **Conclusiones:** En usuarios de DLCO el principal diagnóstico de consulta fue EPID. Destacó alta frecuencia de obesidad y tabaquismo, sin diferencia de consumo por sexo en fumadores actuales, pero sí en exfumadores.

Palabras clave: Capacidad de Difusión Pulmonar; Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; Enfermedades Pulmonares Intersticiales; Intercambio Gaseoso Pulmonar; Pruebas de Función Respiratoria.

Últimamente, las enfermedades que afectan de manera directa o indirecta el intersticio pulmonar concitan interés y preocupación para la salud pública a nivel mundial dado que los pulmones al participar activamente en el proceso respiratorio^{1,2} se exponen continuamente a los contaminantes ambientales³.

Se describe que siete de las diez principales causas de muerte son enfermedades crónicas no transmisibles, provocando en conjunto 100 millones más de años de vida saludable perdidos en 2019, en comparación con el 2000⁴. En Chile, la situación es similar, situándose las enfermedades respiratorias en tercer lugar entre las causas generales de muerte en 2016⁵.

Dentro de las patologías crónicas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar inflamatoria que responde ante determinadas partículas o gases⁶ y que causa la obstrucción del flujo de aire. Actualmente, es la tercera causa principal de muerte a nivel mundial y en Santiago de Chile alcanza una prevalencia de 16,9% en mayores de 40 años y con un importante subdiagnóstico⁷. Por su parte, las enfermedades pulmonares intersticiales (EPID) son un grupo heterogéneo que reúne más de 150 entidades que se caracterizan por un predominio en el patrón

restrictivo asociado a un compromiso difuso del tejido pulmonar⁸. Su frecuencia es muy variable, siendo la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) la patología más prevalente dentro de las EPID⁹.

Entre los factores de riesgo para patologías respiratorias crónicas se encuentra la obesidad, cuya frecuencia desde 1975 casi se ha triplicado a nivel mundial, existiendo cada día más niños, adolescentes y adultos que la padecen¹⁰. En Chile, la última Encuesta Nacional de Salud reportó que 39,8% de la población presenta sobrepeso, 31,2% obesidad y 3,2% obesidad mórbida¹¹. La obesidad puede provocar desde una alteración restrictiva de la función ventilatoria hasta la insuficiencia respiratoria hipercápnica característica del síndrome de obesidad hipoventilación¹².

Adicionalmente, la prevalencia de enfermedades respiratorias crónicas está estrechamente relacionada con el consumo de tabaco. En Chile, entre 2016 y 2017 cerca de 33,3% de la población refería fumar¹¹. El tabaquismo es considerado el principal factor de riesgo tanto para el desarrollo como para la progresión en el 85%-90% de los casos diagnosticados con EPOC¹³, mientras que su relación con las EPID reúne cada día más evidencia¹⁴. Esto dado principalmente por el proceso inflamatorio, destructivo, de remodelación y repa-

ración que provoca el tabaco, evidente por alteraciones en la vía aérea y parénquima pulmonar¹⁴. De esta manera, las pruebas de función pulmonar mostrarían una reducida capacidad de difusión de monóxido de carbono, con una espirometría basal normal, obstructiva o restrictiva¹⁵.

Considerando lo anterior, se requiere de un examen capaz de evaluar de manera objetiva el estado de la función pulmonar en estos pacientes, detectando, caracterizando y cuantificando la gravedad de las enfermedades pulmonares¹⁶. Después de la espirometría y la determinación de los volúmenes pulmonares, la prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) es la prueba de función pulmonar rutinaria y no invasiva de mayor utilidad clínica². Su objetivo principal, además de evaluar la transferencia de gases a nivel pulmonar, es proporcionar una imagen integrada del complejo proceso de difusión, incluyendo el paso de gases a través de la barrera alveolocapilar y su unión con la hemoglobina (Hb) de los eritrocitos contenidos en los capilares pulmonares^{2,17,18}. Así, la evaluación de la transferencia de gases de la prueba DLCO depende no sólo del área y espesor de la barrera alveolocapilar, sino también del volumen de sangre en los capilares pulmonares, distribución del volumen alveolar y ventilación^{16,18}.

Dada la relevante información que entrega sobre la fisiopatología pulmonar, la prueba DLCO es ampliamente utilizada en la evaluación y seguimiento de las complicaciones pulmonares y sistémicas¹⁸. En pacientes con patrones obstructivos, la mezcla de gas intrapulmonar puede ser incompleta durante la contención de la respiración, dando como resultado un DLCO aumentado, mientras en patrones restrictivos estaría disminuido por una reducción en el área de intercambio gaseoso¹⁹.

El examen DLCO constituye un potente indicador de supervivencia y riesgo de hospitalización en pacientes con EPOC, puesto que su resultado disminuye al aumentar la gravedad de la enfermedad como consecuencia de un incremento en la presencia de enfisema^{19,20}. En pacientes con EPID un menor resultado en la prueba se asocia también a mayor gravedad de la enfermedad⁸.

Consecuentemente con lo expuesto, el objetivo del estudio fue describir el perfil demográfico y clínico de usuarios de la prueba DLCO en Valdivia, entre enero de 2017 y diciembre de 2019

resaltando las variables estado nutricional y consumo de tabaco.

Material y Métodos

Diseño

Estudio observacional, retrospectivo, de base documental. El estudio fue llevado a cabo entre diciembre de 2020 y mayo de 2021. El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valdivia (Ord. 291, 14 de octubre de 2020). Dado que se basó en un estudio documental a partir de datos registrados y manejados anónimamente se autorizó la dispensa de consentimiento informado.

Población, muestra

Fueron incluidos pacientes evaluados a través de la prueba DLCO en Clínica Alemana Valdivia, en el período entre enero de 2017 y diciembre de 2019. La muestra correspondió a 488 adultos y dos menores (15 y 17 años) del período 2017-2019, de esta forma se analiza la totalidad de la población usuaria disponible.

Como fuente de información se utilizó la base de registros clínicos digitales del Laboratorio Broncopulmonar de Clínica Alemana Valdivia la cual recopila información personal, sociodemográfica y datos de interés clínico de cada usuario.

Variables

Las principales variables para construir el perfil de los pacientes fueron variables sociodemográficas (sexo, edad, previsión, lugar de residencia) y antropométricas (peso y estatura). El estado nutricional se clasificó según índice de masa corporal (IMC) en insuficiente, preobesidad, obesidad I, II y III. Para definir consumidor de tabaco se consideró historial de tabaquismo, consumo diario actual (cigarrillos/d) y el índice paquetes/año (IPA). Se consignó también el diagnóstico médico como motivo de consulta al examen DLCO definiendo EPID con evidencia de patrón restrictivo asociado a compromiso difuso del tejido pulmonar.

Análisis estadístico

Luego de un análisis exploratorio de datos para evaluar potenciales datos faltantes, inconsistentes y comportamiento distribucional de las

variables cuantitativas, se calculó como medida de tendencia central la mediana y como dispersión el rango intercuartil (RIC) para caracterizar la edad, peso, talla, IMC, historial de tabaquismo (años), consumo de cigarrillos diario e IPA. En tanto, las variables cualitativas como sexo, estado nutricional, previsión, residencia y diagnóstico son expresadas mediante frecuencias absolutas y relativas. Usando pruebas estadísticas pertinentes (Wilcoxon-Mann-Whitney y χ^2) se compararon las variables por sexo. El análisis se realizó con el programa Stata 13.0 (StataCorp, College Station, Texas, 2013).

Resultados

Los pacientes analizados se caracterizaron por una edad mediana (RIC) de 65 años (58-72), en su mayoría mujeres ($n = 299$; 61%), con previsión Fonasa (81,4%) y mayoritariamente de la Región de Los Ríos (71,2%). Destacó que las mujeres tuvieron una edad mediana significativamente mayor (66 años vs 64 años; $p = 0,0361$) y con mayor proporción de afiliación a Fonasa (85% vs 75,9%; $p = 0,014$) (Tabla 1).

Por diagnósticos destacó que 54,5% acudie-

ron al examen por EPID ($n = 267$) y 10% ($n = 49$) para estudio preoperatorio por patología no pulmonar (Figura 1).

Según características antropométricas (Tabla 2) destacó globalmente un peso mediano de 71,5 kg (RIC = 62-82) y una talla mediana de 1,59 m (RIC = 1,52-1,66). Los hombres evidenciaron un peso y talla significativamente mayor ($p < 0,0001$). Por su parte el IMC mediano fue 27,9 (RIC = 24,9-32), no observándose diferencias entre hombres y mujeres. De manera general el grupo estudiado se concentró en las categorías de estado nutricional preobesidad (38%) y obesidad I (24,7%), con diferencias significativas en las proporciones en cada categoría ($p = 0,032$), destacando que 40,5% de las mujeres y 33% de los hombres se encuentran en alguna categoría de obesidad.

Con respecto al consumo de tabaco, 346 participantes reportaron información (70,6%) y de estos, 14,7% ($n = 51$) eran consumidores actuales, 52,9% de ellos fueron mujeres ($n = 27$). La historia de tabaquismo en este grupo en tiempo mediano de consumo fue de 40 años (RIC = 30-50), sin diferencias significativas por sexo ($p = 0,3044$). En tanto, el consumo mediano de cigarrillos fue 10 cigarrillos/d (RIC = 5-20) y se observó una tendencia de consumo mediano ma-

Tabla 1. Características sociodemográficas de los participantes global y por sexo

Variable	Total (n = 490)		Sexo				p
			Hombre (n = 191)		Mujer (n = 299)		
Edad (Mediana; RIC)	65	58 - 72	64	57 - 70	66	59 - 73	0,0361*
Previsión (n, %)							
Fonasa	399	81,4	145	75,9	254	85,0	0,014†
Isapre	71	14,5	33	17,3	38	12,7	
Particular	20	4,1	13	6,8	7	2,3	
Procedencia. Región (n, %)							
Los Ríos	349	71,2	134	70,2	215	71,9	0,795†
Los Lagos	43	8,8	17	8,9	26	8,7	
Araucanía	73	14,9	29	15,2	44	14,7	
Bio Bio	9	1,8	3	1,6	6	2,0	
Maule	4	0,8	3	1,6	1	0,3	
Valparaíso	4	0,8	1	0,5	3	1,0	
Otra	8	1,6	4	2,1	4	1,3	

RIC: Rango intercuartil; *Test de Wilcoxon-Mann-Whitney; †: Test χ^2 .

Tabla 2. Características clínicas antropométricas de los participantes

Variable	Total (n = 490)		Sexo		p		
			Hombre (n = 191)	Mujer (n = 299)			
Peso (Mediana; RIC)	71,5	62 - 82	78	69 - 88	66	59 - 76	< 0,0001*
Talla (Mediana; RIC)	1,59	1,52 - 1,66	1,68	1,63 - 1,73	1,53	1,48 - 1,58	< 0,0001*
IMC (Mediana; RIC)	27,9	24,9 - 32	27,8	25,1 - 31,2	28	24,7 - 32,5	0,2979*
Estado Nutricional (n, %)							
Normal	110	22,5	40	20,9	70	23,4	
Insuficiente	10	2,0	3	1,6	7	2,3	
Preobesidad	186	38,0	85	44,5	101	33,8	0,032†
Obesidad I	121	24,7	49	25,6	72	24,1	
Obesidad II	49	10	12	6,3	37	12,4	
Obesidad III	14	2,9	2	1,1	12	4,0	

*Test de Wilcoxon-Mann-Whitney; † Test χ^2 .

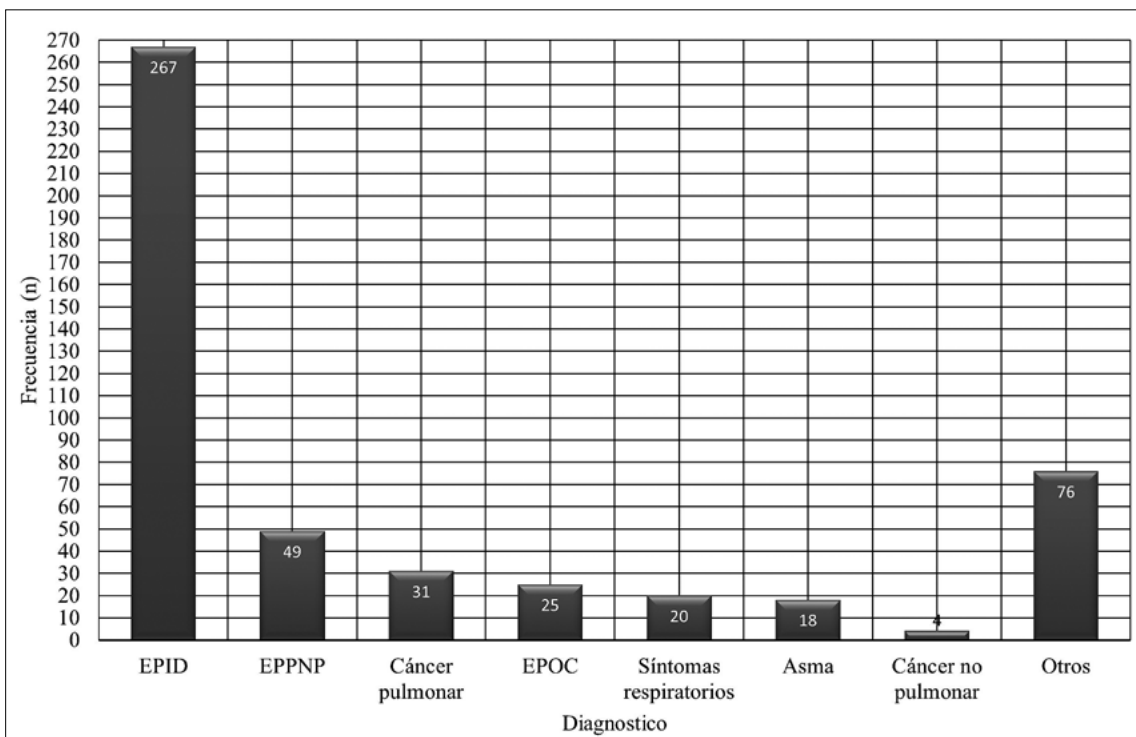


Figura 1. Distribución de pacientes según diagnóstico. EPID: Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa; EPPNP: Estudio preoperatorio patología no pulmonar; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

yor en mujeres (12 vs 9; $p = 0,1585$). Por su parte el IPA tuvo una mediana de 20 paquetes/año (RIC = 8-38) sin diferencias por sexo (24,5 vs 16,5; $p =$

0,3814) (Figura 2).

Por último, 144 participantes declararon ser exfumadores (29,4%), 50% hombres y mujeres. En

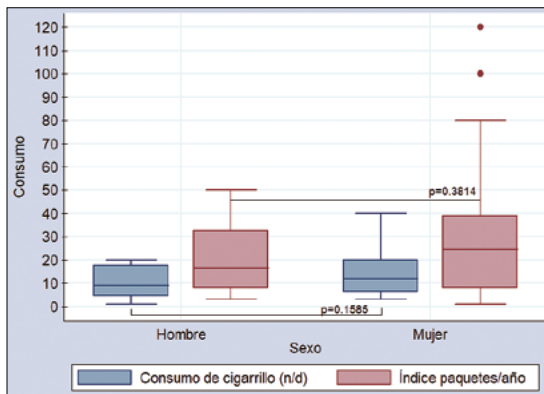


Figura 2. Consumo de cigarrillos diario e índice paquete/año por sexo en fumadores actuales.

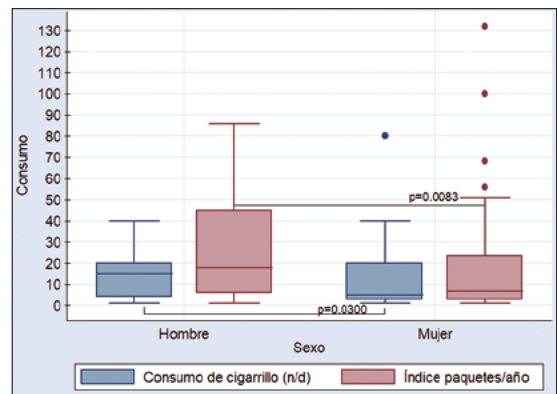


Figura 3. Consumo de cigarrillos diario e índice paquete/año por sexo en exfumadores.

estos el consumo mediano fue de 9 cigarrillos/d (RIC = 4-20) y el IPA mediano de 11 paquetes/año (RIC = 3-30). En mujeres fue significativamente menor el consumo diario (5 vs 15; $p = 0,0300$) y el IPA (7 vs 18; $p = 0,0083$) (Figura 3).

Discusión

El presente estudio es pionero en describir el perfil demográfico y clínico de usuarios de DLCO en Chile, un contexto poco estudiado considerando la alta prevalencia de patologías respiratorias crónicas y presencia de factores de riesgo tales como los contaminantes ambientales, tabaquismo y la obesidad. En Chile, pocos centros de salud ofrecen el examen DLCO, y a la fecha de corte de los pacientes incorporados al estudio (2019), Clínica Alemana Valdivia era el único centro con esta prestación desde Concepción al sur, atendiendo pacientes del sistema privado y público.

El examen DLCO se ha vuelto una prueba fundamental en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes¹⁸, sin embargo, ya sea por falta de disponibilidad, alto costo o barreras en el acceso a los sistemas de salud, este es poco utilizado a nivel nacional, afectando de manera directa y negativa el diagnóstico adecuado en estos pacientes.

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes fueron mujeres con edad mediana de 67 años, siendo significativamente mayor que en los hombres. Estos resultados contrastan con lo planteado en otros estudios que muestran una prevalencia de sintomatología respiratoria crónica más frecuente

en hombres de edades avanzadas^{7,21}. Por su parte, el diagnóstico de la FPI suele ser mayor en hombres que en mujeres, debido principalmente a que puede tener un comportamiento más benigno, retrasando así la consulta médica²² y justificando de esta manera la diferencia de edad por sexo.

En referencia a la afiliación en salud, las cifras planteadas en el presente estudio coinciden con lo expuesto en el CENSO 2017, donde 78% de la población nacional y 96% de la regional se encuentra afiliada a FONASA²³.

Por su parte, dado que el establecimiento en que se realizó el estudio es un centro de referencia del sur de Chile, no es de extrañar que gran porcentaje (71,2%) de los participantes fueran originarios de la Región de Los Ríos, considerando además la alta prevalencia de síntomas respiratorios crónicos (tos, disnea, expectoración) en esta región (28,4) en comparación con el promedio nacional (24,5)²⁴.

Si bien los exámenes *gold standard* para diagnóstico de EPID corresponden a la TAC y biopsia pulmonar⁹, la DLCO ha sido ampliamente utilizada en pacientes con patrón restrictivo, cuya área de intercambio gaseoso estaría disminuida², siendo un potente indicador de presencia de EPID, incluso antes de que se produzca una disminución de los volúmenes pulmonares, relacionándose además con la desaturación post ejercicio²⁵, siendo capaz de predecir morbilidad⁸. De acuerdo con la descripción clínica de la serie analizada, un amplio porcentaje (54%) acudió al examen por sospecha o seguimiento de EPID, sin embargo, estos datos no son comparables, puesto

que su incidencia y prevalencia no se conocen aún con certeza²¹. Adicionalmente, un número no despreciable de pacientes se evaluó a través de la DLCO como método pre-quirúrgico. Esto estaría dado principalmente en pacientes a ser sometidos a lobectomía, situación en que la DLCO es capaz de predecir una evolución complicada, falla respiratoria postoperatoria, calidad de vida a largo plazo y número de admisiones hospitalarias^{26,27}.

Desde otra perspectiva, si bien el papel de la obesidad como factor de riesgo cardiovascular es bien conocido, se le presta menos atención como causa de enfermedades respiratorias crónicas¹². Nuestro estudio muestra alta frecuencia de preobesidad (38%) y obesidad (37,6%) en los pacientes estudiados en comparación con promedio regional (27,7%) y nacional (27,4%), coincidiendo con otros estudios^{24,28,29}. De esta forma se justifica la realización del examen en estos pacientes, puesto que presentarán una disminución de la distensibilidad tóraco-pulmonar, además de un aumento en el volumen sanguíneo pulmonar y colapso alveolar, que se verán reflejados en la sintomatología respiratoria y en los resultados de la DLCO¹².

Por su parte, las enfermedades pulmonares asociadas al consumo de tabaco incluyen condiciones bien conocidas como la EPOC y cáncer, hasta entidades menos conocidas, pero con una fuerte asociación al tabaquismo, como la EPID³⁰. Diversos estudios indican que la prevalencia de tabaquismo en personas diagnosticadas con FPI es de aproximadamente 70%³⁰, mientras que en pacientes diagnosticados con EPOC varía entre 29% y 48% con predominio del sexo masculino¹³, cifras bastante superiores a la encontrada en el presente estudio (14,7%), donde además, existe un predominio en mujeres.

En cuanto al consumo diario de tabaco, los resultados muestran una mediana de 10 cigarrillos/d, cercano al promedio nacional (10,4 cigarrillos/d), donde la Región de Los Ríos se encuentra posicionada muy por debajo de esta cifra¹¹. Como se mencionó, si bien fumar es considerado un factor de riesgo importante para patologías respiratorias, estas se presentarían mayormente en pacientes con un IPA mayor a 30 paquetes/año¹⁴, mientras este estudio mostró cifras inferiores, con un IPA mediano de 11 paquetes/año.

Por último, abandonar el tabaquismo es una de las estrategias más efectivas para enlentecer la progresión de las patologías respiratorias, no

obstante, existe un alto porcentaje que continúa fumando pese a su diagnóstico³¹.

Este estudio debe ser analizado según su naturaleza y alcance eminentemente descriptivo considerando además que ha caracterizado la población usuaria de DLCO a partir de datos registrados contando con variables limitadas y algunos datos faltantes. Como es habitual se debe reconocer el potencial subreporte de consumo de cigarrillo dado el sesgo de respuesta inherente a la discapacidad social.

En conclusión, se ha definido el perfil de pacientes usuarios de DLCO a partir de datos de un centro privado de referencia suprarregional, destacando como diagnóstico de consulta la EPID, alta frecuencia de obesidad y de antecedentes de tabaquismo. No se detectaron diferencias de consumo por sexo en fumadores activos, pero sí en exfumadores. Se espera se generen nuevos estudios como forma de definir su utilidad operativa de este examen y fomentar la derivación de pacientes respiratorios crónicos.

Referencias

1. Acuña Navas MJ, Arce Rodríguez E, Baquero Barcenas AM, Bonilla Mora W, Coto Chinchilla K, Guerrero Gamboa L, et al. Embriología del desarrollo de los bronquios y el parénquima pulmonar. *Medicina Legal de Costa Rica* 2010; 27(1): 61-74.
2. Baldini M, Chiapella MN, Fernández A, Guardia S, De Vito EL, Sala H. Capacidad de difusión de monóxido de carbono, pautas para su interpretación. *Medicina (B. Aires)*. 2020; 80 (4): 359-70.
3. Sirajuddin A, Kanne JP. Occupational lung disease. *J Thorac Imaging*. 2009; 24 (4): 310-20.
4. Organización Mundial de la Salud. La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> [Consultado el 19 de noviembre de 2021].
5. Díaz L. Documentos de Trabajo. Panorama de la mortalidad y mapas de calor sobre defunciones, 2016. Instituto Nacional de Estadística. 2019; 2: 1-52.
6. Olloquequi J, Jaime S, Parra V, Muñoz C, Muñoz A, Lastra F, et al. Caracterización general de los pacientes con EPOC de la Región del Maule: resultados preliminares del estudio MaulEPOC. *Rev Chil Enferm Respir*. 2017; 33 (4): 284-92.

7. Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). PLATINO. Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar. ALAT. 2006. Disponible en: <https://vdocument.in/el-proyecto-platino-platino-alatorgplatino-alatorgdocslibroplatinoespdfaa.html> [Consultado el 22 de marzo de 2020].
8. Rodríguez JA. Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Fibrosis pulmonar idiopática. En: Soto Campos JG, Editor, Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. 3ª edición. Madrid: NEUMOSUR. 2016: 419-30. Disponible en: https://www.neumosur.net/files/publicaciones/ebook/38-FPI-Neumologia-3_ed.pdf [Consultado el 20 de marzo de 2020].
9. Salinas M, Florenzano M, Wolff V, Rodríguez JC, Valenzuela H, Fernández C, et al. Enfermedades pulmonares intersticiales. Una perspectiva actual. *Rev Med Chile* 2019;147 (11): 1458-67.
10. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Consultado el 19 de noviembre de 2021].
11. Ministerio de Salud (MINSAL). Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Primeros resultados. MINSAL. 2017. Disponible en: http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf [Consultado el 10 de marzo de 2021].
12. Rabec C, de Lucas Ramos P, Veale D. Complicaciones respiratorias de la obesidad. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 (5): 252-61.
13. Arancibia F. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y Tabaquismo. *Rev Chil Enferm Respir*. 2017; 33 (3): 225-9.
14. Yáñez J, González S, Saldías F. Enfermedad pulmonar difusa asociada al consumo de tabaco. *Rev Chil Enf Respir*. 2008; 24 (1): 46-51.
15. Pinto A, Palma E, Sabbagh E, Fernández C, Undurraga A, Rodríguez JC. Enfermedades pulmonares difusas relacionadas al tabaco. *Rev Chil Enferm Respir* 2016; 32 (4): 233-43.
16. Caviedes I, Borzone G, Briceño C, Mercado G, Schönfeldt P, Céspedes J. Estandarización de la prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono. *Rev Chil Enferm Respir*. 2014; 30 (3): 145-55.
17. Vázquez-García JC, Gochicoa-Rangel L, Del Río-Hidalgo RF, Cid-Juárez S, Silva-Cerón M, Miguel-Reyes JL, et al. Prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono con técnica de una sola respiración (DL,COsb). Recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax* 2016; 75 (2): 161-72.
18. Briceño C, Dreyse J, Mendoza L, Díaz O, Mercado G, Borzone G. Dificultades en la elección de una ecuación de referencia para la interpretación de los resultados de capacidad de difusión de monóxido de carbono. *Rev Chil Enferm Respir*. 2013; 29 (4): 191-5.
19. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2017; 19 (10): 1222-29.
20. Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ, Smith C, Kelly JL, Ward SP, et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2013; 42 (3): 616-25.
21. Undurraga A. Fibrosis pulmonar idiopática. *Rev Med Clin Condes* 2015; 26 (3): 292-301.
22. Caro FM, Alberti ML, Fernández ME, Paulin F. Influencia del género en el pronóstico de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática en una cohorte retrospectiva. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53 (11): 649-50.
23. Fondo Nacional de Salud (FONASA). Informe CDD: Caracterización sociodemográfica y socioeconómica en la población asegurada inscrita. 2020. Disponible en: https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/Informe_caracterizacion_poblacion_asegurada [Consultado el 20 de agosto de 2021].
24. Ministerio de Salud (MINSAL). Encuesta Nacional de Salud ENS Chile. 2009-2010. MINSAL, 2010. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7b-c28b64dfe040010165012d23.pdf> [Consultado el 10 de marzo de 2021].
25. Gutiérrez M, Sánchez N, Cuellar MC, Rodríguez MA, Undurraga A. Compromiso de la función pulmonar en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. *Rev Chil Enferm Respir*. 2008; 24 (4): 279-85.
26. Varela G. Evaluación funcional previa a la resección pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45 (12): 575-76.
27. Rojas A, Opazo M, Hernández M, Ávila P, Villalobos D. Evaluación preoperatoria y predictores de morbilidad en resección de cáncer de pulmón. *Rev Med Chile* 2015; 143 (6): 759-66.
28. Alvear G, Figueroa LP, Peña CA. Perfil clínico de los pacientes ingresados al programa EPOC en un consultorio de atención primaria durante 10 años. *Rev Chil Enf Respir*. 2015; 31 (1): 17-26.
29. Galesanu RG, Bernard S, Marquis K, Lacasse Y, Poirier P, Bourbeau J, et al. Obesity and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Is Fatter Really Better? *Can Respir J*. 2014; 21 (5): 297-301.
30. Checa MA. Fibrosis pulmonar idiopática y tabaquismo. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2009; 22 (2): 117-23.
31. Bello S, Chamorro H, Barrientos A. Tratamiento del tabaquismo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Chil Enf Respir*. 2013; 29 (1): 24-30.

Estrategias sobre niveles y nodos críticos para mejorar el automanejo en personas con factores de riesgo cardiovascular en condiciones de pandemia por COVID-19

LORENA RODRÍGUEZ OSIAC^{1,5,7,8,a,o}, RICARDO CERDA^{2,5,7,a,b,c,d},
RODRIGO RETAMAL^{3,6,7,8,e,f,g}, DANIELA NICOLETTI^{2,5,7,h,n},
MARCELA ARAYA BANNOUT^{4,5,7,8,i,j,k,ñ}

Strategies on critical levels and nodes to improve self-management in people with cardiovascular risk factors in COVID-19 pandemic conditions

Background: Chile faced the Sars-Cov-2 pandemic, which coexisted with food-nutritional problems related to non-communicable diseases (NCDs). Due to this context, individuals with chronic conditions had less chance to receive medical attention due to the restructuring of the public health system. **Objective:** The present study aimed to identify strategies that integrate the individual, community, and structural levels to improve health control in habitual and critical situations. **Methods:** The study included individuals attending the Cardiovascular Health Program (Programa de Salud Cardiovascular) at the primary care level in the capital city of Santiago during the COVID-19 pandemic. Nine hundred forty individuals attending the Cardiovascular Health Program answered a 40-question telephonic interview. With the results of the analysis (convergence analyses, the complement of quantitative and qualitative results), we performed a seminar with key stakeholders from the Ministry of Health and the primary care level. **Results:** Our study describes integrative strategies that include the individual level, the community level, and structural aspects. These strategies may improve healthcare management among people with NCDs and could be helpful to face interruptions of health benefits and improve health control in everyday and critical situations. The strategies include three levels: 1) Cardiovascular Health Program redesign; 2) facing health attendance discontinuities, and 3) structural measures. **Conclusion:** It is necessary to re-evaluate primary care policies in light of these proposed strategies for sharing responsibility and empowering users about their abilities.

(Rev Med Chile 2023; 151: 591-599)

Key words: Noncommunicable Diseases; COVID-19; Self-Management; Primary Health Care; Pandemics.

¹Escuela de Salud Pública Dr. Salvador Allende G.

²Departamento de Nutrición.

³Departamento de Antropología.

⁴Departamento de Promoción de la Salud de la Mujer y el Recién Nacido.

⁵Facultad de Medicina.

⁶Facultad de Ciencias Sociales.

⁷Universidad de Chile.

⁸Grupo Transdisciplinario para la Obesidad de Poblaciones -GTOP

^aMSc Nutrition.

^bLicenciado en Nutrición y Dietética.

^cMagister en educación.

^dPhD en Educación.

^eLicenciado en Antropología Física.

^fMagister en Bioestadística.gPhD en Antropología Biológica.

^hMagister en Psicología de la Salud.

ⁱLicenciatura en Enfermería.

^jMagister en Salud Pública.

^kPhD en Nutrición y Alimentos.

ⁿNutricionista.

^oAntropólogo Físico.

^ñPsicóloga.

^ñEnfermera-Matrona

^oMédico-Cirujano, Especialista en Pediatría.

Recibido el 01 de octubre de 2021, aceptado el 14 de abril de 2023.

Correspondencia a:

Marcela Araya Bannout

Independencia 1027, comuna de Independencia.

marbannout@uchile.cl

RESUMEN

*El país se ha visto enfrentado a la pandemia por Sars-Cov-2, que coexiste con problemas alimentario-nutricionales relacionados con enfermedades no transmisibles (ENT). En esta situación, las personas con ENT han tenido menos probabilidades de recibir atención de salud debido a la reestructuración del sistema de salud. En este contexto se desarrolló un proyecto que tuvo como objetivo general evaluar la autogestión del cuidado y acceso a prestaciones de salud en personas con factores de riesgo cardiovascular pertenecientes al Programa de Salud Cardiovascular (PSCV) de la Atención Primaria de Salud (APS) de la Región Metropolitana, en condiciones de pandemia por COVID-19. El objetivo del presente trabajo fue describir estrategias que integren aspectos individuales, comunitarios y estructurales para mejorar el automanejo en personas con ENT con el fin de afrontar interrupciones de las prestaciones en salud y para mejorar el control en condiciones normales y en futuras crisis. Las estrategias propuestas se originaron a partir del análisis de convergencia y complementariedad de los resultados cuantitativos y cualitativos del estudio y de un seminario con actores clave de la APS. Las propuestas fueron organizadas en tres niveles 1) rediseño del programa de salud cardiovascular; 2) respuesta a la discontinuidad de la atención en salud y 3) medidas estructurales. **Conclusión:** Es necesario reevaluar las políticas de atención primaria a la luz de estas estrategias propuestas, con el fin de que la salud sea una responsabilidad compartida y a la vez empoderar a los usuarios-as sobre sus propias habilidades.*

Palabras clave: Enfermedades no Transmisibles; COVID-19; Automanejo; Atención Primaria de Salud; Pandemias.

La pandemia por COVID-19 obligó a la reformulación del sistema de salud para dar respuesta al aumento de la demanda de atención, debiendo recurrirse a distintas estrategias de emergencia, al uso de tecnología y a la organización comunitaria^{1,2}.

Desde antes de la pandemia, ya se señalaba la importancia de contar con un sistema de prestaciones de salud más eficiente. Diversos autores proponían fortalecer plataformas tecnológicas, el trabajo multidisciplinario colaborativo, mejorar bases de datos de pacientes, y un enfoque centrado en las personas, familias y comunidad. Así también demostraban que es posible controlar e intervenir a través de telesalud, con buenos resultados en el control metabólico³⁻⁸.

El Sistema de Atención Primaria de Salud (APS) en Chile, atiende a personas con Enfermedades No Transmisibles (ENT) y riesgo cardiovascular a través del Programa de Salud Cardiovascular (PSCV)⁹, cuyo propósito es prevenir y reducir discapacidad y mortalidad prematura.

El PSCV incluye el automanejo e intervenciones cognitivo-conductuales.

El automanejo ha sido definido como la capacidad de las personas para hacer frente a sus enfermedades, síntomas, tratamiento, consecuencias físicas, sociales, emocionales y cambios en los estilos de vida^{10,11}. Diversas revisiones sobre el automanejo han mostrado efectos positivos en el estado de salud, en la adquisición de conductas saludables y en el autocuidado¹²⁻¹⁴.

Muchos autores coinciden que durante la pandemia por COVID-19 se hizo más necesario apoyar el automanejo de las personas con ENT debido a que las prestaciones presenciales de salud se interrumpieron^{8,15-19}.

En Chile, estudios protocolizados de apoyo telefónico en personas con diabetes tipo II, han demostrado que esta metodología constituye un buen apoyo al automanejo, aumentando la percepción de autoeficacia, la autonomía, y la activa participación en el control de enfermedades, mejorando el control metabólico, adhesión a los

controles y medicación, y disminuyendo consultas de urgencia, aunque no mejoraron los estilos de vida^{20,21}.

El objetivo del presente trabajo fue describir estrategias que integren aspectos individuales, comunitarios y estructurales para mejorar el automanejo de personas con ENT con el fin de afrontar interrupciones de las prestaciones de salud y para mejorar el control en condiciones normales y en futuras crisis, a partir de los resultados del estudio “Autogestión del cuidado y acceso a prestaciones en salud de personas con factores de riesgo asociados a estilo de vida en condiciones de pandemia por Covid-19” (en adelante estudio COVID-ENT).

Material y Método

El universo del estudio fueron usuarios/as del PSCV de la Región Metropolitana (n = 845.705). El tamaño muestral fue calculado para proporciones con 99% de confianza e intervalo de confianza al 5% (n° mínimo = 666). El muestreo fue probabilístico polietápico (tres niveles): 1) Comunas: fueron seleccionadas según nivel de pobreza multidimensional (PM) (La Cisterna, Santiago y Macul (1^{er} tercil PM), Puente Alto, Recoleta y Pudahuel (2^o tercil), y Peñalolén, Conchalí y Pedro Aguirre Cerda (3^{er} tercil). 2) Centros de Salud (CESFAM), 2 por comuna; y 3) Participantes del PSCV estratificados por sexo y edad (n° = 55 por CESFAM).

El instrumento cuantitativo sobre automanejo fue aplicado en 910 personas mediante encuesta telefónica de 40 preguntas sobre contexto sociodemográfico (sexo, edad, educación y PM), autopercepción de conocimiento y automanejo de la enfermedad, relación con el equipo de sa-

lud, redes de apoyo e impacto de la pandemia en términos sociales, conductuales, económicos y emocionales²³. Para profundizar en los factores que explican el automanejo se realizó un análisis cualitativo (entrevistas semiestructuradas), para lo cual, se seleccionaron 57 usuarios/as representativos de puntajes promedio de automanejo bajo-medio (0-6) y alto (7-9), características sociodemográficas y número de enfermedades²². El automanejo se describió como promedio y desviación estándar, mediana y rango intercuartílico para cada dimensión (Tabla 1).

Se realizó además un seminario que contó con la participación de aproximadamente 100 actores clave del PSCV, de CESFAM, Corporaciones Municipales de Salud, Servicios de Salud y Ministerio de Salud; se analizaron ventajas y limitaciones que llamamos “nodos críticos” en la atención, durante la pandemia.

Mediante el resumen, sistematización y triangulación de los resultados cualitativos²², cuantitativos²³ y las propuestas emergidas del seminario de discusión, y el análisis del equipo investigador, se identificaron los nodos críticos organizados en niveles, que derivaron en un conjunto de estrategias para superarlos.

Consideraciones éticas. El proyecto fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (Proyecto: N° 100-2020) y los/as participantes fueron enrolados previa aceptación del consentimiento informado.

Resultados estudio COVID-ENT

Resumen resultados cuantitativos

Estos resultados^{22,23} muestran que existen distintos grados de automanejo según la dimensión

Tabla 1. Puntaje de automanejo por dimensiones de automanejo

Dimensiones	Prom ± DE	Mediana	p25 - p75
Acceso y toma de medicamentos	8,7 ± 2,0	10	[8,0 - 10,0]
Monitoreo y toma de decisiones	6,1 ± 3,0	6,5	[4,0 - 9,0]
Conocimientos sobre la enfermedad	6,2 ± 2,2	6,3	[5,0 - 8,0]
Relación con el equipo de salud	6,4 ± 2,7	6,7	[4,3 - 8,3]
Automanejo general y conductas cotidianas	6,7 ± 1,9	7	[5,5 - 8,0]
Total	6,8 ± 1,7	7	[5,8 - 8,1]

(Tabla 1). El acceso y toma de medicamentos presentó el puntaje más alto y homogéneo, mientras que las dimensiones de monitoreo de signos y síntomas, de conocimiento de la relación entre COVID-19 y ENT, de apoyo del equipo de salud en pandemia, y de alimentación y actividad física, mostraron menores puntajes y mayor dispersión.

Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre más alto puntaje de automanejo y mayor edad, mayor nivel educacional, mayor número de enfermedades, y mejor percepción de salud y estado nutricional.

Resumen resultados cualitativos

Estos resultados²² muestran que los/as usuarios/as del PSCV perciben la ENT como un aspecto ineludible y cotidiano, propio del curso de vida, por lo que su presentación a menor edad y la multiplicidad de roles a cumplir constituyeron factores de dificultad en el automanejo. Los conocimientos de las personas sobre su salud son obtenidos desde el equipo de salud, experiencias de vida, y por transmisión familiar y comunitaria. En presencia de multimorbilidad se priorizan los cuidados de unas sobre otras enfermedades en función del riesgo percibido, sintomatología o discapacidad. En relación a estilos de vida, los/as entrevistados/as refirieron como limitantes la falta de disponibilidad de alimentos saludables y las cuarentenas para la actividad física. La suspensión de contro-

les de salud y exámenes, fueron preocupaciones constantes. Desde la narrativa se desprende que los problemas de salud mental se incrementaron en pandemia y perjudicaron el automanejo.

Resultados del seminario con actores relevantes

En el seminario se relevó que las situaciones de crisis deben ser previstas, y estar contenidas en el PSCV. Resulta evidente la utilidad de incorporar tecnología en la atención de salud. La pandemia permitió visualizar algunas falencias del Programa, y la oportunidad de revisitarlo, aumentar el tiempo de atención y dotarlo de equipos de monitoreo para los hogares y espacios comunitarios. Se evalúa como importante la vinculación del PSCV con los programas de salud mental y promoción.

Se reconoce la importancia del automanejo y la necesidad de incorporar esta estrategia desde el diagnóstico, haciendo parte a pacientes y sus familias en las decisiones terapéuticas. Se reconoce también la necesidad de revalorar el riesgo en función del nivel automanejo y de los hallazgos de este estudio.

Se relevan los aspectos estructurales del problema, así como el trabajo territorial y de gobiernos locales para mejorar las condiciones de vida a través de políticas públicas que garanticen el derecho a la salud.

En la Tabla 2 se detallan los nodos críticos

Tabla 2. Nodos críticos discutidos en el seminario

Niveles	Nodos críticos
Usuarios/as	Falta de conocimiento de la patología, de percepción de riesgo, de monitoreo y de automanejo. Además, falta de participación activa en su plan de tratamiento
Comunidad	Falta de empoderamiento comunitario y de redes comunitarias, ambientes comunitarios no favorecen las decisiones saludables
Equipos de salud	Falta de preparación en automanejo, forma vertical de atención, falta de trabajo en equipo multidisciplinario, falta de entrenamiento y aplicación del enfoque de salud familiar con abordaje integral, falta de capacitación básica para el manejo de problemas menos complejos de salud mental, y resistencia al cambio
Sistema de Salud	Falta de equipos para el monitoreo en casa, falta de integración con redes locales, inflexibilidades programáticas. Faltan recursos humanos y económicos directos para mejorar el programa de salud cardiovascular. No se cuenta con bases de datos de los usuarios, ni de sus perfiles que permitan ubicarlos y priorizarlos frente a emergencias o inasistencias Los programas que están íntimamente relacionados al programa de salud cardiovascular no están suficientemente vinculados, por ejemplo, programa de salud mental, programa de promoción comunal y otros

Tabla 3. Estrategias para mejorar la autogestión del cuidado y control de factores de riesgo relacionados con estilos de vida para enfrentar futuras crisis

Ambito	Estrategias
Rediseño del PSCV	<p>I. Gestión estructural:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Central: <ol style="list-style-type: none"> 1.1 Instalar la estrategia de automanejo como paradigma teórico base del Modelo de Salud Familiar y del PSCV 1.2 Sistema de gestión y evaluación con indicadores basados en las dimensiones del automanejo y metas que respondan al Modelo y a las necesidades de salud pública 1.3 Multidisciplinariedad y definición de roles 1.4 Cambio de la estructura vertical por una más colaborativa horizontal 1.5 Diseño transprogramático de las acciones del nivel primario de salud 1.6 Desarrollar y difundir un plan de emergencia frente a la discontinuidad de la atención 1.7 Diseños cooperativos de participación para lograr mayor impacto familiar, comunitario y de redes. • Local: <ol style="list-style-type: none"> 1.8 Coordinaciones programáticas con salud mental, promoción de salud, exámenes de medicina preventiva 1.9 Empoderamiento del equipo de salud en la estrategia de automanejo, en herramientas de salud mental, en trabajo comunitario, en multidisciplinariedad y en el modelo bidireccional de atención. 1.10 Trabajo territorial del equipo de salud multidisciplinario 1.11 Conformación de grupos de apoyo entre personas con mayor y menor automanejo y grupos de apoyo comunitarios 1.12 Red de cuidadores 1.13 Bases de datos de información actualizada de los pacientes, sus perfiles de riesgo cardiovascular y de automanejo 1.14 Base de datos de redes locales 1.15 Implementación gradual de la telesalud <p>II. Contenido:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2.1 Intervenciones multicomponente 2.2 Establecer perfiles de riesgo por edad, sexo, número de patologías, tiempo de evolución de la enfermedad, puntaje de automanejo, situación de control de la enfermedad 2.3 Priorizar la atención presencial y por telesalud, en base a perfiles de riesgo 2.4 Adecuar tiempos de atención según perfiles de riesgo 2.5 Participación de las personas en las decisiones terapéuticas (empoderamiento usuarios). 2.6 Flujograma de decisiones frente a síntomas, signos, exámenes para ser usados por la comunidad, cuidadores, usuarios <p>III. Herramientas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3.1 Implementar telesalud: telefonía, teléfonos de emergencia, mensajería de texto, videoconferencias, e-mail, whatsapp, aplicaciones. 3.2 Visitas domiciliarias basada en perfiles de riesgo 3.3 Equipos e insumos tales como equipos de presión arterial y hemoglucotest para entrega a usuarios/as o familiares o sedes comunitarias 3.4 Protocolo de uso de flujograma para toma de decisiones <p>IV. Capacitación de usuarios/as, sus familias, cuidadores/as y agentes de la comunidad:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4.1 Estrategia de automanejo: <ul style="list-style-type: none"> -Enfermedad: definición, causas, consecuencias, riesgos, signos, síntomas, gravedad de interurrencias infecciosas como COVID-19 -Manejo de la enfermedad: medicamentos, estilos de vida, toma de decisiones 4.2 Herramientas de telesalud
Respuesta a la discontinuidad de la atención en salud	<p>V. Respuesta a la interrupción de la atención</p> <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Revisar lecciones aprendidas y desafíos post pandemia 5.2 Activar plan de emergencia 5.3 Reorganizar la atención 5.4 Priorizar la atención (presencial o telesalud) por perfiles de riesgo sin desatender a los de menor riesgo, pero jerarquizando el quehacer, el tipo de atención y las herramientas disponibles 5.5 Atención de salud y telesalud de emergencia (24*7), diferenciada según priorización 5.6 Activación de redes de emergencia (redes de usuarios/as, sus familias, cuidadores/as, redes comunitarias)
Cambios estructurales	<p>VI. Cambios estructurales como estrategia</p> <ol style="list-style-type: none"> 6.1 Garantizar el derecho a la salud en la Constitución. 6.2 Políticas públicas nacionales y locales para mejorar los determinantes sociales, enfrentar pobreza, apoyar a grupos vulnerables y enfrentar la sindemia global. 6.3 Políticas y programas de mejora de los entornos comunitarios para prevenir y controlar las ENT, para promover la salud y para facilitar los estilos de vida más saludables. 6.4 Incorporar en los currículums escolares temas de prevención de ENT y de autocuidado en salud 6.5 Rediseño de los currículos de formación de las carreras de la salud en transdisciplina, trabajo comunitario, en relaciones más horizontales, modelo bidireccional de atención, en la importancia del automanejo de las enfermedades crónicas y nuevas metodologías de atención. 6.6 Investigación académica, docencia y vinculación con el medio en temas relacionados a ENT

señalados en el seminario.

Propuesta de estrategias para mejorar el automanejo en personas con ENT

A partir de la triangulación de resultados se presentan en la Tabla 3 un conjunto de estrategias (E), organizadas en 3 niveles de acción: 1) Rediseño del PSCV; 2) Respuesta a la discontinuidad de la atención en salud y; 3) Medidas estructurales.

1) Rediseño del PSCV

Los resultados mostraron que las dimensiones de menor automanejo son las de conocimientos de la enfermedad, monitoreo y toma de decisiones, lo que coincide con lo señalado en el seminario respecto a la falta de implementación del automanejo y de preparación de los equipos de salud en esta herramienta. Se propone fortalecer el automanejo (E1.1, E1.2), así como empoderar y capacitar al equipo de salud y a las personas que asisten al programa, sus familias y cuidadores (E1.9, E4.1).

Según los/as entrevistados/as, los problemas de salud mental se agudizaron durante la pandemia e interfirieron con la capacidad de automanejo. Esto coincide con uno de los nodos críticos destacados en el seminario, como la falta de vinculación entre el PSCV y el programa de salud mental, y la falta de capacitación de los equipos de salud en la atención de problemas de salud mental. Se sugiere la capacitación de todo el equipo de salud en esta área y el diseño y coordinación transprogramático en APS (E1.5, E1.8, E1.9).

También fue mencionado como nodo crítico la resistencia de los equipos de salud a innovar, por lo cual se propone un rediseño participativo del quehacer en APS, mayor capacitación (E1.1) y reformulación de las mallas de formación de profesionales y técnicos de salud (E6.5).

2) Respuesta a la discontinuidad de la atención en salud

Este tema fue reiterado tanto en los resultados del estudio como en el seminario, reflejando la dependencia de las personas con ENT de la APS. Para subsanarlo se sugiere fomentar un modelo de atención centrado en las personas con mayor participación tanto de usuarios/as, sus familias y cuidadores en las decisiones terapéuticas (E1.4, E1.7, E1.9, E2.5), con un enfoque de salud familiar y comunitario (E1.1).

La atención por telesalud para enfrentar la discontinuidad de la atención es una alternativa posible (E1.15, E3.1, E4.2), así como la provisión comunitaria de equipos de medición de presión arterial y glicemia junto a flujogramas de decisiones (E3.3, E3.4, E2.6). Es necesario contar con planes de emergencia frente a interrupciones inesperadas de la atención (E1.6, E5.1, E5.2, E5.6).

En relación con los perfiles de riesgo se señaló y encontró que actualmente se prioriza la atención de adultos mayores versus jóvenes, quienes se quejan de la multiplicidad de roles que deben cumplir en desmedro de sus cuidados de salud, lo que lleva a proponer nuevos perfiles y priorización en base al diagnóstico de automanejo (E2.2, E2.3, E2.4, E5.1, E5.3, E5.4, E5.5).

Un nodo crítico destacado es la falta de bases de datos actualizadas de usuarios/as, por lo que la ubicación de las personas en pandemia se ha hecho muy compleja. Es necesario mantener disponible la información de contacto, los niveles de riesgo, y el diagnóstico de automanejo de las personas (E1.13, E1.14) en estas bases de datos.

3) Medidas estructurales

El abordaje estructural relacionado con las ENT se remite al nivel educacional y socioeconómico que se asoció directamente con el puntaje de automanejo.

El autocuidado en salud y la prevención de ENT deberían formar parte del currículum escolar obligatorio para incorporar estas herramientas desde la infancia (E6.4).

Por su parte, el mundo académico debe estar involucrado en este nuevo enfoque con investigación, docencia y vinculación con el medio (E6.6).

Es necesario un enfoque integral en el manejo de las ENT, enfrentándose desde el contexto de sindemia global y determinantes sociales, a través de políticas públicas nacionales y locales (E6.2, E6.3). Durante el seminario se destacó como crítico que los ambientes comunitarios no favorecen las decisiones saludables y la adhesión a las prescripciones de actividad física y alimentación⁹, lo cual coincide con los resultados de este estudio que muestran bajo automanejo en esta dimensión, por lo que se propone intervenir los entornos con políticas, así como mejorar la coordinación de salud con los equipos comunales de promoción (E1.5, E1.8, E6.2, E6.3), conformar redes sociales de apoyo y aportar al empoderamiento de las

personas con ENT (E1.11, E1.12), y aumentar el trabajo territorial multidisciplinario (E2.1), por ejemplo con puestos de salud en plazas y ferias (E1.3, E1.10), y visitas domiciliarias (E3.2).

El proceso constituyente fue mencionado durante el seminario como una oportunidad para que la salud sea considerada como un derecho humano, lo que contribuiría a fortalecer el sistema público de salud con un enfoque de derechos más allá del acceso a la atención de salud (E6.1).

Discusión

El análisis realizado arroja un conjunto de propuestas de optimización de las acciones de salud, en vistas al mejor control de las personas con ENT. El estudio fue realizado durante el periodo de pandemia, muchas de las propuestas contribuyen al mejor manejo en condiciones normales.

La mayor parte de las estrategias propuestas para el control de factores de riesgo y estilos de vida, tiene relación con el desarrollo de actividades para optimizar el automanejo, coincidentemente con lo señalado por diversos autores^{8,15-17} para que la interrupción de la atención no afecte la condición de salud²⁴. Esto es avalado por estudios previos a la pandemia los cuales mostraron efectos positivos de intervenciones para mejorar el automanejo en pacientes con diabetes tipo II y enfermedades cardiovasculares^{6,12,20,21}.

Las propuestas apunta a priorizar la atención de personas con puntajes más bajos de automanejo, lo que también recomiendan autores que demuestran que la telesalud y la entrega de equipos de medición de automonitoreo mejora el control de los parámetros metabólicos de las ENT y disminuye los días de cama en situaciones normales y crisis sanitaria^{9-13,17,18,25,26}.

La relación del equipo de salud con usuarios/as y el modelo de atención, son factores clave para fortalecer el automanejo, se requiere mayor participación de las personas y sus familias en las decisiones terapéuticas, e incluir a las redes comunitarias para situaciones de crisis^{7,8,27-29}.

La evidencia internacional muestra que es necesario el trabajo transprogramático, contar con equipos multidisciplinarios colaborativos y basarse en modelos multicomponentes^{3,4,16-18} para aumentar la autonomía y la participación²⁰. Algunos autores resaltan la importancia de que en

la pandemia se generen alianzas entre los equipos de salud, las comunidades^{8,30} y otros prestadores de servicios como las farmacias^{31,32}.

En este estudio se propone complementar los perfiles de riesgo establecidos durante la pandemia (casos descompensados y consultantes de urgencia)³³ para priorizar la atención en condiciones normales y en crisis, y prevenir las descompensaciones y consultas de urgencia^{6,16,31}. Ante la discontinuidad de la atención constatada en el estudio COVID-ENT debido a la pandemia, tanto los estudios internacionales^{3,8,16-18,24,27-29,31} como entre los asistentes al seminario, se plantea la necesidad de contar con una organización más eficiente y planificada para enfrentar situaciones excepcionales, eventos naturales, crisis sociales y otras que obliguen a la interrupción prolongada de la atención de salud.

Por último, un tema que emerge tanto en lo local como a nivel internacional es que las personas más afectadas por eventos que las desconectan de su vida cotidiana, son aquellas de menor nivel socioeconómico y educacional, y quienes viven en territorios más pobres, que ven afectado no sólo el acceso a salud, sino a otros servicios básicos como la alimentación saludable y espacios para esparcimiento y práctica de actividad física³⁴. Organismos internacionales^{27-29,35} han hecho énfasis en la necesidad de asegurar la protección social para abordar los determinantes estructurales y promover entornos comunitarios saludables. Los equipos de salud observan con frustración las dificultades que sus pacientes tienen para adherir a las recomendaciones. Es necesario reevaluar las políticas de salud y empoderar a los usuarios/as sobre sus propias habilidades.

Conclusiones

El automanejo es una herramienta útil en el control de las ENT. La pandemia ha expuesto los problemas de automanejo y formas de solución que podrían ser aprovechadas para un modelo más efectivo de atención. Las estrategias programáticas y estructurales propuestas buscan mejorar la atención sanitaria y replantear la relación con usuarios/as, para una contribución recíproca entre el sistema de salud y sus usuarios/as. Es importante evaluar estas estrategias con el fin de conocer su real contribución al automanejo.

Agradecimientos: Agradecemos a usuarios, usuarias, y profesionales del Ministerio de Salud, de los Servicios de Salud, Municipios, Corporaciones de Salud, y Centros de Salud Familiar, vinculados al Programa de Salud Cardiovascular de Chile, que fueron seleccionados y aceptaron ser parte del Proyecto ANID-COVID 0139 “Autogestión del cuidado y acceso a prestaciones en salud de personas con factores de riesgo asociados a estilo de vida en condiciones de pandemia por Covid-19”.

Proyecto financiado por concurso asignación rápida COVID-19 de ANID (2020).

Referencias

- Haldane V, De Foo C, Abdalla SM, Jung AS, Tan M, Wu S, et al. Health systems resilience in managing the COVID-19 pandemic: lessons from 28 countries. *Nat Med*. 2021; 27: 964-80.
- Nimako K, Kruk M. Seizing the moment to rethink health systems. 1-5 doi:[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00356-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00356-9).
- Kruk ME, Nigenda G, Knaul FM. Redesigning primary care to tackle the global epidemic of noncommunicable disease. *Am J Public Health*. 2015; 105: 431-7.
- Hanlon P, Daines L, Campbell C, Mckinstry B, Weller D, Pinnock H. Telehealth interventions to support self-management of long-term conditions: A systematic metareview of diabetes, heart failure, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer. *J Med Internet Res*. 2017; 19(5): e172.
- Lee PA, Greenfield G, Pappas Y. The impact of telehealth remote patient monitoring on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of systematic reviews of randomised controlled trials. *BMC Health Serv Res*. 2018; 18(1): 1-10.
- Id, JH, Ssinabulya I, Id JIS, Akiteng AR, Ross J, Id JAC. Self-management of non-communicable diseases in low- and middle-income countries : A scoping review. *PLoS One*. 2019; 14(7): 1-14.
- Chan EYY, Kim JH, Lo ESK, Huang Z, Hung H, Hung KKC, et al. What happened to people with non-communicable diseases during COVID-19: Implications of H-EDRM policies. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(15): 1-7.
- Mukona DM, Zvinavashe M. Self- management of diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic: Recommendations for a resource limited setting. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020; 14(6): 1575-8.
- Ministerio de Salud. Orientación Técnica Programa de Salud Cardiovascular. 2017;87. Available from: <http://familiarcomunitaria.cl/FyC/wp-content/uploads/2018/05/Programa-de-salud-cardiovascular.-MINSAL-Chile-2017.pdf>
- Coleman MT, Newton KS. Supporting self-management in patients with chronic illness. *Am Fam Physician*. 2005; 72(8): 1503-10.
- Pearce G, Parke HL, Pinnock H, Epiphaniou E, Bourne CLA, Sheikh A, et al. The PRISMS taxonomy of self-management support: Derivation of a novel taxonomy and initial testing of its utility. *J Heal Serv Res Policy*. 2016; 21(2): 73-82.
- Allegrante JP, Wells MT, Peterson JC. Interventions to Support Behavioral Self-Management of Chronic Diseases. *Annual Review of Public Health*. 2019; 40: 146 (2019).
- Wilkinson A, Whitehead L. Evolution of the concept of self-care and implications for nurses: A literature review. *Int J Nurs Stud*. 2009; 46: 1143-7.
- Grady P, Gough L. Self-Management: A Comprehensive Approach to Management of Chronic Conditions. *Am J Public Health*. 2014; 104: e25-e31.
- Polenick CA, Lei L, Zhou AN, Birditt KS, Maust DT. Caregiver status and illness self-efficacy during the COVID-19 pandemic among older adults with chronic conditions. *Aging Ment Health*. 2021; 22: 1-7.
- Danhieux K, Buffel V, Pairon A, Benkheil A, Remmen R, Wouters E, et al. The impact of COVID-19 on chronic care according to providers: a qualitative study among primary care practices in Belgium. *BMC Fam Pract*. 2020; 21(1): 1-6.
- Omboni S, McManus RJ, Bosworth HB, Chappell LC, Green BB, Kario K, et al. Evidence and recommendations on the use of telemedicine for the management of arterial hypertension: An international expert position paper. *Hypertension*. 2020; 1368-83.
- Langmaid L, Ratner L, Huysman C, Curran S, Uluer A. Supporting the Medically Fragile: Individualized Approach to Empowering Young Adults With Chronic Disease During the COVID-19 Pandemic. *J Adolesc Heal*. 2020; 67 (3): 453-5.
- WHO. COVID-19 significantly impacts health services for noncommunicable diseases. 2020. Disponible en:<https://www.who.int/news/item/01-06-2020-covid-19-significantly-impacts-health-services-for-noncommunicable-diseases>.
- Piette J D, Lange I, Issel M, Campos S, Bustamante C, Sapag J, et al. Use of telephone care in a cardiovascular disease management programme for type 2 diabetes patients in Santiago, Chile. *Chronic Illn*. 2006; 2: 87-96.

21. Lange I, Campos S, Urrutia M, Bustamante C, Alcayaga C, Tellez Á, et al. Efecto de un modelo de apoyo telefónico en el auto-manejo y control metabólico de la diabetes tipo 2, en un centro de atención primaria, Santiago, Chile effect of a tele-care model on self-management and metabolic control among patients with type 2 diabetes. *Rev Med Chile* 2010; 138: 729-37.
22. Nicoletti D, Retamal R, Cerda R, Rodríguez Osiac L, Araya Bannout M. Lo Normal es estar Enfermos: El Automanejo de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles en Sindemia con COVID-19". Libro "Pandemia y Crisis, aportes desde las Ciencias Sociales Facultad de Ciencias Sociales Universidad de Chile," pág 95.
23. Nicoletti D, Retamal R, Cerda R, Rodríguez L, Fuentes M, Araya BM. Effect of non-modifiable and long-term modifiable factors over cardiovascular non communicable diseases self-management among Chilean adults when the COVID-19 pandemic eclipses health access. *PLOS Glob Public Health* 2(7):e0000763. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000763>.
24. Sy S, Munshi M. Caring for Older Adults With Diabetes During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Int Med.* 2020; 180 (9): 1147-8.
25. Mahmood S, Hasan K, Colder Carras M, Labrique A. Global Preparedness Against COVID-19: We Must Leverage the Power of Digital Health. *JMIR Public Health Surveill*, 6(2):e18980.
26. Zarocostas J. How to fight an infodemic WHO's newly launched platform aims to combat misinformation around COVID-19. *Lancet.* 2020; 395(10225): 676.
27. Pan American Health Organization. Maintaining Essential Services for People Living with Noncommunicable Diseases during COVID-19. 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52493>
28. Pan American Health Organization. Digital Health: a Strategy To Maintain Health Care for People Living With Noncommunicable Diseases During Covid-19 Department of Evidence and Intelligence. 2020. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52543/PAHOEIHISCOVID-19200015_eng.pdf?sequence=4&isAllowed=y
29. UN Interagency Task Force on NCDs, WHO & UNDP. Responding to non-communicable diseases during and beyond the COVID-19 pandemic. 2020. Disponible en: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/09/11/responding-to-non-communicable-diseases-during-and-beyond-the-covid-19-pandemic/> (2020).
30. Kluge HHP, Wickramasinghe K, Rippin HL, Mendes R, Peters DH, Kontsevaya A, et al. Prevention and control of non-communicable diseases in the COVID-19 response. *Lancet.* 2020; 395: 1678-80.
31. Pinzón Pulido S, Ferrer López I, Cáceres Fernández-Bolaños R, Hidalgo Fort E, Muñoz Chavero F, Navarro Matillas B, et al. Más allá del COVID-19. Diseño de un nuevo modelo de atención compartida entre farmacia comunitaria y atención primaria. *Pharm. Care España.* 2020; 22: 400-20.
32. Bell JS, Reynolds L, Freeman C, Jackson JK. Strategies to promote access to medications during the COVID-19 pandemic. *Aust J Gen Pract.* 2020; 49: 530-2.
33. Ministerio de Salud de Chile. Cuidado de la Salud de las Personas con Enfermedades Crónicas en el Contexto de la Pandemia COVID-19 Plan Paso a Paso para la atención primaria de salud. 2020. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/12/Cuidado-de-Salud-de-las-Personas-con-Enf-Crónica.pdf>
34. Yadav UN, Rayamajhee B, Mistry SK, Parsekar SS, Mishra SK. A Syndemic Perspective on the Management of Non-communicable Diseases Amid the COVID-19 Pandemic in Low- and Middle-Income Countries. *Front Public Heal.* 2020; 8: 508.
35. OPS. Transformar los sistemas de salud hacia una gestión óptima de las ENT. 2021: 1-9. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/informe-seminario-web-transformar-sistemas-salud-hacia-gestion-optima-ent>

Obesidad y riesgo de recaídas en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda: Estudio retrospectivo

CHRISTIAN OMAR RAMOS-PEÑAFIEL¹,
MÓNICA PATRICIA BEJARANO-ROSALES²,
ADÁN GERMÁN GALLARDO-RODRÍGUEZ³, DANIELA PÉREZ-SÁMANO¹,
HUGO ROBERTO LEYTON-RIVERA¹, IRMA OLARTE-CARRILLO⁴,
ADOLFO MARTÍNEZ-TOVAR⁴, VANESSA FUCHS TARLOVSKY²,
GILBERTO BARRANCO-LAMPÓN¹, KAROLINA ALVAREZ-ALTAMIRANO²

Obesity and risk of relapse in patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A retrospective study

Background: Obesity has been associated with a low-grade proinflammatory state, and it has been related to the development of cancer in general, including hematologic cancer. **Aim:** The present work aimed to identify the association of the diagnosis of obesity according to the body mass index (BMI) with prognostic factors of adult patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). **Patients and Method:** This observational, retrospective study included hospitalized patients diagnosed with ALL of the B-cell lineages. BMI was estimated based on the weight and height registered on clinical records at the admission of the patients. The relapse risk and bone marrow relapse were determined, and the survival rate was measured. The statistical analysis included the Kaplan-Meier method using the log-Rank test. **Results:** This study included 128 clinical records of patients. Weight had no significant association with relapse risk. The frequency of bone marrow relapse was 43.8%. Obesity did not impact overall survival ($p = 0.640$) or disease-free survival ($p = 0.527$). The presence of obesity does not behave as a relapse risk variable ($p = 0.873$). BMI with a 30 kg/m² cut-off point did not influence relapse risk (OR 1.078). **Conclusion:** Obesity is not an independent risk factor for the prognosis of adult patients with Acute Lymphoblastic Leukemia B-lineage.

(Rev Med Chile 2023; 151: 600-609)

Key words: Leukemia; Obesity; Survival.

RESUMEN

Antecedentes: La obesidad se ha asociado con estado proinflamatorio de bajo grado que se ha relacionado con el desarrollo del cáncer en general incluyendo el hematológico. **Objetivos:** El presente trabajo tiene el objetivo de identificar la asociación del diagnóstico de obesidad acorde al índice de masa corporal (IMC) con indicadores pronóstico de pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda (LAL). **Pacientes y Método:** Se trata de un estudio observacional, retrospectivo que incluyó pacientes hospitalizados con diagnóstico de

¹Servicio de Hematología. Hospital General de México. "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México.

²Servicio de Nutrición Clínica, Escuela Superior de Medicina, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México.

³Estudiante de Doctorado, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México.

⁴Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología. Hospital General de México. "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México.

Las opiniones expresadas en el presente manuscrito son propias de los autores y no una posición oficial de nuestra institución, así también el presente trabajo no cuenta con institución financiadora alguna.

Los autores declaran que el presente manuscrito no ha sido enviado a otra revista y que no existe conflicto de interés en la publicación del presente manuscrito.

Recibido el 23 de junio de 2022, aceptado el 20 de abril de 2023.

Correspondencia a:
Karolina Alvarez-Altamirano.
Investigador en Ciencias B,
Servicio de Nutrición Clínica,
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".
Dr. Balmis No. 148, Col.
Doctores, Delegación
Cuauhtémoc, CP: 06720, Ciudad
de México. México.
nutkarolina@gmail.com

LAL de linaje de células B. Se estimó el IMC con base al peso y talla registrado al ingreso de los pacientes. Se determinó el riesgo de recaídas, recaídas a médula ósea y supervivencia. Se utilizó el método de Kaplan-Meier mediante el test log-Rank en el análisis estadístico. Resultados: Se incluyeron 128 pacientes. El peso y el IMC no mostraron una asociación significativa con el riesgo de recaídas. La frecuencia de recaída a médula ósea fue del 43,8%. La obesidad no impactó con la supervivencia global ($p = 0,640$) ni en la supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,527$). La presencia de obesidad no se comportó como una variable de riesgo de recaída ($p = 0,873$). El IMC con punto de corte de 30 kg/m^2 no se comportó como un factor de riesgo de recaída (OR 1.078). Conclusión: La obesidad no es un factor de riesgo independiente para el pronóstico de los pacientes adultos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B.

Palabras clave: Leucemia; Obesidad; Recurrencia; Sobrevida.

El cáncer es una de las principales causas de muerte alrededor del mundo. Se estima un total de 9,9 millones de muertes relacionadas al cáncer en el 2020¹. Se ha observado una relación entre la elevación de la prevalencia de cáncer con el aumento en las cifras de obesidad, especialmente en cáncer de mama, cervicouterino y algunos tipos de cáncer del tracto gastrointestinal²⁻⁴. En América Latina cada vez son más las personas que padecen sobrepeso o algún grado de obesidad (60% en México, 68% en Paraguay, 53% en Perú), en gran medida por malos hábitos alimenticios, mayor urbanización, poca movilidad y un mal estilo de vida⁵.

La asociación de obesidad y cáncer se describe en dos grandes aspectos. El primero es el efecto de la adiposidad como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer, y el segundo como factor pronóstico, en especial por sus posibles efectos en relación con el peso a utilizado para calcular la dosis de quimioterapia^{4,6}. Debido a que no hay pautas específicas sobre los ajustes a realizar en las dosificaciones de quimioterapias en torno a la obesidad, las recomendaciones para el tratamiento de cualquier tipo de cáncer incluyen un estricto control de peso con la finalidad de reducir posibles complicaciones^{7,8}.

Se sabe que el exceso de tejido adiposo funciona como un órgano endocrino independiente, libera diversas señales tanto proinflamatorias (por ejemplo, la proteína HMGB1, del inglés High-mobility group box 1) que inducen fibrosis⁹⁻¹⁰, y angiogénesis que puede promover el

crecimiento de una diversidad de tumores¹¹⁻¹². Incluso, las señales derivadas del tejido adiposo pueden influir en la progresión tumoral debido a que se ha observado una resistencia a fármacos quimioterapéuticos, generando modificaciones metabólicas por el efecto enzimático sobre el fármaco principalmente por las aldo-keto-reductasas 1C3 (AKR1C3), condicionando una menor citotoxicidad en el microambiente del tumor¹³⁻¹⁵.

En el caso del paciente con cáncer de tipo hematológico, el éxito del tratamiento médico depende tanto de factores clínicos, como de alteraciones moleculares asociadas a la enfermedad, así como del estado nutricional del paciente, influyendo este último en la supervivencia a 5 años¹⁶⁻¹⁹. En pacientes con leucemia mieloide aguda incluida la leucemia promielocítica aguda, se ha identificado al índice de masa corporal (IMC) en rangos de obesidad como un factor de riesgo independiente tanto para el desarrollo de un síndrome de diferenciación (HR 1,53) como para una menor supervivencia (HR 1,77)²⁰⁻²¹. Un estudio retrospectivo realizado por la clínica mayo que estudió a una población de pacientes con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica (LAL), indicó que la obesidad (IMC > 30 kg/m^2) es un factor de riesgo de mortalidad a 5 años (HR 1,6) en estos pacientes, estableciendo una mayor relación en pacientes con fenotipo de células T22.

Son conocidos los efectos de la obesidad sobre algunos tipos de cáncer sin embargo, en el paciente con LAL los criterios de estratificación

se basan principalmente en la edad, anomalías genéticas, conteo de blastos, etc., pero no incluyen a la obesidad o exceso de peso como factor pronóstico. En América Latina existen pocos datos acerca de la asociación de obesidad y sus implicaciones en el paciente con cáncer hematológico, específicamente en pacientes con diagnóstico de LAL. Debido a esto el objetivo de este estudio fue identificar si el IMC influye en el pronóstico de los pacientes adultos con LAL.

Pacientes y Método

Selección de pacientes

Se trató de un estudio observacional, anidado en una cohorte retrospectiva de pacientes tratados en el servicio de hematología de un hospital público en México. Se recabaron los registros clínicos de pacientes durante los años 2015-2018 que presentaron diagnóstico de LAL de linaje B, philadelphia negativo, sometidos a protocolo de estudio de remisión, > 18 años, de ambos sexos, en tratamiento de preinducción con prednisona y que en el tratamiento de inducción a la remisión, que contaran durante el diagnóstico con datos del conteo de blastos en médula ósea (> 20%), linfocitos séricos, confirmación del diagnóstico por citometría de flujo. Se excluyeron todos los casos que presentaran alteraciones genéticas de mal pronóstico o con alteraciones fenotípicas adversas como: BCR-ABL1, LLA con marcador mielóide positivo o infiltración en otros tejidos durante el diagnóstico.

Aspectos éticos

Este trabajo fue aprobado por el comité de Ética e Investigación local a la institución con el número de identificación: DI/08/204/04/17. Se identificó a los pacientes por su número de registro dentro del hospital y se les asignó un número para el análisis de datos mantener la privacidad de sus datos personales. Dado que se trata de un estudio retrospectivo, los pacientes no firmaron consentimiento informado de su participación.

Tratamiento de selección

Se seleccionaron pacientes que contaran con

pretratamiento de inicio a base de dosis progresivas de esteroide y que la inducción a la remisión se haya realizado mediante la administración de daunorrubicina 45 mg/m² más vincristina 1,2 mg/m² los días +1, +8, +15 del tratamiento en conjunto con prednisona 60 mg/m² del día +1 al día +28 del tratamiento. Todos los pacientes recibieron quimioterapia vía intratecal durante la etapa de inducción. Durante la etapa de consolidación se utilizó un esquema basado en dosis altas de metotrexato en conjunto con bloques subsecuentes los cuales incluyeron la administración de etopósido, así como de citarabina. El tiempo de duración de la etapa final fue alrededor de 2 años, y se utilizó la administración tanto de 6-mercaptopruina por vía oral diariamente como dosis de metotrexato por vía intramuscular semanal. La dosificación de los fármacos reportados fueron realizados por superficie corporal (m²) acorde al peso actual de cada paciente. En la Tabla 1 se describe el tratamiento acorde al esquema institucional²³.

Clasificación de obesidad

El peso y la talla fueron determinados al momento del diagnóstico. Se clasificaron a los casos acorde a IMC según los criterios de la OMS: Bajo peso: < 18,5 kg/m², normopeso: 18,5-24,9 kg/m², sobrepeso: 25-29,9 kg/m², obesidad I: 30-34,9 kg/m², obesidad tipo: II: 35-39,9 kg/m², Obesidad III: > 40 kg/m² ²⁴.

Indicadores pronósticos

Se clasificaron aquellos pacientes con una "respuesta favorable" a la prednisona (tratamiento de preinducción) si las cifras de blastos en sangre periférica fueron < 1.000% al término del pretratamiento. Todos los pacientes fueron considerados con "riesgo habitual" de recaída a excepción de aquellos que presentaron edad >35 años; leucocitos > 30 x 10³/μL para linajes B que fueron considerados como "riesgo alto". Posterior al tratamiento de remisión, se clasificó como "recaída" de los pacientes en quienes presentaron un recuento de blastos con una concentración mayor al 5% en médula ósea. Se determinó la supervivencia global de los pacientes independientemente de la conducta terapéutica ajustada a la clasificación de IMC.

Tabla 1. Descripción del tratamiento de preinducción e inducción de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica

Tipo de tratamiento	Dosis (m ² /SC)	Ruta	Días de administración
Inducción a la remisión (Fase I)			
Daunorrubicina	60 mg	IV	+1, +8, +15
Vincristina	1,5 mg	IV	+1, +8, +15
Prednisona	60 mg	VO	+1 al +28
Inducción a la remisión (Fase II)			
Ciclofosfamida	650 mg	IV	+1, +8
Cítarabina	65 mg	IV	1-4, 8-11
6-mercaptopurina	50 mg	VO	+1 - +15
Consolidación I			
Metotrexato	1,5 g	IV	+1, +15, +45
Intensificación			
Doxorrubicina	30 mg	IV	+1, +8, +15
Vincristina	1,5 mg	IV	+1, +8, +15, +22
Prednisona	60 mg	VO	+1 al +28
Consolidación II			
Etopósido	100 mg	IV	+1 al +15, +28 al 32
Cítarabina	75 mg	IV	+1 al +15, +28 al 32
Mantenimiento (2 años)			
6-mercaptopurina	50 mg	VO	Diariamente
Metotrexato	30 mg	IM	Una vez por semana

SC: Superficie corporal; IM: intramuscular; IV: Intravenosa; VO: Vía oral. Al final de cada bloque de tratamiento se administra quimioterapia intratecal con Metotrexato 15mg Intratecal, durante el mantenimiento la quimioterapia intratecal se administra bimensual.

Análisis estadístico

Se utilizó el *software* estadístico SPSS versión 20.0 (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp), identificando la asociación de los diferentes factores de riesgo tanto clínicos (cuenta de leucocitos, edad, riesgo) como asociados al peso (grado de obesidad acorde a la OMS) sobre el éxito del tratamiento. El impacto de las variables sobre el pronóstico se identificó mediante el análisis de regresión Cox. Las curvas de supervivencia se realizaron mediante el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre los grupos se identificó mediante el test *log-Rank*. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron como valores significativos con una confianza del 95%.

Resultados

Se estudiaron un total de 128 pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica de linaje B que iniciaron protocolo de inducción a la remisión acorde a los lineamientos institucionales. En cuanto al sexo, el predominio fue masculino (58,6%) y la media de edad general fue de $32,2 \pm 12,7$ años (16 - 68 años), siendo significativamente mayor para el sexo femenino con una media de 36 años vs 28 años en hombres ($p < 0,0001$).

Las características clínicas de los pacientes se describen en la Tabla 2. En cuanto al diagnóstico todas las leucemias correspondieron a linaje de linfocitos B excluyendo a aquellos casos que expresaran marcadores de mal pronóstico tanto clí-

Tabla 2. Características generales de los pacientes

Variables	n = (%)
Edad (años)	32 (16- 68 años)
< 35 años (%)	84 (65,6%)
> 35 años (%)	44 (34,4%)
Género	
Masculino (%)	75 (58,6)
Femenino (%)	53 (41,4)
Cuenta de leucocitos (x 10 ³ /μl)	65,2 (0,1- 443,80)
< 30 x 10 ³ /μl	88 (68,8)
> 30 x 10 ³ /μl	40 (31,3)
Tipo de Riesgo	
Riesgo habitual	88 (68,8)
Riesgo alto	40 (31,2)
Peso (kg)	71,25 (41-122)
Índice de Masa corporal (IMC)	26,57 (17,10-45,65)
Estratificación acorde al IMC	
Bajo Peso	5 (03,9)
Peso normal	50 (39,1)
Sobrepeso	42 (32,8)
Obesidad grado I	23 (18,0)
Obesidad grado II	07 (05,5)
Obesidad grado III	01 (0,8)
Estratificación acumulada por Obesidad general	31 (24,2)

nicos, moleculares o por citometría de flujo (por ejemplo, BCR-ABL1, LLA MY+ o infiltración al diagnóstico a sistema nervioso central). La media de la cuenta de leucocitos al diagnóstico fue de $65,2 \pm 6,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ (rango de 0,1 - $443 \times 10^3/\mu\text{l}$), al estratificar acorde al riesgo por cuenta de leucocitos la mayoría de los pacientes contaban con cuentas menores de $30 \times 10^3/\mu\text{l}$ (n = 88, 68,8%).

Al combinar las diferentes variables clínicas para establecer el riesgo (cuenta de leucocitos, edad, respuesta a las 4 semanas) la mayor parte de los casos correspondieron a un riesgo habitual de recaída (68,8%), el restante se consideró como de riesgo alto de recaída (31,2%).

Asociación del peso con la presentación clínica

El peso promedio de todos los casos fue de

71,2 kg (41-122 kg). El sexo masculino (p = 0,001) presentó cifras significativamente mayores con 75,3 kg y un rango de 45 a 122 kg, en comparación con el femenino: 65,4 kg, rango 41-100 kg. Al analizar el índice de masa corporal, se obtuvo una media de IMC de $26,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ (rango de 17,10 a $45,6 \text{ kg}/\text{m}^2$) sin identificar diferencias significativas entre sexos ($26,6 \text{ kg}/\text{m}^2$ vs $26,5 \text{ kg}/\text{m}^2$, p = 0,895). Acorde a la OMS, el 39,1% de los pacientes contaban con diagnóstico de normopeso, el 32,8% con sobrepeso y el 18% con obesidad grado I. Solo un caso contó con obesidad grado III (IMC > 40) al momento del diagnóstico (0,8%) y 5 casos se clasificaron como bajo peso (3,9%).

Tras el diagnóstico, el análisis de la asociación del IMC con variables de riesgo clínico no mostró asociaciones significativas. La edad > 35 años (p = 0,099), la cuenta de leucocitos por encima de $30 \times 10^3/\mu\text{l}$ (p = 0,547) o el tipo de riesgo (p = 0,547),

no presentaron diferencias estadísticas significativas.

Relación de las variables clínicas con el pronóstico

La media de seguimiento fue de 393 días de seguimiento de forma global y de 372 días (10-1.198 días) acorde al período libre de enfermedad. La supervivencia global estimada convertida a meses fue de 13 meses en el 57,8% de los casos. La curva de supervivencia global y libre de enfermedad se describen en la Figura 1 y 2. El análisis de la clasificación de sobrepeso y obesidad en comparación con IMC normal, sobre la supervivencia global no mostró una asociación directa tanto sobre la supervivencia global ($p = 0,640$) como en la supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,527$). En la Figura 3 y 4 se muestra la supervivencia acorde al grado de obesidad y a la estratificación por IMC.

La frecuencia de recaída a médula ósea fue del 43,8% ($n = 56$) para una mortalidad del 42,2% ($n = 54$) durante todo el seguimiento. El análisis multivariado no identificó una asociación directa de la obesidad con el pronóstico en general ($p = 0,855$) ni sobre la posibilidad de recaída a médula ósea ($p = 0,873$). El impacto de las diferentes variables clínicas sobre la recaída se describe en la Tabla 3. De forma adicional, el riesgo de la obesidad sobre la recaída a médula ósea, la presencia de cualquier grado de obesidad (I a III) no se comportó como un factor de riesgo de falla (OR: 1.078, rango: 0,478 - 2.432, $p = 0,855$).

Discusión

La obesidad influye en todos los aspectos del tratamiento oncológico, dificultando el cálculo correcto de dosis de quimioterapia hasta incrementar el riesgo de la asociación con comorbilidades que merman la calidad de vida y reducen las posibilidades de ser tratados mediante regímenes más eficaces²⁵. Nuestros resultados muestran que la mitad (50,8%) de nuestra población presentó algún tipo de exceso de peso, ya sea sobrepeso u obesidad. Acorde a la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) cerca de 40% de los pacientes que reciben quimioterapia presentan

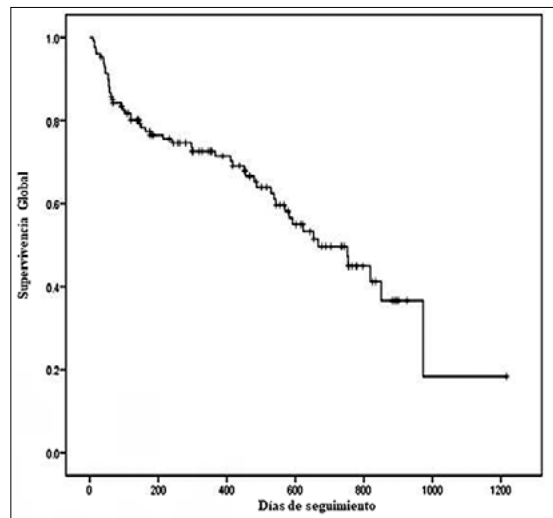


Figura 1. Supervivencia global en pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

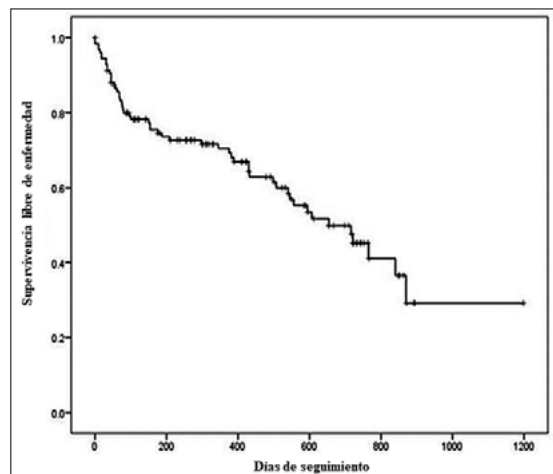


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

obesidad, cifras mayores a las que reportamos en nuestros resultados²⁶.

Son pocos los estudios que toman cuenta la presencia de obesidad para modificar los diferentes regímenes terapéuticos (mayor toxicidad hematológica en tumores sólidos)²⁷, especialmente la influencia que tiene sobre la efectividad de las quimioterapias. Al evaluar el objetivo principal de nuestro estudio, no se logró identificar una relación del IMC y la obesidad con el pronóstico

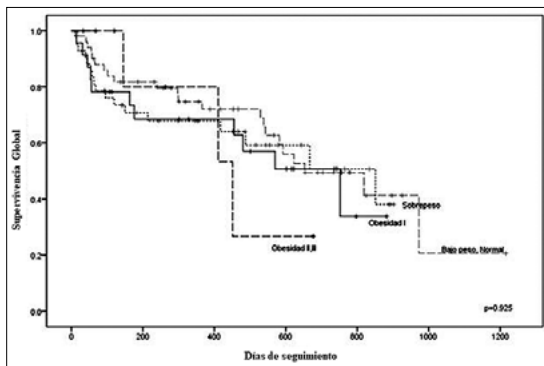


Figura 3. La supervivencia global acorde al grado de obesidad y el índice de masa corporal.

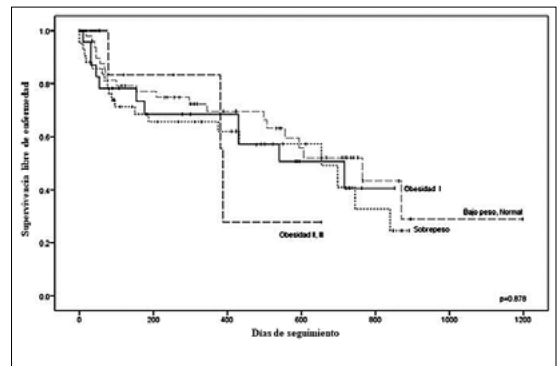


Figura 4. Supervivencia libre de enfermedad acorde al grado de obesidad y al índice de masa corporal.

Tabla 3. Análisis multivariado del riesgo de recaída

Variable	OR	Rango	Valor de p
Obesidad	0.888	0,4074- 1,9378	0,514
Leucocitos > 35 x 10 ³ /mcl	1.247	0,5884- 2,6432	0,327
Edad > 30 años	1.952	0,9313-4,0829	0,045*
Riesgo	1.247	0,5884-2,6432	0,327

del paciente en el riesgo de recaídas o la recaída a medula ósea reportada. Los resultados de Kamimura y cols²⁸, que estudiaron la asociación de la obesidad (IMC ≥ 35) con diferentes drogas citotóxicas (docetaxel, carboplatino, paclitaxel, carboplatino) utilizadas para diversos tumores ginecológicos, al igual que nuestros resultados, no identificaron a la obesidad como factor de riesgo de mielosupresión. Sin embargo, si reportan un incremento en el nadir del conteo de leucocitos, plaquetas, neutrófilos y hemoglobina asociado a la quimioterapia con relación al IMC.

Dentro de los efectos de la obesidad sobre la resistencia a fármacos, Sheng y cols, identificaron en líneas celulares de LAL (BV173, RS4;11, Nalm6) que al cultivarlas con adipocitos, las células leucémicas inducen en estos la formación de radicales libres y los adipocitos como respuesta secretan factores solubles que generan resistencia a la daunorrubicina en las células con LAL²⁹.

Aunque se limitaron los sesgos en nuestro estudio al seleccionar una población en particular LAL con fenotipo B, no se logró identificar alguna relación entre el índice de masa corporal y la supervivencia. Estos datos son semejantes a

los identificados por Heiblig y cols. en donde al evaluar la asociación del IMC (> 25) sobre el pronóstico, se logró identificar una asociación sobre la supervivencia libre de enfermedad, sin embargo fue desarrollado en pacientes con leucemia linfoblástica de fenotipo T30. Hasta el momento no existe una evidencia sólida en relación al impacto del exceso de peso al igual que la utilidad de la modificación de la dosis acorde a la superficie corporal. Al analizar los resultados de diferentes cohortes de seguimiento, se identificó que la obesidad no incremento en la toxicidad relacionada a la quimioterapia, concluyendo que más que asociación directa es la suma de las comorbilidades lo que ensombrece el pronóstico de los pacientes obesos con neoplasias hematológicas³¹⁻³².

En leucemias son diversos los fármacos que pueden inducir un incremento significativo de peso (por ejemplo, esteroides). La mayoría de las recomendaciones de grupos cooperativos sugieren intervenciones nutricionales tempranas, limitar la dosis de esteroide o evitar la radioterapia para reducir las complicaciones tardías cardiovasculares en especial en los pacientes supervivientes de la enfermedad³³⁻³⁵. Asociado a esto, Marriott y

cols.³⁶ describieron en pacientes supervivientes de LAL (10 años de diagnóstico) los defectos no solo sobre la adiposidad sino sobre la calidad de la masa muscular. De los 75 pacientes analizados se identificó la prevalencia de obesidad sarcopénica fue de alrededor de un 43%, la cual condiciona no solo un mayor riesgo de alteraciones metabólicas sino de un mayor riesgo de secuelas asociadas a la fragilidad³⁶. Nuestro estudio no valoró los cambios de peso reportados tras el diagnóstico o al final del tratamiento, lo cual resultaría interesante documentar de forma prospectiva para poder tener mayor claridad a fin de conocer mejor los factores no solo de riesgo sino protectores de los efectos de las quimioterapias acorde a la variabilidad biológica que presentan los rangos de IMC.

Una de nuestras limitantes es el uso del IMC como método diagnóstico de obesidad. Este indicador es de bajo costo de aplicación, sus limitantes de uso radican en que no diferencia la masa libre de grasa, la masa magra, ni la grasa visceral o total. Además, no detecta variaciones relacionados a la composición corporal entre razas²⁷. Un estudio coreano realizado en 311 pacientes con carcinoma renal metastásico que recibieron un tratamiento quimioterapéutico con inhibidores de la quinasa como terapia de primera línea, indican que no solo el IMC > 23 kg/m² es un factor de riesgo de toxicidad a la quimioterapia sino también la acumulación de masa grasa visceral³⁷.

En conclusión, aunque la obesidad adiciona un estatus proinflamatorio mayor, nuestros resultados indican que cuando se determina el grado de obesidad por medio de la ponderación de peso y talla o sea IMC, no se observan cambios en el pronóstico clínico, es decir, en el riesgo de recaída de la enfermedad a médula ósea y en la supervivencia de los pacientes. Es necesario enfocar de forma prospectiva futuros estudios que midan con diferentes metodologías las reservas corporales, sus cambios a través del tiempo y su influencia en el pronóstico clínico de los pacientes.

Agradecimientos: Agradecemos al personal administrativo del servicio de hematología por facilitarnos el espacio para poder recolectar los datos de los expedientes de los pacientes.

Los autores no recibimos financiamiento por la publicación del presente manuscrito.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex: Mexico. [Documento de internet] (Consultado el 01 de junio de 2020). Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
2. Hunt BR. Breast Cancer Prevalence and Mortality among Hispanic Subgroups in the United States, 2009-2013. *J Cancer Epidemiol.* 2016; 2016: 1-5. doi: 10.1155/2016/8784040
3. Özdemir BC, Dotto GP. Racial Differences in Cancer Susceptibility and Survival: More Than the Color of the Skin? *Trends Cancer.* 2017; 3 (3): 181-197. doi: 10.1016/j.trecan.2017.02.002
4. Bonan N., DeCicco-Skinner K. Obesity as a Promoter of Cancer Development and Progression. En: Çakmur, H. Editor: Obesity [Internet]. London: IntechOpen; 2018 [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/63165> doi: 10.5772/intechopen.80516
5. Filozof C, González C, Sereday M, Mazza C, Braguinsky J. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev.* 2001; 2(2): 99-106. doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00029.x
6. Renehan AG, Harvie M, Cutress RI, Leitzmann M, Pischon T, Howell S, et al. How to Manage the Obese Patient With Cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (35): 4284-4294. doi: 10.1200/JCO.2016.69.1899
7. Curado MP, de Souza DL. Cancer burden in Latin America and the Caribbean. *Ann Glob Health.* 2014; 80 (5): 370-377. doi: 10.1016/j.aogh.2014.09.009
8. Abdulhussein D, Amin E. Translation of the link between cancer and obesity to patients. *Lancet.* 2018 Jan 13;391(10116):121-122. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30014-X
9. Reggiani F, Bertolini F. Roles of obesity in the development and progression of breast cancer. *Discov Med.* 2017; 24 (133): 183-90.
10. Wagner M. A dangerous duo in adipose tissue: high-mobility group box 1 protein and macrophages. *Yale J Biol Med.* 2014 6; 87(2): 127-33.
11. Bertolini F, Orecchioni S, Petit JY, Kolonin MG. Obesity, proinflammatory mediators, adipose tissue progenitors, and breast cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014 Nov;26(6): 545-550. doi: 10.1097/CCO.000000000000130
12. Cozzo AJ, Fuller AM, Makowski L. Contribution of Adipose Tissue to Development of Cancer. *Compr Physiol.* 2017; 8 (1): 237-282. doi:10.1002/cphy.c170008
13. Sheng X, Parmentier JH, Tucci J, Pei H, Cortez-Toledo O, Dieli-Conwright CM, et al. Adipocytes Sequester

- and Metabolize the Chemotherapeutic Daunorubicin. *Mol Cancer Res*. 2017; 15 (12): 1704-1713. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0338
14. Duong MN, Geneste A, Fallone F, Li X, Dumontet C, Muller C. The fat and the bad: Mature adipocytes, key actors in tumor progression and resistance. *Oncotarget*. 2017; 8 (34): 57622-57641. doi: 10.18632/oncotarget.18038
 15. Biondo LA, Lima Junior EA, Souza CO, Cruz MM, Cunha RD, Alonso-Vale MI, et al. Impact of Doxorubicin Treatment on the Physiological Functions of White Adipose Tissue. *PLoS One*. 2016; 11(3) e0151548: 1-14. doi: 10.1371/journal.pone.0151548
 16. Barr RD, Gómez-Almaguer D, Jaime-Pérez JC, Ruiz-Arguelles GJ. Importance of Nutrition in the Treatment of Leukemia in Children and Adolescents. *Arch Med Res*. 2016; 47 (8): 585-592. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.11.013
 17. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, Henry DW, Lange BJ. Obesity in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 45(7): 881-891. doi: 10.1002/pbc.20451
 18. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S, Wallace D, Smeltzer MP, Zacher M, et al. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (10): 1183-1189. doi: 10.1200/JCO.2006.07.8709
 19. Pribnow AK, Ortiz R, Báez LF, Mendieta L, Luna-Fineman S. Effects of malnutrition on treatment-related morbidity and survival of children with cancer in Nicaragua. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64 (11). doi: 10.1002/pbc.26590
 20. Castillo JJ, Mulkey F, Geyer S, Kolitz JE, Blum W, Powell BL, et al. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis from four CALGB (alliance) clinical trials. *Am J Hematol*. 2016; 91 (2): 199-204. doi: 10.1002/ajh.24230
 21. Li S, Chen L, Jin W, Ma X, Ma Y, Dong F, et al. Influence of body mass index on incidence and prognosis of acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2017; 7 (1):1-10. doi: 10.1038/s41598-017-18278-x
 22. Liu Q, Major B, Le-Rademacher J, Al-Kali AA, Alkhatteeb H, Begna K, et al. The Impact of Obesity on the Outcomes of Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia - A Single Center Retrospective Study. *Blood Lymphat Cancer*. 2021; 11: 1-9. doi: 10.2147/BLCTT.S269748
 23. Ramos-Peñañiel CO, Cabrera-García Á, Rozen-Fuller E, González-León G, Balderas C, Kassack-Ipiña JJ, et al. Comparación del Hyper-CVAD con un régimen institucional en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en un hospital de México. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014; 31 (3): 525-9.
 24. WHO (World Health Organization). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). 2000. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
 25. Pérez-Segura P, Palacio JE, Vázquez L, Monereo S, de Las Peñas R, de Icaya PM, et al. Peculiarities of the obese patient with cancer: a national consensus statement by the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19 (6): 682-694. doi: 10.1007/s12094-016-1601-2
 26. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2012; 30(13):1553-61. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9436
 27. Silvestris N, Argentiero A, Natalicchio A, D'Oronzo S, Beretta GD, Acquati S, et al. Antineoplastic dosing in overweight and obese cancer patients: an Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Endocrinologia (SIE)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper. *ESMO Open*. 2021; 6 (3): 100153. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100153
 28. Kamimura K, Matsumoto Y, Zhou Q, Moriyama M, Saijo Y. Myelosuppression by chemotherapy in obese patients with gynecological cancers. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Sep;78(3):633-41. doi: 10.1007/s00280-016-3119-2
 29. Sheng X, Tucci J, Parmentier JH, Ji L, Behan JW, Heisterkamp N, et al. Adipocytes cause leukemia cell resistance to daunorubicin via oxidative stress response. *Oncotarget*. 2016; 7 (45): 73147-73159. doi: 10.18632/oncotarget.12246
 30. Heiblig M, Elhamri M, Nicolini FE, Wattel E, Michallet M, Salles G, et al. Effect of Initial Body Mass Index on Survival Outcome of Patients With Acute Leukemia: A Single-Center Retrospective Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15 Suppl: S7-13. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.005
 31. Mapp S, Sandhu G, Carrington C, Hennig S. A systematic review of treatment outcomes with weight-based dosing of chemotherapy in obese adult patients with acute leukemia or lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(4):981-4. doi: 10.3109/10428194.2015.1087520
 32. Bray WM, Bivona C, Rockey M, Henry D, Grauer D, Abhyankar S, et al. Outcomes for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia dosed on actual or adjusted body weight. *Cancer Chemother Pharmacol*.

- 2015; 76 (4): 691-697. doi: 10.1007/s00280-015-2829-1
33. Touyz LM, Cohen J, Neville KA, Wakefield CE, Garnett SP, Mallitt KA, et al. Changes in body mass index in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiation and with reduced glucocorticoid therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Apr;64(4). doi: 10.1002/pbc.26344
34. Zhang FF, Liu S, Chung M, Kelly MJ. Growth patterns during and after treatment in patients with pediatric ALL: A meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Aug;62(8):1452-60. doi: 10.1002/pbc.25519
35. Bakk I, Koch T, Stanek J, O'Brien SH, Reed S. Steroid-induced Hypertension During Induction Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in US Children's Hospitals. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018; 40 (1): 27-30. doi: 10.1097/MPH.0000000000000997
36. Marriott CJC, Beaumont LE, Farncombe TH, Cranston AN, Athale UH, Yakemchuk, et al. Body composition in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed in childhood and adolescence: A focus on sarcopenic obesity. *Cancer*. 2018; 124 (6): 1225-1231. doi: 10.1002/cncr.31191
37. Park JS, Koo KC, Chung DY, Kim SI, Kim J, Oh CK, et al. Visceral Adiposity as a Significant Predictor of Sunitinib-Induced Dose-Limiting Toxicities and Survival in Patients with Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (12): 1-11. doi: 10.3390/cancers12123602

¹Médico Oftalmólogo,
Departamento de Oftalmología,
Hospital del Salvador. Santiago,
Chile.

²Interno de Medicina,
Departamento de Oftalmología,
Universidad de Chile. Santiago,
Chile.

Financiamiento: no hubo.

Declaración: ninguno de los
autores tiene ningún conflicto
de interés.

Recibido el 08 de agosto de
2022, aceptado el 06 de marzo
de 2023.

Correspondencia a:
Osvaldo Weisse
Noruega 6680, Las Condes,
Santiago.
oswaldoweisse@gmail.com

Inyecciones Intralesionales de 5-Fluorouracilo: tratamiento innovador y efectivo de Pterigión Primario

OSVALDO WEISSE¹, MATÍAS POBLETE SOTO², GINO PALACIOS VERA²,
TOMÁS TRONCOSO SOTO², MARÍA ASTETE¹, FELIPE VEGA¹

Intralesional Injections of 5-Fluorouracil: innovative and effective treatment of Primary Pterygium

Objectives: To determine the effectiveness of intralesional 5-Fluorouracil (5-FU) in symptomatic relief, astigmatism, and desire for surgery in patients with primary pterygium. **Methods:** The experimental study was carried out between January and March 2020 in the Ophthalmology Unit of the Hospital del Salvador, Chile. Fourteen eyes (14 patients) were selected on the surgical waiting list and exposed to fortnightly intralesional injections of 10 mg of 5-FU. An initial evaluation was performed with OSDI for symptomatic measurement, a photographic camera and slit lamp for clinical appearance, and an auto-refractometer for astigmatism, being re-evaluated 60 days later, adding the question of whether they maintained the desire to undergo surgery. The sample was divided into groups A and B depending on whether they received two or one dose of 5-FU, respectively. **Results:** The average age of the participants was 56.8 ± 11.1 years. Group A presented an initial OSDI of 50 ± 23.8 , which, after the intervention, decreased to 21 ± 13.5 ($p < 0.001$). Group B had an initial OSDI of 47 ± 17.3 , decreasing to 22 ± 16.2 ($p < 0.005$)-statistically significant changes. The degree of astigmatism had no changes. Regarding the physical aspect, there was a reduction in the size of the lesion in 2 of the 14 patients, both in group A. Two patients decided not to undergo surgery after the intervention. **Conclusions:** The intralesional injection of 5-FU showed a significant improvement in symptomatic relief without associated complications, generating a therapeutic alternative in patients with primary pterygium without surgical indication.

(Rev Med Chile 2023; 151: 610-617)

Key words: Fluorouracil; Pterygium.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la efectividad de 5-Fluorouracilo intralesional en el alivio sintomático, astigmatismo y deseo de cirugía en pacientes con pterigión primario. **Métodos:** Estudio experimental realizado entre enero y marzo de 2020 en la Unidad de Oftalmología del Hospital del Salvador, Chile. Se seleccionaron 14 ojos (14 pacientes) en lista de espera quirúrgica, expuestos a inyecciones intralesionales quincenales de 10 mg de 5-FU. Se realizó una evaluación clínica inicial con OSDI para medición sintomática, cámara fotográfica y lámpara de hendidura para apariencia clínica, y autorrefractómetro para astigmatismo,

siendo reevaluados 60 días después, añadiéndose la pregunta de si mantenían el deseo de operarse. Se dividió la muestra en grupo A y B según recibieron dos o una dosis de 5-FU, respectivamente. **Resultados:** La edad promedio de los participantes fue $56,8 \pm 11,1$ años. El grupo A presentó un OSDI inicial de $50 \pm 23,8$ que, posterior a la intervención, se redujo a $21 \pm 13,5$ ($p < 0,001$). El grupo B tuvo un OSDI inicial de $47 \pm 17,3$, disminuyendo a $22 \pm 16,2$ ($p < 0,005$). Ambos cambios estadísticamente significativos. En cuanto al aspecto físico, hubo reducción del tamaño lesional en 2 de los 14 pacientes, ambos del grupo A. No hubo cambios respecto al grado de astigmatismo. Hubo 2 pacientes que decidieron no realizarse la cirugía posterior a la intervención. **Conclusión:** La inyección intralesional de 5-FU demostró mejoría significativa en el alivio sintomático, sin complicaciones asociadas, generando un tratamiento alternativo al quirúrgico en pacientes con pterigión primario, pudiendo posponer la cirugía.

Palabras clave: Fluorouracilo; Pterigión

El pterigión es una lesión caracterizada por un crecimiento fibrovascular de conjuntiva que, por definición, invade la córnea sobrepasando el limbo de las stem-cells¹, de carácter progresivo y con distintos grados de compromiso del eje visual². Tiene 3 porciones: ápex (extremo a nivel corneal), cuello (parte limbar) y cuerpo (base entre el limbo y el canto)³. Suele ser unilateral y localizarse hacia nasal^{1,4}.

Es una de las enfermedades más comunes de la superficie ocular, cuya prevalencia mundial es de 10,2%⁴, sin estudios nacionales al respecto. En Chile, oftalmología (junto a otorrinolaringología y traumatología), concentra el 39,5% de pacientes en lista de espera nacional⁵. La cirugía oftalmológica es la tercera más demandada a nivel país (11,2%), siendo la cirugía de pterigión el 60% del total de cirugía menor solicitada^{6,7}; constituyendo la primera causa en la lista de espera no GES.

Dentro de sus factores de riesgo destaca la ruralidad y vivir en latitudes cercanas al Ecuador (20-30°), pues predisponen a mayor exposición a radiación UV (OR 1,4 - 3,8)^{4,8}. Asimismo, un estudio realizado en población latina, evidencia mayor prevalencia en hombres (23,7% vs 11,5%), edad avanzada (19,1-27,8% en ≥ 60 años) y bajo nivel educacional⁹. Por otro lado, también señaló que el tabaquismo y la diabetes mellitus tienen un factor protector estadísticamente significativo; sin embargo, no se ha visto mayor evidencia al respecto. Por último, en estudios moleculares de pterigión operados, se vio una alta prevalencia de infección, en orden decreciente de frecuencia, por

Virus Papiloma Humano (~100%), Virus Herpes Simplex (22%-45%) y Citomegalovirus (~40%), posiblemente involucrados en la patogénesis y recurrencia de la lesión; no obstante, se desconoce a cabalidad su rol¹⁰.

Si bien no hay un mecanismo fisiopatológico único que explique el origen del pterigión, actualmente sí se conocen factores involucrados en el desarrollo y recurrencia de la enfermedad¹¹. La radiación UV, particularmente la UV-B, es el subtipo que tiene mayor actividad biológica y, dada su longitud de onda corta (280-315 nm), es absorbida mayormente a nivel corneal, por lo que el daño ocular está estrechamente relacionado con el nivel de exposición^{3,12}. El daño por radiación ocurre tanto por daño directo como por estrés oxidativo, siendo este último el más estudiado.

El estrés oxidativo se asocia a modificaciones lipídicas y proteicas, con cambios a niveles epigenéticos como citoplasmáticos. Dentro de los cambios a destacar se encuentran: 1) sobreexpresión de peroxirredoxina 2, generando inhibición de la apoptosis inducida por peróxido¹³; 2) sobreexpresión de Hsp90, proteína chaperona que induce el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), factor que permite la angiogénesis necesaria para el crecimiento lesional; 3) inactivación de p53; 4) metilación aberrante de genes de metaloproteasas, relacionadas con la degradación de la membrana basal y lámina de Bowman, crucial para la invasión del pterigión; 5) sobreexpresión de factores proinflamatorios que estimulan la proliferación celular de fibroblastos,

vascularización y depósito de matriz^{3,14}. Es decir, el pterigión comparte muchos elementos con una lesión neoplásica clásica; no obstante, se considera una lesión benigna¹⁵, pero relacionada con la incidencia de melanoma cutáneo¹⁶.

La clasificación clínica va a depender del nivel y angulación de invasión corneal¹⁷ (Tabla 1), con la consecuente alteración del eje visual. Lo más frecuente es que la primera consulta médica sea en instancias iniciales, siendo habitual que no haya compromiso del eje visual, sino que quejas estéticas y síntomas de superficie ocular por alteraciones del film lagrimal, como sensación de ojo seco, lagrimeo, fotofobia, sensación de cuerpo extraño, ojo rojo superficial¹⁸. En etapas más avanzadas de invasión, el pterigión puede producir disminución de la agudeza visual por astigmatismo, principalmente vertical, asociado o no a diplopía en miradas laterales^{18,19}.

Acerca del tratamiento, en etapas iniciales suele ser sintomático (lágrimas artificiales y cursos cortos de corticoides de superficie, como el loteprednol)²⁰; mientras que en estadios avanzados de compromiso funcional (astigmatismo y/o restricción de la motilidad) o estético significativo (irritación crónica), el manejo definitivo corresponde a la resección quirúrgica²¹, siendo el *gold standard* la resección con injerto autólogo de conjuntiva²². Sin embargo, el mayor desafío al intervenir quirúrgicamente es la tasa de recurrencia. Se ha estimado que, incluso con la técnica ya mencionada, la tasa de recurrencia es de hasta 40%², siendo clínicamente más sintomática, de

mayor grado de invasión y de peor pronóstico que el pterigión primario, dada su refractariedad a tratamiento²³. Debido a esto, se ha planteado: 1) intervenir a pacientes >35 años; 2) utilizar terapias adyuvantes a la cirugía, destacando Mitomicina C y 5-Fluoracilo (5-FU)²⁴.

El 5-FU es un análogo de pirimidina que interfiere con la síntesis de ADN y ARN, mediante la inhibición de timidilato sintasa²². Tiene efecto antimetabólico, modulador de la angiogénesis e inductor de apoptosis de fibroblastos en proliferación^{22,25}. Se ha demostrado su utilidad en reducir la recurrencia de pterigión postquirúrgico (secundario) en diversos estudios, evidenciándose que inyecciones intralesionales de 5-FU semanales (dosis de 1-3 mg/inyección) en pterigión secundario mejoraron la apariencia clínica y detuvieron la recurrencia en 83,3% de los casos²⁶, siendo, además, un tratamiento seguro y efectivo en disminuir la progresión, e incluso inducir la regresión de la recurrencia²⁷.

El objetivo de este trabajo es determinar la efectividad - medido en términos de alivio sintomático, astigmatismo y deseo de cirugía - y seguridad de inyecciones intralesionales de 5-Fluorouracilo en pterigión primario (previo a la cirugía).

Métodos

Estudio experimental dirigido por la Unidad de Oftalmología del Hospital del Salvador, Santiago de Chile, entre enero y marzo de 2020. Para su realización, se solicitó la autorización del Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, siendo aprobado en agosto de 2019. El diseño y la ejecución de este estudio se rigió en los principios contenidos en la Declaración de Helsinki de 2013²⁸.

El objetivo inicial de selección era reunir a todos los pacientes en lista de espera para cirugía oftálmica de pterigión (Tabla 2), seleccionando exclusivamente a aquellos con pterigión primario con extensión grado II o más, sin incluir casos de recidiva, ofreciéndoles una terapia alternativa sin limitar su acceso a la cirugía. Debido a la contingencia nacional durante 2019, la cantidad de pacientes que cumplían los criterios y que asistían al hospital se redujo sustancialmente, seleccionando un total de 14 ojos de 14 pacientes, 9 mujeres

Tabla 1. Clasificación Clínica de Pterigión





Grado I	Hasta limbo esclerocorneal	
Grado II	Llega entre el limbo corneal y el área pupilar	
Grado III	Compromete hasta el área pupilar	
Grado IV	Sobrepasa el área pupilar (compromiso del eje visual)	

Tabla 2. Indicaciones para Cirugía de Pterigión.

Indicaciones para Cirugía de Pterigión			
Implicancias estéticas	Restricción de la movilidad ocular	Inflamación crónica sintomática	Discapacidad visual
Autopercepción que afecta la calidad de vida del paciente	Diplopía en mirada lateral	Sensación de ojo seco, ojo rojo, fotofobia	Compromiso del eje visual evidente o Astigmatismo alto

y 5 hombres. Dado el muestreo con un “N” tan bajo se decidió realizar la intervención en los 14 pacientes, sin grupo control.

Las variables consideradas en el estudio son la sintomatología oftálmica medida con el Ocular Surface Disease Index (OSDI); la apariencia clínica, registrada con cámara fotográfica de alta definición y lámpara de hendidura; y el deseo de cirugía, evaluado mediante pregunta dicotómica (sí/no), utilizando como parámetro la satisfacción con el resultado estético y/o sintomático post intervención.

Procedimiento

Los pacientes se trataron con una inyección quincenal de 0,2 ml de 5-FU (10 mg) por una o dos veces durante un mes. Se dividió de esta forma, pues la pandemia COVID-19 limitó la planificación inicial de administrar 2 inyecciones de 5-FU a un grupo experimental y comparar con un grupo control con inyecciones de solución salina. Es decir, aquellos ojos inyectados con una dosis eran, teóricamente, parte del mismo grupo experimental. No hubo criterios de selección por sexo o edad.

La presentación del 5-FU es en ampollas de 500 mg (50 mg/ml). Se aplica una gota de Anestalcon® (Proparacaina 0.5% colirio) 10 minutos antes y una gota 5 minutos antes de la inyección. Una gota de povidona yodada al 5% 3 minutos antes. En la lámpara de hendidura se inyectan 0,2 ml de 5 FU al 0,05% intralesional. Posteriormente, se indica cloranfenicol colirio 1 gota cada 4 h por 7 días.

El flujograma de trabajo se centró en la evaluación clínica pre y post intervención, a la inyección intralesional de 5-FU y al seguimiento estricto de la presencia de efectos adversos al procedimiento. Dicho flujograma se detalla de mejor manera en la Figura 1.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se realizó una prueba de muestras pareadas con t de student con grado de libertad de 9 y 5 y un intervalo de confianza del 95% ($p \leq 0,05$), con un $T_{0,975} = -2.306$ y $T_{0,975} = -2.776$, respectivamente. La apariencia clínica y el grado de pterigión pre y postoperatorio fue analizado según la distribución de frecuencia y la prueba de Wilcoxon para determinar el nivel de significancia ($p < 0,05$).

Resultados

Se trataron 14 ojos (9 derechos y 5 izquierdos) de 14 pacientes (9 mujeres y 5 hombres), con inyecciones intralesionales con 0,2 ml de 5-FU al 0,05%. Hubo 9 pacientes que recibieron dos inyecciones (Grupo A), mientras que 5 recibieron dosis única (Grupo B). La edad de los pacientes es de [39-78] años, con edad promedio de $56,8 \pm 11,1$ años.

Grupo A: edad promedio de $59 \pm 12,9$ años. OSDI previo a la intervención de $50 \pm 23,8$ puntos; y post intervención de $21 \pm 13,5$ puntos ($p < 0,001$) (Gráfico 1). Al desglosarlo por edad, hay diferencias estadísticamente significativas a menor edad, específicamente, con edad ≤ 49 años; mientras que, en edades ≥ 67 años, la diferencia no es significativa e, incluso, hubo deterioro clínico en un paciente.

Grupo B: edad promedio de $52 \pm 5,72$ años. OSDI previo a la intervención de $47 \pm 17,3$ puntos; y post intervención de $22 \pm 16,2$ puntos ($p < 0,005$) (Gráfico 2). Al dividirlo por edad, hay diferencias estadísticamente significativas a edades < 49 años y ≥ 54 años, con menor significancia estadística entre ambos rangos etarios. No se tienen datos de edades > 67 años, en contraste con el grupo A.

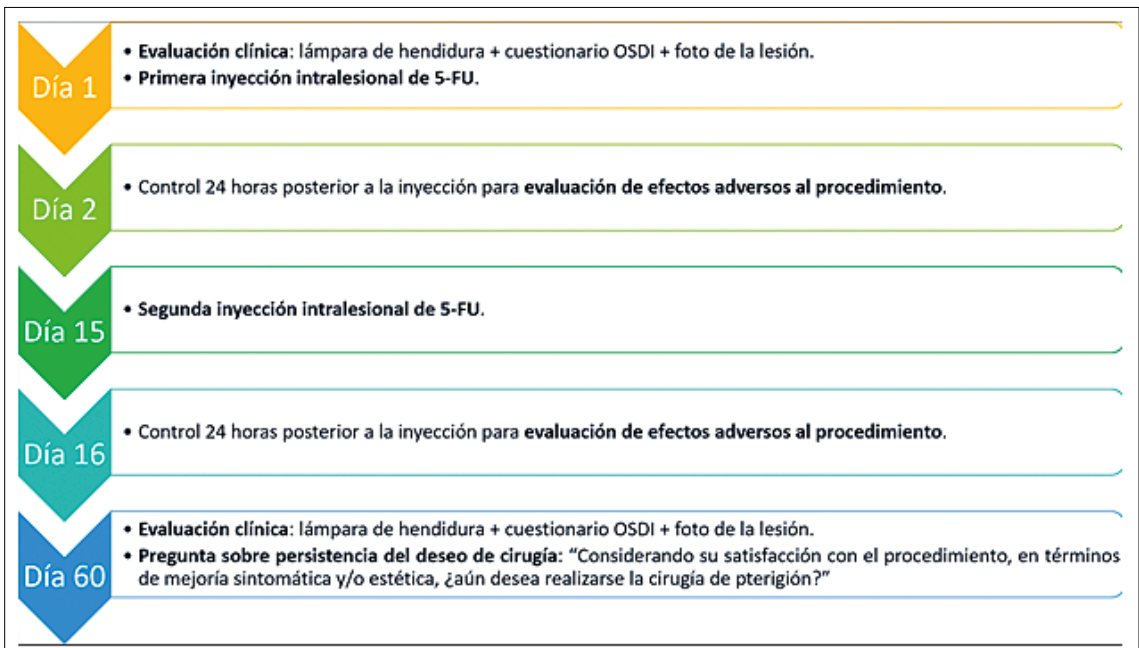


Figura 1. Flujograma de intervención con inyecciones de 5-Fluoracilo.

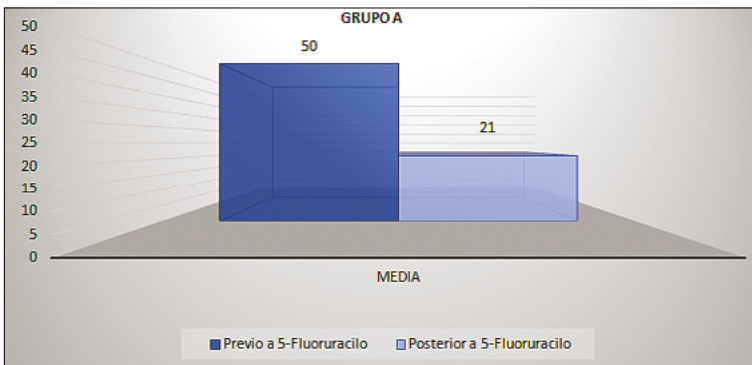


Gráfico 1. Mediciones sintomáticas mediante OSDI test previo y posterior a la inyección de 5-Fluoracilo en el Grupo A (2 dosis).

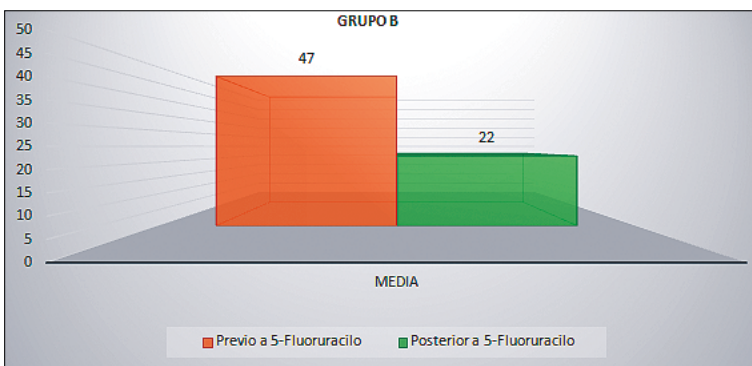


Gráfico 2. Mediciones sintomáticas mediante OSDI test previo y posterior a la inyección de 5-Fluoracilo en el Grupo B (1 dosis).

Acerca de los efectos adversos secundarios a la inyección del 5-FU, se reportaron 3 casos de pacientes con síntomas oculares leves, de tipo irritativo: un caso de ojo rojo superficial y ardor, y dos casos de epífora, con resolución espontánea a las 24 horas. No se reportaron efectos adversos graves ni complicaciones, tales como, queratitis, uveítis, opacidad corneal o disminución de la agudeza visual. Asimismo, no se reportaron cambios sobre el grado de astigmatismo de los pacientes.

Respecto a la apariencia clínica, se reportaron dos casos en donde hubo cambios estéticos objetivos, ambos del grupo A (Figura 2 y 3). En el caso de la Figura 2b se demuestra disminución del contenido fibrovascular, mientras que en la Figura 3b, se evidencia disminución del tamaño de la lesión. Los hallazgos fueron evaluados por 3 investigadores distintos, utilizando el registro fotográfico y la evaluación con lámpara de hendidura, tanto previo como posterior a la intervención, para garantizar un seguimiento estricto de los cambios. Estas modificaciones se correlacionaron con la reducción estadísticamente significativa ($p < 0,001$) del puntaje OSDI de ambos pacientes posterior a la intervención. Sin embargo, no se vio relación con la edad y se desconoce si repercutió terapéutica y/o conductualmente en los pacientes. Sobre la decisión de mantenerse en la lista de espera quirúrgica, 12 pacientes mantienen el deseo de cirugía; en cambio 2 (14%) decidieron no realizarse cirugía, debido a su mejoría sintomática.

Discusión

El pterigión es una enfermedad ocular que afecta al 10% de la población mundial, y se caracteriza por la proliferación e invasión corneal de tejido fibrovascular de origen conjuntival. Por su sintomatología y frecuencia, es motivo de consulta frecuente y es, actualmente, la primera causa de lista de espera en cirugía no GES en Chile, hecho importante si consideramos que, en casos avanzados, produce deficiencia visual de grado variable dado el compromiso del eje visual que, al producir deformación plástica de la córnea y alto astigmatismo, es solo parcialmente reversible.

Existe evidencia sobre la prevención del pterigión primario, enfocándose principalmente en el control de factores de riesgo modificables (exposición a radiación UV sin protección ocular y el

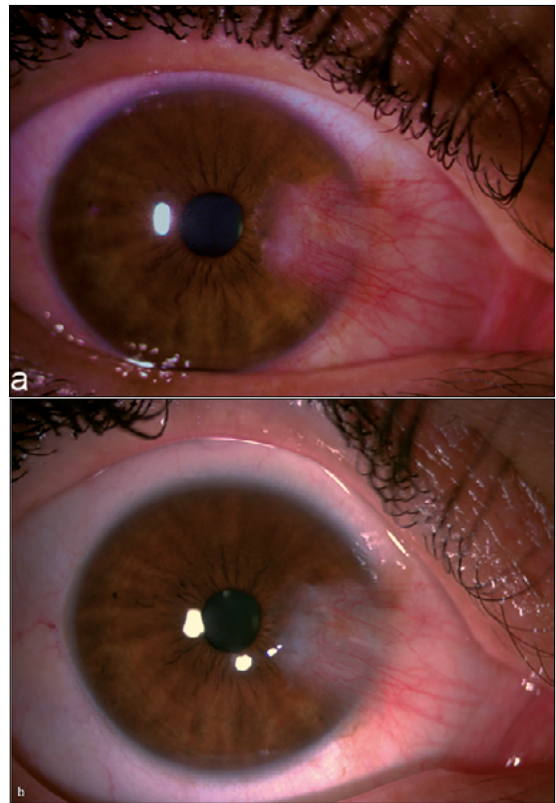


Figura 2. Comparación del contenido fibroepitelial (opacidad) del Pterigión Primario previo (a) y posterior (b) a la inyección de 5-Fluorouracilo.

bajo nivel educacional), y sobre el tratamiento definitivo, el cual consiste en la resección quirúrgica asociado a injerto autólogo de conjuntiva limbar, logrando las tasas más bajas de recidiva de la lesión. No obstante, para el grupo de pacientes con pterigión que no cumplen indicación quirúrgica (Tabla 2), se reserva solo el manejo sintomático, y este es el grupo donde queremos ofrecer una alternativa terapéutica.

Existe una serie de documentos y publicaciones que abarcan el uso de medicamentos para reducir la inflamación o evitar una recidiva de pterigión, dentro de los cuales se encuentra el 5-Fluorouracilo. Actualmente, hay sólo un estudio que habla sobre su uso en pterigión primario, con resultados prometedores. En base a esa premisa se plantea este estudio experimental en población chilena, buscando replicar los resultados obtenidos en un ensayo clínico en Pakistán.

Respecto a este estudio en particular, lo prime-

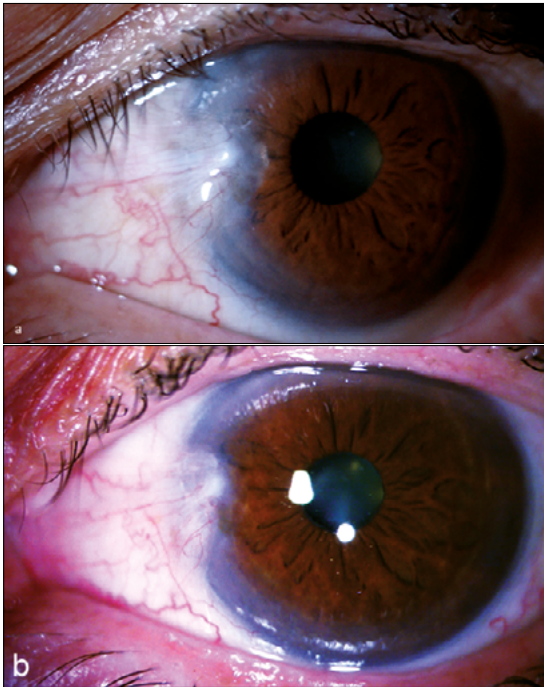


Figura 3. Comparación del tamaño del Pterigión Primario previo (a) y posterior (b) a la inyección de 5-Fluoruracilo.

ro a considerar es que, debido a factores externos al proyecto, el proceso de selección se vio reducido a un $n = 14$, sin la posibilidad de establecer un grupo control, con el sesgo de selección clásico de los estudios experimentales. Además, se incluyeron sólo pacientes con pterigión primario con extensión mayor o igual a II (Tabla 1), mayores de 39 años y que se encontraban en lista de espera para resolución quirúrgica, por lo que el muestreo no es del todo representativo a nivel nacional.

Asimismo, debido a la pandemia por COVID-19, hubo pacientes que no asistieron al control agendado, por lo que no se les pudo inyectar la segunda dosis intralesional de 5-FU, obteniéndose buenos resultados en términos sintomáticos, pero de menor rendimiento en comparación con el grupo que recibió dos dosis.

Sin embargo, en ambos grupos la mejoría sintomática objetivada a través del OSDI fue estadísticamente significativa, lo que sumado a la disminución del tamaño y opacidad del pterigión en dos pacientes tratados con las dosis quincenales de 5-FU, demuestran que el uso de este fármaco podría tener algún rol terapéutico en el manejo del pterigión primario, abriéndose así una alter-

nativa de tratamiento para pacientes que no deseen la cirugía o que no tienen la indicación para ello, reduciendo su inflamación y postergando, o incluso evitando, una intervención quirúrgica precoz, cuyo riesgo de recidiva bordea el 30% en pacientes jóvenes.

Conclusiones

El pterigión es una patología prevalente con factores y poblaciones de riesgo conocidos, siendo la radiación UV el más importante. Por tanto, se deberían promover políticas públicas de promoción y prevención. Si bien no está claro todo el andamiaje fisiopatológico de esta patología, su estudio y entendimiento permite abrir el campo de la investigación a nuevos tratamientos.

La división de los pacientes con pterigión en 3 grupos permite realizar un manejo simplificado y personalizado de la patología. Es así como el grupo 1 se maneja con prevención primaria, el grupo 3 se trata mediante escisión quirúrgica más injerto conjuntival limbar. Respecto al grupo 2, su manejo es una mezcla de manejo de factores de riesgo asociado a diferentes medicamentos cuya efectividad aún está en estudio.

Si bien faltan estudios con un mayor número de pacientes para determinar el real efecto del 5-FU, su uso plantea un panorama innovador y con buen rendimiento en términos sintomáticos y estéticos en el manejo del pterigión primario en poblaciones muestrales acotadas, lo que podría descongestionar la lista de espera no GES nacional.

Referencias

1. Chui J, Coroneo MT, Tat LT, Crouch R, Wakefield D, Di Girolamo N. (2011). Ophthalmic Pterygium. *The American Journal of Pathology*, 178(2), 817-827. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.10.037
2. Shahraki T, Arabi A, Feizi S. (2021). Pterygium: an update on pathophysiology, clinical features, and management. *Therapeutic Advances in Ophthalmology*, 13, 251584142110201. doi:10.1177/25158414211020152
3. Cárdenas-Cantú, E, Zavala, J, Valenzuela, J, Valdez-García J (2014). Molecular Basis of Pterygium Development. *Seminars in Ophthalmology*, 1-17. doi:10.3109/08820538.2014.971822
4. Liu L, Wu J, Geng J, Yuan Z, Huang D. Geographical

- prevalence, and risk factors for pterygium: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3: e003787. doi:10.1136/bmjopen-2013-003787
5. Subsecretaría de Redes Asistenciales (2017). Glosa 06. Lista de espera No GES y Garantías de Oportunidad GES retrasadas. Ord, C2 N°000581. Ministerio de Salud, Chile.
 6. Comisión Técnica de Protocolos de Especialidad de Oftalmología del Servicio de Salud de Atacama (2015). Protocolo Clínico de Referencia y Contrarreferencia – Oftalmología: Pterigión. Servicio de Salud Atacama, Ministerio de Salud, Chile.
 7. Subdepartamento de Integración de la Red Asistencial (2016). Pterigión: Protocolo de Manejo y Derivación en Establecimientos de Menor Complejidad a nivel de especialidad. Servicio de Salud, Ministerio de Salud, Chile.
 8. Modenese A, Gobba F. (2017). Occupational Exposure to Solar Radiation at Different Latitudes and Pterygium: A Systematic Review of the Last 10 Years of Scientific Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(1), 37. doi:10.3390/ijerph15010037
 9. West S, Munoz B. (2009). Prevalence of pterygium in Latinos: Proyecto VER. *British Journal of Ophthalmology*, 93(10), 1287-1290. doi:10.1136/bjo.2008.152694
 10. Chalkia AK, Spandidos DA, Detorakis ET. (2013). Viral involvement in the pathogenesis and clinical features of ophthalmic pterygium (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 32(3), 539-543. doi:10.3892/ijmm.2013.1438
 11. Feng QY, Hu ZX, Song XL, Pan HW. Aberrant expression of genes and proteins in pterygium and their implications in the pathogenesis. *Int J Ophthalmol* 2017;10(6):973-981 doi:10.18240/ijo.2017.06.22
 12. Sliney DH. (2002). How Light Reaches the Eye and Its Components. *International Journal of Toxicology*, 21(6), 501-509. doi:10.1080/10915810290169927
 13. Duan T, Fan K, Chen S, Yao Q, Zeng R, Hong Z, et al. (2016). Role of peroxiredoxin 2 in H₂O₂-induced oxidative stress of primary Leydig cells. *Molecular Medicine Reports*, 13(6), 4807-4813. doi:10.3892/mmr.2016.5147
 14. Bradley JC, Yang W, Bradley RH, Reid TW, Schwab, IR. (2009). The science of pterygia. *British Journal of Ophthalmology*, 94(7), 815-820. doi:10.1136/bjo.2008.151852
 15. Van Acker SI, Van den Bogerd, B, Haagdorens M, Siozopoulou V, Ní Dhubhghaill S, Pintelon I, et al. Pterygium-The Good, the Bad, and the Ugly. *Cells* 2021, 10(7), 1567. doi:10.3390/cells10071567
 16. Crewe JM, Threlfall T, Clark A, Sanfilippo P, Mackey D. Pterygia are indicators of an increased risk of developing cutaneous melanomas. *Br J Ophthalmol* 2018; 102:496-501. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-310686
 17. Ruiz-Quintero N. (2013). Correlación entre las aberraciones corneales producidas por el pterigión y su tamaño. *Revista Mexicana de Oftalmología*, 87(1), 1-9. <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevisita=pdf-simple&pii=X0187451913949848&r=32>
 18. Henríquez A. (2019, April). Pterigión, Pingüecula y tumores conjuntivales (No. 27). *Curso Oftalmología Clínica, Unidad Docente Oriente Oftalmología* <https://www.ecoftalmologia.cl/>
 19. Heindl LM, Cursiefen, C. (2010). Pterygium. *Der Ophthalmologe*, 107(6), 517-524. doi:10.1007/s00347-009-2100-4
 20. Sheppard J, Mansur A, Comstock T, Hovanesian J. (2014). An update on the surgical management of pterygium and the role of loteprednol etabonate ointment. *Clinical Ophthalmology*, 1105. doi:10.2147/oph.s55259
 21. Zeng W, Liu Z, Dai H, Yan M, Luo H, Ke M, et al. (2017). Anti-fibrotic, anti-VEGF or radiotherapy treatments as adjuvants for pterygium excision: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Ophthalmology*, 17(1). doi:10.1186/s12886-017-0601-5
 22. Khan MS, Malik S, Basit I. Effect of intralesional 5 fluorouracil injection in primary pterygium. *Pak J Med Sci*. 2016;32(1):130-133. doi:10.12669/pjms.321.8169
 23. Kwon SH, Kim HK. (2015). Analysis of Recurrence Patterns Following Pterygium Surgery with Conjunctival Autografts. *Medicine*, 94(4), e518. doi:10.1097/md.0000000000000518
 24. Nuzzi R, Tridico F. (2018). How to minimize pterygium recurrence rates: clinical perspectives. *Clinical Ophthalmology*, Volume 12, 2347-2362. doi:10.2147/oph.s186543
 25. Hoyama E, Viveiros MMH, Shiratori C, Oliveira DE de, Padovani CR, Selva D, et al. (2013). Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Macrophages, Fibroblasts, and Endothelial Cells in Pterygium Treated with 5-Fluorouracil. *Seminars in Ophthalmology*, 30(3), 171-176. doi:10.3109/08820538.2013.835838
 26. Pikkil J, Porges Y, Ophir A. (2001). Halting Pterygium Recurrence by Postoperative 5-Fluorouracil. *Cornea*, 20(2), 168-171. doi:10.1097/00003226-200103000-00
 27. Said DG, Faraj LA, Elalfy MS, Yeung A, Miri A, Fares U, et al (2013). Intra-lesional 5 fluorouracil for the management of recurrent pterygium. *Eye*, 27(10), 1123-1129. doi:10.1038/eye.2013.135
 28. Asamblea general (2013). Declaración de Helsinki de la AMM – Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. *Asociación Médica Mundial, JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053

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

Sin fuente de apoyo financiero.
Los autores declaran no tener
conflictos de interés

Recibido el 01 de octubre de
2022, aceptado el 17 de abril
de 2023.

Correspondencia a:
Eduardo Avila Jiménez
Escuela de Medicina. Facultad de
Medicina.
Pontificia Universidad Católica
de Chile.
Santiago, Chile.
eavilajimenez@gmail.com

MALA: Acidosis láctica asociado al uso de metformina, una revisión a propósito de casos clínicos

EDUARDO ÁVILA¹, ERIC ROESSLER B.¹

MALA: Lactic acidosis associated with the use of metformin, review of clinical cases

Metformin is the preferred medication for the initial management of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Although its use is widely recommended, caution should be exercised when prescribing it to populations susceptible to systemic hypoperfusion conditions, as it can lead to accumulation in the body and metabolic disturbances that may result in metformin-associated lactic acidosis. This severe complication is often underdiagnosed. To promote a better understanding of this topic, the present review focuses on the analysis of the clinical, pathophysiological, diagnostic, and management aspects of metformin-associated lactic acidosis, with particular attention to management through renal replacement therapies. The analysis will be based on the experience of a series of cases of metformin-associated lactic acidosis treated at a hospital clinical center in Chile.

(Rev Med Chile 2023; 151: 618-627)

Key words: Acidosis; Metformin; Acidosis, Lactic.

RESUMEN

La metformina es el fármaco preferido en el manejo inicial de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Aunque se recomienda su uso ampliamente, se debe tener precaución al prescribirla a poblaciones susceptibles a condiciones de riesgo de hipoperfusión sistémica, ya que puede provocar acumulación en el organismo y alteraciones metabólicas que desemboquen en acidosis láctica asociada a metformina, una complicación grave que a menudo es subdiagnosticada. Con el propósito de promover un mejor conocimiento sobre este tema, la presente revisión se centra en el análisis de la clínica, fisiopatología, diagnóstico y manejo de la acidosis láctica asociada a metformina, prestando especial atención al manejo mediante terapias de reemplazo renal. El análisis se basará en la experiencia de una serie de casos de acidosis láctica asociada a metformina atendidos en un centro clínico hospitalario en Chile.

Palabras clave: Acidosis; Metformina; Acidosis, Láctica.

La metformina es el antidiabético oral más utilizado. Sin embargo, en determinadas situaciones existe el riesgo de su acumulación e intoxicación en el organismo^{1,2}.

En la literatura, se establece una distinción entre la acidosis láctica asociada a metformina (MALA) y la acidosis láctica inducida por metformina (MILA). La primera suele relacionarse con el uso crónico o incidental del fármaco, mientras que la segunda hace referencia con su consumo agudo o intencional. Una posible forma de distinguir entre ambas entidades podría ser mediante su medición plasmática, aunque esta no se encuentra disponible ampliamente³. En esta revisión mencionaremos a esta entidad por su acrónimo en inglés: MALA⁴.

Para el desarrollo de la discusión se presentarán tres casos clínicos de MALA en un centro hospitalario de Chile. Los casos fueron previamente aprobados por el comité ético institucional del hospital correspondiente.

Casos clínicos

Paciente N°1. Mujer de 64 años, con DMT2 e hipertensión (HTA) y trastorno depresivo, con uso habitual de metformina 850 mg 2 veces al día. Consultó por cuadro de 3 días de vómitos y compromiso del estado general (CEG). Destacó en el laboratorio acidosis metabólica pH 6,8 con AL > 20 mmol/L y lesión renal aguda (LRA) KDIGO 3 (Tabla 1); la tomografía axial computada (TC) concluyó colitis derecha. Evolucionó con sopor y mala perfusión a distal, se manejó con solución ringer 2.000 ml, bicarbonato 2/3 molar 250 ml y noradrenalina (NAD) hasta 0,75 ug/kg/min. Debido al severo desorden del medio interno y sospecha de MALA, se decidió iniciar terapia de reemplazo renal (TRR) en modalidad de hemodiálisis intermitente (HDI) con duración de 4 h y una segunda sesión de HDI de 2 h, con filtros Fresenius Medical Care F-Series® High Performance Steam (HPS) Dialyser F5 y F6 respectivamente, Qb efectivos de 250 y Qd 500. Al término de la primera HDI evolucionó con mejoría hemodinámica (Tabla 1), sin nuevas alteraciones del medio interno, sin requerir de TRR a posterior.

Paciente N°2. Mujer de 61 años, DMT2 e HTA, usuaria de metformina 850 mg 3 veces al

día. Consultó por fiebre, vómitos, dolor abdominal y mala perfusión a distal. En el laboratorio presentó acidosis metabólica pH 6,98 con AL 11,3 mmol/L y alteración de las pruebas hepáticas; la TC informó signos de pielonefritis. Evolucionó con LRA KDIGO 3, anuria y shock, con requerimiento de NAD hasta 1,3 ug/kg/min y adrenalina (AA) 0,3 ug/kg/min, con severa vasoplejia a distal e isquemia de extremidades. Concomitante a cuadro infeccioso se sospechó MALA, por lo que recibió TRR en modalidad de hemodiálisis veno-venosa continua (HDVVC) con filtro de medio *cut-off* (EMiC®2 Fresenius medical care), por 22 h con Qb 50 a 100 ml/min y Qd 70 ml/min. Evolucionó con mejoría de la acidosis (Tabla 1) y NAD 1,15 ug/kg/min. A continuación, se realizó hemofiltración de alto volumen (HFAV) con tasa de sustitución prefiltro de 5 lt/h (70 ml/kg/h) por 6 horas con Filtro B Braun Hemofiltro Diacap Acute® "L" finalizando con descenso de NAD hasta 0,35 ug/kg/min. Se ajustó la dosis de antibióticos (ATB) según modalidad de TRR. Durante la hospitalización evolucionó con absceso renal que se resolvió quirúrgicamente. Tras 4 meses de rehabilitación es dada de alta con los diagnósticos de enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis y amputación de falanges de ambas manos e infracondílea bilateral.

Paciente N°3. Mujer de 81 años, HTA, DMT2 e infección urinaria a repetición, usuaria de metformina de larga acción (XR) 2 g/día. Consultó por vómitos, taquipnea y CEG. En el laboratorio presentó acidosis metabólica pH 6,9 con AL 12,3 mmol/L y LRA KDIGO 3 (Tabla 1). Evolucionó con shock, siendo manejado con 2 litros de ringer, bicarbonato 2/3 molar 500 ml y NAD hasta 0,8 ug/kg/min. Se sospechó sepsis de foco urinario, y cuadro de MALA concomitante, por lo que se inició TRR con diálisis intermitente extendida (SLED), con hemofiltro de alto flujo FX60 CorDiax® Fresenius medical care, con flujos de Qb 150 ml/min inicial hasta 220 ml/min y Qd de 150 ml/min, con tiempo de terapia de 8 horas. A las 3 h de terapia disminuyó NAD a 0,3 ug/kg/min y al término de la terapia con NAD de 0,07 ug/kg/min. Evolucionó favorablemente con retiro de NAD, requiriendo sólo una sesión de HDI de 4 h, con corrección del medio interno. Al momento del alta sin requerimiento de TRR.

Tabla 1. Resumen exámenes de laboratorio pacientes

Parametro	Paciente 1		Paciente 2			Paciente 3	
	Inicial	Post 1ª HDI	Inicial	Post HDVVC	Post HFAV	Inicial	Post 1ª SLED
Presión Arterial	110/43	120/45	128/44	154/53	139/50	93/51	89/47
Frecuencia cardíaca (lpm)	100	105	113	127	114	99	71
NAD (ug/kg/min)	0,16	0,1	1,2	1,15	0,35	0,8	0,07
AA (ug/kg/min)	-	-	0,2	0	0	-	-
pH	6,8	7,18	6,98	7,38	7,37	6,92	7,32
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	4,1	9	12,7	21,9	20,8	2,7	13,9
PaCO ₂ mm/Hg	20	24	54	37	36	13	27
Na ⁺ /K ⁺ /Cl ⁻ (mEq/L)	135/5,7/83	141/3,8/93	137/2,6/100	-	133/4,7/100	132/7/82	136/4,4/95
Albúmina (g/dL)	4,6	-	3,8	-	-	4,2	-
AG	48	39	24,3	11	-	47,3	27,1
Δ/Δ (AG-12)/ (24-HCO ₃)	1,8	1,8	1,1	-	-	1,7	1,5
Lactato [normal: 0,9-1,7 mmol/L]	> 20	15,1	11,3	3,5	4	12,9	3,9
Creatinina (mg/dL)	10,51	3,15	1,87	1,34	-	7,39	2,89
BUN (mg/dL)	65	16	20	13	16	75	32
CK total (U/L)	2.821	-	-	-	-	-	1.083
Glucosa (mg/dL)	81	-	218	-	148	123	147
B-OH [normal: 0,2-2,81 mg/dL]	-	-	0,83	-	-	61,79	-
Calcio/Cai (mg/dL)	8,6/-	8,9/-	9,0/4,4	8,2/4,7	8,6/4,7	9,4/5,4	10
Fósforo (mg/dL)	12,12	-	2,23	-	2,26	11,25	3,15
Hemoglobina/Leucocitos	11,8/24.600	-	12,4/26.100	11,2/20.700	10,4/29.300	11,7/27.500	8,5/15.800
Tiempo (horas) inicio TRR desde ingreso UCI	4	-	11	-	-	0,5	-
TRR al alta	No		Sí			No	

HDI. Hemodiálisis intermitente; HDVVC. Hemodiálisis veno-venosa continua; HFAV. Hemofiltración de alto volumen; SLED. diálisis intermitente extendida; NAD. Noradrenalina; AA. Adrenalina; AG. Anión GAP; Δ/Δ . delta anión GAP/delta bicarbonato sérico; BUN. nitrógeno ureico sanguíneo; CK. Creatina quinasa; B-OH. B-hidroxibutirato; Cai. calcio iónico; TRR. Terapia de reemplazo renal; UCI. unidad de intensivos.

Discusión

Los tres casos presentados exhibieron síntomas característicos de MALA. Todos los pacientes se presentaron con síntomas gastrointestinales, compromiso de conciencia, shock y LRA. En el laboratorio, se observó acidosis metabólica grave

con un incremento en el anión-GAP (AG) con un ácido láctico (AL) superior a 10 mmol/L. También, el cuadro clínico puede presentar abdomen agudo, hipoglicemia, taquicardia y taquipnea con ventilación de Kussmaul⁵.

Similarmente a nuestros casos, un estudio italiano de 6 años informó de 117 pacientes

con MALA tratados con TRR, en el que predominaron mujeres (76%) con edad promedio de 71,6 años y dosis media de metformina de 1,6 g/día. La mayoría de los pacientes (71%) presentó shock y el 47% requirió ventilación mecánica. La creatinina promedio en la admisión fue de 6,77 mg/dL, con pH de 7,04 y AL de 12 mmol/L⁶.

Mecanismos de acidosis láctica por metformina

El lactato es producido en el hígado, intestino y tejidos periféricos, a través de glucólisis. El clearance endógeno ocurre principalmente en el hígado y los riñones, y en menor medida en el músculo esquelético y corazón; en estos órganos se convierte en glucosa para generar energía⁷. El clearance hepático puede ser hasta 320 mmol/h, mucho mayor que la producción fisiológica de lactato de 0,8 mmol/kg/h⁸.

La acidosis láctica se clasifica en tipo A cuando se genera por hipoxia y de tipo B cuando el estímulo es no hipóxico, principalmente por disrupción del metabolismo mitocondrial o alteración del clearance hepático. En el contexto de MALA, la AL inicialmente es de tipo B, la consiguiente acidemia llevará a la hipoxia tisular, generando posteriormente acidosis láctica tipo A, pudiendo coexistir ambos tipos.

En 1918, se demostraron los efectos hipoglicemiantes de la guanidina, componente de la

planta *Galega officinalis*. Las biguanidas contienen 2 moléculas de guanida, unidas entre sí por medio de la eliminación de un grupo amino. La reducción de la glicemia sucede por medio de la supresión de la gluconeogénesis hepática, sensibilización a la insulina, optimización de la captura de glucosa en los tejidos periféricos, incremento del consumo de glucosa intestinal y disminución de la oxidación de ácidos grasos. Actualmente, en la mayoría de los países, sólo la metformina está aprobada para su uso, mientras que las otras biguanidas como buformina, fenformina, fueron retiradas del mercado por el riesgo de generar acidosis láctica. La metformina en dosis terapéutica puede elevar hasta 2 mmol/l los niveles basales de AL, este efecto es proporcional a la dosis empleada, siendo de mayor a menor el riesgo con fenformina, buformina y metformina^{7,9}.

La absorción del 40% de la metformina ocurre en el duodeno-yeyuno y 10% en el íleon-colon. Posteriormente circula libremente en el plasma, siendo eliminado por vía renal. En la medida que disminuye el clearance renal, disminuye proporcionalmente el clearance del fármaco, distribuyéndose compartimentalmente en eritrocitos y tejidos periféricos, así la vida media plasmática aumenta de 4,9 h hasta 52 h (Tabla 2). La concentración plasmática puede ser 2 a 4 veces mayores en pacientes diabéticos con ERC vs sujetos sanos¹⁰.

Tabla 2. Características fisicoquímicas y farmacocinéticas de la metformina

Peso molecular	165 Da
Volumen de distribución	1-5 L/kg
Unión a proteínas	1,1 - 2,8%
Biodisponibilidad oral	50-60 %
Tiempo a <i>peak</i> de concentración	Liberación Inmediata de 1 a 3 h
Liberación extendida de 6 a 8 h	
Rango de concentración terapéutica	0,5-3 mg/L
Vida media plasmática	1,5 a 4,9 h
Vida media sanguínea	17,6 h
Concentración potencialmente letal	> 50 mg/L
Dosis tóxica	> 100 mg/kg (niños) 5 g (adulto)
Clearance endógeno	400 a 650 mL/min
Excreción urinaria	90% en 12 a 24 h

Da. dalton.

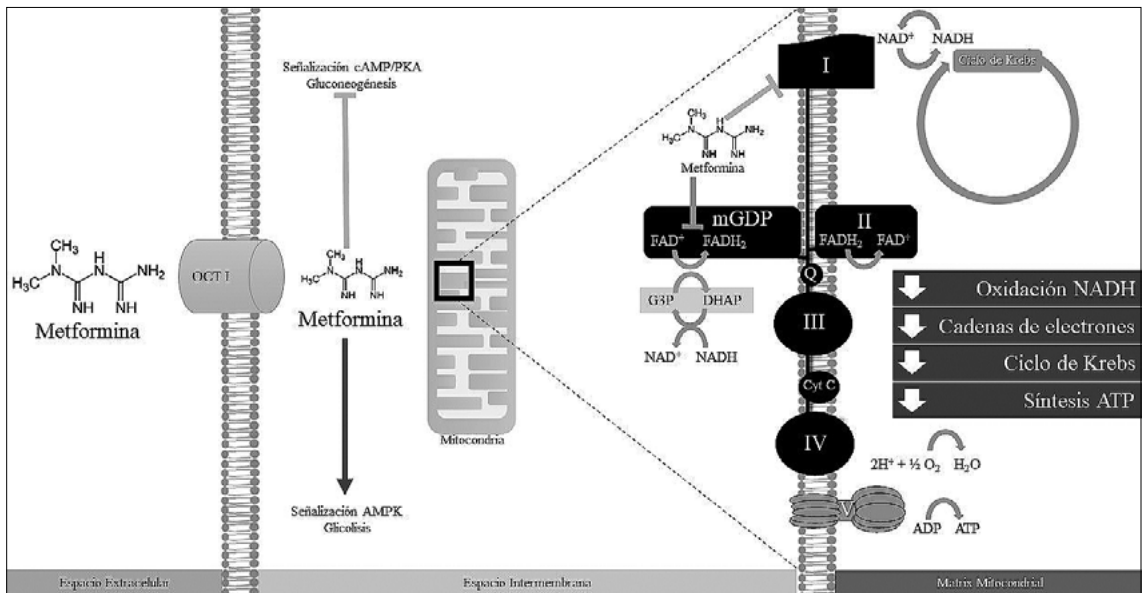


Figura 1. Mecanismo de Acidosis Láctica por Metformina. OCT1: Transportador de cationes orgánicos humano tipo 1; cAMP: AMP cíclico dependiente de glucagón; PKA: Proteína quinasa dependiente de cAMP; AMPK: proteína quinasa activada por 5'-AMP; I, II, III, IV y V. complejos de la cadena de respiración mitocondrial I, II, III, IV y V respectivamente; Q: coenzima Q; Cyt C; citocromo c; G3P: glicerol-fosfato; mGDP: glicerol-fosfato deshidrogenasa mitocondrial; FAD+: flavín adenín dinucleótido en su forma oxidada; FADH₂: flavín adenín dinucleótido en su forma reducida; DHAP: dihidroxiacetona fosfato; NAD+: nicotin adenin dinucleótido en su forma oxidada; NADH: nicotin adenin dinucleótido en su forma reducida; ADP: Adenosín difosfato; ATP: adenosín trifosfato.

Los mecanismos moleculares de la generación de MALA son complejos (Figura 1):

- La metformina ingresa a la célula por el transportador de cationes orgánicos tipo 1 (OCT1), acumulándose en la mitocondria donde inhibe la cadena de respiración mitocondrial (CRM), generando un enlentecimiento del metabolismo generando AL^{7,9,11}.
- En los hepatocitos inhibe el complejo I de la CRM, disminuyendo el transporte de protones y por ende la síntesis de ATP, favoreciendo el incremento del ratio AMP/ATP, resultando en la activación de la proteína quinasa activada por 5'-AMP (AMPK), un sensor metabólico que inhibe la gluconeogénesis, que activa la glucólisis y aumenta la captación de glucosa en el tejido muscular. La metformina altera la gluconeogénesis, al bloquear la piruvato carboxilasa, impidiendo la conversión de piruvato a oxaloacetato^{7,9}.
- Otra consecuencia del incremento del ratio AMP/ATP es el bloqueo de la señalización del AMP cíclico dependiente de glucagón (AMPC).

Normalmente, el glucagón aumenta el AMPc, permitiendo estimular la señalización de la proteína quinasa (PKA). La activación de la PKA disminuye los niveles de fructosa-2,6-bisfosfato, favoreciendo así la gluconeogénesis en el hígado y aumentando los niveles de glucosa en sangre. Por lo tanto, la metformina bloquea esta señalización PKA dependiente de AMPc, disminuyendo la glucosa¹².

- La metformina inhibe la glicerol-fosfato (G3P) deshidrogenasa mitocondrial (mGPD), impidiendo la formación de dihidroxiacetona fosfato (DHAP). La mGPD transporta equivalentes reductores citosólicos de NADH a la mitocondria a través de la lanzadera de glicerol-fosfato. La inhibición de mGPD bloquea la oxidación mitocondrial de NADH citosólico al disminuir los equivalentes reductores en la CRM¹².

Como resultado, se obtiene aumento citoplasmático de los ratios: G3P/DHAP, AMP/ATP, NADH/NAD y lactato/piruvato, generan-

do de disrupción mitocondrial, estrés energético y llevando al aumento de AL¹³. Además, se ha demostrado en modelo animal y en humano, que las biguanidas pueden alterar la excreción renal de ácidos. Un estudio realizado en 6 voluntarios, adultos diabéticos usuarios de fenformina, disminuyeron su capacidad de aumentar la producción de amonio ante la administración de ácidos¹⁴.

Enfrentamiento

La incidencia de MALA es de 4,3 casos por

cada 100.000 pacientes al año^{5,7}. Aunque no hay datos de su incidencia en Chile, la Encuesta Nacional de Salud del 2017 reveló que el 9,5%¹⁵ de la población utiliza metformina, lo que aumenta la posibilidad de enfrentar casos de MALA. Esta condición puede ser mortal en el 50% de los casos y su principal predictor es la elevación del tiempo de protrombina.

Los factores de riesgo de MALA incluyen la enfermedad hepática, ERC, abuso de alcohol, insuficiencia cardíaca, antecedente de MALA previo, shock o estados de hipoxemia, así como la LRA en el contexto de sepsis, tal como se expuso en los

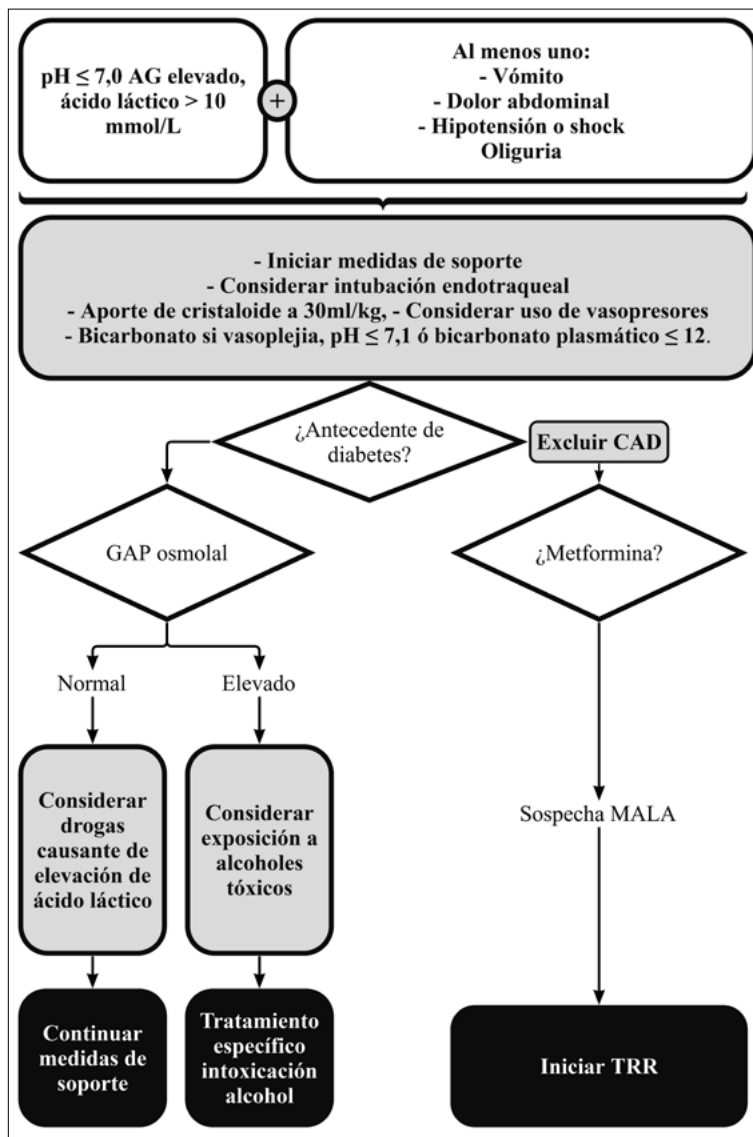


Figura 2. Algoritmo enfrentamiento MALA. AG: Anión GAP; CAD: Cetoacidosis diabética; TRR: Terapia de reemplazo renal. MALA: Acidosis láctica asociada a metformina.

casos mencionados^{7,9,10,16,17}.

El diagnóstico se basa principalmente en el cuadro clínico del paciente y descarte de otras causas. La cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem, que se utiliza en la medición de los niveles plasmáticos de metformina, no está ampliamente disponible para el diagnóstico de MALA. Por esta razón, en los casos presentados, se utilizó el algoritmo que se muestra en la Figura 2 para diagnosticar MALA. Por lo tanto, cuando se identifica a un paciente con un cuadro clínico característico y que presenta acidosis metabólica grave, AG elevado e hiperlactatemia, es necesario iniciar el algoritmo propuesto⁹.

Para descartar otras posibles causas de la acidosis metabólica con aumento del AG, se requiere una evaluación minuciosa de varios factores. En primer lugar, se debe considerar la cetoacidosis diabética (CAD), midiendo los niveles de glicemia y B-hidroxibutirato. Además, se debe evaluar la posibilidad de intoxicación intencional por alcoholes, en especial en pacientes con trastornos mentales. En el caso N°1, se sugiere sospechar esta condición mediante la medición del GAP osmolar. Asimismo, siempre se debe evaluar los niveles de acetaminofeno en caso de sospechar intoxicaciones con fines autolíticos. Si hay sospecha de rhabdomiólisis, es relevante medir la creatina-quinasa (CK) ya que podría ser importante en situaciones como el caso N°2, debido a la isquemia de las extremidades en el contexto de shock. Por último, es importante considerar la posibilidad de toxicidad por salicilatos, zidovudina, linezolid y otras sustancias. Se hace necesario destacar que estas causas no son mutuamente excluyentes, y pueden coexistir con el cuadro de MALA.

Una vez completado el algoritmo de diagnóstico y se tiene una sospecha razonable de estar frente a un cuadro de MALA, es importante considerar en el manejo del cuadro que la taquipnea observada forma parte de la compensación fisiológica del organismo frente a la acidosis metabólica y se debe tener en cuenta en la programación de la ventilación mecánica, en caso de ser necesaria. En el manejo del shock, el tratamiento estándar implica la administración de fluidos endovenosos seguido de vasopresores. En casos donde persiste el shock y existe sospecha racional de MALA, se sugiere iniciar la TRR¹⁸.

La metformina es una molécula pequeña y con baja unión a proteínas, lo que le permite

difundir a través de la hemodiálisis. Sin embargo, debido a su naturaleza lipofílica, presenta un alto volumen de distribución con un modelo cinético compartimental. En sujetos sanos, el clearance renal de metformina puede ser de hasta 500 ml/min, mientras que en HDI es de 200 ml/min y en HDVVC es de 50 ml/min¹⁹.

El grupo de trabajo de tratamientos extracorpóreos en intoxicaciones (EXTRIP) recomienda la TRR para pacientes con los siguientes hallazgos compatibles con MALA:

- Acidosis metabólica severa con $\text{pH} \leq 7,0$.
- Lactato > 20 mmol/L.
- Shock.
- Falla de las medidas de soporte estándar.
- Alteración de conciencia.

Con menor grado de evidencia, se sugiere realizar TRR en pacientes con pH entre 7,0-7,1, lactato entre 10 y 20 mmol/L con persistencia del shock, LRA, anuria, INR $> 1,5$, encefalopatía o compromiso de conciencia. Para pacientes que no cumplan con ninguno de los criterios anteriores, se recomienda evaluar su condición junto con el equipo de nefrología y llevar un seguimiento estrecho ante cualquier eventualidad que requiera de TRR¹⁰.

Una vez decidido el inicio de la TRR, la elección de la modalidad de TRR dependerá del contexto clínico y de la tolerancia hemodinámica del paciente a la terapia. En los casos N°1 y N°3, se inició HDI y SLED, respectivamente, debido a la adecuada tolerancia hemodinámica, para así lograr un mayor aclaramiento efectivo en comparación con HDVVC^{19,20,21,22}. Se ha observado que la concentración plasmática de metformina puede detectarse hasta 13 días después de la HDI debido a su comportamiento compartimental, lo que favorece el uso de técnicas difusivas prolongadas y continuas o varias sesiones de HDI^{5,10,21,23,24}.

En los casos expuestos, se realizó la TRR con tres modalidades difusivas diferentes: hemodiálisis intermitente (HDI), hemodiálisis prolongada intermitente (SLED) y hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC). El objetivo era eliminar la metformina y optimizar el medio interno. Las tres terapias lograron una mejora hemodinámica después de la primera sesión de hemodiálisis. Además, se observó un aumento del pH, una disminución del lactato y una reducción en el uso de vasopresores. Estos resultados son similares a

lo que se ha informado en otros estudios. Sin embargo, es importante destacar que estos resultados no son una regla en todos los casos¹⁰.

En un estudio que incluyó a 12 pacientes con MALA, el 70% recibió HDI con una media de cuatro sesiones (± 5). La tasa promedio de Qb utilizado fue de 330 ml/min (± 53), mientras que el Qd utilizado fue de 571 ml/min (± 111) durante un tiempo de 305 minutos (± 122). Se estimó que la eliminación de metformina alcanzó el 60% (± 24). Además, el estudio no encontró una diferencia significativa entre HDI y HDVVC (20). Todo esto plantea la duda de si el efecto favorable en la hemodinamia se debe a la depuración del fármaco, a la corrección del trastorno del medio interno, o a ambas estrategias combinadas.

Hay experiencias de TRR con otras técnicas depurativas, como la HF^{19,25-27}, hemoperfusión^{28,29}, plasmaféresis³⁰ y peritoneodiálisis³¹⁻³⁴, pero estas tienen un clearance de metformina menor que las terapias difusivas y un efecto menor en la corrección de la acidemia y del medio interno. En el caso N°2, se eligió HDVVC debido a la inestabilidad hemodinámica del paciente, y posteriormente se realizó HFAV con la intención de inmunomodular³⁵. Se requieren estudios aleatorizados para determinar la modalidad de TRR más efectiva para tratar a los pacientes con MALA.

En nuestra experiencia, se observó que el tiempo de inicio de TRR influye en los resultados clínicos. En particular, nuestras observaciones indican una tasa de supervivencia del 100% para los pacientes que recibieron una iniciación temprana de la TRR. Sin embargo, en un caso en que el inicio de la TRR se retrasó 11 horas después del ingreso, la paciente egreso con requerimiento de hemodiálisis crónica, además de la amputación de las extremidades. En el estudio italiano mencionado, el tiempo promedio de inicio desde la admisión a la UCI fue de 3,2 horas con una tasa de mortalidad del 22%. Entre los supervivientes, el nivel promedio de creatinina a la salida del hospital fue de 1,67 mg/dL y solo el 3,3% de ellos requirió terapia TRR a largo plazo⁶.

Se recomienda suspender la TRR si las concentraciones de lactato son menores a 3 mmol/L y el pH es superior a 7,35. Es importante tener en cuenta el riesgo de rebote después de la suspensión de TRR, por lo que se debe monitorear continuamente los niveles de lactato y pH¹⁰.

La TRR ha demostrado ser una excelente

herramienta complementaria en el manejo de MALA. Sin embargo, es importante recordar que el pilar fundamental del manejo del shock séptico es la hidratación y el uso precoz de ATB. En caso de instaurar la TRR, resulta relevante ajustar las dosis de antibióticos según la modalidad empleada, tal y como sucedió en el caso N°2. Existen varias guías de recomendación que se pueden seguir para tal fin³⁶⁻³⁸. Además, es aconsejable contar con el apoyo de un especialista en infectología y farmacoterapia.

Por otra parte, se debe manejar las complicaciones como la hipoglicemia y falla hepática. El uso de bicarbonato de sodio es controvertido, pero podría ser empleado cuando el pH sea $\leq 7,1$ o el bicarbonato plasmático sea ≤ 12 . No existe antídoto para la metformina.

Finalmente, es fundamental prevenir la aparición de MALA ajustando la dosis de metformina, tal como lo recomiendan las guías KDIGO y FDA. En pacientes con filtrado glomerular < 60 y 45 ml/min, la dosis máxima de metformina debe ser de 2 g y 1 g, respectivamente, y se debe suspender su uso cuando esta cae a un valor < 30 ml/min^{39,40}.

En resumen, la acidosis láctica asociada a metformina puede ser mortal y su fisiopatología se da por un deterioro energético mitocondrial. Identificar los síntomas de forma temprana y descartar otras causas es fundamental para un correcto manejo. Si un paciente con DMT2, usuario de metformina, presenta un cuadro característico junto con acidosis metabólica y un aumento del AG, se debe administrar hidratación, medidas de soporte vital y antibióticos si se presenta sepsis. La TRR bien justificada y ajustada al contexto clínico ha demostrado ser un buen complemento en el manejo. Es de vital importancia reconocer y prevenir la acidosis láctica asociada a metformina para evitar complicaciones graves y morbimortalidad futura.

Referencias

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. January 1, 2022;45(Suppl 1): S4-7.
2. Diabetes in CKD – KDIGO [Internet]. [citado 29 de Septiembre de 2022]. Disponible en: <https://kdigo.org/>

- guidelines/diabetes-ckd/
3. Corchia A, Wynckel A, Journet J, Moussi Frances J, Skandrani N, Lautrette A, et al. Metformin-related lactic acidosis with acute kidney injury: results of a French observational multicenter study. *Clin Toxicol*. May 2020; 58(5): 375-82.
 4. Anseeuw K, Mowry JB, Burdmann EA, Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, et al. Extracorporeal Treatment in Phenytoin Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning) Workgroup. Vol. 67, *American Journal of Kidney Diseases*. 2016. p. 187-97.
 5. Regolisti G, Antoniotti R, Fani F, Greco P, Fiaccadori E. Treatment of Metformin Intoxication Complicated by Lactic Acidosis and Acute Kidney Injury: The Role of Prolonged Intermittent Hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. August 2017; 70(2): 290-6.
 6. Mariano F, Pozzato M, Inguaggiato P, Guarena C, Turello E, Manes M, et al. Metformin-Associated Lactic Acidosis Undergoing Renal Replacement Therapy in Intensive Care Units: A Five-Million Population-Based Study in the North-West of Italy. *Blood Purif*. July 1, 2017; 44(3): 198-205.
 7. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. February 2016; 65(2): 20-9.
 8. Jiménez MR. *Manual de Urgencias*. Ed. Médica Panamericana; 2010. 954 p.
 9. Blough B, Moreland A, Mora A. Metformin-Induced Lactic Acidosis with Emphasis on the Anion Gap. Vol. 28, *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2015. p. 31-3.
 10. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med*. August 2015; 43(8): 1716-30.
 11. Moioli A, Maresca B, Manzione A, Napoletano AM, Coclite D, Pirozzi N, et al. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. *J Nephrol*. December 2016; 29(6): 783-9.
 12. Luengo A, Sullivan LB, Heiden MG. Understanding the complex-ity of metformin action: limiting mitochondrial respiration to improve cancer therapy. *BMC Biol*. October 24, 2014; 12: 82.
 13. Ferrannini E. The Target of Metformin in Type 2 Diabetes. Vol. 371, *New England Journal of Medicine*. 2014. p. 1547-8.
 14. Rooth G, Bandman U. Renal response to acid load after phenformin. *Br Med J*. November 3, 1973; 4(5887): 256-7.
 15. ENS - Encuesta nacional de salud [Internet]. EPI - Departamento de Epidemiología. [citado 8 de Febrero de 2023]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/encuesta-ens-descargable/>
 16. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. April 14, 2010;(4): CD002967.
 17. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med*. July 2009; 37(7): 2191-6.
 18. Astapenko D, Černý V. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2021. Vol. 32, *Anesteziology a intenzivní medicína*. 2021. p. 249-55.
 19. Arroyo AM, Walroth TA, Mowry JB, Kao LW. The MAL-Ady of metformin poisoning: Is CVVH the cure? *Am J Ther*. January 2010; 17(1): 96-100.
 20. Nguyen HL, Concepción L. Metformin intoxication requiring dialysis. *Hemodial Int*. October 2011; 15 Suppl 1: S68-71.
 21. Barrueto F, Meggs WJ, Barchman MJ. Clearance of metformin by hemofiltration in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40(2): 177-80.
 22. Lalau JD, Andrejak M, Morinière P, Coevoet B, Debussche X, Westeel PF, et al. Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetics treated by metformin: a study of metformin elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. June 1989; 27(6): 285-8.
 23. Rifkin SI, McFarren C, Juvvadi R, Weinstein SS. Prolonged hemodialysis for severe metformin intoxication. *Ren Fail*. 2011; 33(4): 459-61.
 24. Guo PYF, Storsley LJ, Finkle SN. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: recovery after massive overdoses of metformin. *Semin Dial*. January 2006; 19(1): 80-3.
 25. Mariano F, Benzi L, Cecchetti P, Rosatello A, Merante D, Goia F, et al. Efficacy of continuous venovenous haemofiltration (CVVH) in the treatment of severe phenformin-induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. April 1998; 13(4): 1012-5.
 26. Panzer U, Kluge S, Kreyman G, Wolf G. Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. Vol. 19, *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004. p. 2157-8.
 27. Harvey B, Hickman C, Hinson G, Ralph T, Mayer A. Severe lactic acidosis complicating metformin overdose successfully treated with high-volume venovenous hemofiltration and aggressive alkalinization. *Pediatr Crit Care Med*. September 2005; 6(5): 598-601.

28. Liu S, Xu L, Ma J, Huang R, Lin T, Li Z, et al. High-volume continuous venovenous hemodiafiltration plus resin hemoperfusion improves severe metformin-associated toxicity. *J Diabetes Investig.* July 2018; 9(4): 975-8.
29. Deepak D, Singh O, Garg SK, Singh A, Yadav R, Vashist K. Extracorporeal treatment with high-volume continuous venovenous hemodiafiltration and charcoal-based sorbent hemoperfusion for severe metformin-associated lactic acidosis. Vol. 20, *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2016. p. 295-8.
30. Turkcuer I, Erdur B, Sari I, Yuksel A, Tura P, Yuksel S. Severe metformin intoxication treated with prolonged haemodialyses and plasma exchange. *Eur J Emerg Med.* February 2009; 16(1): 11-3.
31. Hayat JC. The treatment of lactic acidosis in the diabetic patient by peritoneal dialysis using sodium acetate. A report of two cases. *Diabetology.* October 1974; 10(5): 485-7.
32. Elmezughi K, Ekpebegh C. Metformin-associated lactic acidosis treated successfully by peritoneal dialysis in a resource limited setting: case report. Vol. 32, *Pan African Medical Journal.* 2019.
33. Gao J, Gu Z, Xu Y, Na Y. Peritoneal dialysis treatment of metformin-associated lactic acidosis in a diabetic nephropathy patient. Vol. 86, *Clinical Nephrology.* 2016. p. 279-82.
34. Kim NH. Metformin-associated lactic acidosis (MALA) in a peritoneal dialysis patient. Vol. 4, *Medical Biological Science and Engineering.* 2021. p. 116-8.
35. Romero CM, Downey P, Hernández G. High volume hemofiltration in septic shock. *Med Intensiva.* 11 de febrero de 2010; 34(5): 345-52.
36. Li L, Li X, Xia Y, Chu Y, Zhong H, Li J, et al. Recommendation of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy. *Front Pharmacol.* May 29, 2020; 11: 786.
37. Pistolesi V, Morabito S, Di Mario F, Regolisti G, Cantarelli C, Fiaccadori E. A Guide to Understanding Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients on Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* August 2019; 63(8).
38. Ashley C, Dunleavy A. The Renal Drug Handbook [Internet]. 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1201/9781315379456>
39. Outcomes KDI. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013. 150 p.
40. Aschenbrenner DS. The FDA Revises Restrictions on Metformin Use in Kidney Impairment. Vol. 116, *AJN, American Journal of Nursing.* 2016. p. 22.

¹Departamento de Hematología
Fundación Arturo López Pérez.
Santiago, Chile.

²Residente Hematología
Universidad de los Andes.
Santiago, Chile.

³Departamento de Anatomía
Patológica Fundación Arturo
López Pérez. Santiago, Chile.

Declaración de financiamiento:
Este trabajo no recibió una
subvención específica de ninguna
agencia de financiación en los
sectores público, comercial o sin
fines de lucro.

Declaración de divulgación:
Los autores informan que no
hay conflictos de intereses para
declarar.

Recibido el 02 de diciembre de
2022, aceptado el 28 de agosto
de 2023.

Correspondencia a:
Joaquín Jerez Braghetto
José Manuel Infante 805,
Providencia
Departamento de Hematología
Fundación Arturo López Pérez.
C: Joaquin.jerez@falp.org

Actualización en el diagnóstico y estratificación de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda: una necesidad país imperiosa

JOAQUÍN JEREZ^{1,2}, JOSÉ LUIS BRIONES¹, FELIPE BUSCAGLIA³,
CARLOS TORRES¹, SEBASTIÁN HIDALGO¹, MARÍA CAROLINA GUERRA¹,
VALENTINA GOLDSCHMIDT¹, RAIMUNDO GAZITÚA¹

Update on the Diagnosis and Stratification of Patients with Acute Myeloid Leukemia: An Urgent National Need

Acute myeloid leukemia is a neoplasm with a high lethality, with alarming results in our country, positioning it as a priority from the point of view of oncological public health. Cytology, immunophenotype, karyogram, and a few translocations/mutations by molecular biology are currently available for diagnosis and stratification. This diagnostic approach is insufficient since it allows classifying less than 50% of patients in a specific group. Therefore, consolidation therapy is selected with little biological information. The role of morphology and cytogenetics is progressively losing prognostic weight with respect to molecular biology, and next-generation sequencing has positioned itself as a key element for diagnosing our patients. In addition, the investigation of germline mutations is acquiring greater relevance, increasing its detection frequency and influencing decision-making regarding treatment and selecting a related donor for an allogeneic transplant. In this review, an update of the integrated diagnosis of patients with acute myeloid leukemia is carried out in light of the new diagnostic (WHO 2022 and ICC 2022), and prognostic classifications (ELN 2022). We propose an algorithm for integrated diagnosis to be considered for its implementation. It is imperative as a country to invest in new diagnostic technologies to improve the prognosis of our patients.

(Rev Med Chile 2023; 151: 628-638)

Key words: Leukemia, Monocytic, Acute; Molecular Biology.

RESUMEN

La leucemia mieloide aguda es una neoplasia con una elevada letalidad, con resultados inferiores en nuestro país respecto a la experiencia internacional publicada, posicionándola como una prioridad desde el punto de vista de salud pública oncológica. Actualmente, para su diagnóstico y estratificación se dispone de citología, inmunofenotipo, cariograma y escasas traslocaciones/mutaciones por biología molecular. Esta aproximación diagnóstica es insuficiente, ya que nos permite clasificar menos del 50% de los pacientes en un grupo específico

y, por lo tanto, la elección de la terapia de consolidación se realiza con escasa información biológica. El rol de la morfología y de la citogenética progresivamente pierden relevancia pronóstica con respecto a la biología molecular, y la secuenciación de siguiente generación se ha posicionado como un elemento clave para el diagnóstico y estratificación de riesgo de estos pacientes. Además, la pesquisa de mutaciones germinales ha ido adquiriendo mayor relevancia, aumentando su frecuencia de detección e influyendo en la toma de decisiones respecto al tratamiento y en la selección de donante emparentado para un trasplante alogénico. En esta revisión se realiza una actualización del diagnóstico integrado de pacientes con leucemia mieloide aguda, a la luz de las nuevas clasificaciones diagnósticas (OMS 2022 e ICC 2022) y pronósticas (ELN 2022) y se propone un algoritmo a considerar para su implementación. Es perentorio como país invertir en nuevas tecnologías diagnósticas para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

Palabras clave: Leucemia Mieloide Aguda; Biología Molecular; Diagnóstico.

La leucemia mieloide aguda (LMA) se define como una neoplasia de precursores hematopoyéticos, caracterizada por proliferación celular y bloqueo en la diferenciación. En Estados Unidos tiene una incidencia estimada de 4,3 por 100.000 habitantes por año¹. Su importancia radica en su pronóstico ominoso: tiene una sobrevida global estimada a 5 años en torno a 30%, siendo dentro del contexto de tumores en general, la quinta neoplasia con peor sobrevida a 5 años, y si se analiza el sub-grupo de pacientes mayores de 65 años, es la neoplasia con menor sobrevida (a 1 año de 21%)¹.

Estos datos distan enormemente de la realidad chilena. Los reportes iniciales emanan de un centro público, reportando sus resultados en 117 pacientes², con una sobrevida global a 5 años de 11%. Posteriormente, un centro privado publicó una serie con 40 pacientes con una sobrevida global estimada a 5 años en torno a 20% (incluyendo solamente pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia³. Estos datos iniciales no solo remarcan los resultados inferiores en cuanto sobrevida global respecto a la literatura internacional, sino que comparten la falta de elementos diagnósticos y pronósticos: 28%-45% no cuentan siquiera con un cariógrama para poder estratificar riesgo. Recientemente, en un estudio multicéntrico, el grupo chileno de estudio de LMA publicó un análisis retrospectivo de 539 pacientes⁴. Este análisis incluye pacientes del sec-

tor público, privado y de las fuerzas armadas. Se evidenció una mediana de sobrevida global de 6 meses, siendo nuevamente llamativo el escaso uso de herramientas diagnósticas: 42% no dispone de cariógrama y menos del 50% dispone del análisis de mutaciones de NPM1 y FLT3. Resultados preocupantes, puesto que no es posible estratificar correctamente a nuestros pacientes según clasificaciones de riesgo estándares, influyendo enormemente en la toma de decisión respecto al tratamiento de consolidación.

Actualmente, desde el punto de vista diagnóstico contamos con acceso a citometría de flujo, cariógrama y algunas alteraciones genéticas, principalmente traslocaciones recurrentes y mutaciones en NPM1 y FLT3. Un aspecto fundamental para poder mejorar nuestros resultados es poder estandarizar y profundizar en la biología subyacente de la LMA. Muchos avances han ocurrido en los últimos años en relación al diagnóstico y estratificación de los pacientes con LMA, llevando a una eclosión de fármacos en los últimos años (Figura 1), ofreciendo nuevas alternativas terapéuticas. Sin conocer la biología subyacente a la LMA en Chile, además de no contar con la información adecuada para la toma de decisiones terapéuticas, tampoco podremos saber la real necesidad de nuevas terapias. La presente revisión abordará el estado del arte actual del diagnóstico de LMA, y se propondrá un algoritmo diagnóstico integrado (Figura 2).

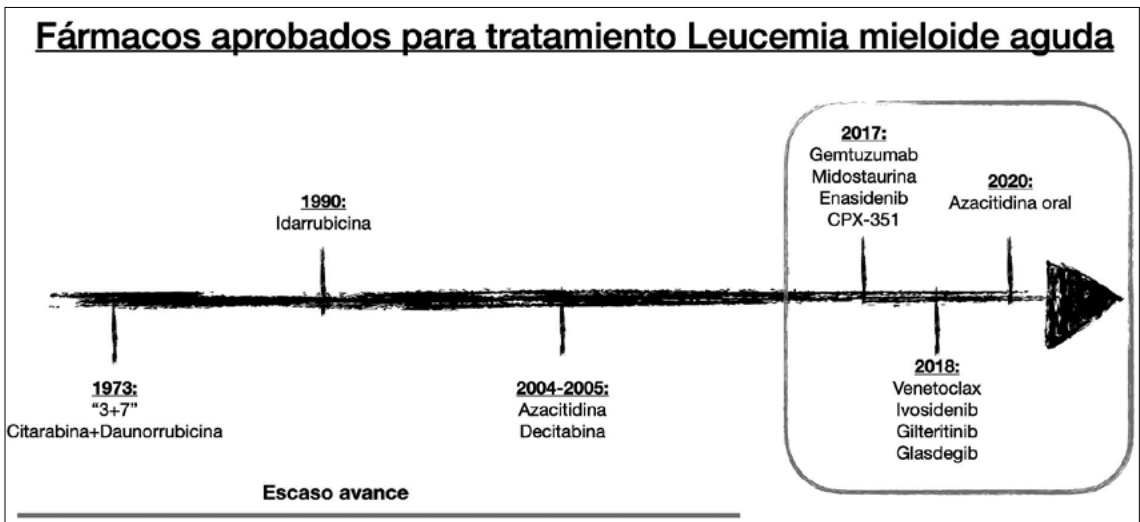


Figura 1. Línea temporal de fármacos aprobados para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda.

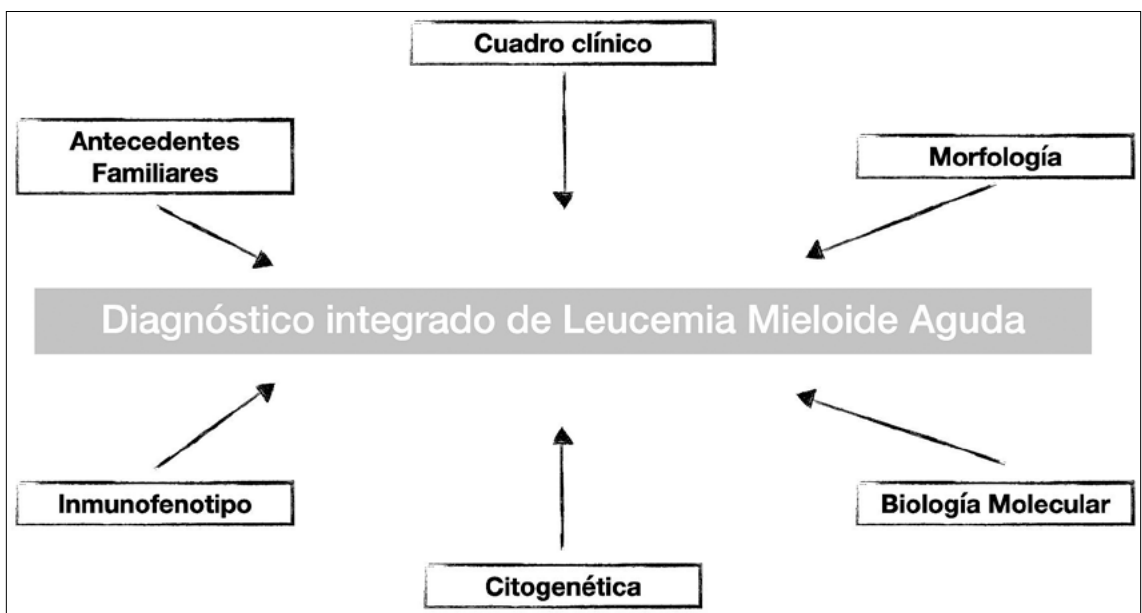


Figura 2. Herramientas diagnósticas en el diagnóstico integrado de Leucemia Mieloide Aguda.

I. Morfología

a) Análisis cuantitativo

El concepto de blasto surge de una descripción morfológica de un subtipo celular, que se caracteriza principalmente por un núcleo con cromatina

laxa, frecuentemente con la presencia de nucléolo, y con una relación núcleo/citoplasma elevada⁵. Ahora bien, la clasificación FAB original exigía un recuento de blastos $\geq 30\%$ para el diagnóstico de LMA⁶. Aquellos pacientes con recuento de blastos entre 20%-30% eran catalogados como anemia refractaria con exceso de blastos en transforma-

ción (t-RAEB) y los pacientes con < 20% blastos entraban en la categoría de anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB). La clasificación OMS 2001 disminuye el recuento de blastos requeridos para el diagnóstico de LMA a 20%⁷ por motivos prácticos: los pacientes con t-RAEB sometidos a quimioterapia tienen similar pronóstico que aquellos con LMA. Sin embargo, los pacientes con RAEB sometidos a quimioterapia tienen peor supervivencia global⁸.

Esta concepción pragmática ha sido puesta en tela de juicio desde la biología: los patrones de alteraciones moleculares de pacientes con LMA secundaria son similares a los de pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) con blastos > 10% y, además, su pronóstico es equivalente, con medianas de supervivencia global inferior a los 2 años⁹. Esto llevó a varios autores a plantear la disminución del recuento de blastos a 10% para el diagnóstico de LMA¹⁰. Más aún, el 2016 se publicaron datos del MD Anderson acerca de sus resultados en pacientes con conteo de blastos entre 10%-19%, 20%-29% y > 30%, siendo equivalentes¹¹. Este punto ya fue adoptado por la clasificación OMS 2016, que frente a ciertas alteraciones moleculares permitía el diagnóstico independiente del recuento¹². La clasificación OMS 2022 recientemente publicada recoge este punto, mencionando que los pacientes con > 10% de blastos debieran considerarse "LMA equivalentes" desde el punto de vista terapéutico¹³. Sin embargo, mantuvo su punto de corte de 20% exceptuando las alteraciones genéticas recurrentes. La propuesta del Consenso Internacional (ICC) sí hace hincapié en el punto de corte de 10%, y agrega la categoría de "LMA/SMD" para aquellos pacientes con conteo entre 10%-19%¹⁴.

Un aspecto a recordar es que el recuento de blastos se realiza con todas las células nucleadas (incluyendo eritroblastos) y que los promonocitos se consideran como equivalentes blásticos.

b) Análisis cualitativo

Existen ciertos hallazgos cualitativos importantes de conocer¹⁵:

- Promielocitos hipergranulares con múltiples bastones de Auer (células de Faggot) orientan rápidamente al diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (LPA). Habitualmente el núcleo es bilobulado, pero esta alteración es apreciable de

mejor manera en la variante hipogranular (núcleo en reloj de arena).

- Blastos con núcleo indentado con la presencia de bastón de Auer dentro de halo pálido peri-nuclear orienta el diagnóstico de t(8;21).
- Eosinofilia medular orienta el diagnóstico de inv(16), aunque también es pesquisable en otras alteraciones.
- Basofilia medular orienta el diagnóstico de t(6;9).
- Núcleo en forma de copa orienta al diagnóstico de NPM1 mutado, habitualmente asociado a la co-mutación con FLT3.
- Formas inhabituales, como la leucemia eritroide pura o megacarioblástica.

La clasificación morfológica FAB en el contexto del análisis mutacional pierde poder pronóstico¹⁶. El diagnóstico morfológico de mielodisplasia en el escenario de una LMA tiene problemas inherentes a la estandarización, baja especificidad, además que su rol pronóstico ha sido desestimado, en contraposición con la caracterización genética de las LMA secundarias (ya sea por citogenética o biología molecular)^{17,18}. Por lo tanto, el rol actual de la morfología es cada vez más acotado, y queda supeditado al recuento de blastos y a la orientación de alteraciones genético-moleculares subyacentes.

II. Inmunofenotipo

El rol actual de la citometría de flujo es fundamental. Permite establecer rápidamente el linaje blástico, y permite identificar entidades infrecuentes como linaje ambiguo, eritroide pura, megacarioblástica y neoplasias de células dendríticas plasmocitoides blástica. Un aspecto crucial a mencionar de esta técnica es su estandarización, con paneles de anticuerpos establecidos como EuroFlow¹⁹. Sin embargo, no todos los centros en Chile utilizan dicha estandarización, y no siempre se utilizan los paneles requeridos.

Desde el punto de vista diagnóstico, el patrón más relevante de reconocer es HLA-DR y CD34 negativos, puesto que orientan rápidamente al diagnóstico de LPA. Si se adiciona CD11b negativo, tiene un valor predictivo positivo del 93%²⁰. El principal diagnóstico diferencial es leucemia NPM1 mutado, donde otros parámetros como

la expresión de CD33, CD13 y CD64 sirven para su discriminación^{21,22}. La identificación precoz de LPA permite instaurar rápidamente tratamientos específicos altamente eficaces y capaces de prevenir complicaciones tempranas, responsables de la mayor proporción de muertes por LPA²³. Existen otros patrones fenotípicos que pudieran tener rol predictivo de alteraciones genéticas²⁴.

Sumado a lo anterior, la identificación de antígenos aberrantes es relevante, ya que sirve de elemento para seguimiento de la enfermedad medible residual (EMR)^{25,26}.

III. Citogenética

El cariograma se encuentra alterado en el 50% de las LMA de novo²⁷. Sin embargo, varias de dichas alteraciones son traslocaciones recurrentes que se detectan actualmente por PCR (40%-50% aproximadamente). Por lo tanto, su aportación individual en LMA es cada vez menor en términos absolutos. Su rol actual es detectar elementos defensorios de mal pronóstico²⁸: cariotipo complejo y/o monosómico, alteraciones relacionadas con mielodisplasia, y alteraciones citogenéticas recurrentes inhabituales no solicitadas por biología molecular (ej: t(6;9)). En caso de un cariograma con < 20 metafases analizadas, se podría complementar su estudio mediante FISH para ciertas alteraciones de alto riesgo (ej: monosomía 7).

Un elemento local a considerar es el tiempo: las guías actuales refieren que el resultado del cariograma debiese estar en 5-7 días. Sin embargo, en nuestra realidad el resultado habitual se encuentra en torno a 3-4 semanas. Este punto es importante, ya que el cariograma no sólo es un elemento pronóstico, también es útil en la toma de decisión respecto al tratamiento: en pacientes mayores a 60 años, el riesgo de mortalidad relacionada con la quimioterapia es elevado, sobretodo considerando que la tasa de respuestas completas disminuye notoriamente. En dicho escenario, se han ideado diversos puntajes para poder determinar el beneficio en este nicho de pacientes^{29,30}, siendo las alteraciones citogenéticas muy relevantes en la toma de decisiones. Decisiones que hoy se toman muchas veces a ciegas, y que ejemplifica el hecho que un gran número de pacientes recibe solamente terapia paliativa en este segmento etario (y que pudieran beneficiarse

de tratamiento intensivo) o, en contraposición, pacientes que reciben tratamiento y son expuestos a un riesgo elevado de mortalidad con escaso beneficio.

IV. Biología molecular

Con técnicas de RT-PCR podemos identificar rápidamente traslocaciones, principalmente: t(8;21), inv(16) y t(15;17) (RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11 y PML-RARα respectivamente). La identificación precoz es fundamental, ya que actualmente existen fármacos como Gemtuzumab que en el sub-grupo de pacientes con t(8;21) e inv(16) (conocidas como core-binding factor) mejoran su sobrevida global notoriamente⁽³¹⁾. Tal como se mencionó previamente, la detección precoz de LPA con PML-RARα determina una estrategia terapéutica específica. Mediante técnicas de PCR, se puede analizar la mutación de FLT3 TKD/ITD, cuya identificación permite adicionar fármacos específicos para estas dianas, mejorando también su pronóstico³². En Chile, actualmente contamos con Midostaurina³³ financiado por programa de drogas de alto costo, y ya existen diversos estudios con alternativas (ej: Gilteritinib). Además, la identificación de FLT3 ITD es un factor de pronóstico y favorece la indicación de trasplante alogénico en su primera remisión. La identificación de NPM1 por PCR también sirve de estratificación pronóstica. Otra alteración a tener presente precozmente es la mutación de TP53 en pacientes candidatos a terapias no intensivas como Azacitidina/Venetoclax, ya que la adición de Venetoclax solamente aumenta la tasa de respuesta completas de forma transitoria, sin mejorar la sobrevida global de estos pacientes³⁴, por lo que pacientes no candidatos a trasplante alogénico, no se beneficiarían de la adición de Venetoclax en este escenario (considerando los costos de dicho fármaco y las frecuentes citopenias asociadas).

Además, de las técnicas clásicas, NGS ha tomado un lugar primordial en la LMA. En un estudio de Papaemmanuil con 1.540 pacientes, se logró identificar en el 96% de los casos alguna mutación conductora³⁵. Las mutaciones más frecuentes fueron: FLT3, NPM1, DNMT3A, NRAS, TET, IDH2, CEBPA y RUNX1. De dicho análisis, se propone la clasificación en 11 grupos genéti-

co-moleculares, logrando clasificar el 80% de los casos (versus el 48% aplicando técnicas clásicas). De dicho análisis se desprenden varias conclusiones:

- Las traslocaciones t(15;17) e inv(16) tienen un mejor pronóstico. Sin embargo, la t(8;21), clásicamente definida de buen pronóstico tiene peor sobrevida respecto a las anteriores.
- Se identifica un grupo importante de alteraciones en relación a mutaciones de cromatina/spliceosoma (que inicialmente se categorizaba en el 84% de las veces como grupo intermedio), que tendrían pronóstico desfavorable.
- TP53 mutado conlleva pésimo pronóstico.
- Se confirma CEBPA como mutación de buen pronóstico.
- El efecto de las co-mutaciones influye en el pronóstico (ej: el efecto pronóstico de NPM1 depende de la co-mutación de FLT3 ITD y/o DNTM3A).

El segundo estudio a destacar es de Lidsley, que identifica un grupo de genes mutados que tienen > 95% de especificidad para el diagnóstico de LMA secundaria³⁶. Estos son: SRSF2, ZRSR2, SF3B1, ASXL1, BCOR, EZH2, UAF1 y STAG2. Su identificación es importante, ya que los pacientes sin criterios morfológicos de SMD pero con dichas mutaciones se comportan como LMA secundaria y, a su vez, pacientes con criterios morfológicos pero sin alteraciones citogenéticas y mutaciones propias de LMA secundaria se com-

portan como LMA de novo.

Dichos trabajos llevaron a la clasificación pronóstica de la European Leukemia Network 2017³⁷. Posteriormente, su trabajo de validación evidencia que los 3 grupos iniciales (favorable, intermedio y adverso) no discriminaban de forma tan fehaciente³⁸, y en el 2020 se propone que CEBPA bialélico e inv(16) debieran clasificarse en grupo muy favorable y pacientes con TP53 o cariotipos complejos como muy desfavorable. Además, se debe mencionar que en el análisis multivariado la edad y el antecedente de terapia fueron factores pronósticos independientes.

Recientemente, se publicó la ELN 2022³⁹, donde las principales diferencias con la clasificación anterior son (Tabla 1): la omisión del ratio alélico de FLT3 ITD, considerando todo FLT3 ITD como de riesgo intermedio; se adicionan como riesgo adverso mutaciones relacionadas con mielodisplasia; se especifica que CEBPA, para ser de buen pronóstico, tiene que estar mutado en la región bZIP más que ser bi-alélica. Un punto importante es que se especifica que la presencia de mutación de KIT no altera el riesgo en leucemias CBF, sobretodo porque dicho riesgo inicialmente descrito queda supeditado a la EMR en el seguimiento⁴⁰.

Como se aprecia, la cantidad de genes a evaluar para una adecuada estratificación es elevada, y en dicho escenario NGS se ha posicionado como una herramienta diagnóstica fundamental, resultando altamente costo-efectiva por su capacidad de analizar en paralelo un importante nú-

Tabla 1. Estratificación de riesgo de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda según la European Leukemia Network 2022

Favorable	t(8;21) inv(16) NPM1 mutado sin FLT3-ITD CEBPA mutado en región bZIP
Intermedio	FLT3-ITD con o sin NPM1 t(9;11) Alteraciones no clasificadas
Adverso	t(6;9) t(9;22) t(8;16) Re-arreglos KTM2A Inv(3) Cariotipo complejo o monósimo Alteraciones cromosomas 5, 7 y 17 TP53 mutado Mutaciones en: ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, UAF1 o ZRSR2

mero de genes (versus PCRs de forma individual). Su implementación en Chile resulta urgente, ya que los pacientes del sistema público no tienen acceso a una estratificación de riesgo suficiente (y por tanto, de una adecuada selección de terapia de consolidación); y los pacientes del sistema privado pueden acceder restringidamente mediante envío de muestra al extranjero. Actualmente, respecto a la clasificación OMS, estamos atrasados 15 años en relación a la clasificación diagnóstica. Respecto al costo, que siempre genera retenciones, se debe reconocer que dentro del costo total que conlleva el tratamiento de LMA (hospitalización, antimicrobianos, eventual trasplante alogénico, etc), el impacto porcentual de adicionar un estudio de NGS es bajo⁴¹, en tumores sólidos ya se ha establecido que ronda el 6% del costo total⁴²; considerando que podría impactar en hasta un 30% la toma de decisión terapéutica en LMA⁴³.

V. Mutaciones germinales

Cada vez va adquiriendo mayor relevancia la pesquisa de mutaciones de origen germinal, ya que además de la consejería genética, es importante a la hora de seleccionar donantes relacio-

nados para un hipotético trasplante alogénico⁴⁴. Actualmente, tiene su propia categoría en la clasificación OMS 2022 y es un cualificador en la clasificación ICC 2022. De hecho, se han descritos mutaciones con edad de presentación > 60 años (ej: DDX41), por lo que la edad no es un criterio para descartar.

La ELN 2022 propone su testeo frente a las siguientes características:

- Historia personal de al menos 2 cánceres, siendo al menos uno hematológico (sin importar orden).
- Historia personal de cáncer hematológico más: algún familiar dentro de dos generaciones con cáncer hematológico o, algún familiar dentro de dos generaciones con cáncer sólido antes de los 50 años o, algún familiar dentro de dos generaciones con anomalía hematológica.
- edad de debut de neoplasia hematológica más precoz que el promedio.
- Presencia de una mutación sospechosa durante la remisión clínica.

Por lo tanto, la historia oncológica familiar es fundamental y debe evaluarse de forma rutinaria.

OMS 2022		ICC 2022	
Clasificación	Anormalidad genética	Clasificación	Anormalidad genética
Anormalidades genéticas definitorias	Fusión PML::RARA Fusión RUNX1::RUNX1T1 Fusión CBFβ::MYH11 Fusión DEK::NUP214 Fusión RBM15::MRTFA Fusión BCR::ABL1 Re-arreglo MECOM t Re-arreglo KMT2A Re-arreglo NUP98 NPM1 mutado CEBPA mutado	Anormalidad genéticas recurrente	Fusión PML::RARA > 10% Fusión RUNX1::RUNX1T1 > 10% Fusión CBFβ::MYH11 > 10% Fusión DEK::NUP214 > 10% Fusión BCR::ABL1 > 20%* Re-arreglo MECOM > 10% Re-arreglo KMT2A > 10% NPM1 mutado > 10% bZIP CEBPA mutado > 10%
Relacionada con mielodisplasia	Mutaciones somáticas definitorias: ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2. Anormalidades citogenéticas definitorias	TP53 mutado	TP53 con VAF > 10%
Definida por diferenciación	Mínima diferenciación Sin maduración Con maduración Mielomonocítica Monocítica Eritroide Megacarioblástica Basofílica	Mutación relacionada con mielodisplasia	ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, y/o ZRSR2
		Anormalidad citogenética relacionada con mielodisplasia	Cariotipo complejo y/o del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q)+8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p)/del(17p), del(20q), or idic(X)(q13)
		No especificada	

Figura 3. Tablas comparativas respecto la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2022 y de la Clasificación Consenso Internacional (ICC) 2022.

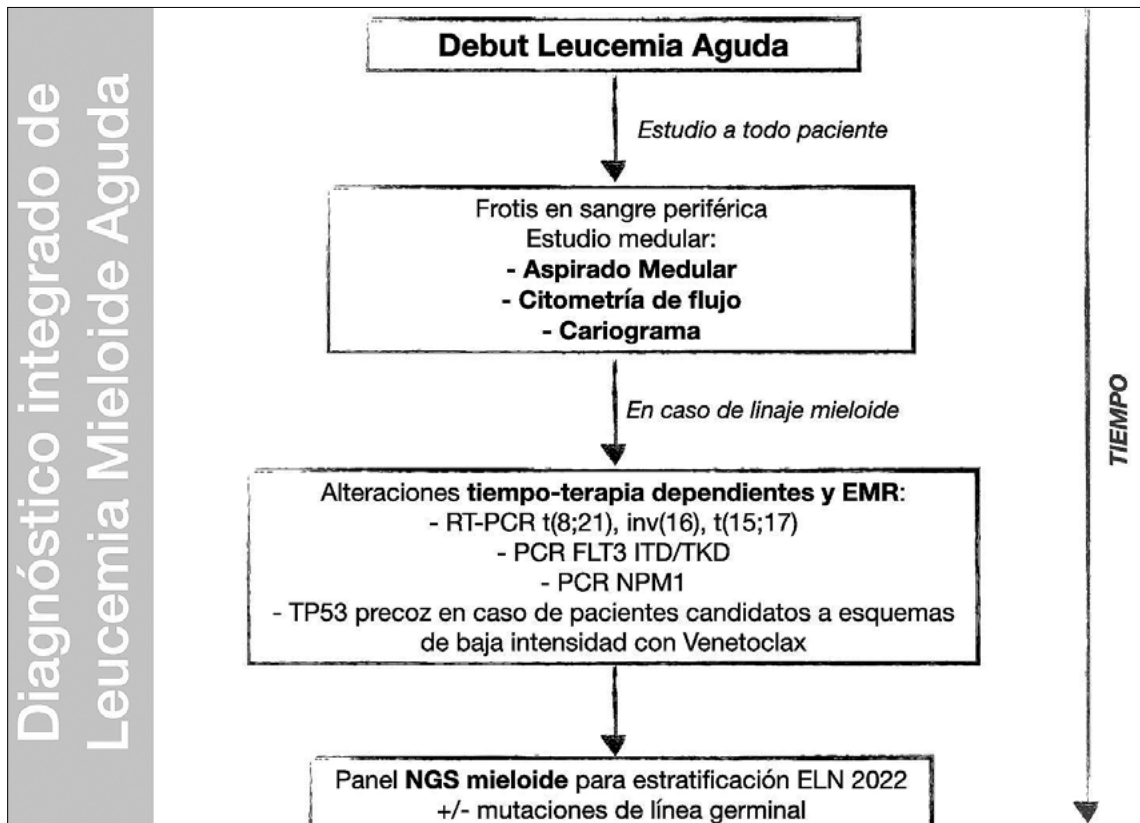


Figura 4. Propuesta de algoritmo de diagnóstico integrado de todo paciente con Leucemia Mieloide Aguda; EMR = enfermedad medible residual; ELN 2022 = European Leukemia Network 2022.

VI. Diagnóstico integrado

Actualmente, contamos con 2 clasificaciones, que enfatizan la importancia de las alteraciones genéticas, especificadas en la Figura 3.

A modo de comparación, las anomalías genéticas definitorias y recurrentes son prácticamente las mismas; se especifica que basta una mutación en el dominio bZIP para clasificar como CEBPA (ya no es necesario que sea bialélica); ambas especifican que la presencia de BCR-ABL exige > 20% blastos; ambas eliminan los criterios morfológicos de LMA relacionada a mielodisplasia, y la definen por alteraciones citogenéticas y/o moleculares. La ICC agrega como subtipo la entidad TP53 mutado como entidad propia; y la ICC pese a que no lo incluye como categoría, sí agrega la predisposición germinal como un cualificador de LMA. Por último, la OMS 2022 elimina la entidad RUNX1 como entidad previa.

Ahora bien, agrupando las necesidades diagnósticas y de estratificación de riesgo ELN 2022, planteamos una propuesta de algoritmo de diagnóstico integrado de LMA (Figura 4). Destacamos la necesidad de contar con algunos estudios de forma precoz (idealmente antes de iniciar el tratamiento) para definir adición de terapias dianas. Es importante separar a los pacientes candidatos a quimioterapias de alta intensidad de aquellos que no. Se propone evaluar precozmente la presencia de mutaciones en TP53 con el fin de determinar el beneficio/futilidad de adicionar Venetoclax en pacientes candidatos a esquemas de baja intensidad. Por el momento, no se incluye IDH1/2 como mutaciones de pesquisa rápida, debido a la falta de aprobación aún de dichos inhibidores, sumado al hecho de que la respuesta con esquemas basados en Venetoclax obtiene excelentes resultados. El estudio mediante NGS se puede realizar mediante paneles comerciales

acotados con los genes más relevantes. Se debe mencionar que el antiguo paradigma del inicio precoz de tratamiento ha sido rebatido por diversos estudios, por lo que actualmente se podría considerar seguro esperar el resultado de ciertos elementos diagnósticos para poder definir de mejor forma el tratamiento en los casos de LMA no promielocítica⁴⁵.

Finalmente, se debe destacar que el análisis molecular por más que sea necesario y costo-efectivo es complejo: requiere expertiz en los aspectos técnicos de la secuenciación, pero a su vez, se requieren competencias clínicas para una adecuada interpretación de las variantes. En sintonía con lo reportado por el grupo español PETHEMA⁴⁶, es necesario centralizar estos análisis en centros de referencia especializados, generando experticia en grupos definidos y debido a un mayor volumen de procesamiento, una mejor utilización de los recursos económicos. Y así también, constituir comités moleculares en el estudio y tratamiento de la leucemia aguda, símil a tumores sólidos⁴⁷.

Conclusión

La LMA es una patología altamente heterogénea en su comportamiento y en su pronóstico. Las herramientas diagnósticas actuales disponibles en nuestro país son insuficientes para poder guiar de forma adecuada el tratamiento (ej: terapias dianas o la indicación de trasplante alogénico en primera remisión). Un adecuado algoritmo integrando diversas técnicas es fundamental, pero por sobre todo, se debe avanzar en la inclusión de nuevas técnicas moleculares (NGS) para mejor categorización de nuestros pacientes. Debemos ahondar de mejor forma en la biología subyacente de la enfermedad para poder mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

Referencias

1. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019 Jul; 36: 70-87.
2. Puga BL, Cabrera ME, Undurraga MS, Etcheverry R, Vacarezza R, Ducach G, et al. Leucemia mieloide aguda del adulto. Resultados del Protocolo Nacional de Drogas Antineoplásica. Hospital del Salvador 1990-1998 [Acute myeloid leukemia in the adult. Results of the National Antineoplastic Drug Protocol at the Hospital del Salvador, 1990-1998]. *Rev Med Chile* 2000 Nov;128(11): 1191-8.
3. Fuentes M, Rojas P, Ernst D, Ocqueteau M, Bertin P, Sarmiento M, et al. Resultados en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica entre los años 2010-2014 [Results of acute myeloid leukemia treatment. Analysis of 63 patients between 2010-2014]. *Rev Med Chile* 2015 Oct;143(10): 1269-76.
4. Romero M, Bass F, Lizama V, Rojas C, Diaz J, Capurro M, et al. Clinical Characteristics of Chilean Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML): Analysis within the Framework of the Epidemiological Registry of AML of the Pethema Group. *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 8963-5.
5. Chen X, Fromm JR, Naresh KN. "Blasts" in myeloid neoplasms - how do we define blasts and how do we incorporate them into diagnostic schema moving forward? *Leukemia.* 2022 Feb; 36(2): 327-32.
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976 Aug; 33(4): 451-8.
7. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002 Oct 1; 100(7): 2292-302.
8. Estey E, Thall P, Beran M, Kantarjian H, Pierce S, Keating M. Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood.* 1997 Oct 15; 90(8): 2969-77.
9. Chen X, Othus M, Wood BL, Walter RB, Becker PS, Percival ME, et al. Comparison of myeloid blast counts and variant allele frequencies of gene mutations in myelodysplastic syndrome with excess blasts and secondary acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2021 May; 62(5): 1226-33.
10. Estey E, Hasserjian RP, Döhner H. Distinguishing AML from MDS: a fixed blast percentage may no longer be optimal. *Blood.* 2022 Jan 20; 139(3): 323-32.
11. DiNardo CD, Garcia-Manero G, Pierce S, Nazha A, Bueso-Ramos C, Jabbour E, et al. Interactions and relevance of blast percentage and treatment strategy among younger and older patients with acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS). *Am J Hematol.* 2016 Feb; 91(2): 227-32.
12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ,

- Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19; 127(20): 2391-405.
13. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul; 36(7): 1703-19.
 14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15; 140(11): 1200-28.
 15. Bain BJ, Béné MC. Morphological and Immunophenotypic Clues to the WHO Categories of Acute Myeloid Leukaemia. *Acta Haematol*. 2019; 141(4): 232-44.
 16. Walter RB, Othus M, Burnett AK, Löwenberg B, Kantarjian HM, Ossenkoppele GJ, et al. Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood*. 2013 Mar 28; 121(13): 2424-31.
 17. Miesner M, Haferlach C, Bacher U, Weiss T, Maciejewski K, Kohlmann A, et al. Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as "AML not otherwise specified" (AML-NOS) or "AML with myelodysplasia-related changes" (AML-MRC). *Blood*. 2010 Oct 14; 116(15): 2742-51.
 18. Fuhrmann I, Lenk M, Haferlach T, Stengel A, Hutter S, Baer C, et al. AML, NOS and AML-MRC as defined by multilineage dysplasia share a common mutation pattern which is distinct from AML-MRC as defined by MDS-related cytogenetics. *Leukemia*. 2022 Jul; 36(7): 1939-42.
 19. Van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, et al. EuroFlow Antibody Panels for Standardized N-Dimensional Flow Cytometric Immunophenotyping of Normal, Reactive and Malignant Leukocytes. *Leukemia*. 2012 Sep; 26(9):1908-75.
 20. Rahman K, Gupta R, Singh MK, Sarkar MK, Gupta A, Nityanand S. The triple-negative (CD34-/HLA-DR-/CD11b-) profile rapidly and specifically identifies an acute promyelocytic leukemia. *Int J Lab Hematol*. 2018.
 21. Ferrari A, Bussaglia E, Úbeda J, Facchini L, Aventin A, Sierra J, et al. Immunophenotype distinction between acute promyelocytic leukaemia and CD15- CD34- HLA-DR- acute myeloid leukaemia with nucleophosmin mutations. *Hematol Oncol*. 2012 Sep; 30(3): 109-14.
 22. Fang H, Wang SA, Hu S, Konoplev SN, Mo H, Liu W, et al. Acute promyelocytic leukemia: Immunophenotype and differential diagnosis by flow cytometry. *Cytometry B ClinCytom*. 2022 Jul; 102(4): 283-91.
 23. Park JH, Qiao B, Panageas KS, Schymura MJ, Jurcic JG, Rosenblat TL, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood*. 2011 Aug 4; 118(5): 1248-54.
 24. Chen X, Cherian S. Acute Myeloid Leukemia Immunophenotyping by Flow Cytometric Analysis. *Clin Lab Med*. 2017 Dec; 37(4): 753-69.
 25. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021 Dec 30; 138(26): 2753-67.
 26. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Al Hinai A, Zeilemaker A, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29; 378(13): 1189-99.
 27. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010 Jul 22; 116(3): 354-65.
 28. Breems DA, Löwenberg B. Acute myeloid leukemia with monosomal karyotype at the far end of the unfavorable prognostic spectrum. *Haematologica*. 2011 Apr; 96(4):491-3. doi: 10.3324/haematol.2011.043208
 29. Eisfeld AK, Kohlschmidt J, Mrózek K, Blachly JS, Walker CJ, Nicolet D, et al. Mutation patterns identify adult patients with de novo acute myeloid leukemia aged 60 years or older who respond favorably to standard chemotherapy: an analysis of Alliance studies. *Leukemia*. 2018 Jun; 32(6): 1338-48.
 30. Itzykson R, Fournier E, Berthon C, Röllig C, Braun T, Marceau-Renaut A, et al. Genetic identification of patients with AML older than 60 years achieving long-term survival with intensive chemotherapy. *Blood*. 2021 Aug 19; 138(7): 507-19.
 31. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014 Aug; 15(9): 986-96.

32. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3; 377(5): 454-64.
33. Röllig C, Serve H, Hüttmann A, Noppeney R, Müller-Tidow C, Krug U, et al; Study Alliance Leukaemia. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Dec; 16(16): 1691-9.
34. Venugopal S, Shoukier M, Konopleva M, Dinardo CD, Ravandi F, Short NJ, et al. Outcomes in patients with newly diagnosed TP53-mutated acute myeloid leukemia with or without venetoclax-based therapy. *Cancer*. 2021 Oct 1; 127(19): 3541-51.
35. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9; 374(23): 2209-21.
36. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, Grauman PV, Shareef S, Allen SL, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015 Feb 26; 125(9): 1367-76.
37. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26; 129(4): 424-47.
38. Herold T, Rothenberg-Thurley M, Grunwald VV, Janke H, Goerlich D, Sauerland MC, et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Dec; 34(12): 3161-72.
39. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 Sep 22; 140(12): 1345-77.
40. Boddu P, Gurguis C, Sanford D, Cortes J, Akosile M, Ravandi F, et al. Response kinetics and factors predicting survival in core-binding factor leukemia. *Leukemia*. 2018 Dec; 32(12): 2698-701.
41. Cressman S, Karsan A, Hogge DE, McPherson E, Bolbocean C, Regier DA, et al. Economic impact of genomic diagnostics for intermediate-risk acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2016 Aug; 174(4): 526-35.
42. Pagès A, Foulon S, Zou Z, Lacroix L, Lemare F, de Baère T, et al. The cost of molecular-guided therapy in oncology: a prospective cost study alongside the MOSCATO trial. *Genet Med*. 2017 Jun; 19(6):683-90.
43. Assi RE, Pierola AA, et al. Impact of next-generation sequencing (NGS) on treatment selection in acute myeloid leukemia (AML). *Journal of Clinical Oncology* 2018 36: 15_suppl, 103-103.
44. Yang F, Long N, Anekpuritanang T, Bottomly D, Savage JC, Lee T, et al. Identification and prioritization of myeloid malignancy germline variants in a large cohort of adult patients with AML. *Blood*. 2022 Feb 24; 139(8): 1208-21.
45. Röllig C, Kramer M, Schliemann C, Mikesch JH, Steffen B, Krämer A, et al. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood*. 2020 Aug 13; 136(7): 823-30.
46. Sargas C, Ayala R, Chillón MC, Larráyo MJ, Carrillo-Cruz E, Bilbao C, et al. Networking for advanced molecular diagnosis in acute myeloid leukemia patients is possible: the PETHEMA NGS-AML project. *Haematologica*. 2021 Dec 1; 106(12): 3079-89.
47. Tamborero D, Dienstmann R, Rachid MH, Boekel J, López-Fernández A, Jonsson M, et al. The Molecular Tumor Board Portal supports clinical decisions and automated reporting for precision oncology. *Nat Cancer*. 2022 Feb; 3(2): 251-61.

Medicina Espacial y Astronomía en Chile: Futuro esplendor

EDUARDO ÁVILA¹, JUAN CARLOS BEAMÍN MUHLENBROCK²

Advancing Space Medicine and Astronomy in Chile for Health on Earth

The sky of Chile has the ideal conditions for astronomy worldwide, which has led to crucial scientific development for the country in this and other areas. In the coming years, several space missions will occur, the crew members' health being essential for their success. Space medicine studies the changes in human physiology in space, which is entirely altered. It is essential to understand the pathology in the space environment to develop countermeasures to mitigate the different risks, one of the main ones being space radiation, among others. The development of this area of medicine will allow new advances in health on Earth.

(Rev Med Chile 2023; 151: 639-648)

Key words: Aerospace Medicine, Astronomy, Cosmic Radiation, Chile.

RESUMEN

El cielo de Chile cuenta con las condiciones ideales para la astronomía a nivel mundial, lo que ha conllevado un desarrollo científico importante para el país en esta y otras áreas. En los próximos años varias misiones espaciales sucederán, siendo de importancia para su éxito la salud de los tripulantes. La medicina espacial se preocupa y estudia los cambios en la fisiología humana en el espacio, la que se ve alterada en su totalidad. Es fundamental el entendimiento de la patología en el ambiente espacial para el desarrollo de contramedidas para mitigar los diferentes riesgos, siendo uno de los principales la radiación espacial entre otros. El desarrollo de esta área de la medicina permitirá nuevos avances en la salud en la Tierra.

Palabras clave: Astronomía; Chile; Medicina Aeroespacial; Radiación Cósmica.

El cielo del norte de Chile es considerado uno de los mejores del mundo para realizar astronomía. Las condiciones climáticas, provocadas por el Océano Pacífico y la Cordillera de los Andes, ausencia de nubes casi todo el año, ambiente seco, baja contaminación lumínica, lo convierte en la zona perfecta para los ojos de la humanidad. Chile, posee el 40% de la observación astronómica del mundo, para el año 2030

podría llegar al 55%, dado que tres de los cuatro telescopios más grandes del mundo que están en construcción se encuentran en el norte de Chile, entre ellos el más grande "ELT" (Extremely Large Telescope)¹.

En los próximos años sucederán varios acontecimientos en el ámbito de la exploración espacial, entre ellos el programa Artemis, cuyo objetivo es establecer la presencia humana en la Luna

¹Unidad de Tratamiento Intermedio Médico, Medicina Interna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz. La Florida, Chile. Diplomado Astronomía General Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.
²Astrónomo, PhD Astrofísica. Instituto de astrofísica, Facultad de ciencias. Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

Sin fuente de apoyo financiero. Los autores declaran no tener conflictos de interés

Recibido el 26 de enero de 2023, aceptado el 13 de julio de 2023.

Correspondencia a: Eduardo Ávila Jiménez Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. eavilajimenez@gmail.com

antes del año 2030 y de allí centro de embarque a futuras misiones al espacio profundo, esperando establecer asentamientos humanos en Marte, además junto con los cada vez más frecuentes viajes de turismo espacial, harán en el futuro una nueva era de desarrollo espacial, que abarcara todas las áreas del conocimiento. Chile, como potencia mundial de la astronomía tendrá la oportunidad para el desarrollo tecnológico y científico en diversas áreas y así estar a la vanguardia y altura de la envergadura de los proyectos astronómicos en el país, así se mantendrá un desarrollo multidisciplinario que permitirá potenciar aún más la astronomía local con nuevos enfoques en beneficio de la exploración espacial.

Desde la primera misión, el desarrollo de la medicina espacial ha acompañado a los desafíos de la exploración, en el presente informe revisaremos en general los aspectos que involucran a la medicina y el espacio, con una visión de un Chile futuro.

Medicina espacial

La medicina espacial se encarga de la pesquisa, prevención, cuidado y mantención de la salud, a corto y largo plazo de los viajeros espaciales, en las circunstancias extremas del ambiente espacial (Figura 1)².

Cerca de 600 personas han navegado en el espacio, la mayoría con entrenamiento y excelentes condiciones físicas³. El avance de los vuelos espaciales comerciales privados significará cada vez más posibilidad que personas con condiciones de salud preexistentes tengan la oportunidad de estar afuera.

Los vuelos espaciales son aquellos que suceden > 100 km del nivel del mar. Existen diferentes clases de vuelos espaciales, suborbital, órbita baja terrestre (OBT) y misiones espaciales (Figura 2). Los vuelos suborbitales son aquellas donde se experimenta los efectos de la microgravedad e ingravidez, además de los cambios en la aceleración en los diferentes ejes (Figura 2), en general los movimientos positivos son mejor tolerados que los negativos, por ejemplo, movimientos en eje Gz negativos aumentan el volumen sanguíneo y la presión hacia cefálico. Los vuelos en OBT son las misiones en que los vehículos están orbitando alrededor de la Tierra bajo 2.000 km, típicamente

entre 200 a 400 km, como la estación espacial internacional (ISS). Finalmente, las misiones espaciales, son aquellos vuelos más allá de OBT, de larga distancia como la Luna, Marte².

Cambios en la fisiología humana

Existen cambios fisiológicos que suceden de acuerdo con la clase de vuelo y de la duración de la misión³. Precozmente existen cambios fisiológicos, en los primeros 3 días puede suceder el síndrome de adaptación espacial, manifestado con desórdenes en el sistema vestibular, con náuseas, vómitos y cefalea. Como contramedidas se intenta no realizar movimientos bruscos ni actividades críticas en los primeros días, como prevención y tratamiento se ha usado con éxito prometazina⁴⁻⁷.

Dentro de los cambios el más llamativo es la redistribución del agua corporal, incrementando desde caudal hacia cefálico a consecuencia de la microgravedad⁸. Se manifiesta con edema facial “puffy face” y reducción del volumen de las extremidades “chicken legs”. Hay una reducción hasta 15% del volumen plasmático intravascular por movimiento hacia el intersticio debido al aumento de la permeabilidad capilar, causando signos de hipovolemia y ortostatismo².

Ya existen varias líneas de investigación del efecto biológico de la microgravedad en modelo animal y humano⁹. El desafío es de los científicos, de los ingenieros, astrónomos, médicos y entre otras disciplinas, de conocer y aprender los riesgos, para crear una estructura y cultura de salud preventiva y de contramedidas efectivas para su manejo asegurando no solo éxito de la misión, sino también la integridad a corto y largo plazo de los tripulantes^{10,11}.

Los riesgos en la salud del viaje espacial

La Administración Nacional de Aeronáutica y el Espacio (NASA) de EE.UU ha desarrollado una clasificación de los posibles riesgos a la salud de los viajes espaciales en función de la probabilidad de ocurrencia y gravedad en la salud humana a corto y largo plazo, y de cómo alteraría al éxito de la misión^{12,13}. La suma de todos los efectos de la navegación espacial durante la vida y su interacción con la genética determina el resultado en la fisiología del organismo, a esto se denomina exposoma espacial (Figura 2)¹³. La NASA a través

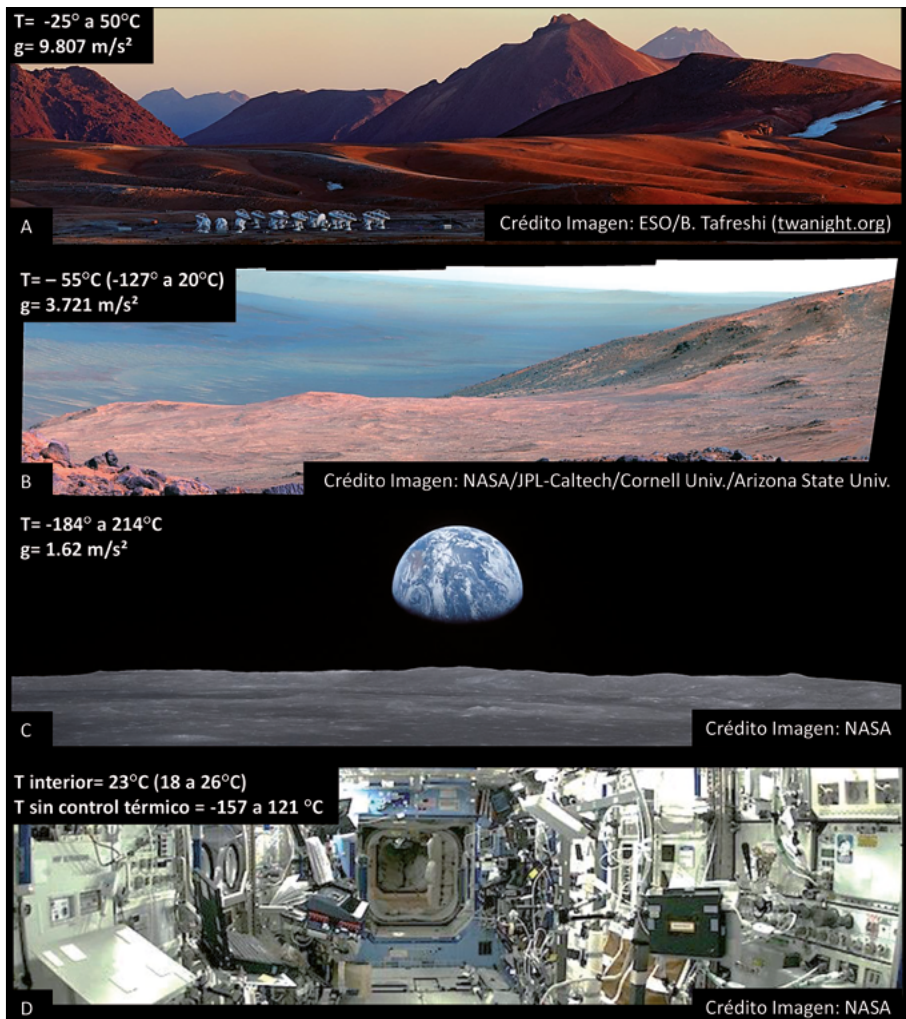


Figura 1. A.- Radiotelescopios "Atacama Large Millimeter Array" (ALMA), desierto de Atacama, norte de Chile; B.- Marte, obtenida por Rover Opportunity que muestra parte de "Marathon Valley"; C.- Superficie lunar, de fondo planeta Tierra; D.- Estación espacial internacional (ISS); T: temperatura; g: gravedad.

de su Programa de Investigación Humana (HRP), han elaborado un plan para determinar las prioridades y los enfoques estratégicos de contramedida, estos se encuentran disponibles al público^{13,14}.

A continuación, se mencionan los principales riesgos a la salud de los viajes espaciales.

Radiación espacial

En la Tierra existe un escudo contra la radiación espacial formado por la atmósfera y el campo

magnético terrestre. Existen 3 tipos de radiación en el espacio, todos diferentes a cualquier radiación terrestre; la radiación cósmica galáctica (RCG), partículas de eventos solares (PES) y la radiación atrapada^{2,15,16}.

Fuera del escudo terrestre, la tripulación se expone a daño por radiación con patrones de daño al ADN difíciles de reparar, además del daño oxidativo de los tejidos penetrados. La tripulación se encuentra inmersa en RCG omnipresente, radiación indirecta por fragmentos producidos por

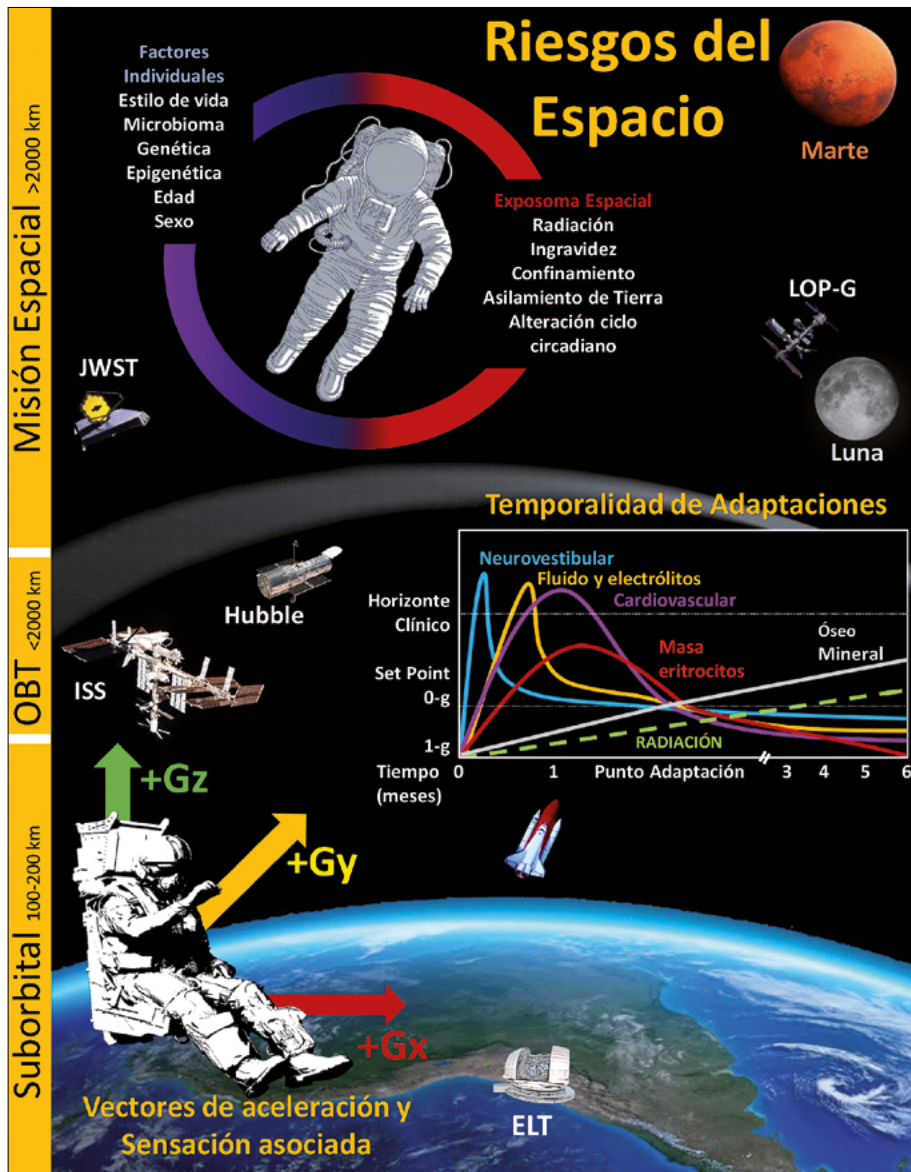


Figura 2. Riesgos en la salud en el espacio. Influyen factores individuales y el exposoma espacial. En los viajes espaciales hay 3 tipos según la altura desde el nivel del mar. Los vuelos suborbitales, los de órbita baja terrestre (OBT) y los de tipo misión espacial. En los viajes suborbitales se ve experimentado los efectos de la gravedad y microgravedad en donde según el vector de aceleración ($g = \text{gravedad}$) en los 3 ejes (x,y,z) será la sensación asociada; +Gx: sensación de empuje hacia atrás en asiento; +Gy: sensación de empuje hacia la izquierda y +Gz: sensación de empuje hacia abajo en asiento (3). Los diferentes sistemas afectados experimentan diferentes cambios adaptativos que siguen un curso temporal (20). La línea sombreada blanca determina el límite de OBT, hasta donde se encuentra protegido el navegante por el campo magnético terrestre. ELT. Extremely Large Telescope; ISS: Estación espacial internacional; Hubble. Telescopio Espacial Hubble; JWST. James Webb Space Telescope, en el punto de Lagrange 2; LOP-G. Plataforma Orbital Lunar Gateway, orbitando Luna, programa Artemis.

interacciones con el blindaje de la nave y tejido humano. En OBT, las exposiciones son atenuadas por la protección del campo magnético terrestre. Las dosis absorbidas por tripulación de la ISS de 6 a 12 meses son entre 30 a 120 mGy. Más lejos de OBT, no existe la protección de la Tierra, así 1 año en la superficie lunar se expone a 100 - 120 mGy; y en la misión a Marte de 3 años, entre 300 - 450 mGy^{17,18}. Otra fuente de radiación son las PES, eventos bruscos difíciles de predecir, conformado 96% por protones, pudiendo penetrar los escudos de la ISS resultando en una dosis de cuerpo total sobre 2 Gy, con 500 mGy/h^{2,19}.

Los efectos biológicos de la radiación iónica pueden causar efectos agudos y/o crónicos; y según su relación dosis-efecto en: determinístico (dosis dependiente de naturaleza somática); y estocásticos (dosis independiente, efecto probabilístico, subletal de aparición tardía con efectos somáticos o hereditarios)^{16,20,21}.

La exposición aguda por sobre 0,5 Gy, como con las PES pueden generar el síndrome por radiación aguda, caracterizado principalmente por afección en: la piel, produciendo eritema, flictenas y necrosis; hematológico presentando leucopenia, trombocitopenia, hemorragia y anemia; gastrointestinal con náuseas, vómitos y además alteraciones hepáticas; entre otros sistemas afectados. El cuadro puede iniciar a las pocas horas a días post exposición¹⁹.

En forma crónica hay aumento del riesgo cardiovascular por la exposición a la radiación; para la misión a Marte, pudiera aumentar 40% la mortalidad por eventos cardiovasculares. En la fisiopatología convergen la inflamación crónica, estrés oxidativo y disfunción endotelial. Contra-medidas dirigidas a estas vías se han investigado²².

La radiación puede dañar de forma aguda y tardía al sistema nervioso central (SNC). En forma aguda hay alteración neurocognitiva, alteraciones motoras, cambios conductuales, lo que arriesga además el éxito de la misión. Los riesgos tardíos se han asociado a envejecimiento acelerado y demencia tipo Alzheimer. Sucede alteraciones estructurales y funcionales en las neuronas. A la fecha no se han reportado déficit a largo plazo en astronautas de la ISS¹³.

La carcinogénesis por radiación se considera categoría de alto riesgo. Los principales cánceres son de origen epitelial como pulmón, mama, gástrico, colon y vejiga, además de leucemias.

Cerca del 80% de astronautas han presentado fotopsias, interesantemente se ha planteado a la radiación espacial como causante por medio de 2 mecanismos fisiopatológicos, fotopsias color azul por efecto Cherenkov, y fotopsias no azules con la activación retinal directa por la radiación y/o radicales^{23,24}.

No existe epidemiología acerca de la patología y resulta compleja la experimentación en la Tierra, existen laboratorios dedicados en la radiobiología de diferentes iones¹³.

Pese a lo anterior las investigaciones de contramedidas se encuentran atrasadas, ya que actualmente la prioridad de la investigación del HRP está centrada en los riesgos agudos dentro de la misión¹³. El monitoreo de la actividad solar es fundamental para las contramedidas, la planificación de las misiones espaciales en momentos en que la actividad solar es mínima, uso de blindaje de baja masa atómica como el agua, con el fin de reducir los riesgos de la radiación²⁵.

Síndrome neuro-ocular asociado a vuelos espaciales (SANS)

Se describió por primera vez hace 17 años, afecta principalmente a los globos oculares (GO) y la visión con clínica similar al síndrome de hipertensión intracraneal idiopático, motivo por el que se denominó inicialmente "Riesgo de Deterioro de la Visión por Presión Intracraneal" (VIIP), sin embargo tras el mayor conocimiento de la patología, el 2017 se modificó su designación a SANS, considerándose una patología exclusivamente de navegaciones espaciales, caracterizado por edema de papila, aplanamiento posterior del GO cercano al nervio óptico, formando pliegues coriorretinianos, daño del epitelio pigmentado de la retina y errores de refracción. Dentro de la fisiopatología se piensa que el cambio en la distribución de fluidos, desde los pies hacia cefálico, pudiera generar congestión venosa cerebral, obstaculizando la salida de líquido cefalorraquídeo. Otra hipótesis son alteraciones del folato dependiente del metabolismo uno-carbono, con cambios en última instancia en la presión intracraneal, o de la respuesta ocular a los cambios de fluidos^{3,26}. Puede estar asociado al tiempo de viaje, ya que la mayoría ocurre en viajes de larga duración, de más de 30 días. A los tripulantes del ISS se les realiza rutinariamente evaluaciones de

agudeza visual, ecografía ocular, etc. de la misma manera que debería ser en misiones a la Luna y Marte. En 6 meses, el 69% de los astronautas de la ISS experimentó SANS, con una prevalencia del 15% a 20% en navegaciones de larga duración²⁷. Luego del viaje, suele revertir el cuadro, aunque puede persistir por más de 10 años, aunque se desconoce su impacto real en misiones largas como Marte. Los cambios de refracción son frecuentes, por los que se equipan a los tripulantes de varios pares de lentes de contacto de potencias variables.

El SANS es un gran riesgo para la misión a Marte u otras de larga distancia, existiendo riesgo de discapacidad visual permanente, por lo que para la NASA lo clasifica como categoría de alto riesgo y está activamente investigado en el mayor conocimiento y desarrollo de contramedidas^{2,13}.

Salud conductual y rendimiento

La combinación del aislamiento, confinamiento, ingravidez, elevados niveles de CO₂, alteraciones del sueño por alteraciones ciclo día/noche, los posibles eventos estresantes y los cambios del SNC por radiación, son motivo de preocupación categoría de alto riesgo por su capacidad de desarrollar trastornos psiquiátricos en la tripulación, con el consecuente riesgo del fracaso de la misión.

En general, los astronautas informan experiencias positivas al desempeñar misiones espaciales, aunque se plantea un desafío en la navegación a larga distancia. Si bien hasta ahora algunas misiones espaciales han informado sólo de tripulantes “irritables” o sintomatología depresiva, estos se han enmarcado en ambientes favorecidos por la cercanía a la Tierra, que ha facilitado comunicaciones en tiempo real, servicios de apoyo psicológico por teleconsulta y los niveles relativamente bajos de exposición a radiación. En base a las bitácoras de los astronautas se han evaluado posibles patrones temporales en el comportamiento²⁸.

En viajes de larga duración se han documentado cambios estructurales en el SNC, como desplazamiento ligero del cerebro, cambios en el volumen del líquido cefalorraquídeo y alteraciones de la sustancia blanca²⁹⁻³¹.

La NASA ha elaborado simulaciones de entornos aislados para la investigación del compor-

tamiento en grupo de personas, como el análogo de investigación humana “HERA”, entre otros proyectos. El comportamiento individual puede verse influenciado por la conformación de los integrantes de la tripulación^{3,32}. En Chile, el desierto de Atacama pudiera ofrecer las condiciones para eventuales escenarios simulados del ambiente de Marte (Figura 1), lugar que ya ha sido utilizado como campo de prueba en otros aspectos para misiones a Marte como el proyecto “SAFER”, entre otros^{33,34}.

Actividad física y nutrición

El éxito de cualquier misión dependerá de la presencia indispensable de una nutrición adecuada, siendo una contramedida para diferentes riesgos fisiológicos en la navegación espacial¹³.

El escorbuto pudo hacer fracasar la misión de Cristóbal Colón en llegar a la “Indias”, similarmente la carencia de nutrientes vitales puede significar el fracaso de las misiones espaciales. Se han realizado extensas evaluaciones nutricionales, de vitaminas, minerales, evaluación de la masa corporal en tripulantes de misiones antes y después de misiones espaciales para diseñar contramedidas.

La ingravidez deteriora el sistema musculoesquelético, hay pérdida de masa muscular y ósea^{2,13}. La pérdida ósea, es probablemente por aumento de la resorción ósea con mantención en la formación ósea, aumento de la excreción urinaria de calcio con el consiguiente mayor riesgo de litiasis cálcica, dolor vertebral y fracturas^{35,36}.

Como contramedidas se ha considerado el uso de bifosfonatos y la dieta, sin embargo, la principal contramedida ha sido el ejercicio de resistencia intensa que disminuye la pérdida ósea por ingravidez. Se han diseñado dispositivos que intentan imitar un ambiente de 1 gravedad, siendo la principal limitante el tamaño, la logística y los costos de instaurar estos dispositivos en las misiones. Al comparar los dispositivos de ejercicio resistivo provisional “iRED” en la ISS vs su versión mejorada el dispositivo de ejercicio resistivo avanzado “ARED” ambos demostraron la importancia de una adecuada nutrición³⁷⁻⁴⁰, en especial del estado de la vitamina D en la mantención de la masa corporal. Por otra parte la alta ingesta de sodio y proteínas pudieran ser

contraproducentes, favoreciendo la pérdida ósea y formación de litiasis renal^{13,41,42}.

Enfermedad descompresiva

Es causada por la salida de nitrógeno gaseoso desde los tejidos y fluidos del organismo a consecuencia de una disminución de la presión del entorno. La clínica se caracteriza por síntomas neuromusculares, dolor de articulaciones, confusión, alteración de la marcha hasta inconsciencia, similar a la enfermedad por descompresión del buzo⁴³. Previo a caminatas espaciales, se aporta oxígeno al 100%, reduciendo el contenido de nitrógeno total del cuerpo, junto con protocolos de ejercicios de ventilación previos para disminuir el riesgo⁴⁴.

Otros sistemas involucrados

El medio espacial afecta a la totalidad de los sistemas del cuerpo humano. El sistema inmune experimenta aumento de polimorfonucleares, linfopenia con aumento de linfocitos B, hay "anemia espacial" por disminución de la hematopoyesis, riesgo de reactivación de virus, además de alteraciones del microbioma^{3,45}. A su vez la microgravedad y el confinamiento propicia mayor riesgo de expansión de aerosoles acelerando el contagio de infecciones⁴⁶. La pandemia por SARS-CoV-2 del año 2019 planteó más tangible los riesgos de infecciones en el espacio y ha involucrado desarrollos de nuevos protocolos y contramedidas en los viajes espaciales⁴⁷⁻⁵⁰. El sistema respiratorio experimenta cambios tanto en los volúmenes pulmonares estáticos como los dinámicos, hay cambio en la posición del diafragma y órganos abdominales³, y aunque el ratio ventilación perfusión es uniforme, no se experimenta mayor eficiencia en el transporte de gases; por otro lado existe el riesgo de reinhalarse el CO₂ exhalado, dado que el gas exhalado en la ingravidez queda circulando alrededor de la persona, para ello se ha diseñado circuitos de ventilación absorbedores y removedores de CO₂³. En el sistema urogenital, uno de los pocos casos reportados de evacuación y retorno de un tripulante a la Tierra ha sido por un episodio de cólico renal complicado; en los primeros días existe el riesgo de retención urinaria y necesidad de cateterismo urinario, aunque en general es transitorio^{3,41,51}.

Retorno a superficie

Existen riesgos como despresurización, trauma, quemaduras, además de los cambios inherentes a la post navegación espacial, como el ortostatismo, debilidad muscular, alteración neurossensorial, dificultad en la marcha. Estos mismos asuntos deberán ser considerados en el arribo de la superficie a Marte cuya gravedad es cercana a 1/3 de la terrestre.

Emergencias espaciales

Se ha estimado el riesgo de emergencias médicas en 0,06 eventos por persona año de navegación, así para la misión a Marte se espera al menos 1 emergencia para una misión de 6 tripulantes^{13,52}. Entre las limitaciones para responder a emergencias están la cantidad de equipamiento disponible, la posibilidad de contar con fármacos para diferentes situaciones y el deterioro de estos por la radiación, la dificultad de reconstituir fármacos al no disolver fácilmente por ausencia de gravedad, capacidad limitada de laboratorio e imágenes. Como contramedidas se han planificado kit de fármacos a llevar y uso de impresión de fármacos⁵³, además de ecografía multipropósito y de telemedicina, aunque esta última puede verse afectada por el retardo de comunicaciones a Marte de hasta 56 minutos. Un desafío grande es realizar intervenciones quirúrgicas y ofrecer anestesia para ella. Resulta de vital importancia contar en la tripulación de un médico capacitado para emergencias, el que pueda apoyarse en un equipo con entrenamiento ante emergencias y con la dirección de comunicaciones terrestres. Otro desafío grande es realizar reanimación cardiopulmonar, para ello se ha ensayado con modelo animal en ambientes de microgravedad protocolos de reanimación. Más complejo aún resulta diseñar intervenciones para cuidados post reanimación. Dispositivos médicos pudieran ser de ayuda en este objetivo⁵⁴.

Conclusión

En el futuro las misiones espaciales serán más frecuentes. Es necesario integrar diferentes disciplinas de la ciencia, con el fin de dar respuesta a los diferentes desafíos que involucran la

seguridad y salud de los viajeros espaciales. Los viajes tripulados y experimentos realizados en misiones espaciales han aportado datos valiosos, en el funcionamiento e interacción de la fisiología humana frente a situaciones de microgravedad, permitiendo el desarrollo de nuevas áreas de investigación en medicina, y de otras áreas relacionadas a la medicina, suplementos alimenticios, dispositivos, técnicas laboratorio e imagen, entre otras aplicaciones en la Tierra. Estas investigaciones podrán ofrecer nuevos avances en salud en la vida terrestre porque el universo es grande, pero más la vida.

Agradecimientos: A los docentes del Diplomado Astronomía General, de la Universidad Andrés Bello por su dedicación y entrega con sus alumnos.

Referencias

1. Ministerio del Medio Ambiente. Chilean skies: From Earth to the Universe. Disponible en: https://mma.gob.cl/wpcontent/uploads/2018/06/Cielos_2018_Chilean_Skies.pdf [Consultado el 21 de noviembre de 2022].
2. Hodkinson PD, Anderton RA, Posselt BN, Fong KJ. An overview of space medicine. *Br J Anaesth*. 2017 Dec 1; 119(suppl_1): i143-53.
3. Stepanek J, Blue RS, Parazynski S. Space Medicine in the Era of Civilian Spaceflight. Reply. *N Engl J Med*. 2019 Jun 20; 380(25): e50.
4. Cowings PS, Toscano WB, DeRoshia C, Miller NE. Promethazine as a motion sickness treatment: impact on human performance and mood states. *Aviat Space Environ Med*. 2000 Oct; 71(10): 1013-22.
5. National Aeronautics and Space Adm Nasa. The Effects of Promethazine on Human Performance, Mood States, and Motion Sickness Tolerance. Independently Published; 2018. 26 p.
6. Souvestre PA, Landrock CK, Blaber AP. Reducing incapacitating symptoms during space flight: is postural deficiency syndrome an applicable model? *Hippokratia*. 2008 Aug; 12 Suppl 1: 41-8.
7. Díaz-Artilles A, Priesol AJ, Clark TK, Sherwood DP, Oman CM, Young LR, et al. The Impact of Oral Promethazine on Human Whole-Body Motion Perceptual Thresholds. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2017 Aug; 18(4): 581-90.
8. Karemaker JM, Stok WJ, Latham RD. Body position and volume status as determinants of cardiovascular responses to transition into microgravity in parabolic flight. *Physiologist*. 1993; 36(1 Suppl): S56-7.
9. Grimm D. Microgravity and Space Medicine. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. p. 6697. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22136697>
10. Nicogossian AE, Williams RS, Huntoon CL, Doarn CR, Polk JD, Schneider VS. *Space Physiology and Medicine: From Evidence to Practice*. Springer; 2016. 509 p.
11. Cinelli I. Space Medicine Requirements open to Innovation in Biomedical Engineering. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2018 Jul; 2018: 973-6.
12. Romero E, Francisco D. The NASA human system risk mitigation process for space exploration. Vol. 175, *Acta Astronautica*. 2020. p. 606–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actaastro.2020.04.046> [Consultado el 21 de noviembre de 2022].
13. Patel ZS, Brunstetter TJ, Tarver WJ, Whitmire AM, Zwart SR, Smith SM, et al. Red risks for a journey to the red planet: The highest priority human health risks for a mission to Mars. Vol. 6, *npj Microgravity*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41526-020-00124-6>
14. NASA. Human Research Road Map. Disponible en: <https://humanresearchroadmap.nasa.gov>. [Consultado el 21 de noviembre de 2022].
15. Chancellor JC, Scott GBI, Sutton JP. Space Radiation: The Number One Risk to Astronaut Health beyond Low Earth Orbit. *Life*. 2014 Sep 11; 4(3): 491-510.
16. Chancellor JC, Blue RS, Cengel KA, Auñón-Chancellor SM, Rubins KH, Katzgraber HG, et al. Limitations in predicting the space radiation health risk for exploration astronauts. *NPJ Microgravity*. 2018 Apr 3; 4:8.
17. Tripathi RK, Nealy JE. Mars Radiation Risk Assessment and Shielding Design for Long-Term Exposure to Ionizing Space Radiation. 2008 IEEE Aerospace Conference. 2008. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1109/aero.2008.4526513>
18. Squire T, Buchanan G, Elsaleh H. Mission to Mars: Radiation Safety or Radiation Disaster? Space Transit and Mars Radiation Exposure Risks—The Shielding Effect of a Graphene Space Suit and a Storm Shelter During Space Travel. Vol. 103, *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2019. p. E44. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016\(19\)30509-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(19)30509-7)
19. Mao XW, Pecaut MJ, Gridley DS. Acute Risks of Space Radiation. *Encyclopedia of Bioastronautics*. 2019. p. 1–11. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-10152-1_27-1
20. Mian A, Aamir Mian M. Space Medicine: Inspiring a new generation of physicians. *Postgrad Med J*. 2022 Jul 20; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/pmj-2022-141875>

21. Maalouf M, Durante M, Foray N. Biological effects of space radiation on human cells: history, advances and outcomes. *J Radiat Res.* 2011; 52(2): 126-46.
22. Hughson RL, Helm A, Durante M. Heart in space: effect of the extraterrestrial environment on the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Mar; 15(3): 167-80.
23. Sannita WG, Narici L, Picozza P. Positive visual phenomena in space: A scientific case and a safety issue in space travel. Vol. 46, *Vision Research.* 2006. p. 2159–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2005.12.002>
24. Chuard D, Anthonipillai V, Dendale R, Nauraye C, Khan E, Mabit C, et al. Mechanisms of phosphene generation in ocular proton therapy as related to space radiation exposure. *Life Sci Space Res.* 2016 Aug; 10: 23-8.
25. Schoenfeld MP, Ansari RR, Nakao A, Wink D. A hypothesis on biological protection from space radiation through the use of new therapeutic gases as medical counter measures. *Med Gas Res.* 2012 Apr 4; 2: 8.
26. Zwart S, Gibson C, Mader T, Ericson K, Ploutz-Snyder R, Smith S. Vision Changes after Spaceflight Are Related to Alterations in Folate- and Vitamin B-12-Dependent One-Carbon Metabolism. *SciVee.* 2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4016/38821.01>
27. Lee AG, Mader TH, Robert Gibson C, Tarver W, Rabiei P, Riascos RF, et al. Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS) and the neuro-ophthalmologic effects of microgravity: a review and an update. Vol. 6, *npj Microgravity.* 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41526-020-0097-9>
28. Stuster JW. Behavioral Challenges of Space Exploration. *Encyclopedia of Bioastronautics.* 2017. p. 1–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-10152-1_34-1
29. Lee JK, Koppelmans V, Riascos RF, Hasan KM, Pasternak O, Mulavara AP, et al. Spaceflight-Associated Brain White Matter Microstructural Changes and Intracranial Fluid Redistribution. *JAMA Neurol.* 2019 Apr 1; 76(4): 412-9.
30. Koppelmans V, Pasternak O, Bloomberg JJ, De Dios YE, Wood SJ, Riascos R, et al. Intracranial Fluid Redistribution But No White Matter Microstructural Changes During a Spaceflight Analog. Vol. 7, *Scientific Reports.* 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-03311-w>
31. Mader TH, Robert Gibson C, Lee AG. Brain Upward Shift and Spaceflight-Associated Neuro-Ocular Syndrome. Vol. 137, *JAMA Ophthalmology.* 2019. p. 586. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.0217>
32. Larson L, Wojcik H, Gokhman I, DeChurch L, Bell S, Contractor N. Team performance in space crews: Houston, we have a teamwork problem. Vol. 161, *Acta Astronautica.* 2019. p. 108–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actaastro.2019.04.052>
33. Azua-Bustos A, González-Silva C, Fairén AG. The Atacama Desert in Northern Chile as an Analog Model of Mars. Vol. 8, *Frontiers in Astronomy and Space Sciences.* 2022. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fspas.2021.810426>
34. S. Gunes-Lasnet, SAFER: The promising results of the Mars mission simulation in Atacama, Chile. ESA. Disponible en: http://robotics.estec.esa.int/i-SAIRAS/isairas2014/Data/Session%205a/ISAIRAS_FinalPaper_0095.pdf. [Consultado el 21 de noviembre de 2022].
35. Lang T, LeBlanc A, Evans H, Lu Y, Genant H, Yu A. Cortical and Trabecular Bone Mineral Loss From the Spine and Hip in Long-Duration Spaceflight. Vol. 19, *Journal of Bone and Mineral Research.* 2004. p. 1006-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.040307>
36. Smith SM, Zwart SR, Heer M, Hudson EK, Shackelford L, Morgan JLL. Men and Women in Space: Bone Loss and Kidney Stone Risk After Long-Duration Spaceflight. Vol. 29, *Journal of Bone and Mineral Research.* 2014. p. 1639–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2185>
37. Moore C, Svetlik R, Williams A. Designing for reliability and robustness in international space station exercise countermeasures systems. 2017 IEEE Aerospace Conference. 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1109/aero.2017.7943563>
38. Effectiveness of Exercise Countermeasures for Protecting Muscle on the International Space Station (ISS). Vol. 81, *Aviation, Space, and Environmental Medicine.* 2010. p. 1050–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3357/asem.2772.2010>
39. Mangieri M. Advanced Resistive Exercise Device (ARED) Flight Instrumentation Software (FSW): A Unique Approach to Exercise in Long Duration Habitats. *Space 2005.* 2005. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2514/6.2005-6628>
40. Smith SM, Heer MA, Shackelford LC, Sibonga JD, Ploutz-Snyder L, Zwart SR. Benefits for bone from resistance exercise and nutrition in long-duration spaceflight: Evidence from biochemistry and densitometry. Vol. 27, *Journal of Bone and Mineral Research.* 2012. p. 1896–906. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1647>
41. Liakopoulos V, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Dombros N. The kidney in space. *Int Urol Nephrol.* 2012 Dec; 44(6): 1893-901.
42. Yi B, Titze J, Rykova M, Feuerecker M, Vassilieva G, Nichiporuk I, et al. Effects of dietary salt levels on mo-

- nocytic cells and immune responses in healthy human subjects: a longitudinal study. *Transl Res.* 2015 Jul; 166(1): 103-10.
43. Mitchell SJ, Bennett MH, Moon RE. Decompression Sickness and Arterial Gas Embolism. *N Engl J Med.* 2022 Mar 31; 386(13): 1254-64.
 44. Brady TK. In-suit light exercise (ISLE) prebreathe protocol peer review assessment. 2011. Disponible en: <https://ntrs.nasa.gov/citations/20110007150>. [Consultado el 21 de noviembre de 2022].
 45. Kuehnast T, Abbott C, Pausan MR, Pearce DA, Moissl-Eichinger C, Mahnert A. The crewed journey to Mars and its implications for the human microbiome. *Microbiome.* 2022 Feb 7; 10(1): 26.
 46. Yaqub F. Space travel: medicine in extremes. *Lancet Respir Med.* 2015 Jan; 3(1): 20-1.
 47. Javad Mortazavi SM, Mortazavi SA, Sihver L. Risk of severe COVID-19 infection in International Space Station astronauts despite routine pre-mission measures. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Sep; 9(9): 3527.
 48. Crucian BE, Makedonas G, Mehta SK, Haddon R, Scheuring RA. Reply to "Risk of severe COVID-19 infection in International Space Station astronauts despite routine pre-mission measures." *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Sep; 9(9): 3527-8.
 49. Makedonas G, Mehta SK, Scheuring RA, Haddon R, Crucian BE. SARS-CoV-2 Pandemic Impacts on NASA Ground Operations to Protect ISS Astronauts. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Nov; 8(10): 3247-50.
 50. Cruzen C, Montgomery J. ISS Payload Operations Training Throughout the COVID-19 Pandemic: Impacts, Opportunities and Solutions. *Space Operations.* 2022. p. 473-91. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-94628-9_21
 51. Whitson PA, Pietrzyk RA, Morukov BV, Sams CF. The risk of renal stone formation during and after long duration space flight. *Nephron.* 2001 Nov; 89(3):264-70.
 52. Houtchens BA. Medical-care systems for long-duration space missions. *Clin Chem.* 1993 Jan;39(1): 13-21.
 53. Tsagkaris C, Camera A, Mota AS, Lydakaki M. 3D Printing for medicinal chemistry in space: Crafting our way to Mars. *Proceedings of 5th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry.* 2019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ecmc2019-06355>
 54. Fong K. Moon landing: space medicine and the legacy of Project Apollo. *Lancet.* 2019 Jul 20; 394(10194): 205-7.

Identificación de contenidos de pertinencia intercultural para la atención de salud para el plan de estudios de odontología

CYNTHIA CANTARUTTI^{1,a}, CLAUDIA VÉLIZ^{1,a}, LORENA ISBEJ^{1,2,3,b},
AMANDA FREDÉS^c

Intercultural Competences in Chilean Dental Education for Inclusive Healthcare

Introduction: Cultural diversity in Chile and inequities in access and quality of care require the development of cultural competencies in health professionals. Internationally, cultural competence has been integrated into the curricula of health professional programs; however, in Chile it is still in its early stages. **Methods:** A mixed methodology included documentary review (searches and analysis in databases and official documents), key informant interviews and expert consensus. The interviews were transcribed verbatim, and thematic analysis was carried out using ATLAS.ti software. **Results:** The documentary review identified domains, objectives and instruments used to measure cultural competence in dentistry. The interviews revealed four main categories: conceptions of health, facilitators and barriers, and characteristics of health professionals. Experts developed, evaluated and agreed upon content and learning outcomes. **Conclusion:** Including cultural competence in dental curricula is essential for more inclusive and culturally safe health care. Its longitudinal integration into various courses, employing effective teaching and assessment methodologies, is recommended. The results of this study provide a guide to identifying the knowledge, skills, and attitudes needed to train health professionals who ultimately deliver appropriate health care with cultural pertinence.

(Rev Med Chile 2023; 151: 649-658)

Key words: Cultural Competency; Education, Medical, Undergraduate; Health Occupations; Education, Dental; Curriculum.

RESUMEN

Introducción: La diversidad cultural en Chile y las inequidades en el acceso y calidad de la atención requiere del desarrollo de competencias culturales en los profesionales de la salud debido a las inequidades en el acceso y calidad de la atención. A nivel internacional, se ha integrado la competencia cultural en los planes de estudio de las carreras de salud, pero en Chile está en sus etapas iniciales. **Métodos:** Se utilizó una metodología mixta que incluyó: revisión documental (búsquedas y análisis en bases de datos y documentos oficiales), entrevistas a informantes clave y consenso de expertos. Las entrevistas se

¹Escuela de Odontología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
²Programa de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
³School of Health Professions Education, Maastricht University, The Netherlands.

^aCirujano Dentista, Magister en Salud Pública y Sistemas de Salud y Magister en Educación Médica.

^bCirujano Dentista, Magister en Educación Médica.

^cCirujano Dentista, Magister en Salud Pública.

Esta investigación se llevó a cabo en la Escuela de Odontología de la Pontificia Universidad Católica de Chile como parte del proyecto FONDEDOC "Diseño de cápsulas educativas sobre pertinencia cultural de la atención de salud en el pregrado de Odontología UC"

Recibido el 14 de julio de 2023, aceptado el 20 de agosto de 2023.

Correspondencia a:
Claudia Véliz
cvelizp@uc.cl

transcribieron textuales y se realizó un análisis temático utilizando el software ATLAS.ti. **Resultados:** La revisión documental identificó dominios, objetivos e instrumentos utilizados para medir la competencia cultural en odontología. Las entrevistas revelaron cuatro categorías principales: concepciones de salud, facilitadores y barreras, y características de los profesionales de la salud. Se elaboró un listado de contenidos y resultados de aprendizaje, evaluados y consensuados por expertos. **Conclusiones:** La inclusión de la competencia cultural en los planes de estudio de odontología es esencial para una atención de salud más inclusiva y culturalmente segura. Se recomienda su integración longitudinal en diversos cursos, empleando metodologías efectivas de enseñanza y evaluación. Los resultados de este estudio ofrecen una guía para identificar los conocimientos, habilidades y actitudes necesarios para formar a los profesionales de salud que finalmente deben entregar una apropiada atención de salud con pertinencia intercultural.

Palabras clave: Competencia Cultural; Curriculum; Empleos en Salud; Educación en Odontología; Educación Médica.

Se ha definido la cultura como un conjunto de elementos, que no están relacionados con la biología, que median los comportamientos y que son compartidos por diferentes miembros de un grupo social¹. La diversidad cultural que se observa actualmente en Chile, producida principalmente por el fenómeno migratorio, la mayor visualización de las necesidades de los pueblos originarios y la transversalización de la perspectiva de género, hacen necesario el desarrollo de dinámicas de relación que favorezcan la interacción entre todos los miembros de la sociedad^{2,3}. En el ámbito de salud, la atención con pertinencia intercultural implica la necesidad de comprender a las personas con sus maneras propias de entender la salud, la enfermedad y el proceso curativo⁴⁻⁶.

Se han descrito inequidades en el acceso, calidad y resultados en salud entre los diferentes grupos socioculturales⁷⁻⁹, por este motivo, es necesario que los equipos de salud desarrollen competencias de atención bajo este enfoque⁹. Si estos equipos de salud son sensibles a las distintas realidades culturales, reflexionan sobre su propia cultura, logran incorporar el contexto social, pudiendo negociar y adaptar la atención en distintos escenarios, podrán lograr interacciones terapéuticas más efectivas¹⁰⁻¹³.

En el ámbito de la odontología, las características de la atención odontológica hacen necesario

el desarrollo de la competencia cultural, debido a su impacto en la relación odontólogo paciente, en la disposición del paciente y su adherencia al tratamiento e indicaciones, permitiendo disminuir inequidades asociadas a la comunicación en la atención de salud¹⁴.

A nivel internacional se observa una inclusión de contenidos relacionados con pertinencia intercultural en los planes de estudio del pregrado de Odontología^{15,16}, siendo parte además de los criterios de acreditación de los programas de pregrado en Estados Unidos y Australia.

En Chile, la incorporación en los planes de estudio de las carreras de la salud está en sus etapas iniciales, principalmente como cursos electivos en carreras de medicina y enfermería de algunas universidades¹⁷. Hasta ahora, los criterios de acreditación de la comisión nacional de acreditación (CNA) no exigen de manera expresa la incorporación de esta competencia, lo que trae como consecuencia que no todos los estudiantes egresan con la preparación para proporcionar una atención de salud con pertinencia intercultural^{18,19}.

Tomando en cuenta este contexto, se hace necesario incorporar esta competencia en los planes de estudio. Para esto es necesario identificar los conocimientos, habilidades y actitudes que son necesarias para entregar una atención de salud con pertinencia intercultural.

Por lo anterior, el propósito de este artículo es

describir el proceso de identificación de los contenidos y resultados de aprendizaje relacionados con pertinencia intercultural para la atención de salud que deberían ser incluidos en el plan de estudios de odontología.

Metodología

Esta investigación se llevó a cabo en la Escuela de Odontología de la Pontificia Universidad Católica de Chile como parte del proyecto FONDEDOC “Diseño de cápsulas educativas sobre pertinencia cultural de la atención de salud en el pregrado de Odontología UC”.

Se diseñó un estudio con metodología mixta que incluyó cuatro fases, que se describen a continuación

1. Revisión documental

Se realizó una búsqueda amplia de información en dos etapas:

Etapas 1: Búsqueda de la literatura en educación médica.

Se realizó una revisión de la literatura utilizando las bases de datos MEDLINE de PubMed y ERIC y una búsqueda dirigida en las revistas más relevantes en el ámbito de la educación en ciencias de la salud. Las palabras clave utilizadas para confeccionar las estrategias de búsqueda fueron: Cultural Competency, Undergraduate medical education; Health professions; Dental education y Curriculum. Se incluyeron artículos en español e inglés con una antigüedad no mayor a 10 años, para identificar evidencia actualizada.

La información obtenida se analizó y resumió en categorías preestablecidas²⁰: 1) Competencia cultural en el plan de estudios y 2) Metodologías de enseñanza aprendizaje y evaluación.

Etapas 2: Búsqueda de informes y documentos oficiales.

Se realizó una búsqueda de documentos oficiales (guías, protocolos, informes, etc.) en repositorios de instituciones gubernamentales y no gubernamentales a nivel regional y nacional.

La información recolectada se utilizó como insumo para la elaboración de la pauta de las entrevistas a informantes clave y para la elaboración de los resultados de aprendizaje.

2. Entrevista a informantes clave

Se realizaron entrevistas semiestructuradas a informantes clave. La pauta de la entrevista apuntaba a identificar los aspectos relevantes para proporcionar una atención de salud con pertinencia intercultural tomando en consideración el contexto local. Se seleccionaron informantes con dos perfiles:

- Cirujanos dentistas: profesionales con al menos 5 años experiencia en la atención clínica de población migrante internacional o perteneciente a pueblos originarios.
- Profesionales expertos en temas afines: profesionales de cualquier disciplina expertos en temas relacionados: ética clínica, migración internacional y pueblos originarios.

Las entrevistas fueron videograbadas mediante la plataforma *Zoom*, transcritas y analizadas con el *software* ATLAS Ti. 7.5.7 utilizando el método de análisis temático. El enfoque más utilizado para esta metodología involucra: familiarizarse con los datos, generar códigos iniciales, buscar temas, revisar temas, definir y nombrar los temas y generar informes²¹.

3. Consenso de expertos

Se llevaron a cabo 2 rondas de panel Delphi para llegar a un consenso de expertos²² en las que se invitó a participar a cirujanos dentistas expertos en salud pública y profesores de la asignatura de salud pública de carreras de odontología de diferentes universidades en Chile (instituciones públicas y privadas, con representatividad nacional). Se les consultó sobre la pertinencia y redacción de los resultados de aprendizaje y contenidos identificados en las etapas anteriores utilizando una escala de valoración de 5 puntos y preguntas abiertas. El nivel de consenso se definió con un valor medio \geq a 4,5 puntos²³.

4. Recomendación de expertos

Una vez que se llegó a consenso sobre la pertinencia y redacción de los resultados de aprendizaje entre los expertos en educación y salud pública, el documento fue enviado a tres expertos en pertinencia intercultural con el objetivo de recibir retroalimentación de forma individual y

por escrito. En este grupo de experto se incluyó a dos expertos en pueblos originarios (Mapuche y Aymara) y un experto en migración internacional.

Este proyecto contó con la aprobación del comité de ético científico de Ciencias Sociales Artes y Humanidades UC (ID proyecto 201203007).

Resultados

1. Revisión documental

Etapa 1: Búsqueda de la literatura en educación médica.

La revisión de la literatura identificó 83 publicaciones, de las que 25 fueron seleccionadas para una revisión final.

Se identificaron dominios y objetivos incluidos en los planes de estudio de odontología y medicina e instrumentos utilizados para medir la competencia cultural, los que se utilizaron como base para la redacción de los resultados de aprendizaje²⁴⁻³³, así como también metodologías de enseñanza-aprendizaje y evaluación utilizadas para la incorporación de la competencia cultural en los planes de estudio y perfiles de egreso de carreras de medicina, enfermería y odontología. Los resultados de la búsqueda de la literatura se resumen en la Tabla 1.

Etapa 2: Búsqueda de informes y documentos oficiales.

La búsqueda dio como resultado un listado de

15 documentos que contienen información desde diferentes perspectivas y enfocadas en grupos culturales diversos. El análisis de estos documentos permitió identificar los grupos objetivos que han sido incluidos en políticas públicas sobre interculturalidad en Chile y el mundo. El listado de los documentos se presenta en la Tabla 2.

2. Entrevistas a informantes claves

Se realizaron siete entrevistas semiestructuradas a informantes clave, con una duración de 45 minutos en promedio.

Se entrevistó a dos cirujanos dentistas con experiencia en atención clínica de población perteneciente a pueblos originarios y un cirujano dentista con experiencia en atención clínica de población migrante internacional. Además, se entrevistó a un experto en migración internacional (Enfermera, Magíster en Salud Pública y Doctora en Antropología Médica) un experto en ética clínica (Cirujano dentista, Magister en Ética) y un experto en pueblos originarios en el contexto de educación (Abogada, Magister en derecho, especialista en derecho educacional).

Luego del análisis temático se identificaron cuatro categorías que dan cuenta de los principales aspectos a considerar para entregar una atención de salud con pertinencia intercultural:

A. Implicancias de las diferentes concepciones de salud

Las diferencias culturales influyen en como

Tabla 1. Resultados de la búsqueda de la literatura en educación médica

Categoría	Resultado
Competencia cultural en el plan de estudios	• Inclusión transversal en el plan de estudios ^{25,28,37,38}
	• Diseño de un curso de competencia cultural en el plan de estudio ³²
Metodologías de enseñanza aprendizaje y evaluación	• Escenarios de casos <i>online</i> ^{33,39}
	• Aprendizaje por medio de la experiencia ^{33,35}
	• Clase magistral ³⁷
	• Seminarios ³⁰
	• Simulación ³³
	• Discusión y aprendizaje autodirigido ³⁷
	• Actividades comunitarias ^{28,30,33,38}
	• Bitácora y reflexión personal ^{25,28,33}
• Instrumentos cualitativos, cuantitativos ^{27,36}	

Tabla 2. Resultado de la búsqueda de documentos e informes oficiales

Categoría	Documento
Pueblos originarios	• Política sobre etnicidad y salud (OPS). 2017
	• Prestación de servicios de salud en zonas con pueblos indígenas. Recomendaciones para el Desarrollo de un Sistema de Licenciamiento y Acreditación de Servicios Interculturales de Salud en el marco de la Renovación de la Atención Primaria de la Salud (PAHO). 2009
	• Orientaciones técnicas para la atención de salud mental con pueblos indígenas: Hacia un enfoque intercultural (MINSAL). 2018
	• Guía de experiencias significativas y recomendaciones para los equipos de salud: pertinencia cultural en el trabajo con pueblos indígenas en el ámbito de la salud sexual y salud reproductiva (MINSAL). 2021
	• Diagnóstico de Salud de los Pueblos Indígenas de Chile (MINSAL). 2020
	• Orientaciones para la implementación del modelo de atención integral de salud familiar y comunitaria. Dirigido a equipos de salud (MINSAL). 2012
	• Sistematización de experiencia de salud intercultural en Centro de Referencia de Salud y Medicina Mapuche (CRSM) "La Ruka" (Ministerio de Desarrollo Social). 2019
Migración internacional	• Orientaciones técnicas pertinencia cultural en los sistemas de Información en salud. Variable de pertenencia a pueblos indígenas en los registros y formularios estadísticos del sector salud (MINSAL). 2021
	• Documento de orientación sobre migración y salud (OPS). 2019
	• Glosario de la OIM sobre Migración (OIM). 2019
	• Propuesta de política migratoria 2021-2025 (SERMIG). 2015
	• Política de Salud de Migrantes Internacionales (MINSAL). 2017
	• Salud de personas migrantes internacionales. Resultados de análisis integrativo. Integración de resultados y elaboración de recomendaciones y buenas prácticas (MINSAL). 2018
Perspectiva de género	• Orientaciones para la implementación del modelo de atención integral de salud familiar y comunitaria. Dirigido a equipos de salud (MINSAL). 2012
	• Orientaciones técnicas para actualizar o elaborar protocolo de trato y registro para personas trans, en el marco de la circular N°21 (MINSAL). 2019
	• Guía de orientaciones para una práctica odontológica con perspectiva de género. (Colegio de Cirujano Dentistas). 2021

vemos el mundo y como entendemos los fenómenos, entre ellos la salud y la enfermedad. Al respecto es importante considerar que no solo las personas pertenecientes a pueblos originarios o migrantes internacionales tienen diferentes concepciones del proceso de salud y enfermedad, en cada sociedad existen grupos con creencias y costumbres que impactan en su visión del mundo y de los que necesitan y esperan de la atención de salud.

Debido a lo anterior es necesario que, al entregar atención de salud a una persona con una concepción cultural diferente, identifiquemos qué es lo que el paciente espera, debido a que las expectativas, creencias, costumbres, miedos, etc.

pueden variar enormemente dependiendo de cada paciente y están fuertemente relacionadas con su cosmovisión del mundo.

B. Facilitadores para entregar una atención de salud con pertinencia intercultural

El tener un lenguaje o idioma común, es considerado un facilitador, ya que permite que nos podamos entender de mejor forma y por lo tanto una mejor adherencia a las indicaciones y resultados en salud, entre otras variables.

Por otro lado, es un facilitador el estrecho vínculo que se logra establecer entre un dentista y su paciente, debido a la dinámica y periodicidad de las visitas en tratamientos prolongados.

C. Barreras para entregar una atención de salud con pertinencia intercultural

Por una parte, los sesgos y estereotipos que se asocian a los diferentes grupos sociales y que tienden a estigmatizarlos son percibidas como una barrera importante para entregar una atención de salud que sea culturalmente segura.

Por otra lado, las dificultades para establecer una comunicación efectiva, también es considerada una barrera, al respecto son relevantes tanto el idioma como los modismos y/o tecnicismos utilizados por los trabajadores de la salud.

D. Características de los profesionales de la salud que entregan una atención de salud con pertinencia intercultural

Estas características son transversales a todos los trabajadores de la salud, las que más destacan son la empatía, capacidad de comunicarse asertivamente y de adecuarse al ambiente, la auto-reflexión y el respeto.

3. Consenso de expertos

Con la información obtenida en las etapas anteriores se elaboró un listado de 15 contenidos los que fueron sometidos a evaluación de expertos.

Para la primera ronda de consulta se invitó a 60 expertos con representación a nivel nacional, teniendo una tasa de respuesta de 41,6%. Como resultado se eliminó un contenido por ser considerados por los expertos como no pertinente para la formación de pregrado.

Para la segunda ronda se agruparon los 14 contenidos en 12 resultados de aprendizaje y se consultó la opinión sobre la pertinencia de estos para la formación del cirujano dentista (puntuación entre 1 y 5). Esta ronda tuvo una tasa de respuesta de 26,6% y todos los resultados de aprendizaje obtuvieron puntuaciones promedio \geq a 4,5 puntos.

4. Recomendaciones de expertos

Como último paso, el listado de 12 resultados de aprendizaje y 14 contenidos consensuados por expertos en educación y salud pública fueron enviados a tres expertos en pertinencia intercultural, quienes entregaron recomendaciones relacionadas con el vocabulario utilizado y la redacción. El listado final de 12 resultados de aprendizaje se encuentra en la Tabla 3.

Discusión

En este estudio se identificaron los contenidos y resultados de aprendizaje relacionados con pertinencia intercultural para la atención de salud que deberían ser incluidos en un plan de estudios de pregrado de odontología como respuestas al contexto actual en Chile. Los hallazgos principales se agruparon en categorías que dan cuenta de los principales aspectos que se deben cuidar para asegurar una atención culturalmente pertinente, desde donde se obtuvieron los resultados de aprendizaje a alcanzar a lo largo de la carrera.

En la actualidad, es cada vez más evidente la necesidad de incorporar la competencia cultural en la formación de los profesionales de la salud, lo que se relaciona con el cambio de paradigma desde el modelo biomédico hacia el enfoque biopsicosocial. Este enfoque se centra en la importancia de respetar y valorar las diferentes formas en que las personas perciben y experimentan su salud, en función de sus contextos culturales, históricos y sociales.

En este marco, el enfoque cultural del modelo de atención integral de salud (MAIS) de la atención primaria ha sido un referente importante para la incorporación de la competencia cultural en la atención de salud. Este modelo reconoce la importancia de la interculturalidad en la atención de salud, y de la adaptación de los servicios de salud a las diferentes formas de vida y de pensamiento de las personas³⁴.

En este sentido, la incorporación de la competencia cultural en los planes de estudio es un paso fundamental hacia una atención de salud más inclusiva, respetuosa y culturalmente segura. Esto permitirá a los futuros profesionales estar mejor preparados para brindar una atención de calidad y adaptada a las necesidades de las personas, independientemente de su origen cultural, y en función de sus contextos culturales y sociales, y de esta manera, mejorar la salud y la calidad de vida de la población^{5,28,35,36}.

Es importante destacar que la competencia cultural no es algo innato, pero que puede ser aprendida y entrenada a través de diferentes modelos teóricos. Sue y Sue han trabajado extensamente en el área de la competencia cultural y han desarrollado un modelo para la competencia cultura en el que señalan que es un proceso continuo que requiere auto-reflexión, práctica y

Tabla 3. Resultados de aprendizaje y contenidos

Resultados de aprendizaje	Contenidos
Describir conceptos relacionadas con pertinencia intercultural	<ul style="list-style-type: none"> • Relación entre cultura y salud • Concepto de inequidad en salud • Definiciones de: cosmovisión, cultura, competencia cultural, salud, enfermedad, etnia, interculturalidad, prejuicio
Comparar diferentes concepciones de salud y enfermedad y sus implicancias para la atención de salud	<ul style="list-style-type: none"> • Definiciones de salud y su importancia • Concepción de salud de pueblos originarios <ul style="list-style-type: none"> - Mapuche - Aymara - Rapa Nui • Migración como determinante social de la salud
Aplicar el concepto de atención de salud con pertinencia cultural al ciclo de salud basada en la evidencia	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclo de la salud basada en la evidencia • Concepto de salud pública basada en la evidencia.
Explicar las diferencias en los indicadores epidemiológicos de salud bucal y general en migrantes y pueblos originarios	<ul style="list-style-type: none"> • Indicadores epidemiológicos de salud general de: <ul style="list-style-type: none"> - Pueblos originarios - Migrantes internacionales Indicadores epidemiológicos de salud bucal de <ul style="list-style-type: none"> - Pueblos originarios - Migrantes internacionales
Distinguir diferentes grupos sociales en los que se debe proporcionar una atención de salud con pertinencia intercultural	<ul style="list-style-type: none"> • Gradiente social y en salud • Determinantes sociales de la salud
Reconocer las diferencias culturales como un determinante social de la salud	<ul style="list-style-type: none"> • Relación entre determinantes sociales de la salud y estado de salud de población culturalmente diversa
Identificar las políticas públicas existentes para atención de salud con pertinencia intercultural	<ul style="list-style-type: none"> • Concepto de política pública • Concepto de salud en todas las políticas • Políticas públicas orientada a pueblos originarios • Políticas públicas orientada a población migrante internacional Políticas públicas con enfoque de género
Explicar los aspectos éticos relacionados con la pertinencia intercultural de la atención de salud	<ul style="list-style-type: none"> • Determinantes sociales de la salud y su relación con el estado de salud de población culturalmente diversa • Determinantes de salud culturales y espirituales • Principios y valores relacionados con la atención de salud con pertinencia intercultural <ul style="list-style-type: none"> - Autonomía - Respeto - Consentimiento informado

Valorar las características personales de los profesionales de la salud que entregan atención de salud con pertinencia intercultural	<ul style="list-style-type: none"> • Características de los profesionales de la salud para dar una atención de salud con pertinencia intercultural - Apertura - Flexibilidad - Empatía - Respeto - Asertividad • Comunicación efectiva
Reconocer las barreras y los facilitadores para la entrega de una atención de salud con pertinencia intercultural	<ul style="list-style-type: none"> • Comunicación efectiva. • Barreras para la atención de salud con pertinencia intercultural - Barreras culturales - Barreras de acceso • Facilitadores para una atención de salud con pertinencia intercultural
Reconocer las adecuaciones necesarias para entregar una atención de salud con pertinencia intercultural	<ul style="list-style-type: none"> • Adecuaciones para la entrega de una atención de salud con pertinencia intercultural - Medias transversales - Medidas destinadas a migrantes internacionales - Medidas destinadas a pueblos originarios
Describir los atributos de la atención de salud con pertinencia intercultural.	<ul style="list-style-type: none"> • Concepto de competencia cultural • Fase cognoscitiva - Incompetencia cultural - Conocimiento cultural - Conciencia cultural • Fase afectiva - Sensibilidad cultural - Competencia cultural - Habilidad cultural

compromiso a largo plazo. Consiste en una combinación de conocimientos, habilidades y actitudes que permiten a los proveedores de atención de salud trabajar de manera efectiva con pacientes de diferentes culturas¹³.

Existen diversas formas de incorporar la competencia cultural en el plan de estudio de las carreras de la salud, la literatura recomienda hacerlo de forma longitudinal, como parte de los contenidos de varios cursos, y no como un curso aislado^{25,28,37,38}. Además, se han investigado diferentes metodologías que resultan efectivas en el desarrollo de la competencia cultural. Las que han resultado efectivas son el aprendizaje basado en la comunidad^{28,30,33,38}, la reflexión^{25,28,33}, y el aprendizaje basado en casos^{33,39}.

Es importante destacar que la definición de los contenidos debe hacerse de forma local, considerando las particularidades y desafíos específicos que enfrenta cada comunidad. Esto se debe a que el contexto influye significativamente en la forma en que los estudiantes y futuros profesionales de la salud perciben y responden a las diferencias culturales.

En resumen, la inclusión de la competencia cultural en el plan de estudio de las carreras de la salud es fundamental para preparar a los estudiantes para enfrentar los desafíos culturales que se presentan en la atención de salud, y la mejor forma de hacerlo es de forma longitudinal en los cursos, con metodologías de enseñanza-aprendizaje y evaluación efectivas. Además, es importante

definir los contenidos de forma local para considerar las particularidades y desafíos específicos de cada contexto.

Referencias

- Langdon EJ, Wiik FB. Antropología, salud y enfermedad: una introducción al concepto de cultura aplicado a las ciencias de la salud. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2010; 18(3): 177-85.
- OPS/OMS | Diversidad Cultural y Salud. 2022.
- Cabieses B, Bernales M, McIntyre A. La migración como determinante social de la salud. Universidad del Desarrollo, editor. Universidad del Desarrollo. Santiago; 2017. 1-520 p.
- Burchum J. Cultural competence: an evolutionary perspective. *Nurs Forum (Auckl)*. 2002; 37(4): 5-15.
- Horvat L, Horey D, Romios P, Kis-Rigo J. Cultural competence education for health professionals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 May 5; 2014 (5).
- Curtis E, Jones R, Tipene-Leach D, Walker C, Loring B, Paine SJ, et al. Why cultural safety rather than cultural competency is required to achieve health equity: A literature review and recommended definition. *Int J Equity Health*. 2019 Nov 14; 18(1): 1-17.
- Divi C, Koss RG, Schmaltz SP, Loeb JM. Language proficiency and adverse events in US hospitals: a pilot study. *Int J Qual Health Care*. 2007 Apr; 19(2): 60-7.
- Flores G. The impact of medical interpreter services on the quality of health care: a systematic review. *Med Care Res Rev*. 2005 Jun; 62(3): 255-99.
- Betancourt J, Green A, Carrillo J, Ananeh-Firempong O. Defining cultural competence: a practical framework for addressing racial/ethnic disparities in health and health care. *Public Health Rep*. 2003 Jul 1; 118(4): 293-302.
- Pedrero V, Bernales M, Chepo M. Escala de Medición Competencia Cultural (EMCC-14): Manual de Aplicación. 1st ed. Sanriago: Universidad del Desarrollo; 2019.
- Soriano V, Castejón R. Fisioterapia y la atención a la diversidad cultural.: Universidad Miguel Hernández; 2017.
- Paternotte E, van Dulmen S, van der Lee N, Scherp-bier AJJA, Scheele F. Factors influencing intercultural doctor-patient communication: a realist review. *Patient Educ Couns*. 2015; 98(4): 420-45.
- Sue D, Sue D. Counseling the culturally diverse: Theory and practice, 4th ed. Fifth Edit. Counseling the culturally diverse: Theory and practice, 4th ed. Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons Inc; 2003. xix, 507.
- Holovanova IA, Lyakhova NA, Sheshukova O v., Trufanova VP, Bauman SS, Bilous AN, et al. Studying the skills attitudes on factors affecting dental health of children. *Wiad Lek*. 2018 Jan 1; 71(3): 640-7.
- Rowland ML, Bean CY, Casamassimo PS, Rowland M. A Snapshot of Cultural Competency Education in U.S. Dental Schools. *J Dent Educ*. 2006 Sep 1; 70(9): 982-90.
- Mariño RJ, Ghanim A, Barrow SL, Morgan M v. Cultural competence skills in a dental curriculum: A review. *European Journal of Dental Education*. 2018 Feb; 22(1): e94-100.
- Fariás-Cancino A, González-Agüero M, Urrutia-Egaña M, Cruces-Ramírez M, Navea-Barrera J, Reyes-Vásquez J, et al. Desarrollo de una estrategia para fortalecer la competencia intercultural en el currículum de pregrado de Enfermería. *Rev Med Chile* 2021 Oct 1; 149(10): 1495-501.
- Pedrero V, Bernales M, Pérez C. Migración y competencia cultural: Un desafío para los trabajadores de la salud. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2018 May 1; 29(3): 353-9.
- Bernales M, Cabieses B, McIntyre AM, Chepo M. Desafíos en la atención sanitaria de migrantes internacionales en Chile. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017 Apr 1; 34(2): 167-75.
- Gale NK, Heath G, Cameron E, Rashid S, Redwood S. Using the framework method for the analysis of qualitative data in multi-disciplinary health research. *BMC Med Res Methodol*. 2013 Sep 18; 13(1): 1-8.
- Castleberry A, Nolen A. Thematic analysis of qualitative research data: Is it as easy as it sounds? *Curr Pharm Teach Learn*. 2018 Jun 1; 10(6): 807-15.
- Tammela O. Applications of consensus methods in the improvement of care of paediatric patients: a step forward from a "good guess." *Acta Paediatr*. 2013 Feb; 102(2): 111-5.
- Humphrey-Murto S, Varpio L, Wood TJ, Gonsalves C, Ufholz LA, Mascioli K, et al. The Use of the Delphi and Other Consensus Group Methods in Medical Education Research: A Review. *Acad Med*. 2017 Oct 1; 92(10): 1491-8.
- Holyfield LJ, Miller BH. A Tool for Assessing Cultural Competence Training in Dental Education. *J Dent Educ*. 2013 Aug; 77(8): 990-7.
- Pilcher ES, Charles LT, Lancaster CJ. Development and assessment of a cultural competency curriculum. *J Dent Educ*. 2008 Sep; 72(9): 1020-8.
- Wachtler C, Troein M. A hidden curriculum: Mapping cultural competency in a medical programme. *Med Educ*. 2003; 37(10): 861-8.
- Gregorczyk SM, Bailit HL. Assessing the Cultural Competency of Dental Students and Residents. *J Dent Educ*.

- 2008;72(10):1122-7.
28. Rubin RW. DevSeloping Cultural Competence and Social Responsibility in Preclinical Dental Students. *J Dent Educ.* 2004; 68(4): 460-7.
 29. Alrqi HM, Scott TE, Mascarenhas AK. Evaluating a Cultural Competency Curriculum: Changes in Dental Students' Perceived Awareness, Knowledge, and Skills. *J Dent Educ.* 2015 Sep; 79(9): 1009-15.
 30. Forsyth CJ, Irving MJ, Tennant M, Short SD, Gilroy JA. Teaching Cultural Competence in Dental Education: A Systematic Review and Exploration of Implications for Indigenous Populations in Australia. *J Dent Educ.* 2017 Aug; 81(8): 956-68.
 31. Donate-Bartfield E, Lobb WK, Roucka TM. Teaching culturally sensitive care to dental students: a multidisciplinary approach. *J Dent Educ.* 2014 Mar; 78(3): 454-64.
 32. Evans L, Hanes PJ. Online cultural competency education for millennial dental students. *J Dent Educ.* 2014 Jun; 78(6): 867-75.
 33. Brottman MR, Char DM, Hattori RA, Heeb R, Taff SD. Toward Cultural Competency in Health Care: A Scoping Review of the Diversity and Inclusion Education Literature. *Academic Medicine.* 2020 May; 95(5): 803-13.
 34. OPS, MINSAL. Orientaciones para la implementación del modelo de atención integral de salud familiar y comunitaria. Santiago; 2012.
 35. Mariño RJ, Ghanim A, Morgan M v., Barrow SL, Morgan MV. Cultural competency and communication skills of dental students: clinical supervisors' perceptions. *European Journal of Dental Education.* 2017 Nov; 21(4): e101-8.
 36. Karimbux NY. Demographic and cultural changes: impact on dental education. Vol. 77, *Journal of dental education.* United States; 2013. p. 971.
 37. Nicholson SL, Hayes MJ, Taylor JA. Cultural Competency Education in Academic Dental Institutions in Australia and New Zealand: A Survey Study. *J Dent Educ.* 2016 Aug; 80(8): 966-74.
 38. Gundersen D, Bhagavatula P, Pruszynski JE, Okunseri C. Dental Students' Perceptions of Self-Efficacy and Cultural Competence with School-Based Programs. *J Dent Educ.* 2012 Sep 1; 76(9): 1175-82.
 39. Venturin JS, Durall PS, Enciso R, Clark GT, Mulligan R. Comparing methods of cultural competency training and assessment in a predoctoral dental course. *J Dent Educ.* 2013 Apr; 77.

Histiocitosis de Langerhans y panhipopituitarismo en adulto. Reporte de caso

CINDY CARVAJAL MOYA¹, JESÚS DÍAZ ARACENA², ANTONIO ZAPATA PIZARRO³, ELENA LISOTT DE MORO⁴, EDGARDO MANCILLA SIERPE⁵, CECILIA CARRASCO HARTARD⁶

Langerhans histiocytosis and panhypopituitarism in adults. Case report

Langerhans-cells Histiocytosis (LCH) is a rare disease characterized by the clonal proliferation of immature dendritic cells that locally or diffusely infiltrate different systems, mainly affecting children. We present the case of a 38-year-old man with a long-standing history of multiple tooth loss without association with trauma, smoking, or poor dental hygiene. Skull computed tomography (CT) showed multiple lytic jaw lesions. Jaw biopsy and immunohistochemical results were compatible with the finding of LCH. The patient evolved with polyuria, polydipsia, and nocturia, confirming the presence of diabetes insipidus and panhypopituitarism through hormonal studies. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain shows a hypothalamic neoplasm with infundibular involvement and an image suggestive of a pituitary granuloma. The treatment consisted of maxillobuccofacial defocusing, hormonal supplementation, chemotherapy, and radiotherapy with favorable evolution.

(Rev Med Chile 2023; 151: 659-664)

Key words: Histiocytosis, Non-Langerhans-Cell; Hipopituitarismo; Hypothalamic Neoplasms; Tooth Loss.

RESUMEN

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es una enfermedad poco común caracterizada por la proliferación clonal de células dendríticas inmaduras que infiltran de forma local o difusa a distintos sistemas, y que afecta principalmente a niños. Presentamos el caso de un hombre de 38 años con historia de caída de múltiples piezas dentales de larga data, sin asociación a traumatismo, tabaquismo ni a mala higiene dental. Tomografía Computada (TC) de cráneo que mostró múltiples lesiones líticas mandibulares. El resultado de biopsia mandibular e inmunohistoquímica eran compatibles con el hallazgo de HCL. Durante su evolución, cursa con poliuria, polidipsia y nicturia, confirmando mediante estudio hormonal diabetes insípida y panhipopituitarismo. Resonancia Magnética (RM) cerebral muestra neoplasia hipotalámica con compromiso infundibular e imagen sugerente de granuloma hipofisario. Se decide defocación maxilobucofacial, suplementación hormonal, junto con quimioterapia y radioterapia. El paciente evolucionó favorablemente.

Palabras clave: Histiocitosis de Células de Langerhans; Pérdida de Diente; Hipopituitarismo; Neoplasias Hipotalámicas.

¹Residente Medicina Interna, Universidad de Antofagasta, Hospital Regional Leonardo Guzmán. Antofagasta, Chile.

²Interno de Medicina, Universidad de Antofagasta. Antofagasta, Chile.

³Endocrinólogo, Hospital Regional Leonardo Guzmán, Antofagasta, Profesor Asistente U. de Antofagasta. Antofagasta, Chile.

⁴Hematóloga, Hospital Regional Leonardo Guzmán. Antofagasta, Chile.

⁵Anatomo patólogo, Hospital Regional Leonardo Guzmán. Antofagasta, Chile.

⁶Residente imagenología; Universidad de Antofagasta, Hospital Regional Leonardo Guzmán. Antofagasta, Chile.

No hubo apoyo financiero de ninguna índole.

Recibido el 30 de noviembre de 2022, aceptado el 17 de julio de 2023.

Correspondencia a:

Dra. Cindy Carvajal
Azapa 5935 Antofagasta, Chile.
cindy.carvajal@live.com

Las histiocitosis de células de Langerhans (HCL) son un grupo de enfermedades heterogéneas que presentan un comportamiento biológico variable y de etiología aún desconocida, su incidencia era alrededor 1 a 2 casos por 1 millón de habitantes, pero que ha ido en aumento en el último tiempo, presentándose con más frecuencia en adultos¹⁻³. Sus manifestaciones clínicas son secundarias a la infiltración celular del sistema mononuclear fagocítico a diferentes órganos, que van desde lesiones indolentes hasta compromiso sistémico; el compromiso óseo es el más frecuente, sin embargo, en 25% presenta alteraciones endocrinas, estas alteraciones pueden aparecer tanto en el comienzo de la enfermedad como en el transcurso de ésta^{4,5}. A continuación, presentamos un caso de un hombre joven que debutó con caída de múltiples piezas dentales como manifestación de HCL, pero que en el transcurso de su enfermedad cursó con panhipopituitarismo.

Descripción del caso

Paciente masculino de 38 años, sin antecedentes mórbidos relevantes, consulta al servicio de urgencia por cuadro de 1 año de evolución caracterizado por historia de caída de múltiples piezas dentales (1°, 2°, 3° molar superior izquierdo, 3° molar superior derecho e inferior bilateral); sin asociación a traumatismo, tabaquismo ni a mala higiene dental. En el último mes presenta recesión gingival y dificultad al masticar. Al examen físico destaca movilidad aumentada en dientes posteriores de maxilar y mandíbula, asociado a gingivitis severa y halitosis. Radiografía panorámica destaca lesiones múltiples en cuerpo mandibular bilateral de tipo sacabocado (Figura 1 A). Estudio complementario con TC de cráneo mostró múltiples lesiones líticas óseas bilaterales en mandíbula, maxilar, hueso temporal izquierdo y región cigomática esfenoidal ipsilateral. En el estudio histopatológico, la biopsia mandibular presentó focos de infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario, micro granulomas en tejido conectivo fibroso y focos hemorrágicos compuestos por células histiocíticas. La inmunohistoquímica presentó marcadores positivos para CD1a, CD68 y S100 (Figura 1 B). Estudio de extensión en cinti-

grama óseo se observó aumento de actividad osteoblástica en esqueleto axial y apendicular, y en el mielograma hiperplasia mieloide con 5% plasmocitos y rouleaux, todos hallazgos compatibles con HCL.

En el transcurso de la evaluación, el paciente cursa con poliuria, polidipsia y nicturia; por lo que se sospechó de afección hipofisaria, y se solicitó estudios de laboratorios generales y hormonales, destacando panhipopituitarismo con diabetes insípida, hipogonadismo, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal secundarios (Tabla 1). Junto a ello, se solicitó RM encefálica la que evidenció un nódulo hipotalámico de 12 x 8 x 7,2 mm que compromete la región infundibular, asociado a ausencia de la señal normal de hipersensibilidad neurohipófisis en T1, lesión altamente sugerente de infiltración granulomatosa (Figura 2).

Dado los antecedentes clínicos, hallazgos de laboratorios, imagenológicos y anatomopatológicos, se decide manejo terapéutico como HCL de compromiso multisistémico, con afectación del sistema nervioso central. Se realizó defocación bucomaxilofacial de lesión primaria mandibular, suplementación hormonal de los ejes afectados y se inició esquema de quimioterapia inicialmente esquema de inducción vinblastina/prednisona/6-mercaptopurina, sin embargo, al demostrarse compromiso hipofisario, y tomando en cuenta las guías del Ministerio de Salud de Chile y de la Sociedad Chilena de Hematología, se cambia a esquema con cladribine (2-CdA) más citarabina por 5 ciclos, alcanzando primera remisión completa (RC1) con disminución del nódulo hipófisis en 50% (Figura 2), se indicó radioterapia a bajas dosis primera vertebra lumbar (L1) con mejoría del dolor. No se indicó bifosfonatos por considerarlo de alto riesgo debido a compromiso maxilar. Actualmente se encuentra en RC1 en seguimiento, integrado completamente a sus actividades laborales y manteniendo suplementación hormonal sin inconvenientes. Se solicitó consentimiento informado al paciente para divulgación de sus antecedentes clínicos.

Discusión

Las histiocitosis de células de Langerhans

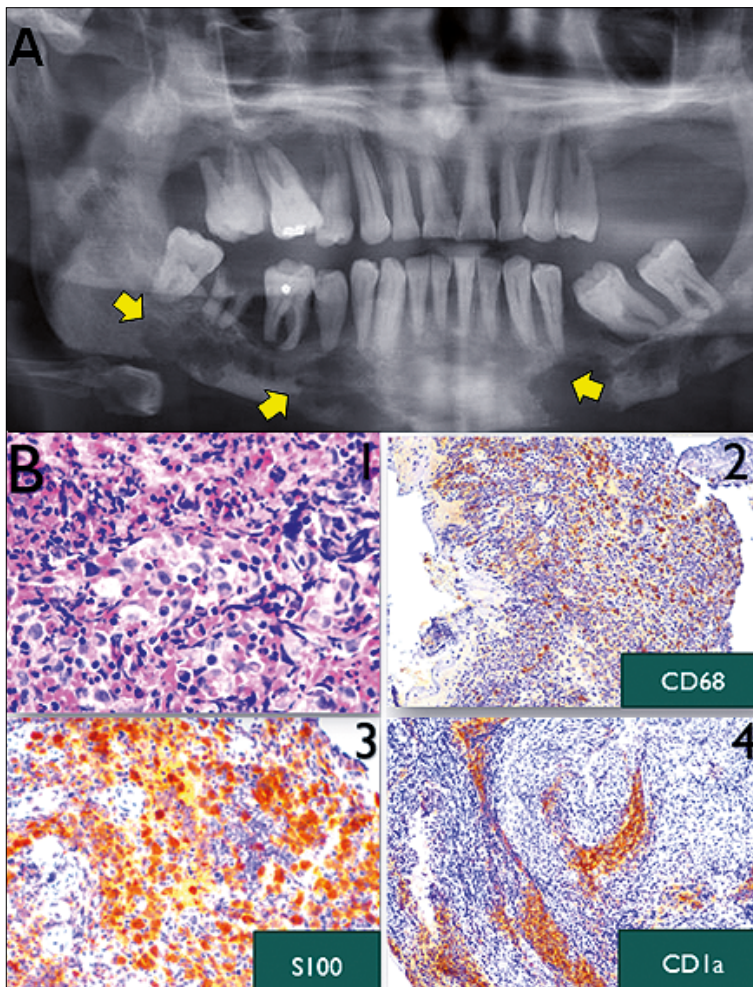


Figura 1. (A) Radiografía panorámica dental: flechas amarillas muestran lesiones óseas en sacabocado; (B) Biopsia de tejido hueso mandibular: B1: infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario; B 2,3 y 4: Inmunohistoquímica positiva para CD68, S100 Y CD1a, ambos hallazgos compatibles con histiocitosis de Langerhans.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio solicitado por endocrinología

Examen	Resultado	Valor normal	Examen	Resultado	Valor normal
Na	150 mEq/L	(135 - 145 meq/L)	PRL	36 ng/dl	(hasta 15 ng/dl)
K	3,8 mEq/L	(3,5 - 5-5 meq/L)	TSH	0,211 uU/ml	(0,270 - 4,200 uU/ml)
CL	111 mEq/L	(98 - 107 meq/L)	T4 Total	6,04 ug/%	(5,1 - 14 ug/%)
Densidad urinaria	1.010	(1.000 - 1.300)	T3	0,69 ng/ml	(0,8 - 2 ng/ml)
Nau	90 mEq/L	< 20 mEq/L	T4L	0,69 ng/dl	(0,9 - 1,7 ng/dl)
K u	9,9 mEq/L	< 20 mEq/L	LH	< 0,1 mIU/mL	(1,7 - 8,6 mIU/mL)
Cl u	101 mEq/L	< 20 mEq/L	FSH	0,58 mIU/mL	(1,5 a 12,4 mIU/mL)
ACTH	39 pg/ml	(7 - 64 pg/ml)	Testosterona	< 2,5 ng/dl	(249-836 ng/dl)
Cortisol AM	2,44 ug/dl	(4,82 - 19,50 ug/dl)			

Na: sodio plasmático; k: potasio plasmático; Cl: cloro plasmático; Nau: sodio urinario; Ku: potasio urinario; Clu: cloro urinario; ACTH: Hormona adrenocorticotropa; PRL: Prolactina; TSH: Hormona estimulante de la tiroides; T4: tiroxina; T3: triyodotironina; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante.

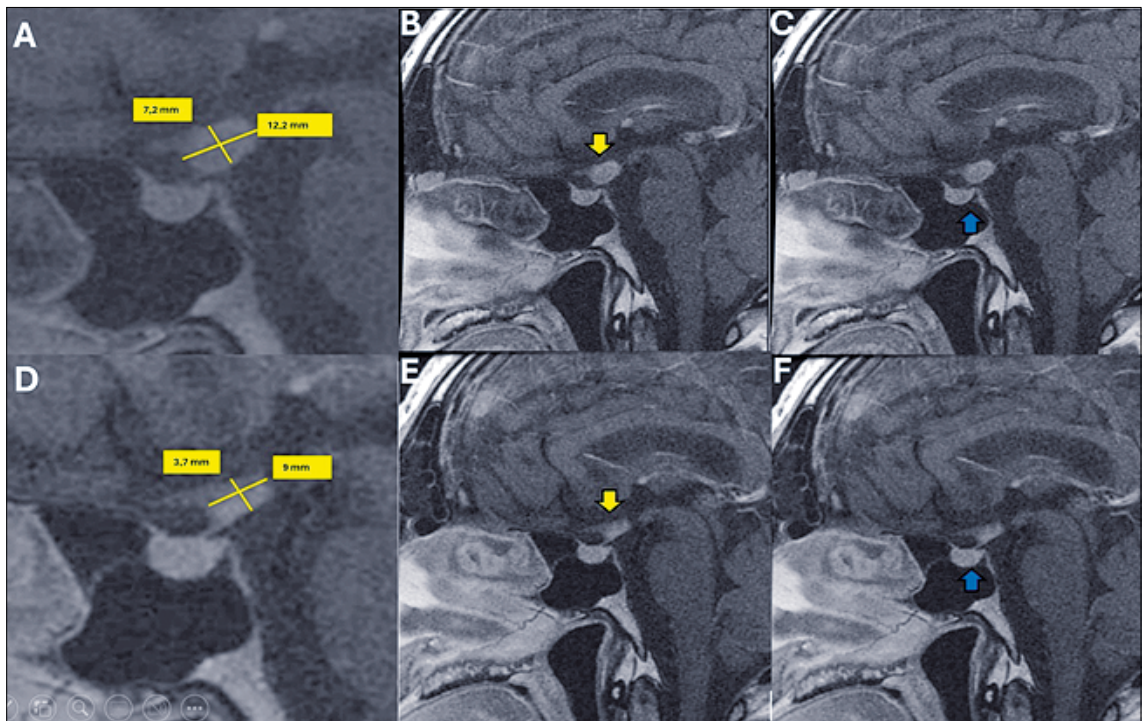


Figura 2. Resonancia magnética cerebral (RM): (A) RM proyección T1 con contraste de ingreso, que evidencia nódulo hipotalámico de 12,2 x 7,2 x 8 mm; (B) proyección T1 con contraste que evidencia nódulo comprometiendo la región infundibular; (C y F): RM T1 sin contraste, evidencia ausencia normal de hiperintensidad neurohipófisis (flecha azul). (D y E) Control RM posterior a término de quimioterapia, con disminución del nódulo hipotalámico en 50%.

(HCL) son un grupo de enfermedades heterogéneas que presentan un comportamiento biológico variable y de etiología aún desconocida. La HCL se caracteriza por la proliferación, acumulación e infiltración de células del sistema mononuclear fagocítico, abarcando desde un solo órgano a un compromiso sistémico¹⁻³. En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se le reconoce como una neoplasia hematológica dentro de la categoría de las neoplasias mieloides⁶. La incidencia anual es de 2 a 5 casos por 1 millón de habitantes en población pediátrica, mientras que en adultos es de 1 a 2 casos por 1 millón de habitantes, dato epidemiológico que se repite en la mayoría de los estudios de incidencia². Las manifestaciones clínicas dependen de los órganos afectados, pudiendo ser cualquier órgano o sistema. Los sitios más comúnmente involucrados son: hueso (80%), piel

(33%) y glándula pituitaria (25%). Otros órganos comprometidos son hígado (15%), bazo (15%), médula ósea (15%), pulmón (15%), linfonodos (5%-10%) y sistema nervioso central (SNC) (2%-4%)⁷.

Si bien la afectación ósea es la más frecuente, en 25% presentan alteraciones endocrinas y de estas, la diabetes insípida (DI) es la más común, seguida de la deficiencia de gonadotropina 2,5 presentándose como trastornos menstruales en las mujeres y disminución de la libido en los hombres. Otras son deficiencia de Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), Tirotrópina (TSH) y Panhipopituitarismo⁸, estas, pueden aparecer en el debut de la enfermedad como en el trascurso de estas, de allí lo importante es la sospecha diagnóstica y el tamizaje oportuno, dado, que pueden ser factor pronóstico de la enfermedad^{2,5}.

En el caso de nuestro paciente, su debut fue con afectación ósea a nivel mandibular, que es lo más frecuente, pero en el transcurso de ésta, presenta manifestaciones endocrinas, cursando con diabetes insípida y panhipopituitarismo, determinado el compromiso sistémico de la enfermedad.

Desde el punto de vista histopatológico se observan infiltrado inflamatorio crónico, como células plasmáticas, linfocitos y células mononucleares. En el análisis inmunohistoquímico, las células de Langerhans expresan proteína S-100, vimentina, E-Caderina y ICAM-1, además de una variedad de antígenos propios de leucocitos y macrófagos como el complejo mayor de histocompatibilidad (CHM) clase I y II, CD1a, CD1b, CD18, CD29, CD45 y CD4, de los cuales se considera al marcador CD1a el más específico, hallazgos concordante con nuestro paciente, que presento en marcadores positivos para CD1a, CD68 y S100, en la inmunohistoquímica³.

El tratamiento de esta patología varía dependiendo del sitio y extensión de la enfermedad, va desde curetaje y escisión de las lesiones, hasta radioterapia o quimioterapia cuando hay compromiso sistémico^{9,10}. En este paciente se realizó defocación bucomaxilofacial de lesión primaria mandibular y quimioterapia, se inició con esquema de inducción con vinblastina/prednisona/6-mercaptopurina, pero dado que durante el transcurso de su enfermedad presento compromiso sistémico con afectación del sistema nervioso central, se cambia esquema de quimioterapia a Cladribine (2-CdA) más citarabina, pues, ambas cruzan la barrera hematoencefálica logrando buena respuesta al tratamiento en patologías que presenten este compromiso. Así se logran realizar 5 ciclos de quimioterapia alcanzando RC1 con disminución de la lesión hipofisiaria del 50%, logrando remisión de su enfermedad y recuperación tras el tratamiento.

El pronóstico de la enfermedad es variable, generalmente es bueno cuando sólo se ve afectado el tejido óseo sin compromiso sistémico^{8,11}, pero cuando existe este compromiso, la quimioterapia oportuna juega un rol crucial, en el pronóstico de la enfermedad. Cuando existe afectación a nivel del sistema nervioso central, la quimioterapia con cladribina más citarabina es la de elección, y fue

lo que se utilizó en nuestro paciente. Es importante destacar que la evaluación multidisciplinaria y su rápida derivación permite el diagnóstico oportuno, además del seguimiento activo de las manifestaciones de compromiso a otros órganos. Esto creemos que fue el factor principal del curso favorable y control adecuado de la enfermedad de nuestro paciente.

En suma, la HCL es una enfermedad hematológica poco frecuente, pero con manifestaciones que pueden ser multisistémicas, con riesgo vital, que puede tener un buen pronóstico con un diagnóstico oportuno.

Referencias

1. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *N Engl J Med* 2018; 379, 856-68.
2. Goyal G, et al. Adult disseminated Langerhans cell histiocytosis: incidence, racial disparities and long-term outcomes. *Br J Haematol* 2018; 182; 579-81.
3. Hazim AZ, et al. Langerhans cell histiocytosis with lung involvement in isolation and multisystem disease: Staging, natural history, and comparative survival. *American Journal of Hematology* 2021; 96; 1604-10.
4. Toro Galván S, et al. Endocrine changes in histiocytosis of the hypothalamic-pituitary axis. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)* 2015; 62; 72-9.
5. Sagna Y, et al. Endocrine manifestations in a cohort of 63 adulthood and childhood onset patients with Langerhans cell histiocytosis. *European Journal of Endocrinology* 2019; 181: 275-85.
6. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues - IARC. <https://www.iarc.who.int/news-events/who-classification-of-tumours-of-haematopoietic-and-lymphoid-tissues-2/>.
7. Aricò, M, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults-Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *European Journal of Cancer* 2003; 39; 2341-8.
8. Rigaud C, et al. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. *British Journal of Haematology* 2016; 174; 887-98.
9. Girschikofsky M, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; 8; 72.

10. Montefusco L, et al. Endocrine and metabolic assessment in adults with Langerhans cell histiocytosis. *European Journal of Internal Medicine* 2018; 51: 61-7.
11. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, Rodríguez-Galindo C, Rollins BJ. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. *British Journal of Haematology* 2012; 156: 163-72.

Envejecimiento y vejez: el permanente desafío socio-sanitario

Aging and Old Age: The Ongoing Socio-Health Challenge

Señor Editor,

Es amplia la literatura que sostiene que el envejecimiento de la población es un proceso irreversible a nivel mundial. En este contexto, la pregunta que nos desafía como Estado -y específicamente como sector sanitario- es, ¿qué tan saludables son estos años de longevidad logrados? Para ello se debe poner sobre la mesa información que permita orientarnos respecto de heterogeneidad social, económica y de salud de la vejez en nuestro país.

Para el 2020, en Latinoamérica, los países con mayor proporción de personas de 65 y más años, fueron Cuba y Uruguay con 15,9%, seguido de Chile con 12,2%¹. En cuanto al número absoluto de personas de 60 y más años, éstas han aumentado 6,8 veces entre el año 1950 y el año 2017 alcanzando en Chile los 2.003.256 de acuerdo con el CENSO 2017, lo cual representa 11,4% de la población total, siendo las regiones más envejecidas Valparaíso y Ñuble con más de 13% de personas mayores². Sin embargo, producto de los efectos de la pandemia por COVID-19, se ha observado una reducción de la esperanza de vida en Chile, de 0,9 años en mujeres y de 1,5 en hombres al año 2022.

El 85% de las personas mayores reside en áreas urbanas, 9,2% se reconoce como perteneciente a un pueblo originario, 1,6% es migrante, 36,7% declara participar en una organización social (juntas de vecinos, organizaciones religiosas y agrupaciones de personas mayores³. Por otra parte, el 4,0% (37.467) del total de personas bajo situación de pobreza por ingresos son mayores de 65 años, y el 19,6% (576.294) de las personas en situación de pobreza multidimensional son personas mayores de 65 años³. El 48% de las personas entre 55 y 74 años está trabajando⁴. El 84,5% está afiliado a Fondo Nacional de Salud (FONASA), el 7,2% a Isapre, y 0,9% no tiene seguro de salud³, lo que indica que el sistema público de salud se enfrenta a una alta demanda de servicios y costos, ya que las personas con mayor carga de enfermedad se trasladan a FONASA al no poder costear las alzas de sus planes^{5,6}. Asimismo, el estudio de carga global de enfermedad señala que, para los mayores de 70 años en Chile, las principales causas de pérdida de salud son los desórdenes musculoesqueléticos, sensoriales, enfermedades cardiovasculares, diabetes y enfermedades neurológicas.

A medida que una persona envejece se producen

múltiples cambios a nivel celular y fisiológico, lo cual aumenta el riesgo de enfermedades y disminuye su capacidad funcional, por lo que preservarla se presenta como uno de los principales desafíos en un país que envejece. Este proceso es de duración variable y más o menos saludable entre los individuos, ya que se establece como resultante de características individuales intrínsecas y el entorno material y social en que viven las personas. La falta de capacidad funcional se operacionaliza mediante el concepto de limitación funcional, entendida como la restricción o falta de habilidad para realizar una acción o actividad de la manera o dentro del rango considerado como normal, que ocurre como resultado de una deficiencia. Las limitaciones funcionales componen además los modelos que explican la generación de la discapacidad y dependencia. Según la Caracterización Socioeconómica Nacional (CASEN) 2017, el 14,2% de los mayores de 60 años presenta algún grado de dependencia funcional, y las probabilidades de ser dependiente en términos funcionales aumentan a casi 40% en las personas mayores de 80 años con algún grado de dependencia.

En este contexto, la población de personas mayores se entiende como prioritaria, desde la perspectiva del sistema de seguridad social del Estado, y en base a las necesidades diferenciadas de salud. Para ello, y en términos de normativa, es destacable señalar que, en el año 2012, el Estado chileno, en un intento por integrar en el abordaje del envejecimiento una lectura multidisciplinaria, propone una Política Integral de Envejecimiento Positivo 2012-2025, cuyo propósito es la protección de la salud funcional de las personas (enfocado en todo el ciclo vital), disminuir los niveles de dependencia y un fuerte énfasis en las lógicas y prácticas del autocuidado. Asimismo, esta política busca promover mecanismo de participación e integración social, cultural y económica desde una perspectiva de derecho, con el propósito de proteger la salud funcional de las personas mayores, mejorar su integración en los distintos ámbitos de la sociedad e incrementar sus niveles de bienestar subjetivo. Sin embargo, el bienestar subjetivo, la calidad de vida, se ve afectada por aspectos estructurales de la organización de la sociedad, por ejemplo, nivel de ingresos, años de escolaridad, accesibilidad a servicios, productos, y a la posibilidad de movilidad en el entorno urbano. Se ha mostrado que parte de estas dimensiones tienen un efecto en las tasas de mortalidad de la población de Santiago de Chile, puesto que se ha identificado que la segregación socioeconómica y territorial se relacionan de manera negativa con la mortalidad de las personas, lo cual requiere conjugar aquellos aspectos propios de la investigación en salud y los aportes de otras disciplinas en el estudio de las prácticas sociales de la población envejecida en el habitar urbano-rural.

En este sentido, algunos elementos de la salud pública, como aquella ocupada de la disminución de las brechas e inequidades en salud de la población, aparecen como una oportunidad para el sector sanitario en la medida que ésta apunta desde su vocación, a implementarse desde una lógica que busca ser integradora y que se dirige a incluir a las personas mayores a los procesos sociales, como un grupo social que genera desarrollo. Sin embargo, se debe tener en cuenta que las diferencias de los escenarios, contexto y condiciones de vida de los adultos mayores requieren de formulación de estrategias diferenciadas, desde el supuesto que las realidades compartidas pueden ser profundamente divergentes e inequitativas en un contexto segregado y desigual. En este sentido, emerge la importancia de la adaptación de las políticas a ejes transversales orientadores que garanticen la equidad en un país segmentado por las condiciones socioeconómicas.

**Mario Ociel Moya PhD.¹, Cecilia Albala MD.¹,
Ximena Cea-Nettig, PhD.²**

¹*Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.*

²*Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.*

Referencias

1. Albala C. El proceso de envejecimiento y las brechas entre expectativas de vida total y saludable en Chile y el mundo. En: Albala C, editora. Envejecimiento y salud. Las claves de un camino natural. Chile: Editorial Universitaria; 2021. p. 29-41.
2. MINSAL. Programa nacional de salud de las Personas Adultas Mayores. 2014. https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/Borrador%20documento%20Programa%20Nacional%20de%20Personas%20Adultas%20Mayores-%2004-03_14.pdf (accessed on 05/Oct/2022).
3. Ministerio de Desarrollo Social y Familia. Casen 2017. <http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/en-cuesta-casen-2017> (accessed on 30/Sept/2022).
4. Herrera MS, Abusleme MT, Arenas Á, Berwart R, Fernández MB, Kornfeld R, et. al. Trabajo y personas mayores en Chile: Lineamientos para una política de inclusión laboral. 2018. <http://www.cnc.cl/wp-content/uploads/2018/03/Trabajo-y-personas-mayores-en-Chile-marzo-2018.pdf> (accessed on 30/Sept/2022).
5. Sánchez H, Albala C. Desigualdades en salud: adulto en comunas del Gran Santiago. *Rev Med Chile* 2004. 132(4): 453-60.
6. Albala C, Sánchez H, Lera L, Angel B, Cea X. Efecto sobre la salud de las desigualdades socioeconómicas en el adulto mayor. Resultados basales del estudio expectativa de vida saludable y discapacidad relacionada con la obesidad (Alexandros). *Rev Med Chile* 2011; 139: 1276-85.

Correspondencia a:

Mario Ociel Moya

INTA, Universidad de Chile, El Líbano 5524, Macul, Santiago, Chile.

mmoya@inta.uchile.cl

Olas de calor: un nuevo factor de riesgo de morbi-mortalidad para enfermedades cardiovasculares. ¿Estamos actuando a tiempo?

Heatwaves: a new risk factor for morbidity and mortality to cardiovascular diseases. Are we acting on time?

Señor Editor:

A pesar de que el cáncer es la actual principal causa de muerte en Chile, las enfermedades cardiovasculares (ECVs) siguen generando una alta carga de morbimortalidad tanto a nivel internacional¹ como en Chile^{1,2}. En este contexto, se han propuestos nuevos factores de riesgos atribuidos a condiciones ambientales. Por ejemplo, es conocido que el calor extremo afecta la salud humana, y que el aumento de las temperaturas probablemente tendrá consecuencias adversas a medida que cambie el clima³. En relación a la morbi-mortalidad, la exposición al calor se ha implicado como un factor de riesgo importante en el desarrollo de ECVs. Los efectos del calor sobre resultantes cardiovasculares no deseadas se relacionan con las múltiples vías fisiológicas que inician las respuestas cardiovasculares humanas al estrés por calor pasivo y al aumento de calor exógeno.

Recientemente, Liu y cols.⁴ evaluaron los efectos de la exposición al calor ambiental sobre el desarrollo de ECVs en diferentes zonas climáticas utilizando el sistema Köppen-Geiger (que divide al clima en cuatro

grupos); tropical, seco, templado (es decir, mediterráneo, oceánico y subtropical) y continental. Esta revisión sistemática y metaanálisis, que comprendió 282 estudios, concluyó que existía un aumento en el riesgo de morbi-mortalidad en ECV relacionados con la exposición al calor e identificó que el riesgo variaba según zona geográfica y las condiciones climáticas subyacentes. Además, el metaanálisis determinó que, por cada aumento de 1 °C en la temperatura por encima de las temperaturas de referencia, se registró un aumento del 2,1% y 0,5% en la mortalidad y morbilidad, respectivamente, por ECVs⁴. Aunque se observaron asociaciones positivas entre todos los diagnósticos de ECV en la mortalidad, los riesgos más fuertes se identificaron para accidente cerebrovascular (3,8% de aumento de riesgo), seguido por Síndrome Coronario Agudo (3,5%), enfermedad hipertensiva (3,2%) y enfermedades coronarias 2,8% de aumento de riesgo) (Figura 1). Para la morbilidad, los mayores riesgos se relacionaron con arritmias y paro cardíaco (1,6%), mientras que el paro cardíaco extra-hospitalario presentó el mayor aumento de riesgo (2,1%) (Figura 1). Además, durante las olas de calor, el riesgo de mortalidad relacionada con ECVs aumentó significativamente en 11,7 %, siendo este riesgo aún mayor en la medida que aumentaba la intensidad de la ola de calor⁴. En el caso de la edad, el riesgo de mortalidad fue mayor en personas mayores de 65 años. Esto probablemente se relacione con la baja tolerancia fisiológica al calor, los cambios fisiológicos relacionados con la edad en la termorregulación y la capacidad cardiovascular del cuerpo humano que

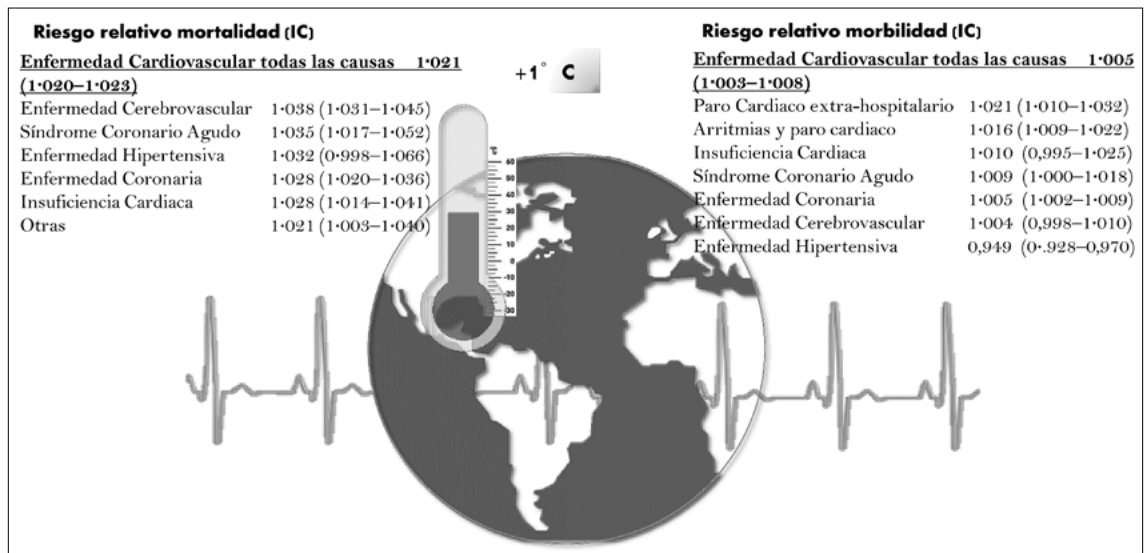


Figura 1. Adaptada desde Liu J, et al. Lancet Planet Health. 2022 (6): e484-e495. Riesgo relativo y los IC del 95 % para la mortalidad y morbilidad por enfermedad cardiovascular, correspondientes a un cambio por aumento de 1 °C en la temperatura.

disminuye naturalmente con la edad. Sin duda, estos datos son preocupantes considerando las alzas de temperaturas progresivas que ha tenido Chile sumado al envejecimiento progresivo de la población². Es importante notar que en este estudio está incluida la zona norte de Chile⁴.

En síntesis, el aumento en las temperaturas y las observadas “olas de calor” constituyen un nuevo factor de riesgo de morbimortalidad por ECVs, con desenlaces potencialmente evitables en la medida que en la planificación de políticas públicas se considere este nuevo factor de riesgo. Consideramos también que la comunidad médica y todos los académicos y profesionales de la salud debiéramos adherir a la demanda por la implementación de medidas orientadas a reducir los impactos del “cambio climático” en la salud de nuestra población y sobre el planeta, y de modo urgente, ya que restan tan solo siete años para que se cumpla la fecha para el logro de los objetivos de la Agenda 2030 sobre el Desarrollo Sostenible⁵, propuesta por la Organización de las Naciones Unidas. Recordemos que este esfuerzo de las Naciones Unidas fue concebido como “una oportunidad” para que los países y sus sociedades emprendiesen nuevos caminos, que contribuyesen a mejorar la vida de todos y que garantizaren salud y bienestar.

Natalia Ulloa^{ab}, Fanny Petermann-Rocha^c, Carlos Celis-Morales^d

^aDepto. de Bioquímica Clínica e Inmunología Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^bCentro de Vida Saludable, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^cCentro de Investigación Biomédica, Facultad de Medi-

cina, Universidad Diego Portales. Santiago, Chile.
^dHuman Performance Lab, Education, Physical Activity and Health Research Unit, University Católica del Maule. Talca, Chile.

Referencias

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1204-22.
2. Martínez-Sanguinetti MA, Leiva-Ordoñez AM, Petermann-Rocha F, Celis-Morales C. ¿Cómo ha cambiado el perfil epidemiológico en Chile en los últimos 10 años? *Rev. Med Chile* 2021 149: 149-52.
3. Zhang Y, Beggs PJ, McGushin A, et al. The 2020 special report of the MJA-Lancet Countdown on health and climate change: lessons learnt from Australia's “Black Summer”. *Med J Aust.* 2020; 213 (92.e10): 490.
4. Liu J, Varghese BM, Hansen A, Zhang Y, Driscoll T, Morgan G, et al. Heat exposure and cardiovascular health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet Health.* 2022 (6):e484-e495. Erratum in: *Lancet Planet Health.* 2022; 6(8): e644.
5. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/development-agenda/> (revisada en marzo de 2023).

Correspondencia a:
Natalia Ulloa
nulloa@udec.cl

**Seventy years for DNA double helix:
A brief historical approach, current developments,
and future challenges**

Setenta años para la doble hélice del ADN: una breve aproximación histórica, desarrollos actuales y desafíos futuros

To the Editor,

Dr. Saffie and collaborators¹ state that we face a historical moment, a true genetic revolution, due to advances in genetic sequencing techniques. Studying the genome more efficiently is increasingly possible, opening opportunities for gene therapy for diseases that historically have not had treatment¹. Dr Ricardo Cruz-Coke, a former Associate Editor of this Journal, mentioned fifty years ago that Medicine's fundamental problems should be addressed with genetic criteria². Genetics plays a central role in Biology at the molecular and population levels -and it is also prominent in Medicine². However, modern Clinical Genetics, recent Genomics, and, in general, Medical Biotechnology arose only thanks to the deoxyribonucleic acid (DNA) structure was elucidated in 1953 by James Watson and Francis Crick³. This letter performs a brief historical approach to the discovery of DNA structure and comments on current developments and future challenges in the area when the famous double helix celebrates its Platinum Anniversary.

Progress in Cell Biology (formerly Cytology) during the early-20th century demonstrated that the Theory of Particulate Inheritance had a material basis in chromosomes². Later, advances in Biochemistry demonstrated that the gene's chemical nature corresponded to DNA². Nevertheless, there was initial resistance to accepting that the DNA and not the proteins carried the hereditary information. In the mid-20th century, Mendelism was accepted by the biomedical and clinical sciences². However, it had yet to definitively cement its image in the most advanced biological research, such as the new science of Molecular Biology, supported by Biophysics². In this context, the proposal of DNA structure came in 1953 from Watson and Crick³ and other researchers such as Maurice Wilkins, Rosalind Franklin, and Raymond Gosling (Figure 1A). Using the composition of nitrogenous bases (purines and pyrimidines) determined by the chemist Erwin Chargaff as well as X-ray crystallography images of DNA taken by Franklin and Gosling, Watson and Crick proposed their model for DNA structure, an outstanding scientific contribution. DNA molecules comprise two poly-nucleotide antiparallel chains (or strands) wound one over the other, constituting a double helix, like a

spiral staircase³. A nucleotide consists of deoxyribose (in the case of DNA) attached to a phosphate group and a nitrogen-containing base³. On the outside of the helix are the skeletons of the chains made up of phosphates and deoxyriboses, and the purine (adenine and guanine) and pyrimidine (cytosine and thymine) bases are inside³. Weak interactions (hydrogen bonds) are established between these bases, the sum of which gives the structure great firmness. According to Chargaff's rules, adenine pairs with thymine and cytosine with guanine (Figure 1B). Watson, Crick, and Wilkins received the Nobel Prize in 1962 for discovering the molecular structure of nucleic acids. Renowned crystallographer Rosalind Franklin did not receive this award because she died of ovarian cancer in 1958. Franklin has become a role model for women in science⁴. Independently of Watson and Crick, she would have understood how DNA structure could specify proteins⁴. Considering her critical role in this research, the fact that she did not receive proper recognition in her life continues to generate controversy today⁴.

DNA structure discovery constitutes a paradigm shift in biology, opening new paths toward incredible medical advances. Solving the DNA structure revolutionized Molecular Biology, leading it to its Golden Age and originating the fields of Molecular Genetics² and Structural Biology. Multiple experimental findings confirmed the Watson and Crick model validity. As Dr Jaime Eyzaguirre Philippi mentioned⁵, one of this model's essential attributes is its ability to predict a replication mechanism of genetic material⁵. Each DNA strand is complementary to the other strand because if the nitrogenous base sequence of one of them is known, that of the other is automatically determined⁵. Hence, a crucial concept arose from this complementarity, the template concept: A DNA strand acts as a template for complementary DNA strand synthesis⁵.

In the late 1980s, a race to decipher the human genome started. The genome is an organism's complete set of DNA. Consequently, Genomics was born, a field focused on studying genes, their functions, and interactions in the genome. The discovery of the human Genome and the identification of hundreds of structural genes that encode for enzymes, proteins, hormones, and antigens have broadened the concept of the aetiology of classical diseases⁶. Undoubtedly, the Genomic Era began with the announcement of human genome sequencing in 2003. Its successful completion constitutes an outstanding scientific achievement of the early 21st century⁷.

The vertiginous development of Genomics and Bioinformatics have conditioned an advance from phenotypic to genotypic or molecular medical vision, i.e., Personalized or Precision Medicine⁷; consistent with the advance of the Fifth Industrial Revolution, which

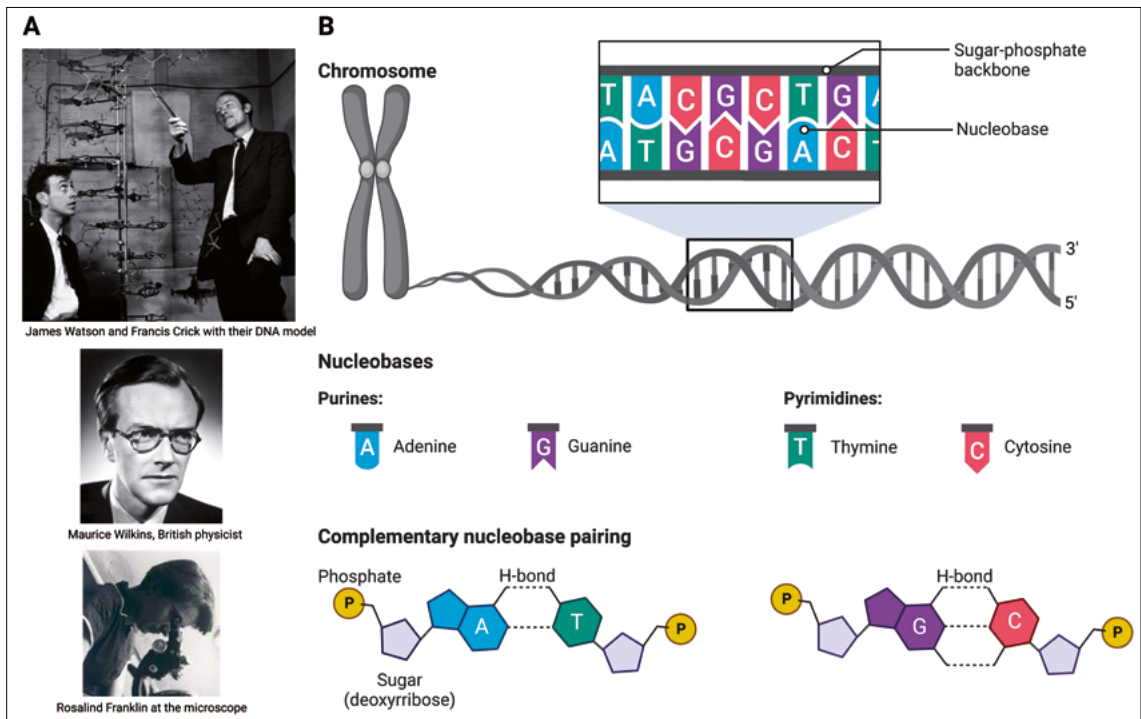


Figure 1. Main researchers (A) involved in DNA structure and (B) structural components. Source: CC and Wikimedia Commons licenses (educational use). Created with BioRender.com

includes mass personalization⁸. Current advances in genetic edition and the development of synthetic DNA open opportunities for new biomedical advances and raise interesting bioethical issues. Finally, we should always remember that these developments were only possible by elucidating DNA's structure seventy years ago.

Manuel E. Cortés^{1,a}

¹*Departamento Interdisciplinar en Ciencias Humanas, Universidad Bernardo O'Higgins (UBO). Santiago, Chile.*

^a*Biologist, MSc, PhD.*

Conflict of interest: None declared.

References

1. Saffie P, Mata I, Chana-Cuevas P. Revolución genética: Apertura a nuevos desafíos y oportunidades. *Rev Med Chile* 2022; 150(11): 1547-8.
2. Cruz-Coke R. Mendel en la historia de la Medicina. *Rev*

3. Watson JD, Crick FHC. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953; 171(4356): 737-8.
4. Editorial. How Rosalind Franklin was let down by DNA's dysfunctional team. *Nature*. 2023; 616(7958): 630.
5. Eyzaguirre J. La utilización de los modelos en Biología. *Rev Universitaria* 1978;1(junio): 125-39.
6. Cruz-Coke R. El genoma humano en medicina clínica. *Rev Med Chile* 1989; 117: 572-80.
7. Roblejo-Balbuena H, Fernández-García S. Desafíos de la genética en las enfermedades crónicas no transmisibles. *Rev Cub Medicina*. 2023; 62(2): e3368.
8. Cortés ME, Cortés E. The future is now: The Fifth Industrial Revolution has reached the biomedical and health sciences. *Rev Med Chile* 2022; 150(11): 1545-6.

Correspondencia a:
 Prof. Manuel E. Cortés
 Dirección de Investigación, Innovación y Transferencia Tecnológica, UBO. CP 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 Flabane**, Presidenta Capítulo Chileno del ACP **Dra. Luz María Letelier** y Expresidente SMS **Dr. Guillermo Acaña**.



Expresidente SMS, **Dr. José Adolfo Rodríguez**, Presidenta Sociedad Médica de Santiago **Dra. Andrea Flabane**, Maestro de la Medicina Interna Chilena 2022 **Dr. Sergio Iacobelli**, Expresidente SMS **Dr. Miguel Oyonarte** y Expresidente SMS **Dr. Rodolfo Armas**.



Presidente de la Academia de Medicina **Dr. Emilio Roessler**, Presidenta SMS **Dra. Andrea Flabane** Presidente del Colegio Médico de Chile **Dr. Patricio Meza** y Presidenta de Asocimed **Dra. Carmen Gloria Aylwin**.



Hospital Barros Luco, **Dr. Ignacio Silva**, **Dra. Mariella Raijmakers**, **Dra. Andrea Flabane** y **Dr. Felipe Bustos**.



Hospital San José, **Dra. Anne-Marie Chassin-Trubert**, **Dra. Andrea Flabane**, **Dr. Luis Ramírez**, **Dr. Luis Pérez**.



Pontificia Universidad Católica de Chile, **Dr. Eduardo Valenzuela**, **Dr. Robinson González** y **Dr. Arnoldo Riquelme**.



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

CURSOS EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA 2023 MODALIDAD ONLINE

Directora General Cursos EMC:

Dra. Ximena Monsalve V.

1

XXXIII Curso Problemas Frecuentes en Medicina Ambulatoria del Adulto 2023. Consejos Prácticos

Modalidad online
45 horas académicas
03 de abril al 06 de noviembre

2

V Curso Modular Actualizaciones en Medicina Interna 2023, Módulo V: Gastroenterología - Oncología - Nutrición

Modalidad online
20 horas académicas
+ Streaming con caso clínico
21 de abril al 10 de julio

3

V Curso Modular Actualizaciones en Medicina Interna 2023, Módulo VI: Infectología - Hematología - Trasplante

Modalidad online
20 horas académicas
+ Streaming con caso clínico
25 de agosto al 13 de noviembre

4

XIII Curso Medicina Interna Hospitalaria 2023

Modalidad online
16 horas académicas
+ Streaming con caso clínico
Próximamente



INFORMACIONES, MATRÍCULA Y
REGLAMENTOS DE LOS CURSOS VISITE:

www.smschile.cl
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