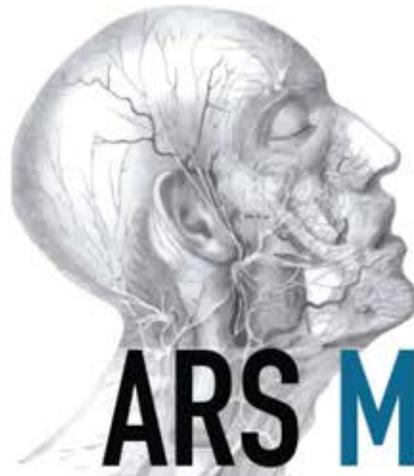




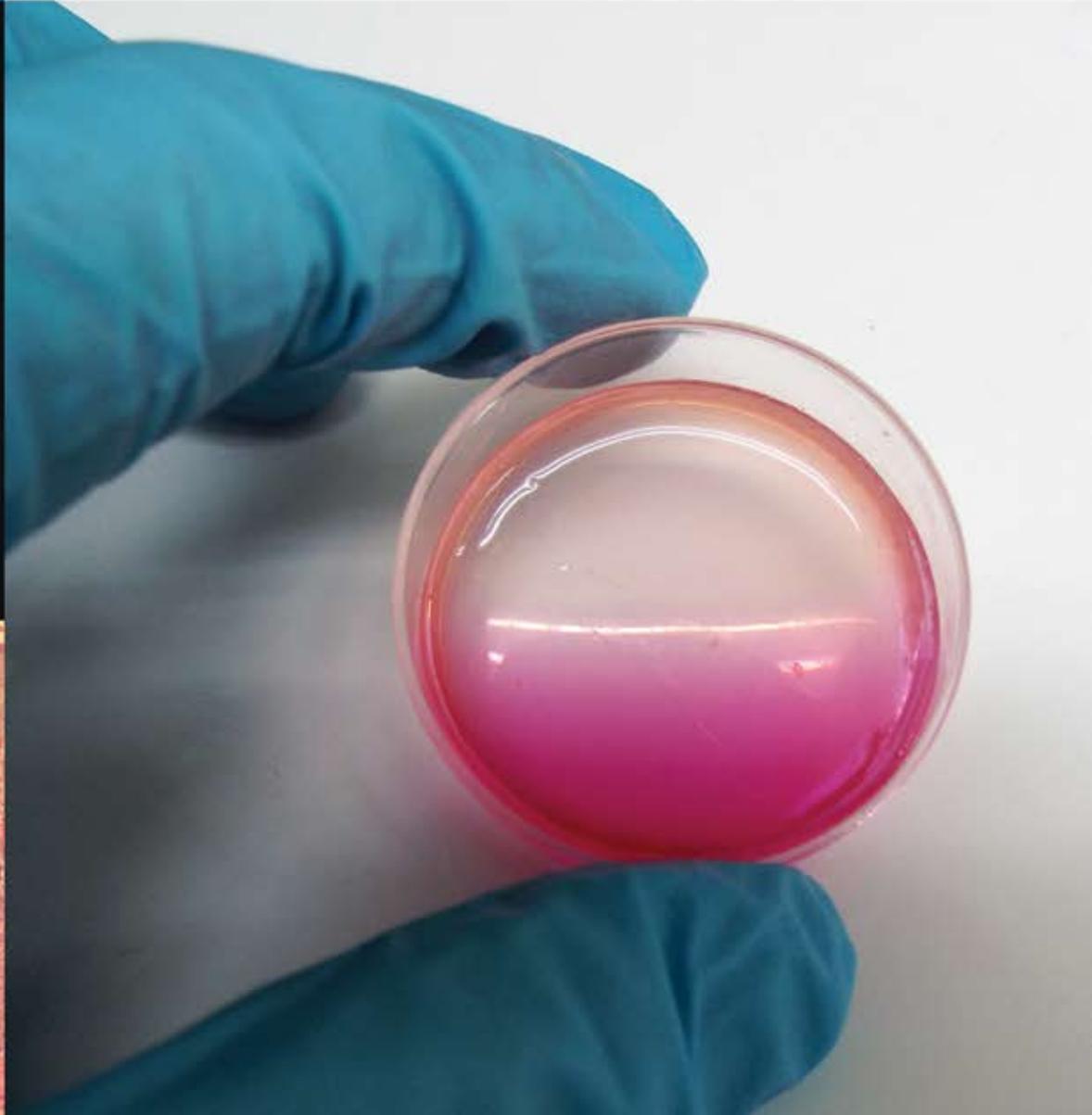
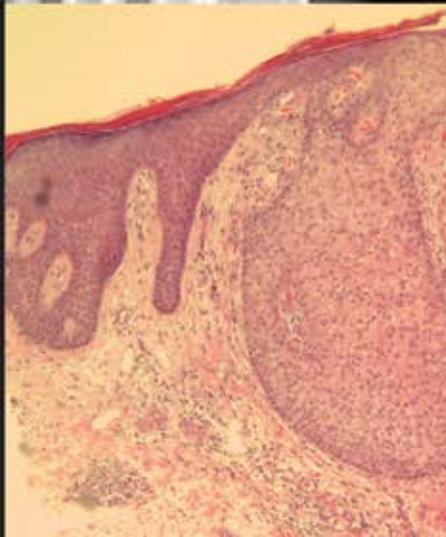
www.arsmedica.cl

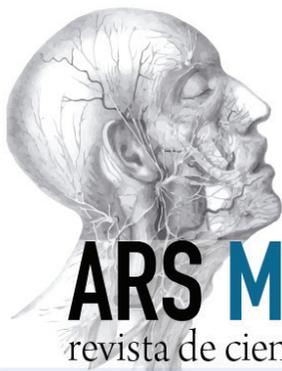


ARS MEDICA

revista de ciencias médicas

ISSN 0718-1051





ARS MEDICA

revista de ciencias médicas

EDITOR JEFE

Dr. Roberto Jalil Milad,
Departamento de Nefrología
rjalil@med.puc.cl

EDITOR ASOCIADO

Dra. Paola Casanello Toledo
División de Pediatría, Departamento de Neonatología
División de Obstetricia y Ginecología
pcasane@uc.cl

EDITORES

Dr. Jorge Dagnino Sepúlveda
División de Anestesiología
jdagnino@med.puc.cl

Dr. Jorge Carvajal Cabrera
División de Obstetricia y Ginecología
jcarva@med.puc.cl

Dr. Jaime Cerda Lorca
Departamento de Salud Pública
jderda@med.puc.cl

Dr. Attilio Rigotti Rivera
Departamento de Nutrición, Diabetes y
Metabolismo
arigotti@med.puc.cl

Dr. Jorge Barros Beck
Departamento de Psiquiatría
jbarros@med.puc.cl

EDITORES DE SECCIÓN

Ciencias Médicas
Dr. José Chianale Bertolini
Departamento de Gastroenterología
chianale@med.puc.cl

Humanidades
Dr. Jorge Barros Beck
Departamento de Psiquiatría
jbarros@med.puc.cl

Ciencias Biomédicas
Dra. Claudia Sáez Steeger
Departamento de Hematología-Oncología
cgsaez@med.puc.cl

Salud Pública
Dr. Jaime Cerda Lorca
Departamento de Salud Pública
jderda@med.puc.cl

Medicina Basada en Evidencia
Dra. Blanca Peñaloza Hidalgo
Departamento de Medicina Familiar
bpenalo@med.puc.cl

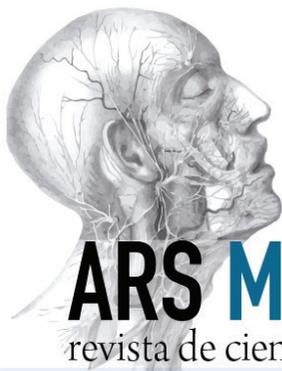
Educación Médica
Dr. Arnoldo Riquelme Pérez
Departamento de Gastroenterología
Centro de Educación Médica
a.riquelme.perez@gmail.com

Bioética
Dra. Paulina Taboada Rodríguez
Centro de Bioética UC
ptaboada@med.puc.cl

EQUIPO ASESOR

Referencias y Hemeroteca
Romina Torres
rtorree@uc.cl

Lenguaje y redacción
Claudia Chuaqui
cchuaqui@med.puc.cl



ÍNDICE

Editorial: La educación médica hoy

Luis Ibañez Anrique..... 3

Artículo de investigación: Modelo pronóstico de irresecabilidad en el adenocarcinoma gástrico

Erian Jesús Domínguez González, Luis Piña Prieto, Ernesto Manzano Horta..... 5

Artículo de investigación: Evaluación de la carga laboral horaria en residentes chilenos de especialidades y subespecialidades médicas

Luis Antonio Díaz Piga, Juan Pablo Arab Verdugo, Petre Cotoras Viedma, Daniela Véliz Lagos, Marcela Bitran Carreño, Viviana Rojas, Marcelo Lopetegui, Patricio Torres, Matías González Tugas, María Trinidad Hoyl Moreno, Arnoldo Riquelme Perez..... 13

Artículo de investigación: Dimetilarginina asimétrica plasmática en mujeres obesas y no obesas con síndrome de ovarios poliquísticos

Jorly Mejía Montilla, Melchor Álvarez-Mon, Eduardo Reyna Villasmil, Duly Torres Cepeda, Joel Santos Bolívar, Nadia Reyna Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez y Alfonso Bravo Henríquez..... 21

Artículo de investigación: Ferritina sérica en el segundo trimestre para predicción de parto pretérmino

Martha Rondon-Tapia, Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos-Bolívar, Andreina Fernández-Ramírez 28

Resumen estructurado: Cirugía Bariátrica previo a embarazo y su impacto en el resultado perinatal

Fernando Andres Ferrer Márquez..... 34

Revisiones: Hiperaldosteronismo primario y otras formas de hipertension arterial endocrina

Cristian A. Carvajal, Rene F. Baudrand, Carlos E. Fardella 42

Informes especiales: Nuevas estrategias en trasplante de precursores hematopoyéticos

Mauricio Sarmiento 50

Artículos medicina y sociedad: Violencia intrafamiliar y abuso sexual: ¿cómo integrarlos al currículo de pregrado de medicina?

Pamela Elisa Rojas Gonzalez, José Ramón Pinedo Palacios 54

La educación médica hoy

Muchos son los desafíos que los vertiginosos cambios socioculturales y tecnológicos plantean a las Escuelas de Medicina, desafíos que finalmente más que problemas representan nuevas oportunidades, a las que por cierto debemos estar siempre atentos. Así por ejemplo, aunque los currículos de las Escuelas de Medicina tradicionalmente han estado basados en el aprendizaje al interior de los hospitales, las principales necesidades de la población están centradas en el ámbito ambulatorio. Por otra parte, si bien hemos basado la enseñanza y evaluaciones en contenidos, en realidad las competencias son las que finalmente definen el actuar médico y su calidad. Reconocemos la importancia de las ciencias básicas y precisamente por eso debemos integrarlas de un modo cada vez más orgánico a la enseñanza clínica. Finalmente, y como un tema de la máxima relevancia, sabemos que el buen médico requiere mucho más que conocimiento científico o técnico específico y la sistematización de la enseñanza de aspectos tales como trabajo en equipo, profesionalismo, gestión, etc. son parte sustancial de los nuevos énfasis y no pueden sino estar representados en un currículo que intente entregar al país profesionales de la más alta calidad.

Es por esto que, durante las últimas dos décadas, muchas Escuelas de Medicina de EEUU y Europa, han introducido cambios curriculares substanciales o realizado reformas mayores. Nuestra Escuela de Medicina de la UC, se sumó a estos procesos, implementando una Reforma curricular a nuestro plan de estudios el año 2015.

Es evidente que los cambios tecnológicos han impactado fuertemente el modo cómo nuestros jóvenes aprenden; la pregunta en ese sentido ya no es si introducirlos o no en nuestros procesos educativos sino cómo hacer el uso más conveniente de ellos. Nuestros estudiantes pertenecen a una generación particular, la generación *millennials*. Son jóvenes que nacieron en un mundo digital, acostumbrados a la eficiencia y los resultados rápidos, y cuestionadores de paradigmas. La mayoría se encuentra “siempre conectado”, como una necesidad básica más. Ellos aprenden por su cuenta y especialmente en la web: cuando un *millennial* se enfrenta a algo nuevo, no va donde el profesor, simplemente lo

googlea, pregunta en un blog o accede a un tutorial en *youtube*. Pareciera que las “salas de clases” están por desaparecer para expandir sus horizontes al e-Learning, que tiene la ventaja de impartir educación de calidad, a un bajo costo y con llegada a más personas. Se puede acceder a contenidos, en cualquier momento del día, y en cualquier lugar del mundo. Conjugado con estos cambios con el encuentro médico-paciente, insustituible pilar de toda la medicina, es un desafío mayor.

El gran desarrollo tecnológico ha permitido además la irrupción de la “simulación”, técnica que permite recrear y construir procesos del mundo real, a través de imágenes, fantasmas, programas computacionales o simplemente usando pacientes simulados, que adoptan identidades para entregar aprendizajes de ciertos contenidos y competencias. Las ventajas de la simulación y uso de la tecnología son evidentes: rapidez y facilidad de uso, entrega de contenidos siempre actualizados, flexibilidad que permite respetar los ritmos formativos particulares de los estudiantes, poner al alumno en el centro de los procesos de enseñanza-aprendizaje estimulándolos a participar de manera activa en la construcción de sus conocimientos. La simulación, más allá de toda duda, es hoy un estándar básico en toda Escuela de Medicina, no sólo porque contribuye a acelerar el aprendizaje sino principalmente porque permite respetar mejor los derechos de los pacientes que contribuyen a la formación médica práctica.

Cabría preguntarse si estos cambios llevan a plantear la prescindencia del rol del tutor clínico. La respuesta es un rotundo no. Desde el inicio de la Medicina, en todos los tiempos los médicos hemos aprendido más de “los maestros” que de las mismas clases o fuentes de conocimiento formales. El estar en contacto con un profesor y verlo aproximarse al paciente, cómo establece la relación, como pregunta sobre sus dolencias, como acoge los problemas, cómo examina y cómo plantea los problemas y soluciones, han sido la base de la educación médica por siglos y marcan la pauta en los estudiantes de lo que es la carrera, la vocación y sus dimensiones.



El contacto profesor-estudiante- paciente, y las redes alrededor de ese núcleo, son los que dan la solidez de la educación médica y el único entorno real en dónde se hace verdaderamente un médico.

El paciente es el centro de nuestro actuar y la justificación misma de la existencia de la Medicina. Más allá de cualquier cambio cultural, tecnológico o socioeconómico, más allá de todo necesario ajuste curricular o innovación pedagógica, este perenne concepto prevalecerá.

Luis Ibañez Anrique

Decano

Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

Factores pronósticos de irreseabilidad en el adenocarcinoma gástrico

Erian Jesús Domínguez González¹, Luis Roberto Piña Prieto¹, Ernesto Manzano Horta¹

Resumen: Introducción: el cáncer gástrico es un problema de salud a nivel mundial, su tratamiento curativo es eminentemente quirúrgico, pero el diagnóstico tardío unido a una serie de factores hacen imposible la resección tumoral en ocasiones. Objetivo: identificar los factores pronósticos de irreseabilidad en el adenocarcinoma gástrico. Métodos: se realizó un estudio descriptivo, analítico de cohorte en el Servicio de Cirugía General del Hospital Provincial "Saturnino Lora", durante el periodo comprendido desde enero de 2012 hasta diciembre de 2015. Se seleccionó una muestra de 124 pacientes operados por adenocarcinoma gástrico que fueron divididos en dos cohortes de enfermos (66 que tuvieron tratamiento resecativo y 58 con tumor irreseable). La identificación de los factores pronósticos de irreseabilidad se llevó a cabo a través de la construcción de un modelo de regresión logística multivariable. Resultados: predominaron los pacientes del sexo masculino y con edades superiores a los 60 años. Los tumores del tercio medio e inferior del estómago, con tamaño menor de 5, ulcerados, tipo intestinal y moderadamente diferenciados fueron los más frecuentes. Los factores pronósticos de irreseabilidad identificados que conformaron el modelo fueron: localización mixta y tamaño mayor a 6 cm del tumor, diagnóstico preoperatorio de metástasis hepática, Borrmann IV (lesión infiltrante), adenocarcinoma pobremente diferenciado e indiferenciado y diagnóstico preoperatorio de invasión a ganglios linfáticos. Se estimó una sensibilidad de 87,9 y especificidad de 89,7. Conclusiones: fue posible la identificación de factores que inciden de manera significativa en la irreseabilidad del adenocarcinoma gástrico.

Palabras clave: adenocarcinoma gástrico; factores pronósticos; gastrectomía.

Abstract: Introduction: Gastric cancer is an important health problem all over the world, the curative treatment is eminently surgical, but the late diagnosis together to serial factors frequently makes impossible the tumor resection. Objective: To identified the prognostic factors of unresectability in gastric adenocarcinoma. Methods: A descriptive, analytic of cohort study in the General Surgery Department of the Saturnino Lora Torres Hospital, during the period from January of 2012 until December of 2015 was carried out. A sample of 124 patients operated due to gastric adenocarcinoma that were divided in two cohorts of patients (66 that had complete surgical resection and 58 with no resected tumor) was selected. The identification of the prognostics factors of unresectability was carried out through the construction of a model of multivariate logistic regression. Results: Was found prevalence of male patients and ages over 60 years. The tumors of the half and inferior third of the stomach, with size smaller than 5 cm, ulcerated, intestinal characteristics and moderately differentiated type was the most frequent. The prognostic factors identified that conformed the model were: mixed localization and tumors bigger than 6 cm in diameter, diagnosis before surgery of hepatic metastasis, Borrmann IV (infiltrated lesion), poorly differentiated and non-differentiated adenocarcinoma and diagnosis of lymphatic ganglion invasion. A sensitivity of 87,9 and specificity 89.7 was obtained with these prognostic factors. Conclusions: The identification of prognostic factors of unresectability in the gastric adenocarcinoma was obtained.

Keywords: gastric adenocarcinoma; prognostic factors; gastrectomy.

Fecha de envío: 9 de abril de 2016 - Fecha de aceptación: 28 de agosto de 2016

Introducción

Durante la segunda mitad del siglo pasado, el cáncer de estómago ha sido el tumor del aparato digestivo más frecuentemente diagnosticado en ambos sexos. Actualmente, el aumento de la

incidencia de los tumores colorrectales ha colocado al cáncer gástrico en segundo lugar entre los tumores digestivos, tanto en tasas de mortalidad como de incidencia, en los países desarrollados. (Allum *et al.*, 2011).

(1) Departamento de Cirugía General del Hospital Provincial Saturnino Lora Torres. Santiago de Cuba.

Autor de Correspondencia: edominguez@ucilora.scu.sld.cu



La región de Latinoamérica aporta el 13.1% de los casos mundiales de cáncer, es decir, 833 mil casos nuevos por año, siendo el cáncer de mama, próstata, cuello uterino, estómago, pulmón y colon los predominantes. (Chirinos *et al.* 2012). En el continente europeo, el cáncer gástrico ocupa el sexto lugar en incidencia en hombres, y el quinto en mujeres. (Sant *et al.*, 2009).

La incidencia mundial ha disminuido considerablemente en las últimas décadas, sin embargo, el número total de casos ha aumentado, debido al constante incremento de la población y al aumento del envejecimiento de la misma. (De la Torre Bravo *et al.*, 2010).

El objetivo del tratamiento quirúrgico es la resección completa de la enfermedad y de los ganglios linfáticos locorregionales, así como la reconstrucción de la continuidad digestiva, con un máximo de seguridad y un mínimo de complicaciones y/o secuelas. El tipo de tratamiento se establece, de manera consensuada, dentro de unidades multidisciplinarias, en función de la localización anatómica del tumor, la estadificación preoperatoria y la comorbilidad asociada a cada paciente. (Allum *et al.*, 2011).

La supervivencia de los pacientes con carcinoma gástrico es el resultado de la interacción de múltiples factores. En este sentido, se han agrupado las variables pronósticas en 3 categorías relacionadas: con el paciente, con las características del tumor, y con el tipo de tratamiento realizado. El análisis de estas variables asocia el pronóstico de estos enfermos especialmente con algunas características biológicas del tumor y del paciente, categorías relacionadas con el diagnóstico. Es necesario identificar los factores que determinan la historia natural del carcinoma gástrico, para poder agrupar los pacientes con diferente pronóstico y administrar el tratamiento más adecuado de manera individualizada. (Rodríguez Fernández *et al.*, 2011).

En el momento del diagnóstico, solo el 40% de los pacientes serán diagnosticados en un escenario de enfermedad resecable. De estos casos, que son intervenidos, solo la tercera parte se filiarán dentro de un estadio precoz (IA y IB) y en el resto, el análisis histológico de la pieza quirúrgica mostrará una enfermedad que, aunque resulte ser resecable, se considerará ya localmente avanzada (II, III y M0). El otro 60% de los pacientes no serán subsidiarios de cirugía oncológica radical, la mitad de ellos por padecer una enfermedad localmente avanzada irresecable y la otra mitad por ser diagnosticados en contexto metastásico. (Rodríguez Fernández *et al.*, 2011).

Lo anteriormente planteado justifica la realización de esta investigación, al ser esta enfermedad un problema de salud a nivel mundial. Se considera que con el conocimiento de los factores pronósticos de irresecabilidad del cáncer de estómago se podría

brindar un tratamiento individualizado y con mejor orientación técnica a la hora de abordar el tratamiento quirúrgico, por lo que se plantea como el objetivo identificar los factores pronósticos de irresecabilidad en el adenocarcinoma gástrico, los cuales podrían ayudar a considerar opciones terapéuticas adecuadas.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, analítico de cohorte en el Servicio de Cirugía General del Hospital Provincial "Saturnino Lora Torres", durante el periodo comprendido desde enero de 2012 hasta diciembre de 2015.

Se seleccionó una muestra de 124 pacientes que cumplieron con el criterio de haber sido diagnosticados e intervenidos quirúrgicamente por adenocarcinoma gástrico.

Se identificaron dos cohortes de enfermos:

- Cohorte de enfermos que recibieron tratamiento quirúrgico resecativo (n=66): Pacientes en los que fue posible la extirpación tumoral.
- Cohorte de enfermos con tumor irresecable (n=58): Pacientes en los que no fue posible la extirpación tumoral aplicando técnicas paliativas o sin conducta quirúrgica.

Se tuvieron en consideración las siguientes variables: edad, sexo, localización del tumor, tamaño, Clasificación de Borrmann (Tipo I o Polipoide, Tipo II o Ulcerado, Tipo III o Úlcero-infiltrante y Tipo IV o Infiltrante), Criterios de Lauren (intestinal y difuso), grado de diferenciación histológica, presencia de invasión ganglionar, operación realizada, complicaciones, reintervenciones y estado al egreso.

Técnicas de obtención y procesamiento de la información

Se consultaron bases de datos remotas, validadas por expertos, tales como Medline, Ebsco, Hinari, Cochrane, Lilacs y SciELO, para cuya localización se emplearon los buscadores de estas bases y otros como el Highwire y el Google Académico.

La información primaria se obtuvo a través de la revisión de las historias clínicas de los pacientes objeto de estudio, procesándola en forma computarizada mediante el paquete estadístico SPSS, versión 17.5.

En la etapa descriptiva de la investigación se calcularon números absolutos y porcentajes como medidas de resumen para las variables cualitativas y cuantitativas. Se utilizó el test de comparación de las proporciones, usando un nivel de significación de $p \leq 0,05$.

Para la identificación de los factores pronósticos de irreseabilidad, el análisis de los datos se basó en la construcción de un modelo multivariado (regresión logística multivariable). Como variable dependiente o marcadora de predicción se consideró la irreseabilidad quirúrgica del tumor. Se calculó la razón de productos cruzados (OR) como estimador del riesgo relativo (RR) e indicador del riesgo (pronóstico), identificado a través del exponencial de los coeficientes β y sus intervalos de confianza, que brindó el método de las significaciones sucesivas. Se utilizó el método estadístico de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para evaluar la bondad de ajuste del modelo. De esta manera se buscó encontrar la función que, con menor cantidad de variables, logró un ajuste apropiado (parsimonia del modelo). Fueron calculados los valores de la sensibilidad y especificidad con la finalidad de validar el modelo.

La información obtenida se resumió y presentó en tablas estadísticas. La discusión de los resultados se llevó a cabo a través del método deductivo e inductivo, comparando las variables de interés con resultados de artículos relacionados con el tema, publicados en las revistas médicas nacionales y extranjeras, así como también otras comunicaciones de años anteriores con interés puntual sobre el asunto.

Consideraciones éticas

Se tuvieron en consideración aspectos éticos planteados en la Declaración de Helsinki referente a la investigación en humanos. Para ello se consideraron los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. Se mantuvo una estricta confidencialidad en cuanto a la divulgación y el manejo de la información.

Resultados

De un total de 124 pacientes, puede observarse en la Tabla 1 que 66 pertenecieron al sexo masculino y 58 al femenino, el 75,8% de los casos sobrepasó los 61 años, no se estimó asociación significativa entre el sexo y la edad ($p=0,100$).

Tabla 1. Distribución según edad y sexo de los pacientes intervenidos quirúrgicamente por adenocarcinoma gástrico.

Edad	Masculino		Femenino	
	n	%	n	%
Menor e igual a 60 años	25	37,9	15	25,9
Mayor e igual a 61 años	41	62,1	43	74,1
Total	66	100	58	100

Fuente: Base de datos. $p=0,100$

Al describir la Tabla 2, puede apreciarse que los tumores del tercio inferior y medio del estómago fueron los más frecuentes en los casos donde fue posible la resección gástrica ($p=0,000$), sin embargo, la localización en el tercio superior y mixta fue más frecuente en los irreseables ($p=0,000$). De igual manera el menor tamaño tumoral estuvo asociado de forma altamente significativa a las posibilidades de resección, no siendo de esta manera en aquellos tumores cuyas dimensiones descritas en los estudios imagenológicos y estimadas a la palpación del abdomen, superaban los 5 cm.

Con respecto a la clasificación endoscópica de Borrmann, los tipos polipoides y ulcerados fueron más frecuentes en los tumores resecables, con 21 y 45 casos respectivamente, sin embargo, los tipos úlcero-infiltrante e infiltrante predominaron en los tumores irreseables, estimándose en la última variedad una asociación ($p=0,000$).

El tipo intestinal fue más frecuente en los resecados con un 80,3% ($p=0,004$), siendo lo contrario con el difuso, presente en 20 pacientes con tumor no resecables y una relación no significativa (0,091).

El grado de diferenciación histológica más frecuente fue el adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado en 53 pacientes.

Tabla 2. Distribución según localización, tamaño, clasificación de Borrmann y grado histológico de los pacientes intervenidos quirúrgicamente por adenocarcinoma gástrico.

	Resecado		No resecado		Total		Prob
	n	%	n	%	n	%	
Localización del tumor							
Tercio inferior	30	45,5	8	13,8	38	30,6	0,000
Tercio medio	26	39,4	12	20,7	38	30,6	0,000
Tercio superior	3	4,5	12	20,7	15	12,2	0,000
Mixto	7	10,6	26	44,8	33	26,6	0,000
Tamaño del tumor							
No palpable	32	48,6	5	8,6	37	29,8	0,000
Menor e igual a 5 cm	31	46,9	19	32,8	50	40,4	0,000
Mayor e igual a 6 cm	3	4,5	34	58,6	37	29,8	0,000

Clasificación de Borrmann							
Polipoide	17	25,8	4	6,9	21	16,9	0,003
Ulcerado	29	43,9	16	27,6	45	36,3	0,059
Úlcero-infiltrante	13	19,7	15	25,9	28	22,6	0,413
Infiltrante	7	10,6	23	39,6	30	24,2	0,000
Criterios de Lauren							
Intestinal	53	80,3	38	65,5	91	73,4	0,004
Difuso	13	19,7	20	34,5	33	26,6	0,091
Grado histológico							
Bien diferenciado	11	16,7	5	8,6	16	12,9	0,122
Moderadamente diferenciado	35	53,0	18	31,0	53	42,8	0,013
Pobremente diferenciado	14	21,2	20	34,5	34	27,4	0,098
Indiferenciado	6	9,1	15	25,9	21	16,9	0,026

Fuente: Base de datos

Al aplicar la técnica de regresión logística fue posible la estimación de 7 factores pronósticos de irresecabilidad que conformaron el modelo (Tabla 3). La localización mixta en el estómago y el tamaño superior a los 6 cm estuvieron presentes en el 44,8 y 58,6 de los no resecaos respectivamente, con RR de 7,72 y 18,12, siendo el tamaño tumoral la variable con mayor peso explicativo del modelo. La presencia de metástasis hepáticas fue evidente en 15 pacientes no resecaos, con un RR de 5,16, con proporción similar el tipo IV de Borrmann o lesión

infiltrante en el 39,7% de estos casos con un RR de 5,29. El grado histológico aportó dos variables al modelo, el adenocarcinoma pobremente diferenciado y el indiferenciado estuvo presente en el 25,9 y 32,8 de los tumores irresecables, con RR de 5,79 y 16,33 respectivamente. Por último, el diagnóstico preoperatorio imagenológico de invasión ganglionar fue detectado en 19 pacientes con cáncer no extirpado, representando un RR de 7,57. Fue estimada una sensibilidad de 87,9 y especificidad de 89,7 del modelo pronóstico.

Tabla 3. Distribución según factores pronósticos de irresecabilidad en el adenocarcinoma gástrico.

Factores pronósticos	Resecados	No resecaos	RR	I. Conf. 95 %	Prob.
	n; (%)	n; (%)			
Localización mixta	7; 10,6	26; 44,8	7,72	[1,41; 5,25]	0,001
Mayor e igual a 6 cm	3; 4,5	42; 58,6	18,12	[5,85; 56,18]	0,000
Diagnóstico preoperatorio de metástasis hepática	5; 7,6	15; 25,9	5,16	[1,03; 4,80]	0,005
Borrmann IV (lesión infiltrante)	8; 12,1	23; 39,7	5,29	[1,01; 4,37]	0,003
Adenocarcinoma pobremente diferenciado	14; 21,2	20; 34,5	5,79	[1,19; 4,27]	0,003
Adenocarcinoma indiferenciado	7; 10,6	15; 25,9	16,33	[4,10; 52,94]	0,000
Diagnóstico preoperatorio de invasión a ganglios linfáticos	6; 9,01	19; 32,8	7,57	[1,05; 5,74]	0,002
Indicadores					
Sensibilidad	87,9				
Especificidad	89,7				

Fuente: Base de datos

Según el tipo de intervención quirúrgica efectuada (Tabla 4), la gastrectomía subtotal fue llevada a cabo en 37 pacientes, esta técnica estuvo asociada a omentectomía en 13 y a esplenectomía en 3. En otro orden, la gastrectomía total fue efectuada en 7 casos, y de igual

manera estuvo asociada a omentectomía y a esplenectomía además en 2 y 4 enfermos. Fue necesario practicar una gastroyeyunostomía en 40 pacientes donde no fue posible la resección tumoral, y en este mismo grupo a 18 casos, no se les practicó ningún procedimiento.

Tabla 4. Distribución según tipo de operación realizada en pacientes intervenidos quirúrgicamente por adenocarcinoma gástrico.

Operación realizada	n	%
Gastrectomía subtotal	37	29,8
Gastrectomía subtotal y omentectomía	13	10,5
Gastrectomía subtotal, omentectomía y esplenectomía	3	2,4
Gastrectomía total	7	5,6
Gastrectomía total y omentectomía	2	1,6
Gastrectomía total, omentectomía y esplenectomía	4	3,2
Gastroyeyunostomía	40	32,3
No conducta quirúrgica	18	14,6
Total	124	100

Fuente: Base de datos

Se presentaron un total de 15 complicaciones, de las cuales tres fueron infección del sitio quirúrgico e igual número de trastornos hidroelectrolíticos severos; en cantidad de dos se presentaron: tromboembolismo pulmonar, bronconeumonía intrahospitalaria, evisceración y sangrado de la anastomosis gastroyeyunal, conllevando esta última a un caso de shock hipovolémico.

Fue necesario por tanto la reintervención de tres pacientes (los dos pacientes eviscerados y el que sufrió el shock hipovolémico). En la casuística estudiada se reportaron ocho fallecidos.

Discusión de los resultados

El cáncer gástrico es una enfermedad complicada que representa una gran carga, ya que es considerada como la segunda causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial. (Jemal et al., 2011)

La etiología de la enfermedad es multifactorial, con diversos factores de riesgo como la infección por *Helicobacter pylori*, edad avanzada y sexo masculino, dietas con un alto contenido de sal, consumo de alimentos curados, tabaquismo y pobres condiciones de higiene (agua no purificada y falta de refrigeración de los alimentos). El tipo histológico más común es el adenocarcinoma, el cual afecta aproximadamente al 95% de los casos, aunque también existen otras histologías como linfomas, sarcomas y tumores del estroma gastrointestinal, cuyo tratamiento y pronóstico son totalmente distintos. (Medrano Guzmán et al., 2015; Meza-Junco et al., 2012)

Los pacientes en su mayoría se presentan con enfermedad localmente avanzada o metastásica, ya que no existen síntomas específicos de la malignidad y de los pocos que pueden ser llevados a cirugía con intento curativo, aproximadamente el 40-60% recaerá. (Medrano Guzmán et al., 2015; Power et al., 2010) De manera general, la supervivencia global de los pacientes con enfermedad avanzada es de solo tres meses con mejor soporte médico, y de nueve a 14 meses usando quimioterapia de combinación, por lo que se considera que es una enfermedad con pronóstico sombrío. (Medrano Guzmán et al., 2015; Meza-Junco et al., 2012)

El cáncer gástrico es más frecuente en el hombre que en la mujer (relación de 2.3:1 y para la mortalidad de 2:1). (Medrano Guzmán et al., 2015). En su estudio sobre cáncer gástrico temprano (Gómez et al., 2012) encuentra como promedio los 63 y un rango de 39 a 85 años. Por su parte (García Ramírez et al., 2013) precisaron número final de casos de 409, de los cuales la edad mostró un pico máximo a los 66,3 años y un 59% de hombres. Otra investigación (Escalona Veloz, 2014) encontró distribución similar a lo reportado en cuanto a la edad, o sea una mayor frecuencia en las edades de 50-79 años, y un ligero pico entre los 60 y 69 años, sin embargo, en cuanto al sexo, predominó el femenino con un 53,5 %.

En relación con el sitio de localización de la lesión gástrica, se identificó un estudio que refiere que en el fondo se localizaron 17.1%, en el cuerpo 29.3, en el antro 43.9%, y en 9.7% la localización fue cardial. (Gómez et al., 2012)

Estudios recientes han puesto de manifiesto que los adenocarcinomas localizados en el cardias corresponden a un grupo heterogéneo de neoplasias con patogénesis molecular, conducta biológica y evolución clínica diferentes. Estos estudios ratifican que la localización es un factor de interés a la hora de decidir el tipo de intervención quirúrgica, coincidiendo que aquellos tumores que ocupan mayor parte son de peor pronóstico. (Medrano Guzmán et al., 2015; García Ramírez et al., 2013)

En otra serie (García Ramírez et al., 2013), se estimó mayor frecuencia a nivel del antro, seguido, sin embargo, por la localización en la unión esofagogástrica. Otros datos indican que el cáncer fue localizado predominantemente en el antro, con 20 tumores (71,4 %), y en menor frecuencia en la cúpula del estómago, con 5 lesiones (17,8 %), y en el cuerpo gástrico, con 3, para 10,7 % (Escalona Veloz, 2014).

Diversos estudios revelan que los tumores localizados en el tercio distal evolucionan con más manifestaciones clínicas y mayor número de complicaciones (sangrado, estenosis, perforación), y conllevan un pronóstico más favorable que los situados en el tercio proximal, probablemente debido a que estos últimos se asocian

con una mayor diseminación linfática, diagnóstico más tardío y aumento de la frecuencia del tipo difuso. (Rodríguez Fernández et al., 2011; Jurado, 2008)

En cuanto al tamaño tumoral, se toma igualmente como punto de corte 6 cm para tener grupos comparables, encontrando tumores mayores de 6 cm en 68 pacientes y menores de 6 cm en 61 pacientes. Se observó en esta serie que los pacientes que tuvieron tumores mayores de 6 cm, el 57.35% fueron sometidos a gastrectomías más esplenectomías, seguida de gastrectomía con pancreatoesplenectomía en 33.82% y gastrectomía sola en 8,82%. Al comparar el tamaño tumoral para cada uno de los grupos, se encontró diferencia significativa ($p=0.01$). Al analizar la variedad histológica, el tipo intestinal fue 63.56% y el difuso fue 36.43%, según el grado de diferenciación, el tipo indiferenciado fue 50.39%, el diferenciado 49.61%, sin diferencia significativa en cuanto a su relación con el tratamiento. (González et al., 2012)

El comportamiento biológico del cáncer gástrico no solo va a depender de su grado de invasión al momento del diagnóstico, sino de su histología. Resulta de criterio generalizado que los tumores de gran tamaño e histología indiferenciada son de peor pronóstico. (Gómez et al., 2012)

El tipo intestinal (55-60 %) forma estructuras glandulares similares a las glándulas intestinales, se relaciona con factores etiológicos como la dieta, las condiciones ambientales y la infección por *Helicobacter pylori*; y el tipo difuso (35-40 %) se caracteriza histológicamente por células que invaden los tejidos sin formar glándulas. Este tipo se asocia con peor pronóstico. (Rodríguez Fernández et al., 2011; Rubiano et al 2007). El tipo intestinal presenta una serie de lesiones precursoras (gastritis superficial, gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia), sin embargo, el en tipo difuso no pueden distinguirse lesiones preneoplásicas, y son otros factores moleculares, como la ausencia de caderinas, las que actúan en su carcinogénesis, siendo esta la explicación básica que justifica el peor pronóstico de este tipo. (Rodríguez Fernández et al., 2011; Rubiano et al 2007)

En 1926, Borrmann hizo la primera clasificación pronóstica de supervivencia del carcinoma gástrico, según el aspecto morfológico de la lesión, desde el Tipo I de mejor pronóstico, el II de crecimiento lento, metástasis tardías y más frecuente, el Tipo III o crateriforme, con pronóstico intermedio y el IV o difuso que es el más maligno y de peor pronóstico. (Rodríguez Fernández et al., 2011)

La presencia de metástasis tradicionalmente ha sido reconocida como un factor de mal pronóstico, en una serie se encontró la frecuencia de metástasis a nivel del hilio esplénico, fue 16.8 %, macroscópicamente los tumores metastáticos en hilio esplénico

fueron Borrmann III (13 pacientes) y Borrmann IV (5 pacientes) e histológicamente fueron indiferenciados (14 pacientes) y diferenciados (4 pacientes), siendo según el grado de diferenciación estadísticamente significativo ($p<0.046$); el tipo histológico difuso (10 pacientes), intestinal (8 pacientes) siendo no significativo ($p<0.172$). La frecuencia de metástasis en la arteria esplénica fue 13.1%, con comportamiento similar. (González et al., 2012)

Algunos autores han llamado la atención hacia el uso de la relación de ganglios metastásicos como factor pronóstico; esta se calcula dividiendo el número de ganglios con metástasis entre el número total de ganglios linfáticos logrados por el patólogo en el estudio de patología quirúrgica del producto de la gastrectomía y linfadenectomía. (Medrano Guzmán et al., 2015; Wang et al., 2011) Con relación al tratamiento, se menciona una serie que con más del 90%, 676 pacientes, es decir 73.2% de todos los casos, fueron resecables; mientras que, en 247 pacientes, es decir 26.8%, no fue posible realizar cirugía resectiva. En el grupo de los pacientes resecados, las cirugías más frecuentemente realizadas fueron gastrectomía distal y total, y también tienen experiencia con resecciones "preservadoras de función", como la gastrectomía proximal y la gastrectomía con preservación pilórica. En el grupo de los pacientes no resecados, se realizó mayoritariamente derivación gastroentérica para los tumores localmente avanzados con componente obstructivo, seguido de laparoscopia y laparotomía. (Portanova Ramírez 2013)

La cirugía con intención curativa puede clasificarse en cuatro entidades: a) resección estándar, b) resección no estándar, en la que la extensión de la gastrectomía y/o de la linfadenectomía se modifica de acuerdo con determinadas características del tumor, c) resección modificada, en la que se reduce la extensión de gastrectomía y/o linfadenectomía y d) gastrectomía extendida, en la que se contempla la resección en bloque de órganos vecinos, o linfadenectomía, en la que se disecan niveles ganglionares superiores a D2. En cambio, la resección con intención paliativa se aplica en las complicaciones generadas por el tumor primario o la recaída, bien en forma de hemorragia o de obstrucción. (Viúdez Berral et al., 2012)

Al hacer referencia a las complicaciones, se encontró una serie que alcanzó un 15.5%, presentándose con mayor frecuencia la fístula pancreática y absceso intraabdominal. La morbilidad no quirúrgica fue de 12.4% con predominio de las complicaciones respiratorias, siendo mayores en pacientes con gastrectomía ampliada a bazo. Solo siete pacientes fueron reintervenidos (5.4% del total). La mortalidad post operatoria a 30 días fue de 4.65% (6 casos). La primera causa de muerte post operatoria inherente a la cirugía fue la dehiscencia de anastomosis esofagoyeyunal (cuatro casos) (3.1%) seguida de complicaciones pulmonares (dos casos). (González et al., 2012)

Se han estimado una serie de variables pronósticas relacionadas con la supervivencia, haciendo referencia a que ni la esplenectomía ni la pancreatoesplenectomía constituyen factores pronósticos independientes. Por el contrario, el Borrmann III y IV, el tipo histológico indiferenciado y el compromiso ganglionar N2- N3 resultaron factores pronósticos independientes. (González et ál., 2012)

En otro estudio, (Viúdez Berral et al., 2012), el esquema de tratamiento quirúrgico con intención curativa de los pacientes con tumores distales de un tamaño menor de 3 centímetros, sin invasión serosa y de tipo histológico intestinal, es la gastrectomía subtotal. En el resto de los casos, se realiza una gastrectomía total con reconstrucción del tránsito con asa desfuncionalizada en Y de Roux. En aquellos diagnósticos con tumores clínicos T1, o en casos de pacientes de edad muy avanzada, la resección gástrica elegida se asocia a una linfadenectomía D1.

La presencia de afectación ganglionar, con confirmación histológica, de los niveles 3 y 4, la invasión de estructuras vasculares mayores, y la diseminación a distancia, hepática y/o peritoneal (incluido la citología peritoneal positiva), son criterios de irresecabilidad quirúrgica. (Viúdez Berral et al., 2012)

Los principales tratamientos oncológicos del carcinoma gástrico se basan en la cirugía, las terapias sistémicas y la radioterapia. Lógicamente, también la paliación activa supone una parte importante del tratamiento oncológico, e incluye la colocación de endoprótesis, las derivaciones quirúrgicas y las medidas de soporte. El manejo del cáncer gástrico requiere, obviamente, un enfoque multidisciplinar. (Viúdez Berral et al., 2012)

Conclusiones

El tamaño del tumor, así como su localización y grado de infiltración justifican la elección de la técnica quirúrgica empleada. La mortalidad de la serie estuvo dada por eventos clínicos graves, siendo el número de complicaciones adecuado para la magnitud de este tipo de cirugía.

La localización mixta y tamaño mayor a 6 cm del tumor, diagnóstico preoperatorio de metástasis hepática, Borrmann IV (lesión infiltrante), adenocarcinoma pobremente diferenciado e indiferenciado y el diagnóstico preoperatorio de invasión a ganglios linfáticos se erigen como factores pronósticos de irresecabilidad en el adenocarcinoma gástrico.

Referencias Bibliográficas

Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R. (2011). Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. Nov; 60(11):1449-72. doi: 10.1136/gut.2010.228254. Epub 2011 Jun 24.

Chirinos JI, Carbajal LA, Segura MD, Combe J, Akib S. (2012). Cáncer Gástrico: Perfil Epidemiológico 2001-2007 en Lima, Perú. *Rev. gastroenterol. Perú*. vol.32, n.1, pp. 58-64.

De la Torre Bravo A, Kettenhofen Enríquez W, Roesch Dietlen F, Rodríguez Moguel L, Mejía Novelo A, Peniche Bojórquez J. (2010). Guía de diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. *Epidemiología, factores de riesgo, variedades histológicas e historia natural*. *Rev Gastroenterol Mex*. 75:237-9

Escalona Veloz R. (2014) Caracterización anatomopatológica de pacientes operados por cáncer de estómago. *MEDISAN*. Jul ; 18(7): 948-953.

Jurado C. (2008) Cáncer gástrico: visión y misión de un cirujano endoscopista. *Revisión de tema*. *Rev Colombiana Cir*. 21(2):85-99.

García Ramírez CA, Uribe Pérez CJ, Niño Vargas PM, Salazar Radi DS, Vásquez Pinto LE. (2013). Expresión de Her2/neu en carcinoma gástrico en el área metropolitana de Bucaramanga en el periodo 2006 a 2009. *Medicas UIS vol.26 no.2 Bicaromanga mayo/ago*.

Gómez MA, Concha A, Otero WA. (2012). Diferenciación de cáncer gástrico temprano vs linitis plástica; ¿los síntomas hacen la diferencia? *Acta Médica Colombiana* 37: 62-65.

González EM, Celis J, Ruiz E, Payet E, Berrospi F, Chávez I, et-al. (2012) Impacto de la esplenectomía y/o pancreatectomía distal en el pronóstico del cáncer gástrico proximal. *Revista de gastroenterología del Perú: órgano oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú*. Jan;32(1):32-43.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. Mar-Apr;61 (2):69-90.

Medrano Guzmán R, Torrecillas Torres L, Alvarado Cabrero I, Medina Francod H, Barreto Zúñiga R, Ochoa Carrillo FJ, et-al. (2015) Parámetros de práctica clínica para el tratamiento integral del cáncer gástrico. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 14(Supl 1):3-4

Meza-Junco J, Sawyer M. (2012). Metastatic gastric cancer-focus on targeted therapies. *Biologics*. 6: 137-146.

Power DG, Kelsen DP, Shah MA. (2010). Advanced gastric cancer - Slow but steady progress. *Cancer Treat Rev*. Aug; 36 (5):384-92.

Portanova Ramírez M. (2013). 1,000 Pacientes consecutivos operados por tumor gástrico en un Servicio Especializado en Cirugía de Estómago. *Revista de la Sociedad de Cirujanos Generales del Perú*. Vol. 10 N° 1. ISSN: 1817-4450

Rodríguez Fernández Z, Piña Prieto L, Manzano Horta E, Cisneros Domínguez CM, Ramón Fernández WL.(2011). Factores pronósticos relacionados con el cáncer gástrico. *Revista Cubana de Cirugía*, 50 (3), 363-387.

Rubiano J, Velásquez M.(2007;). Atrofia, metaplasia y cáncer gástrico, ¿dónde está la evidencia? *Rev Colomb Cir.* 22:39-45.

Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. (2009) EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary: *Eur J Cancer. Apr*; 45 (6):931-91.

Shah MA, Khanin R, Tang L, Janjigian YY, Klimstra DS, Gerdes H, et al (2011). Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin Cancer Res.* May 1; 17 (9):2693-701.

Viúdez Berral A, Miranda Murua C, Arias de la Vega F, Hernández García I, Artajona Rosino A, Díaz de Liaño A, et-al. (2012). Situación actual en el tratamiento del cáncer gástrico. *Rev. esp. enferm. dig.* 2012 Mar; 104 (3): 134-141.

Wang W, Xu DZ, Li YF, Guan YX, Sun XW, Chen YB, et al. (2011). Tumor ratio metastasis staging system as an alternative to the 7th edition UICC TNM system in gastric cancer after D2 resection results of a single institution study of 1343 Chinese patients. *Ann Oncol. Sep*; 22 (9):2049-56.

Evaluación de la carga laboral en residentes chilenos de especialidades y subespecialidades médicas

Luis Antonio Díaz ¹, Juan Pablo Arab ¹, Petre Cotoras ¹, Daniela Véliz ¹, Marcela Bitrán ¹, Viviana Rojas ¹, Marcelo Lopetegui ¹, Patricio Torres ¹, Matías González ¹, Trinidad Hoyl ^{1*}, Arnoldo Riquelme ^{1*}

Abstract: Introducción: La sobrecarga laboral horaria es un importante problema en los programas de especialización médica. Se asocia a mayor prevalencia de depresión, *burnout*, deserción, e impacta en la calidad de vida de los residentes. Nuestro objetivo fue cuantificar las horas semanales de carga laboral horaria en residentes de especialidad y subespecialidad de la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC). Métodos: Se realizó una encuesta electrónica a los residentes de especialidad y subespecialidad de la Pontificia Universidad Católica de Chile (2013). Esta incluyó autorreporte de horas semanales trabajadas (jornada habitual, turnos presenciales y turnos de llamada). Para el análisis se consideraron solo las horas presenciales (jornada habitual y turnos presenciales). Resultados: se obtuvieron 415 respuestas (tasa de respuesta 86%). Los residentes de especialidad reportaron una jornada de $52,8 \pm 20,3$ horas semanales más un promedio de $22,6 \pm 22,5$ horas de turnos presenciales semanales. Los residentes de programas de subespecialidad reportaron una jornada de $55,9 \pm 22,2$ horas semanales más un promedio de $23 \pm 3,9$ horas de turnos presenciales semanales. De los 53 programas evaluados, el 22,6% sobrepasó el límite recomendado por la Dirección de Postgrado PUC (80 horas semanales). Cinco programas reportaron 90-100 horas semanales (todas especialidades o subespecialidades quirúrgicas) y 7 programas reportaron 80-90 horas semanales (3 subespecialidades médicas, 1 subespecialidad quirúrgica, 2 especialidades médicas y 1 especialidad quirúrgica). Conclusión: los residentes de especialidades y subespecialidades médicas en la Pontificia Universidad Católica de Chile están sometidos a una carga horaria significativa. Los programas quirúrgicos presentaron la mayor sobrecarga horaria presencial, con un promedio mayor al recomendado a nivel internacional.

Palabras clave: Residentes; medicina; especialidad; subespecialidad; ciencias médicas

Abstract: Introduction: Residents work hours' overload constitutes an important problem in medical postgraduate residency programs. It has been associated to an increased prevalence of depression, burnout, attrition and affects quality of life of residents. The aim of our study was to quantify the duty hours in residents of specialty and subspecialty at the *Pontificia Universidad Católica de Chile* (PUC). Methods: An electronic survey was performed to residents of specialty and subspecialty at PUC (2013). It included an auto report of the duty hours worked in a week (regular working day, night shifts and on call shifts). We only included for analysis the face hours (regular working day and night shifts). Results: 415 surveys were answered (response rate 86%). Specialty residents reported 52.8 ± 20.3 regular working hours per week plus an average of 22.6 ± 22.5 hours of night shifts. Subspecialty residents reported 55.9 ± 22.2 regular working hours per week plus an average of 23 ± 3.9 hours of night shifts. From the 53 evaluated programs, 22.6% exceeded the limit recommended in the PUC Postgraduate Office (80 hours per week). Five programs reported 90-100 hours per week (all were surgical specialties and subspecialties) and 7 programs reported 80-90 hours per week (3 medical subspecialties, 1 surgical subspecialty, 2 medical specialties and 1 surgical specialty). Conclusion: The residents of specialty and subspecialty from medical postgraduate programs at PUC are subject to a significant workload. The surgical programs present the highest time workload, with a greater average than the internationally recommended.

Keywords: Residents; medicine; specialty; subspecialty; medical sciences

Fecha de envío: 17 de junio de 2016 - Fecha de aceptación: 30 de agosto de 2016

¹) Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.
*Autores de correspondencia: a.riquelme.perez@gmail.com / mthoyl@med.puc.cl



Introducción

La etapa de la especialización médica es una dimensión esencial en la transformación del médico en experto sobre algún área del conocimiento médico. Este periodo puede resultar física, emocional e intelectualmente demandante en la medida que el residente gana experiencia y desarrolla sus habilidades clínicas, ya que se le exige ser responsable de una importante carga académica y laboral. (Passalacqua *et al.* 2012; Hochberg *et al.* 2013)

La sobrecarga horaria es un problema ampliamente descrito en programas de especialización médica en Estados Unidos (EE. UU.) y Europa. Es considerada un problema relevante, ya que puede llevar a fatiga, *burnout*, menor destreza quirúrgica, menor realización personal, menor cantidad de horas de sueño y mayor deserción, lo que puede dañar la salud de los residentes a largo plazo (Bannai *et al.* 2014; Mansukhani *et al.* 2012; Harris *et al.* 2014). Adicionalmente, podría perjudicar a los pacientes como consecuencia de mayores tasas de errores médicos y menor satisfacción con la atención recibida. (Lafreniere *et al.* 2016; Ouyang *et al.* 2016; Prins *et al.* 2009)

A pesar de la vasta investigación en EE.UU. y Europa, aún no existe consenso internacional respecto a los límites máximos de carga laboral en los diferentes programas de especialización. La *Accreditation Council for Graduate Medical Education* (ACGME) es la organización responsable de la acreditación de los programas de especialización médica en EE. UU. Define las horas de trabajo como “la cantidad de tiempo que el residente gasta en la experiencia clínica y en educación en su especialidad o subespecialidad” (ACGME 2016). En particular, refiere que “experiencia clínica y educación incluyen todas las actividades clínicas y académicas de un programa, lo que incluye cuidado de pacientes (hospitalizado y ambulatorio), tareas administrativas relativas al cuidado de pacientes, las entregas de turno, el tiempo en casa durante turnos de llamado y actividades programadas como congresos, y no incluye el tiempo de estudio y preparación afuera del recinto educacional” (ACGME 2016). Por otro lado, regula aspectos tales como criterios de inclusión a programas de residencias, características específicas de los programas, tipo de conocimientos que deben ser manejados, métodos de evaluación, manejo del estrés y cansancio, horas de trabajo, entre otras (ACGME 2016).

La ACGME ha llevado a cabo importantes reformas en cuanto a la restricción horaria en los programas de especialidades médicas. Específicamente, estableció en el año 2003 que la cantidad de horas de trabajo debe estar limitada a 80 horas promedio a la semana, incluyendo actividades diurnas, nocturnas y de llamado, lo que actualmente está publicado en la sección VI de “*Common Program Requirements*” (ACGME 2016; Nasca *et al.* 2010). Solo permite

extender un 10% este límite en situaciones excepcionales como en casos de pacientes severamente inestables, eventos docentes relevantes para la formación o atención a necesidades especiales de un paciente o su familia. Por otra parte, la ACGME también recomienda que los programas de especialización entreguen al residente herramientas suficientes para reconocer signos de fatiga y privación de sueño, y estrategias para combatirlos. (ACGME 2016). Existen otras iniciativas internacionales como la desarrollada en Quebec (Canadá), el 2012 donde se estableció un límite máximo de 16 horas continuas de trabajo para los residentes (Dussault *et al.* 2014), y otras ciudades canadienses que han establecido un límite de 89-90 horas semanales (Materson *et al.* 2014). Adicionalmente, organizaciones como el *Royal College of Physicians and Surgeons of Canada* (RCPSC) y su programa CanMEDS, han establecido recomendaciones sobre la carga laboral horaria, con el fin de que logran un desempeño acorde a lo esperado en sus residentes, sin deteriorar la calidad de vida de ellos (RCSPC, 2016).

Diversos estudios han intentado medir el impacto de la reforma de carga laboral impulsada por la ACGME en el 2011; en ellos no se observó una disminución en la tasa de *burnout*, fatiga, errores médicos ni mortalidad hospitalaria (Hutter *et al.* 2006; Sneider *et al.* 2009; Ahmed *et al.* 2014; Jamal *et al.* 2014). A diferencia de Norteamérica, en Chile y Latinoamérica hay escasos trabajos que evalúen la cantidad de horas de carga asistencial a los que están sometidos los residentes de los diferentes programas de especialización y subespecialización médica.

Dada la ausencia de información sobre la sobrecarga horaria en residentes a nivel nacional, el objetivo de este trabajo fue cuantificar la carga horaria laboral semanal en residentes de especialidad y subespecialidad en la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC).

Métodos

El año 2013 se aplicó una encuesta de calidad de vida y aspectos académicos por parte de la Dirección de Postgrado de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile a todos los residentes tanto de especialidades, como de subespecialidades médicas de nuestra institución. La encuesta incluyó autorreportes respecto a las horas promedio dedicadas a trabajo semanal, turno presencial, turnos de llamada semanal, días promedio completamente libres en un mes, número máximo de horas continuas trabajadas en los últimos 6 meses, horas de actividades docentes formales programadas por semana, porcentaje de actividad clínica bajo supervisión y horas de estudio independiente promedio en una semana. Esta encuesta fue contestada de forma electrónica, mediante un formulario enviado de manera personal a cada residente por correo electrónico.

Para el análisis se consideraron solo las horas presenciales (jornada habitual y turnos presenciales). El análisis consideró 24 programas de especialidad y 29 de subespecialidad. Los programas de especialidad, se organizaron en 4 subgrupos correspondientes a programas Médicos (166 residentes), Médico-quirúrgicos (30 residentes), Quirúrgicos (94 residentes) y Especialidades de Diagnóstico y Gestión (42 residentes) (Tabla 1). Los programas de subespecialidad se subdividieron en Médicos (61 residentes) y Quirúrgicos (22 residentes) (Tabla 2).

El uso de los datos fue de manera anónima y los analistas fueron externos a la Dirección de Postgrado y los programas de formación. Además, se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la Pontificia Universidad Católica de Chile, quienes otorgaron una dispensa de consentimiento.

Las datos continuos fueron descritos mediante promedio y desviación estándar de acuerdo con la distribución de los datos. Los datos nominales fueron descritos mediante porcentajes. Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el *software* IBM SPSS versión 22,0 (Armonk, NY: IBM Corp.).

Tabla 1.- Programas de especialidades.

Médicas (n=166)	Quirúrgicas (n=94)	Médico-Quirúrgicas (n=30)	Diagnóstico y Gestión (n=42)
<ul style="list-style-type: none"> - Medicina Familiar (mención adulto) - Medicina Familiar (mención niño) - Medicina Interna - Medicina Urgencia - Neurología - Neurología Pediátrica - Nutrición y Diabetes - Pediatría - Psiquiatría - Radio-oncología 	<ul style="list-style-type: none"> - Anestesiología - Cirugía general - Neurocirugía - Obstetricia y Ginecología - Traumatología y Ortopedia - Urología 	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatología - Oftalmología - Otorrinolaringología 	<ul style="list-style-type: none"> - Anatomía Patológica - Laboratorio Clínico - Medicina Nuclear - Radiología - Salud Pública

Tabla 2.- Programas de subespecialidades

Médicas (n=61)	Quirúrgicas (n=22)
<ul style="list-style-type: none"> - Cardiología - Cardiología Pediátrica - Endocrinología del Adulto - Endocrinología Pediátrica - Enfermedades Respiratorias Pediátrica - Enfermedades Respiratorias del Adulto - Gastroenterología del Adulto - Gastroenterología y Nutrición Pediátrica - Geriatria - Hematología del Adulto - Infectología Pediátrica - Medicina Intensiva Adultos - Inmunología Clínica y Reumatología - Medicina Intensiva Infantil - Nefrología - Neonatología - Oncología Médica 	<ul style="list-style-type: none"> - Anestesia Cardiovascular - Anestesia Regional y Analgesia Perioperatoria - Cirugía cardiovascular - Cirugía digestiva - Cirugía Oncológica de Cabeza y Cuello - Cirugía Plástica y Reconstructiva - Cirugía Vascul Periférica - Ginecología oncológica - Materno-fetal

Resultados

Cuatrocientos quince residentes de especialidades y subespecialidades respondieron la encuesta durante los meses de septiembre, octubre y noviembre del 2013. De estos, 332 eran residentes de especialidades y 83 de subespecialidades. La tasa de respuesta fue 86%. El promedio de edad fue 29,5 ± 3,2 años. Hubo 211 residentes de sexo femenino (50,8%) y 204 de sexo masculino (49,2%).

Con respecto a las horas de trabajo, en promedio los residentes de programas de especialidad reportaron una carga horaria diurna de 53 ± 10 horas semanales más un promedio de 22 ± 12,5 horas de turnos presenciales semanales. En la Figura 1 se ilustra en detalle las horas de trabajo presencial (carga horaria diurna y carga horaria diurna más turnos) en los distintos subgrupos.

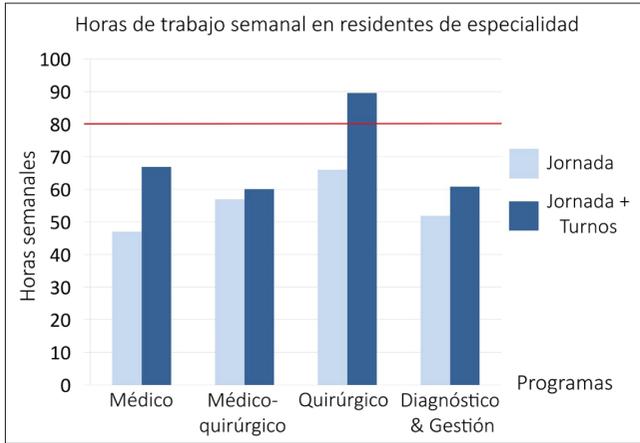


Figura 1.- Promedio de carga horaria laboral semanal en residentes de especialidad, separadas entre carga horaria diurna y carga horaria diurna más turnos presenciales.

Por su parte, los residentes de programas de subespecialidad reportaron una carga horaria diurna de 56 ± 11 horas semanales promedio, más un promedio de 23 ± 4 horas de turnos presenciales semanales. En la Figura 2 se observan las diferencias entre subespecialidades médicas y quirúrgicas.

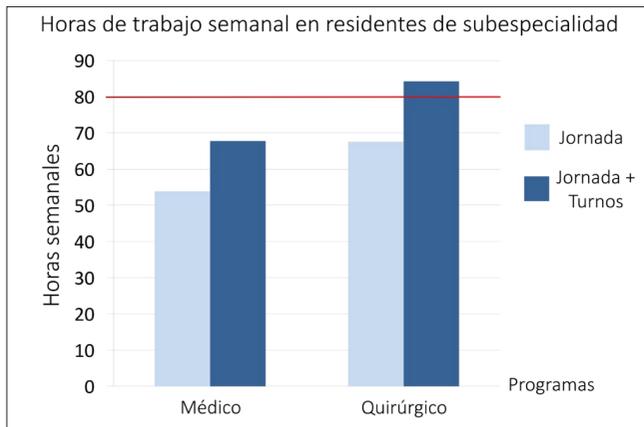


Figura 2.- Promedio de carga horaria laboral en subespecialidades de la Pontificia Universidad Católica de Chile, divididas entre carga horaria diurna y carga horaria diurna más turnos presenciales.

De los 53 programas de especialidades y subespecialidades estudiados, 12 programas (22,6% del total) sobrepasaron el límite de 80 horas semanales de trabajo presencial recomendado por la Dirección de Postgrado PUC y por la ACGME. De estos, cinco programas reportaron entre 90 y 100 horas semanales de jornada habitual más turnos presenciales (correspondientes a especialidades y subespecialidades quirúrgicas) y 7 programas reportaron entre 80 y 90 horas semanales (3 subespecialidades médicas, 1 subespecialidad quirúrgica, 2 especialidades médicas y 1 especialidad quirúrgica). Además, 8 programas reportaron entre 70 y 80

horas semanales (3 subespecialidades médicas, 1 subespecialidad quirúrgica 2 especialidades médicas, 1 especialidad de diagnóstico, 1 especialidad quirúrgica) y 33 programas reportaron <70 horas semanales. En la Figura, 3 se ilustra la distribución de especialidades y subespecialidades, agrupados en rangos de acuerdo con la cantidad de horas trabajadas semanalmente.

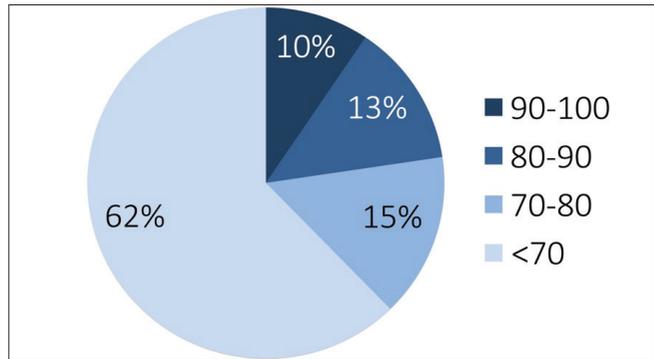


Figura 3.- Distribución de programas de especialidad de acuerdo a la cantidad de horas de trabajo presencial (jornada habitual más turnos presenciales) semanales.

Discusión

La carga horaria laboral de los médicos en formación en programas de especialización médica es un factor relevante, que influye en varios aspectos de su diario vivir y, por ello, podría condicionar su calidad de vida, el aprendizaje y su desempeño con el paciente (de Beer *et al.* 2016).

El presente trabajo muestra que la carga horaria laboral semanal de residentes de un 23% de los programas de especialidad y subespecialidad de la Pontificia Universidad Católica de Chile, está por sobre el límite máximo de horas recomendado internacionalmente por la ACGME. Estos son, en su mayoría, programas de especialidades o subespecialidades quirúrgicas.

La ACGME ha hecho importantes esfuerzos en regular la cantidad de horas promedio semanales, horas máximas seguidas trabajando y tiempo libre entre jornadas laborales, fijando recomendaciones sobre las horas promedio semanales totales en 80 horas (incluyendo trabajo fuera del recinto asistencial). En EE. UU. se ha estudiado el efecto de la implementación de estas reglas en la reforma del 2003 y 2011, encontrando resultados contradictorios respecto del impacto de la restricción de horas en hospitales docentes. Algunos han demostrado mejoras, como el aumento en realización personal y menor cansancio emocional (Barrack *et al.* 2006). Otros estudios primarios y revisiones sistemáticas no han evidenciado una disminución la mortalidad global ni la percepción de los pacientes sobre la calidad de atención médica tras instaurar las reformas. Tampoco

variaron las tasas de fatiga, *burnout*, horas de sueño, especialmente en los residentes de especialidades quirúrgicas (Hutter *et al.* 2006; Sneider *et al.* 2009; Ahmed *et al.* 2014; Jamal *et al.* 2014; Ripp *et al.* 2015; Bolster *et al.* 2015).

Aunque los estudios previamente señalados no avalan la disminución de carga horaria a 80 horas semanales, estudios previos han demostrado que la sobrecarga laboral horaria genera un 464% más de errores diagnósticos graves en la unidad de paciente crítico, 168% más de colisiones en vehículo posturno y 73% más riesgo de accidentes corto punzantes (Landrigan *et al.* 2004; Barger *et al.* 2005; Ayas *et al.* 2006). Así, tomando estas evidencias, resulta claro que al menos hacen falta estudios que utilicen puntos de corte más bajos de horas laborales promedio semanales para evaluar su real impacto en el cuidado de los pacientes y la calidad de vida de los residentes.

Dentro de las posibles estrategias para disminuir la sobrecarga laboral de los residentes, se podría proponer: fragmentar el horario de ingreso de los residentes con el fin de contar con más residentes en horario con mayor demanda y menos residentes en horarios con menor demanda; también se puede intentar disminuir el número de turnos totales por residente. Otra posible estrategia podría ser otorgar la salida inmediatamente después de terminado el turno, lo que implicaría en especialidades hospitalarias reorganizar los sistemas de atención a pacientes, a fin de cubrir los pacientes del residente posturno.

Ahora bien, la reducción de la sobrecarga horaria no es la única estrategia que se asocia a disminuir el error médico. De hecho, una revisión sistemática citada previamente concluyó que enfocarse en disminuir las horas de trabajo por sí solo, no ha demostrado mejoras en el cuidado del paciente ni en el bienestar de los residentes (Bolster *et al.* 2015). En otro estudio se identificaron ocho tipos de intervenciones, de las cuales 4 demostraron disminuir el error médico: cambios en los horarios de trabajo, modos de la educación, conciliación farmacoterapéutica y la incorporación de protocolos y guías (Manias *et al.* 2012). Sin embargo, la conclusión del estudio fue cautelosa, debido a la diversidad de diseños de estudios incorporados y ausencia de grupos control.

La recomendación de restricción horaria en residentes aún constituye un tema controversial. Una restricción de horas muy estricta como la recomendada en algunos países (36, 48 ó 56 horas/semana máximo) claramente acorta las oportunidades de formación docente y la experiencia clínica, lo que nos plantea la necesidad de prolongar los programas. Por otro lado, la desregulación absoluta puede dejar abierta la puerta para que haya carga excesiva de trabajo, ya sea por necesidades asistenciales del sistema o por

entusiasmo irresponsable de docentes y residentes, con el riesgo potencial de dañar el bienestar del residente y disminuir la calidad de la atención del paciente.

En nuestra realidad, se ha establecido una recomendación general de no sobrepasar las 80 horas/semana en promedio en 1 mes. Nos parece que esta recomendación se ajusta bastante a nuestra realidad, ya que en la práctica equivale a un horario de hasta 11 horas de lunes a viernes, más 4 horas de sábado y 5 turnos al mes (incluyendo 2 fines de semana o festivos). Estamos conscientes de que un modelo estricto de restricción horaria es inviable para todos los programas, pues especialmente en los programas quirúrgicos, hay oportunidades de aprendizaje que se dan en un momento único y son de gran valor.

Por lo tanto, más importante que solo basar las recomendaciones en el horario de trabajo, planteamos que se debe velar por que en los programas de residencia haya: oportunidades de aprendizaje en número y calidad adecuadas, en equilibrio con una calidad de vida razonable, un ambiente educacional positivo y de respeto mutuo, estrategias para detectar a los residentes con estrés y *burnout*, normativas generales de bienestar para residentes, y medidas determinantes de la seguridad en la atención del paciente.

Una mirada complementaria a las medidas de reducción del *burnout* y el estrés entre residentes es la potenciación del bienestar subjetivo y el autocuidado. A este respecto, existe un aumento reciente en el reporte de programas e intervenciones que propenden a estos objetivos (Shanafelt *et al.*, 2005; Eckleberry-Hunt *et al.*, 2009; Cedfeldt *et al.*, 2010; Robiner *et al.*, 2013; Devens *et al.*, 2012). El aumento de bienestar está asociado a múltiples consecuencias deseables, entre ellas, a un mayor involucramiento en el trabajo (*engagement*). Este ha sido definido como un estado mental positivo y satisfactorio frente al trabajo, como resultado de altos niveles de vigor, dedicación y absorción (Schaufeli *et al.*, 2002). El desarrollo de programas destinados a aumentar el *engagement*, en consecuencia, podría contribuir al bienestar y profesionalismo de los residentes durante su formación, contrarrestando los efectos deletéreos de la sobrecarga laboral.

Nos parece que este trabajo contribuye a realizar un diagnóstico sobre la carga laboral en residentes de especialidades y subespecialidades en la Pontificia Universidad Católica de Chile. Estos datos permitirán a nuestra institución establecer medidas para regular y apoyar los diversos programas de formación en el cumplimiento de estos horarios, con el fin de mejorar la calidad de vida de los residentes y favorecer el uso del tiempo para otras actividades tales como talleres complementarios, actividades de investigación, entrenamiento en modelos simulados, entre otros.

Entre las limitaciones más importantes de este estudio destaca la recolección de datos, realizada en base a autorreportes electrónicos de las horas semanales promedio en los últimos 6 meses. Este método podría aumentar las horas de trabajo reportadas en relación con las reales, ya que los residentes pueden tener una percepción de horas trabajadas mayor a la real. No obstante, el autorreporte también puede asociarse con sentimientos de miedo, presión y estrés por parte de los residentes al momento de evaluar el programa de especialización de manera no anónima, lo que conduciría a un sub-reporte de las horas trabajadas (Carpenter *et al.* 2006). Estas limitantes han sido evaluadas previamente en un estudio prospectivo (Todd *et al.* 2010), donde se comparó el autorreporte de horas trabajadas con un sistema de medición electrónica que marcaba entradas y salidas del hospital. Se concluyó que la tasa de reporte de sobrecarga laboral fue similar en ambos métodos, generando controversia sobre la validez del autorreporte. Por otro lado, el considerar como periodo los últimos 6 meses puede considerar horarios de rotaciones muy heterogéneas, con cargas horarias laborales en consecuencia diferentes.

En este análisis tampoco fueron consideradas las horas semanales en turno de llamado. Dado que estos turnos pueden constituir una importante carga laboral horaria, especialmente en algunas subespecialidades, la ACGME también ha elaborado recomendaciones específicas para estas. Las horas en turno de llamado deberán ser objeto de análisis y regulación en futuros estudios de carga laboral.

Nuestra institución ha intentado mejorar continuamente la calidad de formación de sus residentes. En este sentido, ha implementado paulatinamente el programa CanMEDS de la RCPSC, alcanzando su acreditación el 2016. Con respecto a la carga horaria laboral, la RCPSC plantea 5 puntos principales: (1) los residentes tienen roles interrelacionados como aprendices y proveedores de salud, (2) los residentes son proveedores de salud vitales en un sistema de salud y son colectivamente responsables en la cobertura del cuidado a los pacientes 24/7, (3) Los periodos de trabajo continuo de 24 horas o más debieran ser evitados, (4) son necesarios esfuerzos para minimizar riesgos y mejorar la seguridad, lo cual no puede conseguirse solo abordando el tema de la carga laboral de los residentes, y (5) dada la importante variación en las necesidades de entrenamiento de los residentes, se necesita un modelo riguroso y adaptable de carga horaria laboral. Aunque no plantean un número absoluto aplicable a todos los programas, rotaciones y residentes de diferentes especialidades ponen énfasis en las diferentes necesidades de cada programa y que no solo se debe abarcar el problema desde el punto de vista de la carga laboral. (RCPSC 2016).

Finalmente, es necesario conocer la carga laboral en residentes de otras instituciones, para poder abordar este tópico a nivel nacional y generar regulaciones a largo plazo, puesto que en la actualidad no existe ningún organismo nacional que aborde este tópico. Esperamos poder contribuir también con otros países latinoamericanos para el diagnóstico y enfrentamiento de este problema.

Conclusiones

Los residentes de especialidades y subespecialidades médicas están sometidos a una carga laboral significativa. Los programas de especialidades y subespecialidades quirúrgicas presentaron la mayor sobrecarga laboral presencial, con un promedio mayor al recomendado a nivel internacional.

Referencias

Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME) (2016). Duty Hours Overview. Citado el 30 de agosto del 2016. Disponible en: [<http://www.acgme.org/Portals/0/PDFs/DutyHoursOverview.pdf>].

Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME) (2016). Common Program Requirements. Citado el 30 de agosto del 2016. Disponible en: https://www.acgme.org/Portals/0/PFAssets/ProgramRequirements/CPRs_07012016.pdf].

Ahmed N, Devitt KS, Keshet I, Spicer J, Imrie K, Feldman L, Cools-Lartigue J, Kayssi A, Lipsman N, Elmi M, Kulkarni AV, Parshuram C, Mainprize T, Warren RJ, Fata P, Gorman MS, Feinberg S & Rutka J (2014). A systematic review of the effects of resident duty hour restrictions in surgery: impact on resident wellness, training, and patient outcomes. *Annals of surgery* **259**, 1041-1053.

Ayas NT, Barger LK, Cade BE, Hashimoto DM, Rosner B, Cronin JW, Speizer FE & Czeisler CA (2006). Extended work duration and the risk of self-reported percutaneous injuries in interns. *JAMA* **296**, 1055-1062.

Baldwin K, Namdari S, Donegan D, Kamath AF & Mehta S (2011). Early effects of resident work-hour restrictions on patient safety: a systematic review and plea for improved studies. *The Journal of bone and joint surgery* **93**, e5.

Bannai A & Tamakoshi A (2014). The association between long working hours and health: a systematic review of epidemiological evidence. *Scandinavian journal of work, environment & health* **40**, 5-18.

Barger LK, Cade BE, Ayas NT, Cronin JW, Rosner B, Speizer FE & Czeisler CA; Harvard Work Hours, Health, and Safety Group (2005). Extended work shifts and the risk of motor vehicle crashes among interns. *N Engl J Med.* **352**, 125-134.

- Barrack RL, Miller LS, Sotile WM, Sotile MO & Rubash HE (2006). Effect of duty hour standards on burnout among orthopaedic surgery residents. *Clinical orthopaedics and related research* **449**, 134-137.
- Bolster L & Rourke L (2015). The Effect of Restricting Residents' Duty Hours on Patient Safety, Resident Well-Being, and Resident Education: An Updated Systematic Review. *Journal of graduate medical education* **7**, 349-363.
- Cedfeldt, AS, Bower EA, English C, Grady-Weliky TA, Girard DE & Choi D (2010). Personal time off and residents' career satisfaction, attitudes and emotions. *Medical Education* **44**, 977-984.
- Carpenter RO, Spooner J, Arbogast PG, Tarpley JL, Griffin MR, Lomis KD (2006). Work hours restrictions as an ethical dilemma for residents: descriptive survey of violation types and frequency. *Curr Surg* **63**, 448-455.
- de Beer LT, Pienaar J, Rothmann S Jr (2016). Work overload, burnout, and psychological ill-health symptoms: a three-wave mediation model of the employee health impairment process. *Anxiety Stress Coping* **29**, 387-399.
- Devens M, Hasnain M, Dudkiewicz B & Connell KJ (2012). Facilitating resident well-being: a pilot intervention to address stress and teamwork issues on an inpatient service. *Fam Med* **44**, 265-268.
- Dussault C, Rousseau MC, Saad N & Carrier J (2014). 16-hour call duty schedules: the Quebec experience. *BMC Med Educ* **14**, (S1):S10.
- Eckleberry-Hunt J, Van Dyke A, Lick D & Tucciarone J (2009). Changing the Conversation From Burnout to Wellness: Physician Well-being in Residency Training Programs. *J Grad Med Educ* **1**, 225-230.
- Fletcher KE, Reed DA & Arora VM (2011). Patient safety, resident education and resident well-being following implementation of the 2003 ACGME duty hour rules. *Journal of general internal medicine* **26**, 907-919.
- Harris JD, Staheli G, LeClere L, Anderson D & McCormick F (2014). What Effects Have Resident Work-hour Changes Had on Education, Quality of Life, and Safety? A Systematic Review. *Clinical orthopaedics and related research* **473**, 1600-1608.
- Hochberg MS, Berman RS, Kalet AL, Zabar SR, Gillespie C, Pachter HL (2013). The stress of residency: recognizing the signs of depression and suicide in you and your fellow residents. *American Journal of Surgery* **205**, 141-146.
- Hutter MM, Kellogg KC, Ferguson CM, Abbott WM & Warshaw AL (2006). The impact of the 80-hour resident workweek on surgical residents and attending surgeons. *Annals of surgery* **243**, 864-875.
- Jamal MH, Doi SA, Rousseau M, Edwards M, Rao C, Barendregt JJ, Snell L & Meterissian S (2012). Systematic review and meta-analysis of the effect of North American working hours restrictions on mortality and morbidity in surgical patients. *The British journal of surgery* **99**, 336-344.
- Jamal MH, Wong S & Whalen TV (2014). Effects of the reduction of surgical residents' work hours and implications for surgical residency programs: a narrative review. *BMC medical education* **14**, Suppl 1:S14.
- Lafreniere JP, Rios R, Packer H, Ghazarian S, Wright SM, Levine RB (2016). Burned Out at the Bedside: Patient Perceptions of Physician Burnout in an Internal Medicine Resident Continuity Clinic. *Journal of General Internal Medicine* **31**, 203-208.
- Landrigan CP, Rothschild JM, Cronin JW, Kaushal R, Burdick E, Katz JT, Lilly CM, Stone PH, Lockley SW, Bates DW & Czeisler CA (2004). Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. *N Engl J Med* **351**, 1838-1848.
- Manias E, Williams A & Liew D (2012). Interventions to reduce medication errors in adult intensive care: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology* **74**, 411-423.
- Mansukhani MP, Kolla BP, Surani S, Varon J & Ramar K (2012). Sleep deprivation in resident physicians, work hour limitations, and related outcomes: a systematic review of the literature. *Postgraduate medicine* **124**, 241-249.
- Masterson M, Shrichand P & Maniate JM (2014). Resident duty hours in Canada: a survey and national statement. *BMC Medical Education* **14**, S9.
- Moonesinghe SR, Lowery J, Shahi N, Millen A & Beard JD (2011). Impact of reduction in working hours for doctors in training on postgraduate medical education and patients' outcomes: systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)* **342**, d1580.
- Nasca TJ, Day SH & Amis ES Jr (2010). ACGME duty hour task force. The new recommendations on duty hours from the ACGME task force. *New England Journal of Medicine* **363**, e3.
- Ouyang D, Chen JH, Krishnan G, Hom J, Witteles R, Chi J (2016). Patient Outcomes when Housestaff Exceed 80 Hours per Week. *American Journal of Medicine* **129**, 993-999.e1.
- Parshuram CS, Amaral AC, Ferguson ND, Baker GR, Etchells EE, Flintoft V, Granton J, Lingard L, Kirpalani H, Mehta S, Moldofsky H, Scales DC, Stewart TE, Willan AR & Friedrich JO; Canadian Critical Care Trials Group (2015). Patient safety, resident well-being and continuity of care with different resident duty schedules in the intensive care unit: a randomized trial. *CMAJ: Canadian Medical Association journal* **187**, 321-329.

- Passalacqua SA, Segrin C (2012). The effect of resident physician stress, burnout, and empathy on patient-centered communication during the long-call shift. *Health Commun* **27**, 449-456.
- Prins JT, van der Heijden FM, Hoekstra-Weebers JE, Bakker AB, van de Wiel HB, Jacobs B, Gazendam-Donofrio SM (2009). Burnout, engagement and resident physicians' self-reported errors. *Psychology health medicine* **14**, 654-666.
- Rajaram R, Saadat L, Chung J, Dahlke A, Yang AD, Odell DD & Bilimoria KY (2015). Impact of the 2011 ACGME resident duty hour reform on hospital patient experience and processes-of-care. *BMJ Qual Saf* **30**, 1-9.
- Ripp JA, Bellini L, Fallar R, Bazari H, Katz JT, Korenstein D (2015). The impact of duty hours restrictions on job burnout in internal medicine residents: a three-institution comparison study. *Academic Medicine* **90**, 494-499.
- Robiner W, Lazear S & Duffy B (2013). Promoting health behaviours in medical education. *Clin Teach* **10**, 160-164.
- Royal College of Physicians and Surgeons of Canada (RCPSC) (2016). Fatigue, risk and excellence: Towards a pan-Canadian consensus on resident duty hours. Citado el 16 de septiembre del 2016. Disponible en: [<http://www.royalcollege.ca/rcsite/education-strategy-accreditation/innovations-development/initiatives/resident-duty-hours-e>].
- Schaufeli W, Salanova M, González-Roma V & Bakker A (2002). The measurement of engagement and burnout: A two sample confirmatory factor analytic approach. *J Happiness Stud.* **3**, 71-92.
- Shanafelt TD, Novotny P, Johnson ME, Zhao X, Steensma DP, Lacy MQ, Rubin J & Sloan J (2005). The Well-Being and Personal Wellness Promotion Strategies of Medical Oncologists in the North Central Cancer Treatment Group. *Oncology* **68**, 23-32.
- Sneider EB, Larkin AC & Shah SA (2009). Has the 80-hour workweek improved surgical resident education in New England? *Journal of surgical education* **66**, 140-145.
- Todd SR, Fahy BN, Paukert JL, Mersinger D, Johnson ML, Bass B (2010). How accurate are self-reported resident duty hours? *Journal of surgical education* **67**, 103-107.

Dimetilarginina asimétrica plasmática en mujeres obesas y no obesas con síndrome de ovarios poliquísticos

Jorly Mejia Montilla ¹, Melchor Álvarez-Mon ², Eduardo Reyna Villasmil ^{1*}, Duly Torres Cepeda ¹, Joel Santos Bolívar ¹, Nadia Reyna Villasmil ¹, Andreina Fernández-Ramírez ¹ y Alfonso Bravo Henríquez ³

Resumen: Objetivo: determinar las concentraciones plasmáticas de factor de dimetilarginina asimétrica (ADMA) en mujeres obesas y no obesas con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ). Métodos: se realizó un estudio de casos y controles en mujeres con diagnóstico de SOPQ y controles sanas de edades similares, con menstruaciones regulares y ovarios normales por ecografía y fueron divididas en cuatro grupos (grupo A: SOPQ obesas; grupo B: SOPQ no obesas; grupo C: controles obesas y grupo D controles no obesas) de acuerdo con el índice de masa corporal (obesas > 30 Kg/m² y no obesas < 25 kg/m²). Se midieron las concentraciones de hormonas sexuales, globulina fijadora de hormonas sexuales, glucosa sérica, insulina y ADMA. Resultados: las mujeres con SOPQ obesas y no obesas presentaron concentraciones más elevadas de hormonas sexuales e insulina comparadas con el grupo control de obesas y no obesas ($p < 0,0001$). Se observó que las mujeres con SOPQ presentaron concentraciones significativamente más altas de ADMA (grupo A: 0,56 +/- 0,05 picomol/L y grupo B: 0,51 +/- 0,03 picomol/L) comparado con los controles (grupo C: 0,47 +/- 0,02 picomol/L y grupo D 0,45 +/- 0,04 picomol/L; $p < 0,0001$). Se observó que las concentraciones de ADMA presentaban correlación positiva y significativa con los valores de glicemia e insulina en ayunas en las mujeres con SOPQ ($p < 0,0001$). Conclusión: Existen diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas del ADMA entre las mujeres con SOPQ obesas y no obesas respecto a los controles normales.

Palabras clave: síndrome de ovarios poliquísticos; dimetilarginina asimétrica; obesidad.

Abstract: Objective: To determine plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Methods: A Case control study was done of women with diagnosis of PCOS and age-matched healthy controls, regular menstruations and normal ultrasound ovaries were selected Participants were divided in four groups (group A: PCOS and obese; group B: PCOS and non-obese; group C: obese controls and group D non-obese controls) according to body mass index (obese > 30 Kg/m² y non-obese < 25 kg/m²). Concentrations of sexual hormones, sex hormone-binding globulin, serum glucose, insulin and ADMA. Results: Obese and non-obese women with PCOS had higher luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, androstenedione, testosterone, and insulin levels as compared to women in the obese and non-obese control group, respectively ($p < 0.0001$). Women with PCOS had significantly higher of of ADMA (group A 0,56 +/- 0.05 picomol/L and group B: 0.51 +/- 0.03 picomol/L) as compared with controls (group C: 0.47 +/- 0.02 picomol/L and group D 0.45 +/- 0.04 picomol/L; $p < 0.0001$). We observed that ADMA concentrations presented a positive and significant correlation with fasting glycaemia and insulin in PCOS women ($p < 0.0001$). Conclusion: there are significant differences in plasma ADMA concentrations between obese and non-obese women as compared with polycystic ovary syndrome and normal controls.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Asymmetric dimethylarginine; Obesity.

Fecha de envío: 06 de Junio de 2016 - Fecha de aceptación: 30 de Agosto de 2016

Introducción

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) afecta cerca del 10% de las mujeres en edad reproductiva y se presenta con manifestaciones

reproductivas que incluyen anovulación, infertilidad e hiperandrogenismo. Se conoce que la resistencia a la insulina es un componente fisiopatológico clave, que contribuye al hiperandrogenismo y a los hallazgos metabólicos (Shah & Rasool, 2016).

(1) Universidad del Zulia, Venezuela, Servicio de Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona".

(2) Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

(3) Laboratorio de Investigación y Desarrollo en Nutrición, La Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

*Autor de Correspondencia: sippenbauch@gmail.com



El sobrepeso y la obesidad afecta del 50 al 80% de las mujeres con SOPQ y exacerba la resistencia a la insulina y las características reproductivas y metabólicas (Zhang *et al.*, 2013).

El SOPQ también está asociado con incremento en los factores de riesgo cardiovasculares incluyendo síndrome metabólico, alteración de la tolerancia glucosada, diabetes mellitus no insulino dependiente, disfunción endotelial y aterosclerosis subclínica (Cobin, 2013). La hiperandrogenemia y la resistencia a la insulina están asociados con incremento de la morbilidad metabólica y cardiovascular en mujeres con SOPQ (Vipin *et al.*, 2013). Todas estas alteraciones están asociadas con la disfunción endotelial, lo cual lleva al desarrollo de aterosclerosis subclínica e inflamación vascular crónica de bajo grado (Arikan *et al.*, 2009).

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un producto del metabolismo proteínico que se forma en todas las células del cuerpo y, al bloquear la producción de óxido nítrico (NO), induce la disfunción endotelial, lo que favorece el proceso aterógeno. La dimetil-L-arginina simétrica es producida en cantidades equivalentes pero no afecta la producción de NO. El aumento de las concentraciones está asociado con disfunción endotelial (Willeit *et al.*, 2015). En individuos sanos, la relación L-arginina / ADMA se correlaciona con la disfunción endotelial (Lind *et al.*, 2013). Las concentraciones plasmáticas de ADMA se incrementan en diferentes condiciones patológicas como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperhomocisteinemia (Atzeni *et al.*, 2011; Dimitroulas *et al.*, 2012). Las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos cardiovasculares (Ari *et al.*, 2010). Además, existe una relación cercana con la resistencia a la insulina.

El objetivo de la investigación fue determinar las concentraciones plasmáticas de dimetilarginina asimétrica entre mujeres obesas y no obesas con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos y correlacionar las concentraciones del ADMA con los parámetros de laboratorio bioquímicos y hormonales.

Métodos

Entre septiembre 2009 y enero 2016, se incluyeron en el estudio explicativo, prospectivo, transversal de casos y controles mujeres que asistieron a la consulta de Medicina Interna, Endocrinología y Ginecología del Hospital Central "Dr. Urquiza" con diagnóstico de SOPQ. El Comité de Ética del hospital aprobó el estudio, y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las mujeres.

El diagnóstico de SOPQ se confirmó por los siguientes criterios: evidencia de oligoanovulación (menos de 6 periodos menstruales en el año previo), signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo (concentraciones de testosterona plasmática por encima del límite

superior normal y relación LH [lutoprina]/FSH [folitropina] anormal > 2), y ovarios normales o aumentados de tamaño (> 10 mL) con la presencia de microquistes subcapsulares (en número de 12 o más) de 2-9 milímetros de diámetro en la evaluación ecográfica abdominal (Trikudanathan, 2015).

Se seleccionaron mujeres con SOPQ y obesidad (índice de masa corporal > 30 Kg/m²; grupo A, n = 34) y no obesas (índice de masa corporal < 25 kg/m²; grupo B, n = 13). Las pruebas hormonales y la ecografía abdominal se realizaron durante la fase folicular temprana, entre el tercer y quinto día del ciclo menstrual espontáneo. El grupo control (grupo C, n = 47) consistió en mujeres de edades similares con menstruaciones regulares y ovarios normales por ecografía, que asistieron a la consulta por patologías diferentes a SOPQ. Todos los controles se estudiaron del día 3 al 5 de su ciclo menstrual. Se excluyeron las mujeres con enfermedad tiroidea o suprarrenal, presencia de hiperprolactinemia, mujeres con hipertensión secundaria, insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min por 1,73 m² de superficie corporal, excreción de proteína urinaria mayor de 1 g/día, ángor pectoris, infarto del miocardio o enfermedad cerebrovascular reciente y a aquellas mujeres que no aceptaron participar en el estudio. Las mujeres que tomaban fármacos antihipertensivos fueron excluidas del estudio, y a las que tomaban fármacos hipolipemiantes se les solicitó que los suspendieran por 4 semanas antes del estudio. Ninguna paciente tomaba fármacos que afectaran las concentraciones de ADMA (por ejemplo, anticonceptivos orales o metformina).

El índice de masa corporal (IMC) se calculó por el peso dividido por la talla al cuadrado (kg/m²), mientras que la relación cintura cadera (RCC) se calculó por la división de la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera. Se midió la circunferencia de la cintura y la cadera en la región más estrecha del abdomen y en la parte más ancha de la región glútea, respectivamente.

Todas las muestras de sangre venosa se tomaron en ayunas, en la primera semana posterior a la menstruación espontánea o inducida. Todas se manejaron de forma similar y se almacenaron a -80° C por 1 a 3 días. Las concentraciones de FSH, LH, estradiol, androstendiona y testosterona se midieron por radioinmunoanálisis y quimioluminiscencia usando kits comerciales (Immulate 2000, Diagnostic Product Corp, EE.UU.). Los coeficientes de variación intra e inter ensayo fueron de 4 y 7% para FSH, 6 y 7% para LH, 7 y 9% para estradiol, 6 y 10% para androstendiona y 4 y 7% para testosterona, respectivamente. La globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) se cuantificó por inmunoensayo (Perkin-Elmer Auto-DELFA Immunoassay analyzer); el coeficiente de variación inter ensayo fue de 3% e intra ensayo de 4%, respectivamente. La glucosa sérica se cuantificó por el método de la glucosa-oxidasa

(Pointe Scientific Inc., EE. UU.). Los coeficientes de variación intra e inter ensayo fueron 1,4 y 1,9%. La insulina se determinó por radioinmunoanálisis (Coat-a-Count, Diagnostic Products Corp, EE.UU.). Los coeficientes de variación intra e inter ensayo fueron 1,6 y 5,5%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de ADMA fueron medidas por un método inmunoenzimático (DLD Diagnostika GmbH, Alemania). Los coeficientes de variación intra e inter ensayo de 6,0% y 0,4%, respectivamente.

Los datos se presentan como media +/- desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con la prueba de ANOVA con post prueba de Dunnett entre los grupos de mujeres con SOPQ (grupo A y B), tomando como controles a las mujeres del grupo C. Los coeficientes de correlación entre las concentraciones del ADMA con los parámetros de laboratorio se evaluaron usando la prueba de Pearson. Se realizó un análisis de regresión lineal entre los diferentes parámetros de laboratorio y las concentraciones ADMA. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Las características clínicas y endocrinas de las mujeres con SOPQ y los controles se muestran en la tabla 1. Los grupos eran similares en edad (23,2 +/- 2,8 años para el grupo A y 24,0 +/- 3,7 años para el grupo B; $p = 0,2403$) e IMC (30,6 +/- 5,1 Kg/m² para el grupo A y 29,8 +/- 5,0 para el grupo B; $p = 0,4445$). Las concentraciones de LH, FSH y la relación FSH/LH estaban significativamente más elevadas en las mujeres con SOPQ comparado con las mujeres del grupo control ($p < 0,0001$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de estradiol (52,3 +/- 5,1 pg/mL para el grupo A y 53,2 +/- 7,9 pg/mL; $p = 0,5134$). Los valores de testosterona y androstendiona fueron significativamente más altos en las mujeres con diagnóstico de SOPQ ($p < 0,0001$). Los valores de globulina fijadora de hormonas sexuales fueron significativamente menores en las mujeres con SOPQ comparado con los controles (1,6 +/- 0,3 ng/mL para el grupo A y 3,3 +/- 0,4 ng/mL para el grupo B; $p < 0,0001$). También se encontraron concentraciones más altas de insulina y glicemia en ayunas en las pacientes con SOPQ comparado con los controles ($p < 0,0001$).

Los valores de ADMA se muestran en la tabla 1. Se observó que las mujeres con SOPQ mostraron concentraciones significativamente más altas (0,55 +/- 0,05 picomol/L) comparado con los valores promedios en las mujeres del grupo control (0,46 +/- 0,03 picomol/L; $p < 0,0001$).

Tabla 1: Características de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y controles.

	Paciente con SOPQ (n = 47)	Controles (n = 47)	P
Edad, años	23,2 +/- 2,8	24,0 +/- 3,7	0,2403
Índice de masa corporal, Kg/m ²	30,6 +/- 5,1	29,8 +/- 5,0	0,4445
Relación cintura cadera	0,9 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,9999
Lutotropina, mUI/mL	9,6 +/- 3,1	3,1 +/- 0,8	< 0,0001
Foliotropina, mUI/mL	6,3 +/- 0,9	3,8 +/- 1,1	< 0,0001
Relación FSH/LH	0,8 +/- 0,4	1,3 +/- 0,4	< 0,0001
Estradiol, pg/ml	52,3 +/- 5,1	53,2 +/- 7,9	0,5134
Testosterona, ng/ml	5,0 +/- 1,2	3,0 +/- 0,8	< 0,0001
Andostendiona, ng/ml	2,6 +/- 0,4	1,9 +/- 0,5	< 0,0001
Globulina fijadora de hormonas sexuales, ng/ml	1,6 +/- 0,3	3,3 +/- 0,4	< 0,0001
Insulina sérica en ayunas, mU/L	22,7 +/- 8,2	6,2 +/- 0,6	< 0,0001
Glucosa sérica en ayunas, mg/dl	112,0 +/- 16,8	94,4 +/- 9,0	< 0,0001
Dimetilarginina asimétrica, picomol/L	0,55 +/- 0,05	3,4 +/- 1,0	< 0,0001

En la tabla 2 se observan las características de las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos obesas (grupo A; n = 34), mujeres con SOPQ y no obesas (grupo B; n = 13), controles obesas (grupo C; n = 33) y controles no obesas (grupo D; n = 14). Las mujeres de los cuatro grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas con relación a la edad ($p = ns$). Las mujeres de ambos grupos de SOPQ (tabla 2) presentaron valores más elevados de LH, FSH, relación FSH/LH, testosterona y androstendiona comparado con las mujeres de los grupos C y D ($p < 0,0001$). No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de estradiol entre las mujeres del grupo A y B comparado con las mujeres del grupo C y D ($p = 0,6006$ y $p = 0,7232$, respectivamente). Por otro lado, las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales fueron más bajas en ambos grupos de mujeres con diagnóstico de SOPQ comparado con los controles ($p < 0,0001$). Con respecto a las concentraciones de insulina, las mujeres de los grupos A y B presentaron concentraciones significativamente más altas que las mujeres del grupo C y D. Las mujeres con SOPQ obesas y no obesas presentaron concentraciones de glucosa sérica significativamente más altas que los controles obesos y no obesos, respectivamente ($p < 0,0001$).

Se encontró que las mujeres con SOPQ y obesas tenían concentraciones de ADMA significativamente más altas que las controles obesas (0,56 +/- 0,05 picomol/L comparado con 0,47 +/- 0,02 picomol/L; $p < 0,0001$). De igual forma, las pacientes con SOPQ no obesas se observaron concentraciones significativamente más altas de ADMA al compararlas con las mujeres controles no obesas (0,51 +/- 0,03 picomol/L comparado con 0,45 +/- 0,04 picomol/L; $p < 0,0001$).

Al analizar el grupo de mujeres con SOPQ obesas y no obesas, se observó que las concentraciones del ADMA presentaba una correlación significativa con los valores de glicemia en ayunas ($r = 0,114$; $p < 0,0001$) e insulina en ayunas ($r = 0,062$; $p < 0,0001$). El análisis de regresión lineal mostró que el factor que afectaba la concentración plasmática del ADMA fueron las concentraciones de testosterona ($\beta = 0,013$; $p < 0,05$), insulina en ayunas ($\beta = 0,002$; $p < 0,05$) y glucosa en ayunas ($\beta = 0,001$; $p < 0,05$).

Tabla 2: Características de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y controles obesas y no obesas.

	GRUPO A SOPQ obesas (n = 34)	GRUPO C Controles obesas (n = 33)	p	GRUPO B SOPQ no obesas (n = 13)	GRUPO D Controles no obesas (n = 14)	p
Edad, años	23,1 +/- 2,9	24,0 +/- 3,6	0,2632	23,6 +/- 2,8	23,7 +/- 4,0	0,9411
Índice de masa corporal, Kg/m ²	33,5 +/- 1,8	32,7 +/- 2,4	0,1268	23,1 +/- 2,0	23,0 +/- 1,2	0,8750
Relación cintura cadera	0,9 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,5243	0,8 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1	0,5583
Lutotropina, mUI/mL	9,2 +/- 3,1	3,0 +/- 0,7	< 0,0001	10,5 +/- 3,2	3,0 +/- 0,8	< 0,0001
Foliotropina, mUI/mL	6,3 +/- 0,9	3,8 +/- 1,1	< 0,0001	6,5 +/- 0,8	3,9 +/- 0,9	< 0,0001
Relación FSH/LH	0,8 +/- 0,4	1,3 +/- 0,5	< 0,0001	0,7 +/- 0,4	1,4 +/- 0,4	< 0,0001
Estradiol, pg/ml	52,4 +/- 5,3	53,3 +/- 8,4	0,6006	52,0 +/- 4,3	52,8 +/- 6,9	0,7232
Testosterona, ng/ml	5,2 +/- 1,1	2,9 +/- 0,8	< 0,0001	4,4 +/- 1,2	3,2 +/- 0,7	0,0037
Andostendiona, ng/ml	2,6 +/- 0,4	1,9 +/- 0,5	< 0,0001	2,5 +/- 0,3	1,9 +/- 0,6	0,0033
Globulina fijadora de hormonas sexuales, ng/ml	1,6 +/- 0,4	3,2 +/- 0,4	< 0,0001	1,8 +/- 0,3	3,6 +/- 0,4	< 0,0001
Insulina sérica en ayunas, mU/L	27,1 +/- 4,9	6,1 +/- 0,5	< 0,0001	11,4 +/- 1,7	6,3 +/- 0,6	< 0,0001
Glucosa sérica en ayunas, mg/dl	115,7 +/- 13,1	94,7 +/- 12,1	< 0,0001	102,3 +/- 13,1	93,7 +/- 9,9	0,0251
Dimetilarginina asimétrica, picomol/L	0,56 +/- 0,05	0,51 +/- 0,03	< 0,0001	0,47 +/- 0,02	0,45 +/- 0,04	< 0,0001

Discusión

Los resultados de la investigación demuestran que las mujeres obesas y no obesas con SOPQ presentan concentraciones más elevadas de ADMA comparado con las mujeres controles. Estos resultados podrían demostrar que las mujeres con SOPQ tienen un riesgo elevado de disfunción endotelial.

La ADMA no procede directamente de la metilación de la arginina. Las dimetilargininas son moléculas que se forman como resultado de la proteólisis de proteínas con residuos de L-arginina metiladas. Al igual que otras metilargininas, se genera por modificaciones postranscripcionales de residuos de arginina dentro de una variedad de proteínas específicas que predominantemente se encuentran en núcleos celulares (Alpoim *et al.*, 2015). La metilación de los residuos de arginina es catalizada por un grupo de enzimas denominadas

S-adenosilmetionina N-metiltransferasas, proteínas metilasas I y II ya que transfieren uno o más grupos metilos desde el donador S-adenosilmetionina, producto intermediario del metabolismo de la homocisteína, a proteínas o polipéptidos con residuos de L-arginina (Hyun *et al.*, 2000). Esta reacción produce N-adenosil-L-homocisteína y proteínas metiladas que contienen residuos de L-arginina (proteínas con residuos de ADMA). La hidrólisis de las proteínas metiladas libera ADMA, que posteriormente pasa al plasma sanguíneo.

Estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que las altas concentraciones de ADMA están asociadas con enfermedades cardiovasculares (Kayacelebi *et al.*, 2015). Sin embargo, existen pocos estudios sobre las concentraciones de ADMA en mujeres con SOPQ con resultados contradictorios. Heutling *et al.* (2008) demostraron que las mujeres con SOPQ tenían concentraciones elevadas de

ADMA sugiriendo un aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares, al demostrar que tenían concentraciones más elevadas de ADMA que el grupo control y esta diferencia continúa siendo significativa luego de ajustar el IMC. Estas observaciones fueron confirmadas posteriormente por dos investigaciones (Kilic *et al.*, 2011; Karakurt *et al.*, 2014) reportaron concentraciones más altas en las mujeres con SOPQ que en los controles. Por otro lado, otros investigadores han reportado concentraciones similares de ADMA en adolescentes con SOPQ que en los controles (Demirel *et al.*, 2007).

En la presente investigación, las concentraciones de insulina y glicemia en ayunas mostraron ser factores que modificaban las concentraciones de ADMA. En las mujeres con SOPQ, las concentraciones plasmáticas de ADMA se correlacionaron en forma positiva y significativa con el IMC, la insulina en ayunas y el péptido C en ayunas (Heutling *et al.*, 2008). Los hallazgos de la investigación confirman la asociación entre las concentraciones de ADMA con el índice de masa corporal y las concentraciones de glicemia e insulina en ayunas. Todos estos hallazgos apoyan la hipótesis que el ADMA puede representar un enlace entre la acción alterada de la insulina y la disfunción endotelial en el SOPQ, ya que la resistencia a la insulina representa un papel crucial en la patogénesis del SOPQ. Diferentes investigaciones han sugerido que tanto las mujeres obesas como no obesas con SOPQ tienen un aumento en la incidencia de resistencia a la insulina y de la diabetes no insulino dependiente. Además, el SOPQ y la obesidad tienen efectos negativos sinérgicos sobre la tolerancia a la glucosa (Celik *et al.*, 2014).

Estudios previos han reportado concentraciones similares de ADMA en mujeres con SOPQ tanto obesas como no obesas, a pesar de las diferencias en insulinoresistencia (Kilic *et al.*, 2011; Turkuoglu *et al.*, 2011). Esto podría indicar que la contribución de diferentes factores, a parte de la obesidad, eleva el riesgo cardiovascular en estas mujeres. Los hallazgos de esta investigación son avalados por investigaciones previas que confirman la relación entre las concentraciones de ADMA y las concentraciones de glicemia e insulina (Nakhjavani *et al.*, 2010). El mecanismo por el cual las concentraciones de glucosa e insulina modifican las concentraciones de ADMA es desconocido. Las fluctuaciones de los valores de glicemia e insulina pueden afectar la producción o el metabolismo del ADMA al afectar la actividad de la enzima dimetilarginina - dimetilamino hidrolasa en diferentes tejidos como el hígado y los riñones (Trocha *et al.*, 2014). Se han demostrado correlaciones significativas en las concentraciones de ADMA e insulina en pacientes jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 (Marcovecchio *et al.*, 2011).

Estudios previos han demostrado una relación entre las concentraciones de ADMA y la resistencia a la insulina (Alpoim *et al.*, 2015). Sin

embargo, no existe suficiente evidencia para indicar una asociación entre las concentraciones de ADMA y la aterosclerosis. Sen *et al.* (2009) demostraron que la acumulación de este inhibidor endógeno de la sintetasa de ON es un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica y sugiere la relación potencial entre el ADMA y la inflamación.

Morán *et al.* (2008) han demostrado que el hiperandrogenismo se correlaciona positivamente con la hiperinsulinemia. Estos hallazgos reflejan el posible efecto estimulador de las altas concentraciones de insulina sobre la biosíntesis tecal de testosterona y también prueba la contribución del hiperandrogenismo a la hiperinsulinemia (Galazis *et al.*, 2011).

En el análisis de regresión, las concentraciones de testosterona parecen ser un determinante negativo en las concentraciones de ADMA. Existe escasa información o evidencia indirecta de la posible asociación entre las concentraciones de ADMA y las de testosterona, ya que la disfunción endotelial ha sido asociada con un incremento de las concentraciones de andrógenos en mujeres obesas con SOPQ (Moran *et al.* 2009). Sin embargo, se ha demostrado que las concentraciones ADMA pueden ser modificadas por las hormonas sexuales y se ha encontrado que la testosterona incrementa las concentraciones de ADMA en transexuales femeninos a masculinos (Bunck *et al.*, 2009). Por otra parte, también se ha demostrado que la función endotelial sufre mediciones durante el ciclo menstrual (Adkisson *et al.* 2010), por lo que no se pudo realizar una recolección estandarizada de las muestras de sangre en momentos específicos del ciclo debido a la variabilidad de la duración de los ciclos en las mujeres con SOPQ.

Se ha sugerido que la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular ejercen sus efectos negativos sobre la función endotelial a través de una vía patogénica común que lleva a una acumulación del ADMA, un potente inhibidor de la sintetasa de ON, lo cual provoca alteraciones de este al disminuir la vasodilatación y favorecer la agregación plaquetaria, la proliferación celular, la oxidación de las LDL, la aparición de radicales libres y otros factores que contribuyen a la formación y progresión del proceso aterosclerótico (Tousoulis *et al.*, 2015). Más aún, las concentraciones de ADMA han sido propuestas como un factor de riesgo cardiovascular independiente (Bouras *et al.*, 2016). Por lo tanto, es posible que la disfunción endotelial asociada al SOPQ, reflejada por las altas concentraciones de ADMA, podría ser responsable del aumento de la morbilidad cardiovascular.

Estas observaciones aportan evidencia que permite concluir que existe aumento en las concentraciones plasmáticas de dimetilarginina asimétrica en las mujeres con SOPQ obesas y no obesas comparado

con las mujeres controles sanas. Además, las alteraciones de las concentraciones séricas se relacionan con las modificaciones en las concentraciones de glicemia e insulina en ayunas.

Declaración de aspectos éticos

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaran que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando. **Responsabilidades éticas:** Protección de personas. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. **Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos del Hospital Central "Dr. Urquinaona" sobre la publicación de datos de pacientes. **Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia. **Financiamiento:** Los autores certifican que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio. **Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

Adkisson EJ, Casey DP, Beck DT, Gurovich AN, Martin JS & Braith RW. (2010). Central, peripheral and resistance arterial reactivity: fluctuates during the phases of the menstrual cycle. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)* **235**, 111-118.

Alpoim PN, Sousa LP, Mota AP, Rios DR & Dusse LM. (2015). Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular and renal disease. *Clinica Chimica Acta* **440**, 36-39.

Ari H, Ari S, Erdoğan E, Tiryakioğlu O, Ustündağ Y, Huysal K, Koca V & Bozat T. (2010). A novel predictor of restenosis and adverse cardiac events: asymmetric dimethylarginine. *Heart and Vessels* **25**, 19-26.

Arikan S, Akay H, Bahceci M, Tuzcu A & Gokalp D. (2009). The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrome patients; existence of insulin resistance alone may not represent an adequate condition for deterioration of endothelial function. *Fertility and Sterility* **91**, 450-455.

Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sitia S, Tomasoni L, Gianturco L, Battellino M, Boccassini L, De Gennaro Colonna V, Marchesoni A & Turiel M. (2011). Coronary flow reserve and asymmetric dimethylarginine levels: new measurements for identifying subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology* **38**, 1661-1664.

Bouras G, Deftereos S, Tousoulis D, Giannopoulos G, Chatzis G, Tsounis D, Cleman MW & Stefanadis C. (2013). Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? *Current Topics in Medicinal Chemistry* **13**, 180-200.

Bunck M, Giltay E, Diamant M, Gooren L & Teerlink T. (2009). Differential effects of cross-sex hormonal treatment on plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) in healthy male-to-female and female-to-male transsexuals. *Atherosclerosis* **206**; 245-250..

Celik C, Tasdemir N, Abali R, Bastu E & Yilmaz M. (2014). Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study. *Fertility and Sterility* **101**, 1123-1128.

Cobin RH. (2013). Cardiovascular and metabolic risks associated with PCOS. *Internal and Emergency Medicine* **8 Suppl 1**, S61-S64.

Demirel F, Bideci A, Cinaz P, Camurdan MO, Biberoğlu G, Yesilkaya E & Hasanoğlu A. (2007). Serum leptin, oxidized low density lipoprotein and plasma asymmetric dimethylarginine levels and their relationship with dyslipidaemia in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* **67**, 129-134.

Dimitroulas T, Sandoo A & Kitas GD. (2012). Asymmetric dimethylarginine as a surrogate marker of endothelial dysfunction and cardiovascular risk in patients with systemic rheumatic diseases. *International Journal of Molecular Sciences* **13**, 12315-12335.

Galazis N, Galazi M & Atiomo W. (2011). D-Chiro-inositol and its significance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Gynecological Endocrinology* **27**, 256-262.

Heutling D, Schulz H, Nickel I, Kleinstein J, Kaltwasser P, Westphal S, Mittermayer F, Wolzt M, Krzyzanowska K, Randevo H, Schernthaner G & Lehnert H. (2008). Asymmetrical dimethylarginine, inflammatory and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **93**, 82-90.

Hyun YL, Lew DB, Park SH, Kim CW, Paik WK & Kim S. (2000). Enzymic methylation of arginyl residues in -gly-arg-gly- peptides. *Biochemical Journal* **348**, 573-578.

- Karakurt F, Carlioglu A, Kaygusuz I, Gumus II, Uz B & Akdeniz D. (2014). Effect of ethinyl estradiol-cyproterone acetate treatment on asymmetric dimethyl-arginine levels in women with polycystic ovary syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics* **289**, 135-140.
- Kayacelebi AA, Willers J, Pham VV, Hahn A, Schneider JY, Rothmann S, Frölich JC & Tsikas D. (2015). Plasma homoarginine, arginine, asymmetric dimethylarginine and total homocysteine interrelationships in rheumatoid arthritis, coronary artery disease and peripheral artery occlusion disease. *Amino Acids* **47**, 1885-1891.
- Kilic S, Yilmaz N, Zulfikaroglu E, Erdogan G, Aydin M & Batioglu S. (2011). Inflammatory-metabolic parameters in obese and nonobese normoandrogenemic polycystic ovary syndrome during metformin and oral contraceptive treatment. *Gynecological Endocrinology* **27**, 622-629.
- Lind L, Ingelsson E, Kumar J, Syvänen AC, Axelsson T & Teerlink T. (2013). Genetic variation in the dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 gene (DDAH1) is related to asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels, but not to endothelium-dependent vasodilation. *Vascular Medicine* **18**, 192-199.
- Marcovecchio M, Widmer B, Turner C, Dunger D & Dalton R. (2011). Asymmetric dimethylarginine in young people with Type 1 diabetes: a paradoxical association with HbA(1c). *Diabetic Medicine* **28**, 685-691.
- Moran LJ, Hutchison SK, Meyer C, Zoungas S & Teede HJ. (2009). A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Clinical Science* **116**, 761-770.
- Moran C, Renteria JL, Moran S, Herrera J, Gonzalez S & Bermudez JA. (2008). Obesity differentially affects serum levels of androstenedione and testosterone in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* **90**, 2310-2317.
- Nakhjavani M, Karimi-Jafari H, Esteghamati A, Khalilzadeh O, Asgarani F & Ghadiri-Anari A. (2010). ADMA is a correlate of insulin resistance in early-stage diabetes independent of hs-CRP and body adiposity. *Annales d'Endocrinologie* **71**, 303-308.
- Sen N, Poyraz F, Tavil Y, Yazici HU, Turfan M, Hizal F, Topal S, Erdamar H, Cakir E, Yalçin R & Cengel A. (2009). Carotid intima-media thickness in patients with cardiac syndrome X and its association with high circulating levels of asymmetric dimethylarginine. *Atherosclerosis* **204**, e82-e85.
- Shah D & Rasool S. (2016). Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome: the worrisome twosome? *Climacteric* **19**, 7-16.
- Tousoulis D, Georgakis MK, Oikonomou E, Papageorgiou N, Zaromitidou M, Latsios G, Papaioannou S & Siasos G. (2015). Asymmetric Dimethylarginine: Clinical Significance and Novel Therapeutic Approaches. *Current Medicinal Chemistry* **22**, 2871-2901.
- Trikudanathan S. (2015). Polycystic ovarian syndrome. *Medical Clinics of North America* **99**, 221-235.
- Trocha M, Merwid-Łąd A, Chlebda-Sieragowska E, Szuba A, Pieśniewska M, Fereniec-Gołębiowska L, Kwiatkowska J, Szeląg A & Sozański T. (2014). Age-related changes in ADMA-DDAH-NO pathway in rat liver subjected to partial ischemia followed by global reperfusion. *Experimental Gerontology* **50**, 45-51.
- Türkçüoğlu I, Engin-Üstün Y, Turan F, Kali Z, Karabulut AB, Meydanli M, Kafkasli A (2011). Evaluation of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide levels and associated independent variables in obese and lean patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology* **27**, 609-614.
- Vipin VP, Dabadghao P, Shukla M, Kapoor A, Raghuvanshi AS & Ramesh V. (2016). Cardiovascular disease risk in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* **105**, 1338-1344.
- Willeit P, Freitag DF, Laukkanen JA, Chowdhury S, Gobin R, Mayr M, Di Angelantonio E & Chowdhury R. (2015). Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies. *Journal of the American Heart Association* **4**, e001833.
- Zhang HY, Guo CX, Zhu FF, Qu PP, Lin WJ & Xiong J. (2013). Clinical characteristics, metabolic features, and phenotype of Chinese women with polycystic ovary syndrome: a large-scale case-control study. *Archives of Gynecology and Obstetrics* **287**, 525-531.

Ferritina sérica en el segundo trimestre para predicción de parto de pretérmino

Martha Rondon-Tapia ¹, Eduardo Reyna-Villasmil ^{1*}, Jorly Mejia-Montilla ¹, Nadia Reyna-Villasmil ¹, Duly Torres-Cepeda ¹, Joel Santos-Bolívar ¹, Andreina Fernández-Ramírez ^{1,2}.

Resumen: Introducción: el parto pretérmino es una de las principales causas de morbimortalidad perinatal. La ferritina se asocia con varias reacciones de fase aguda, incluyendo condiciones inflamatorias. Se ha propuesto que las mediciones de las concentraciones de ferritina sérica como un marcador inflamatorio que puede predecir en forma efectiva este evento en embarazadas de bajo riesgo. Objetivo: establecer la utilidad de las concentraciones séricas de ferritina en el segundo trimestre para la predicción del parto pretérmino. Métodos: las muestras de ferritina sérica se tomaron entre las 24 y 28 semanas de embarazo. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto. Se evaluaron las características generales, concentraciones séricas de ferritina y eficacia pronóstica. Resultados: la edad gestacional al momento de la determinación de las concentraciones séricas de ferritina fue de 26,2 +/- 1,1 semanas para el grupo A y 25,9 +/- 1,1 semanas para el grupo B (p = ns). La edad gestacional promedio al momento del parto en el grupo A fue de 32,9 +/- 1,2 semanas y para el grupo B fue de 38,9 +/- 1,5 semanas (p < 0,0001). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, índice de masa corporal y antecedentes de parto pretérmino (p = ns). Las pacientes del grupo A (92,2 +/- 16,3 ng/mL) presentaron concentraciones séricas significativamente más altas de ferritina comparadas con las embarazadas del grupo B (59,3 +/- 14,1 ng/mL pg/mL; p < 0,0001). Un valor de corte de 80 ng/mL presentó un valor por debajo de la curva de 0,95 con sensibilidad 73,0%, especificidad 93,0%, valor predictivo positivo 49,3% y valor predictivo negativo 97,3%. Conclusión: las concentraciones séricas de ferritina son útiles en la predicción del parto pretérmino.

Palabras clave: ferritina; parto pretérmino; predicción.

Abstract: Introduction: Preterm delivery is one of main causes of perinatal morbi-mortality. Ferritin is associated to various acute phase reactions, including inflammatory conditions. It has been proposed that measurement of serum ferritin concentrations as an inflammatory marker that could predict effectively this event in low-risk pregnant women. Objective: To establish usefulness of serum ferritin concentrations in second trimester for the prediction of preterm delivery. Methods: Serum ferritin samples were taken between 24 and 28 weeks of pregnancy. All patients were followed until delivery. General characteristics, serum ferritin concentrations and prognostic efficacy were evaluated Results: The mean gestation age at measurement of serum concentrations of ferritin was 26.2 +/- 1.1 weeks in group A and 25.9 +/- 1.1 weeks in group B (p = ns). Mean gestational age at delivery for group A was 32.9 +/- 1.2 weeks and for group B was 38.9 +/- 1.5 weeks (p < 0.0001). There were not found significant differences in maternal age, body mass index and history of preterm labor (p = ns). Group A patients (92.2 +/- 16.3 ng/mL) presented higher serum ferritin concentrations than group B (59.3 +/- 14.1 ng/mL; p < 0.0001). A cut-off value of 80 ng/mL had a value under curve of 0.95 with a sensitivity of 73.0%, specificity of 93.0%, positive predictive value of 49.3% and negative predictive value of 97.3%. Conclusion: Serum ferritin concentrations are useful for the prediction of preterm delivery.

Keywords: Ferritin; Preterm delivery; Prediction.

Fecha de envío: 06 de Junio de 2016 - Fecha de aceptación: 30 de Agosto de 2016

Introducción

El parto pretérmino es definido como contracciones uterinas regulares antes de las 37 semanas completas de embarazo con

membranas intactas y 4 centímetros o más de dilatación cervical. Es una de las principales causas de morbimortalidad perinatal, ya que representa cerca del 70% de las muertes neonatales por

1) Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Beloso" Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

2) Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Autor de Correspondencia: sippenbauch@gmail.com



problemas relacionados con el desarrollo incompleto de sus órganos - sistemas y 50% de las secuelas neurológicas a largo plazo (Herbst & Nilsson, 2006).

La patogénesis del parto pretérmino aún no está bien comprendida, pero podría representar la activación idiopática temprana del proceso normal de trabajo de parto o secundaria a algún factor patológico. Se conocen varios procesos patológicos que producen activación del eje hipotálamo - hipófisis - suprarrenal, inflamación decidual - corioamniótica - sistémica, hemorragia decidual y distensión patológica del útero precipitan el parto pretérmino (Yeast & Lu, 2007).

Evidencia experimental y clínica ha relacionado la asociación entre procesos inflamatorios intrauterinos y el parto pretérmino. En efecto, las embarazadas con parto pretérmino tienen concentraciones más elevadas de algunos indicadores inflamatorios amnióticos y séricos comparados con aquellas mujeres que tienen partos a término (Saade *et al.*, 2016; Yoneda *et al.*, 2016). Se han estudiado varios marcadores biológicos y bioquímicos que permiten la identificación temprana de las pacientes con riesgo de parto pretérmino.

La ferritina es producida en el hígado, bazo, hueso y placenta al igual que es liberada por leucocitos que reaccionan contra las infecciones (Ramsey *et al.*, 2002; Tyrda *et al.*, 2015). Es una proteína intracelular almacenadora de hierro identificada como marcador diagnóstico y sus altas concentraciones séricas se asocian con varias reacciones de fase aguda, incluyendo condiciones inflamatorias (Soubasi *et al.*, 2010). Algunos investigadores han reportado una relación entre las concentraciones elevadas de ferritina sérica y el parto pretérmino (Weintraub *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2006; Alwan *et al.*, 2015). En relación con el papel fundamental de la inflamación sobre la aparición y progresión del parto pretérmino, se ha propuesto que las mediciones de las concentraciones de ferritina sérica como un marcador inflamatorio que puede predecir en forma efectiva este evento en embarazadas de bajo riesgo. Sin embargo, el poder predictivo y el mejor valor de corte para este marcador en la predicción del parto pretérmino aún no ha sido substancialmente evaluado.

El objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de las concentraciones séricas de ferritina en el segundo trimestre para la predicción del parto pretérmino.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo entre enero de 2012 y octubre de 2015 que incluyó 613 pacientes con embarazos simples que fueron referidas al Hospital Central "Dr. Urquinaona". Se obtuvo aprobación del Comité de Ética del Hospital antes del inicio de la investigación y se obtuvo el consentimiento por escrito en todas las pacientes.

Las pacientes con condiciones que producen alteraciones de las concentraciones de ferritina como infecciones crónicas, alteraciones inflamatorias, neoplasias conocidas, antecedentes de uso de corticosteroides, procesos hematológicos agudos o crónicos, enfermedad hepática al momento de la investigación, vaginitis, infección del tracto urinario, insuficiencia renal, hipertensión crónica o el uso de cualquier sustancia que pueda interferir con las concentraciones o producción de ferritina fueron excluidas.

También se excluyeron pacientes con condiciones obstétricas como embarazos múltiples, restricción del crecimiento intrauterino del feto, anomalías placentarias, placenta previa, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, sangrado genital durante el embarazo, anomalías cromosómicas o congénitas, presencia de infecciones intrauterinas (por ejemplo, corioamnionitis), rotura prematura de membranas, polihidramnios, incompetencia ístmico-cervical o malformaciones uterinas conocidas, placenta previa, diabetes mellitus y preeclampsia/eclampsia. Las pacientes con antecedentes de hábito tabáquico o con embarazos con edad gestacional incierta no fueron seleccionadas para la investigación.

Una vez seleccionadas las pacientes para el estudio, se llenó una ficha de recolección de datos que incluyó: identificación de la paciente, antecedentes personales y gineco-obstétricos, control prenatal, edad de gestación (por fecha de última regla o ecografía del primer trimestre). La edad gestacional se calculó sobre la fecha de la última menstruación, antes de la semana 20 del embarazo. Todas las muestras de sangre se tomaron entre las 24 y 28 semanas de embarazo para determinar las concentraciones de ferritina. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto, las pacientes con partos pretérminos antes de las 37 semanas (grupo A) y aquellas con parto a término luego de las 37 semanas (grupo B) y se compararon con respecto a la edad materna, edad gestacional al momento del parto y concentraciones de ferritina.

Las muestras de sangre venosa (10 mL) se tomaron en un tubo de ensayo seco y estéril para la evaluación bioquímica, al momento del ingreso al hospital, sin importar el momento del día y antes de la administración de cualquier medicamento. El plasma y el suero fueron protegidos de la luz ultravioleta y separados en los 30 min siguientes a la toma de la muestra. Posteriormente fue centrifugado a 4.000 rpm por 10 min, separado en alícuotas y almacenado a -70°C hasta el momento del análisis. La determinación del valor del hematocrito materno se realizó con un autoanalizador. Las determinaciones de las concentraciones de ferritina se realizaron con un kit comercial de inmunoanálisis enzimático de quimioluminiscencia (Immulate 2000, Diagnostic Products) con coeficientes de variación intra e inter ensayo de 8,7 y 7%. El límite inferior de detección de la prueba es de 0,1 mg/dl.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio +/- desviación estándar. Se utilizó la prueba t de Student para comparar las variables continuas. La precisión de las concentraciones séricas de ferritina para la predicción de parto pretérmino se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte para la predicción. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

Resultados

Se seleccionaron un total de 800 pacientes para la investigación de las cuales 191 fueron excluidas por presentar diferentes complicaciones obstétricas por las cuales fueron excluidas de la investigación. Otras 48 pacientes se retiraron o se perdieron del seguimiento y no se pudo establecer el tipo de parto que presentaron. Un total de 613 embarazadas se encontraban disponibles para la evaluación final, de las cuales en el grupo, 52 embarazadas (8,4%) presentaron parto pretérmino (grupo A; casos) y 561 embarazadas (91,8%) que presentaron partos a término (grupo B, controles). Las características de ambos grupos se muestran en la tabla 1. La edad materna fue de 30,3 +/- 6,9 años y 29,8 +/- 7,4 años para los grupos A y B, respectivamente ($p = 0,270$). No se encontraron diferencias significativas en la edad gestacional al momento del examen, índice de masa corporal y antecedentes de parto pretérmino ($p = ns$). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de primigestas entre ambos grupos ($p = ns$). La edad gestacional al momento del examen fue a las 26,2 +/- 1,1 (mediana 26,1) semanas en el grupo A y a las 25,9 +/- 1,1 (mediana 25,8) semanas en el grupo B ($p = ns$). La edad gestacional promedio al momento del parto en el grupo A fue de 32,9 +/- 1,2 semanas (mediana 33 semanas) y para el grupo B fue de 38,9 +/- 1,5 semanas (mediana 39 semanas) ($p < 0,0001$).

Tabla 1: Características generales.

Promedio +/- desviación estándar	GRUPO A Casos (n = 52)	GRUPO B Controles (n = 561)	p
Edad materna, años	30,3 +/- 6,9	29,8 +/- 7,4	ns
Edad gestacional al momento del examen, semanas	26,2 +/- 1,1	25,9 +/- 1,1	ns
Índice de masa corporal, Kg/m ²	26,7 +/- 3,7	26,3 +/- 4	ns
Primigesta, n (%)	30 (57,6)	314 (55,9)	ns
Antecedente de parto pretérmino, n (%)	11 (21,1)	111 (19,8)	ns

En la figura 1 se muestran las concentraciones séricas de ferritina en cada uno de los grupos. Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones significativamente más altas (92,2 +/- 16,3 ng/mL) comparadas con las embarazadas del grupo B (59,3 +/- 14,1 ng/mL; $p < 0,0001$).

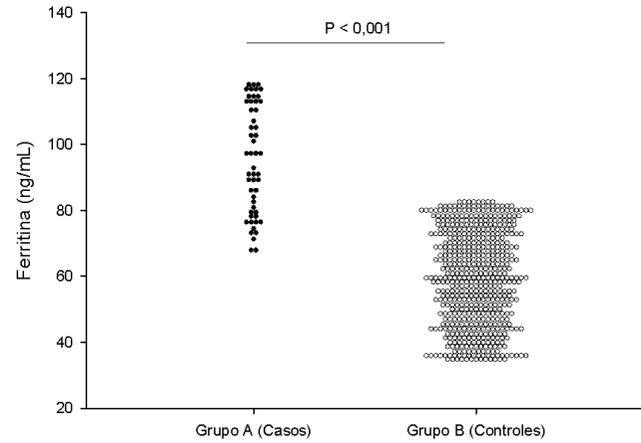


Figura 1. Concentraciones séricas de ferritina en cada uno de los grupos de estudio.

En la figura 2 se muestra la curva operador receptor para la precisión diagnóstica de la ferritina sérica para la predicción de parto pretérmino. Un valor de corte de 80 ng/mL presentó un valor por debajo de la curva de 0,95 (intervalo de confianza [IC] del 95%; 0,92 – 0,97) con una sensibilidad del 73,0% (IC del 95%; 58,9 – 84,4), especificidad del 93,0% (IC del 95%; 90,6 – 95,0%), valor predictivo positivo del 49,3% (IC del 95%; 37,7 – 61,0%) y valor predictivo negativo del 97,3% (IC del 95%; 95,6 – 98,5%). La relación de probabilidad positiva fue de 10,512 (IC del 95%; 7,761 – 14,250), la relación de probabilidad negativa fue de 0,167 (IC del 95%; 0,087 – 0,299) y la exactitud diagnóstica fue de 91,3%.

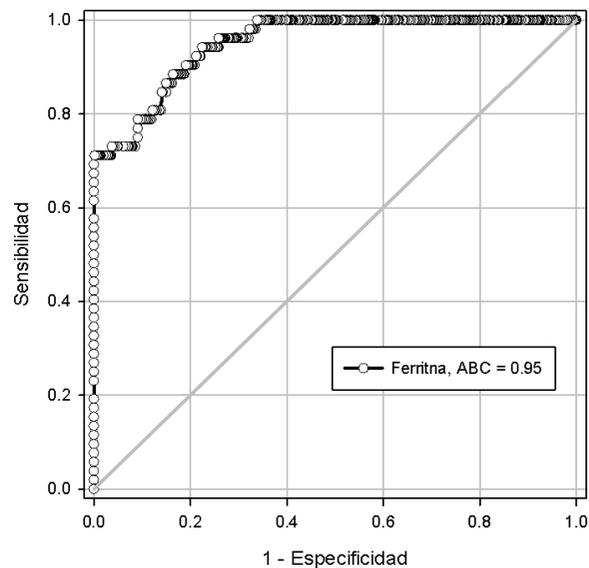


Figura 2. Curva operador-receptor para las concentraciones séricas de ferritina en la predicción del parto pretérmino.

Discusión

El parto pretérmino y la prematuridad relacionada son factores predisponentes que aumentan la morbimortalidad perinatal. Diferentes factores séricos, amnióticos y cérvico-vaginales han sido el centro de atención de diferentes investigaciones y algunos estudios han demostrado que el incremento de las concentraciones de los factores inflamatorios en las embarazadas puede estar asociado a parto pretérmino (Wei *et al.*, 2010; Davey *et al.*, 2015). Los resultados de esta investigación demuestran que las elevaciones de las concentraciones séricas de ferritina durante el segundo trimestre predicen el riesgo de parto pretérmino, particularmente cuando su valor excede 80 ng/mL. Debido a que la ferritina es un reactante de fase aguda, las concentraciones elevadas en estas circunstancias no reflejan el estado de los depósitos de hierro, sino que puede ser utilizado como un bio-marcador de infección / inflamación aguda o crónica (Wang *et al.*, 2010).

La ferritina, una proteína de almacenamiento de hierro, juega un papel importante en la defensa del huésped contra infecciones bacterianas mediante el secuestro del hierro, el cual se considera un elemento fundamental para el crecimiento bacteriano. Se ha demostrado que la isoferritina placentaria, una isoforma placentaria de la ferritina, está presente en el sinciotrofoblasto, células de Hofbauer y macrófagos de la decidua (Maymon *et al.*, 2002; Ramsey *et al.*, 2002). Se ha sugerido que la ferritina producida por los macrófagos infiltra la interfase corio-decidual posterior a la colonización bacteriana. El embarazo predispone a infecciones cérvico-vaginales debido a la alteración del pH vaginal. Las concentraciones séricas elevadas de ferritina podrían indicar la exposición a un agente infeccioso o presencia de alguna condición inflamatoria no infecciosa junto a un nivel adecuado de concentraciones de hierro (Weintraub *et al.*, 2005). Se ha sugerido una posible asociación entre las concentraciones séricas elevadas de ferritina y las alteraciones del crecimiento fetal, por lo que este indicador puede servir como marcador de la respuesta inflamatoria vascular no infecciosa (Cappelletti *et al.*, 2016).

Diferentes autores han demostrado resultados similares a los hallazgos de la presente investigación y algunos de ellos han establecido el posible papel de esta en la predicción del parto pretérmino (Weintraub *et al.*, 2005; Singh *et al.*, 2011; Beta *et al.*, 2012; Movahedi *et al.*, 2012). La mayoría de esos estudios han indicado una asociación entre la ferritina sérica y el parto pretérmino. Ulmer *et al.* (1988) observaron correlación entre las concentraciones de ferritina sérica y parto pretérmino o rotura prematura de membranas. También observaron asociación entre la incidencia de parto pretérmino y bajas concentraciones de ferritina en el segundo trimestre. Un

estudio posterior demostró que la elevación de las concentraciones de ferritina sérica durante el segundo trimestre eran predictivas de parto pretérmino, lo cual puede estar relacionado con deficiencias de hierro y folato en el embarazo temprano o antecedentes de infección reciente (Tamura *et al.*, 1996).

Singh *et al.*, (2011) seleccionaron 40 pacientes con parto pretérmino y 40 mujeres con partos a término y compararon varios parámetros incluyendo hormona adenocorticotropa (ACTH), prolactina, hormona tiroestimulante (TSH), ferritina y fosfatasa alcalina (ALP). Las concentraciones de ACTH, ferritina y ALP fueron significativamente más altas en las pacientes que presentaron partos pretérminos comparado con los controles. La ferritina fue considerada el mejor marcador con un área bajo la curva igual a 0,96 comparado con 0,88 del ACTH. Otros estudio también evaluó la curva operador respuesta para el valor diagnóstico de la ferritina sérica (Movahedi *et al.*, 2012). Seleccionaron 222 pacientes con embarazos simples, de las cuales 69 presentaron parto pretérmino y determinaron las concentraciones de ferritina a las 24-26 semanas. Y concluyeron que las concentraciones de ferritina fueron más elevadas en aquellas que presentaron parto pretérmino. Un valor de 22,5 ng/mL presentó la mejor combinación de sensibilidad (78,3%), especificidad (83,0%), valor predictivo positivo (67,5%) y valor predictivo negativo (89,4%) para la predicción de parto pretérmino.

Todos estos hallazgos parecen indicar que las concentraciones de ferritina en el segundo trimestre pueden ser predictoras de parto pretérmino espontáneo, especialmente en aquellos que ocurren en las edades gestacionales más tempranas. Toda esta evidencia sugiere la presencia de algunos posibles mecanismos. La presencia de altas concentraciones de ferritina puede reflejar una reacción de fase aguda a infecciones o inflamaciones subclínica del tracto genital (Ramsey *et al.*, 2002). Además, esto puede explicar el proceso por el cual las infecciones asociadas al parto pretérmino puede causar daño tisular producto del aumento de las concentraciones de ferritina que actúa como un reactante de fase aguda (Tamura *et al.*, 1996; Goel *et al.*, 2003).

Se han sugerido varios valores de corte para las concentraciones séricas de ferritina para la predicción de parto pretérmino. Goel *et al.* (2003) propusieron que una concentración sérica de ferritina superior a 40 ng/mL como valor de corte para la predicción de parto pretérmino. Para esta investigación el mejor punto de corte para la predicción de parto pretérmino, se seleccionó el valor de 80 ng/mL, ya que suministró buenos valores de sensibilidad y especificidad. En esta investigación se seleccionó un valor bastante más alto que lo reportado en investigaciones previas, logrando aumentar la capacidad de discriminación de la prueba.

Conclusión

Sobre la base de los resultados de la investigación, se concluye que las concentraciones séricas de ferritina en el segundo trimestre son útiles en la predicción de parto pretérmino.

Declaración de aspectos éticos

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaran que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando. **Responsabilidades éticas:** Protección de personas. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. **Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos del Hospital Central "Dr. Urquinaona" sobre la publicación de datos de pacientes. **Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia. **Financiamiento:** Los autores certifican que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio. **Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

Alwan NA, Cade JE, McArdle HJ, Greenwood DC, Hayes HE & Simpson NA. (2015). Maternal iron status in early pregnancy and birth outcomes: insights from the Baby's Vascular health and Iron in Pregnancy study. *British Journal of Nutrition* **113**, 1985-1992.

Beta J, Poon LC, Bakalis S, Mosimann B & Nicolaidis KH. (2012). Maternal serum ferritin at 11- to 13-week gestation in spontaneous early preterm delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* **25**, 1852-1855.

Cappelletti M, Della Bella S, Ferrazzi E, Mavilio D & Divanovic S. (2016). Inflammation and preterm birth. *Journal of Leukocyte Biology* **99**, 67-78.

Davey MA, Watson L, Rayner JA & Rowlands S. (2015). Risk-scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **10**, CD004902.

Goel A, Jain V, Gupta I & Varma N. (2003). Serial serum ferritin estimation in pregnant women at risk of preterm labor. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* **82**, 129-132.

Herbst A & Nilsson C. (2006). Diagnosis of early preterm labour. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* **113**, 60-67.

Lee HS, Kim MS, Kim MH, Kim YJ & Kim WY. (2006). Iron status and its association with pregnancy outcome in Korean pregnant women. *European Journal of Clinical Nutrition* **60**, 1130-1135.

Maymon R, Jauniaux E & Moroz C. (2002). Enhanced expression of the immunoregulator, p43-placental isoform of ferritin, in Down's syndrome placenta and fetal kidneys. *Molecular Human Reproduction* **8**, 1125-1128.

Movahedi M, Saiedi M, Gharipour M & Aghadavoudi O. (2012). Diagnostic performance and discriminative value of the serum ferritin level for predicting preterm labor. *Journal of Research in Medical Sciences* **17**, 164-166.

Ramsey PS, Tamura T, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH, Das A, Van Dorsten JP, Caritis SN, Thurnau G, Dombrowski MP, Miodovnik M & National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. (2002). The preterm prediction study: elevated cervical ferritin levels at 22 to 24 weeks of gestation are associated with spontaneous preterm delivery in asymptomatic women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **186**, 458-463.

Saade GR, Boggess KA, Sullivan SA, Markenson GR, Iams JD, Coonrod DV, Pereira LM, Esplin MS, Cousins LM, Lam GK, Hoffman MK, Severinsen RD, Pugmire T, Flick JS, Fox AC, Lueth AJ, Rust SR, Mazzaola E, Hsu C, Dufford MT, Bradford CL, Ichetovkin IE, Fleischer TC, Polpitiya AD, Critchfield GC, Kearney PE, Boniface JJ & Hickok DE. (2016). Development and validation of a spontaneous preterm delivery predictor in asymptomatic women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **214**, 633.e1-633.e24.

Singh B, Goswami B, Gupta N, Bajaj AD & Mallika V. (2011). Potential biochemical markers for preterm labor: a pilot study in north India. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* **26**, 41-45.

Soubasi V, Petridou S, Sarafidis K, Tsantali Ch, Diamanti E, Buonocore G & Drossou-Agakidou V. (2010). Association of increased maternal ferritin levels with gestational diabetes and intra-uterine growth retardation. *Diabetes & Metabolism* **36**, 58-63.

- Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP & Hickey CA. (1996). Serum ferritin: a predictor of early spontaneous preterm delivery. *Obstetrics & Gynecology* **87**, 360-365.
- Tvrda E, Peer R, Sikka SC & Agarwal A. (2015). Iron and copper in male reproduction: a double-edged sword. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* **32**, 3-16.
- Ulmer HU & Goepel E (1988). Anemia, ferritin and preterm labor. *Journal of Perinatal Medicine* **16**, 459-465.
- Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM & Torti SV. (2010). Serum ferritin: Past, present and future. *Biochimica et Biophysica Acta* **1800**, 760-769.
- Wei SQ, Fraser W & Luo ZC. (2010). Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology* **116**, 393-401.
- Weintraub AY, Sheiner E, Mazor M, Levy A, Tevet A, Paamoni O & Wiznitzer A. (2005). Maternal serum ferritin concentration in patients with preterm labor and intact membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* **18**, 163-166.
- Yeast JD & Lu G. (2007). Biochemical markers for the prediction of preterm delivery. *Clinics in Perinatology* **34**, 573-586.
- Yoneda S, Shiozaki A, Yoneda N, Ito M, Shima T, Fukuda K, Ueno T, Niimi H, Kitajima I, Kigawa M & Saito S. (2016). Antibiotic Therapy Increases the Risk of Preterm Birth in Preterm Labor without Intra-Amniotic Microbes, but may Prolong the Gestation Period in Preterm Labor with Microbes, Evaluated by Rapid and High-Sensitive PCR System. *American Journal of Reproductive Immunology* **75**, 440-450.

Cirugía bariátrica antes del embarazo y su impacto en el resultado perinatal; revisión de la literatura

Fernando Ferrer M ^{1*}, Manuel Mundaca ², Alejandra Ledezma S. ¹, Jorge A. Carvajal ¹

Resumen: La obesidad en mujeres embarazadas se asocia a mal resultado materno y perinatal. El tratamiento de la obesidad, especialmente obesidad mórbida, es complejo, muchas veces requiere del apoyo de técnicas quirúrgicas. La cirugía bariátrica es una solución eficiente para la obesidad al lograr pérdida de peso sostenida en el tiempo, lo que podría ayudar a disminuir las complicaciones asociadas a la obesidad durante el embarazo. En este trabajo presentamos realizar una revisión narrativa de la literatura científica respecto a los efectos de la cirugía bariátrica en los resultados maternos y perinatales. La evidencia actual muestra que la cirugía bariátrica disminuye significativamente complicaciones como: diabetes pregestacional, diabetes gestacional, síndrome hipertensivo del embarazo, preeclampsia y macrosomía fetal, sin producir cambios en la mortalidad perinatal. Sin embargo, la cirugía bariátrica se asocia a mayor frecuencia de recién nacidos pequeños para edad gestacional, parto prematuro y complicaciones quirúrgicas no obstétricas de la cirugía bariátrica. No se ha demostrado un efecto benéfico de la cirugía bariátrica en reducir la tasa de malformaciones congénitas y la frecuencia de operación cesárea. Concluimos que la cirugía bariátrica es recomendable en mujeres en edad reproductiva que desean embarazo, pues reduce las complicaciones asociadas a la obesidad mórbida durante el embarazo, reconociendo que la calidad de la evidencia es baja al sustentarse principalmente en estudios retrospectivos o reportes de casos.

Palabras clave: Embarazo; cirugía bariátrica; obesidad; resultado perinatal; diabetes gestacional; preeclampsia.

Abstract: Obesity in pregnant women is associated with adverse maternal and fetal outcome. Treatment of obesity often need support of surgical procedures. Bariatric surgery is an efficient alternative to lose weight, wich could help reduce complications associated with obesity in pregnant women. In this work we present a review of the scientific literature about the effect of bariatric surgery in fetal and maternal outcomes. We found that there is enough evidence to support that bariatric surgery decreases gestational diabetes, hipertensive disorders, preeclampsia and macrosomia, without changes in perinatal mortality. Nevertheless, bariatric surgery is associated with elevated frequency of new born small for gestational age, preterm birth and non-obstetric surgical complications of bariatric surgery. There is no evidence to support a decrease in incidence of congenital malformations and frequency of cesarean delivery. We conclude that bariatric surgery is advisable for women who want to become pregnant, because it reduces the complications associated with obesity in pregnancy. We also recognize that the quality of evidence is poor because it is based on retrospectives studies or case reports.

Keywords: Pregnancy; bariatric surgery; obesity; perinatal outcome; gestational diabetes; preeclampsia.

Fecha de envío: 20 de Junio de 2016 - Fecha de aceptación: 30 de Agosto de 2016

Introducción

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica que en el último tiempo ha alcanzado proporciones epidémicas, siendo incluso considerada actualmente la enfermedad metabólica más importante del mundo occidental. En el año 2014, la Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 2,3 billones de adultos tienen sobrepeso (IMC > 25) mientras que otros 700 millones son obesos (IMC >30) (Organización Mundial de la Salud, 2015).

Según datos de la Encuesta Nacional de Salud 2010 en Chile el 30.7% de la población presenta obesidad (IMC>30) y exceso de peso (IMC≥25) de un 64,3%; El 40% de las mujeres obesas entre los años 2009 y 2010, se encuentra en edad fértil (entre los 15 y 44 años de edad). (Encuesta Nacional de Salud 2010, Chile).

El tratamiento de la obesidad es complejo, especialmente en los pacientes con obesidad mórbida (IMC >40). El enfoque óptimo requiere un trabajo multidisciplinario, que incluye modificaciones

1) Unidad de Medicina Materno-Fetal, División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2) Internado de Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Autor de correspondencia: fferrer@med.puc.cl



dietéticas y conductuales, ejercicios y terapia farmacológica. Sin embargo, este abordaje muchas veces es insuficiente para alcanzar los objetivos metabólicos y los pacientes suelen recuperar el peso perdido (Gonzalez et ál., 2011; Bennett et ál., 2010).

Las cirugías bariátricas son un conjunto de técnicas quirúrgicas que se han utilizado para disminuir el peso corporal y mejorar el estado metabólico del paciente. Estos procedimientos han demostrado generar cambios importantes a largo plazo, como la pérdida de peso mayor al 60%, estabilización del peso 2 años luego de la cirugía y muchas veces la completa resolución de comorbilidades asociadas (Bennett et ál., 2011; Weintraub et ál., 2008). En una revisión sistemática realizada el año 2014, incluyó 3 estudios randomizados controlados y 3 prospectivo de cohorte. Este trabajo sugiere que el manejo quirúrgico es más efectivo que el manejo convencional no quirúrgico en la reducción de comorbilidades secundarias a la obesidad, como por ejemplo diabetes. Al comparar las diferentes técnicas quirúrgicas encontraron que el *bypass* gástrico en Y de Roux logra una mayor reducción de pérdida de peso e índice de masa corporal hasta 5 años después de la cirugía comparado con la banda gástrica ajustable laparoscópica. (Colquitt, Cochrane Database Syst Rev. 2014).

Durante el embarazo, la obesidad se ha asociado a un alto riesgo de complicaciones maternas y fetales. Dentro de las complicaciones maternas se encuentran la diabetes gestacional, síndrome hipertensivo del embarazo y preeclampsia, parto prematuro, mayor frecuencia de cesárea, aumento del tiempo operatorio y complicaciones anestésicas, mayor incidencia de hemorragia posparto y riesgo aumentado de tromboembolismo pulmonar. Por otro lado, la obesidad materna aumenta en el feto el riesgo de aborto, malformaciones (cardíacas, faciales y de tubo neural), óbito fetal, macrosomía, trauma durante parto y obesidad infantil (Gonzalez et ál., 2011; Bennett et ál., 2010). En este escenario, la cirugía bariátrica parece una intervención prometedora en la reducción de las complicaciones perinatales de la obesidad.

En este artículo presentamos una revisión narrativa de la literatura relevante para determinar el pronóstico materno y perinatal posterior a una cirugía bariátrica indicada por obesidad mórbida. La metodología de búsqueda empleada para esta revisión fue por medio de la base de datos Cochrane Database y de un buscador de revisiones sistemáticas como Epistemonikos. La evidencia desarrollada en este artículo proviene principalmente de meta-análisis y de revisiones sistemáticas además de estudios locales (Chile) de tipo Cohortes retrospectivas.

Resultados maternos

Frente a la mejoría de la salud general y metabólica de las mujeres que normalizan su peso producto de la CB, es esperable que las

complicaciones asociadas a la obesidad durante el embarazo mejoren significativamente. Revisaremos brevemente los principales resultados analizados, resumidos en la tabla N°1.

Diabetes gestacional. Dos revisiones sistemáticas con meta-análisis con buena calidad metodológica (análisis de calidad metodológica en anexo 1) muestra una reducción significativa de la diabetes gestacional en pacientes embarazadas con CB (OR 0,47; IC 95% [0,40 a 0,56]; $P < 0.001$) (Yi et ál., 2015; Galazis et ál., 2014); en uno de estos estudios (Galazis et ál., 2014), se realizó un análisis incluyendo solo aquellos estudios en que se utilizó como control un embarazo previo, de la misma mujer sin CB; en este análisis las diferencias detectadas se pierden. Un estudio de cohorte prospectivo realizado el 2015 en Suecia muestra además que las pacientes con CB que desarrollaron Diabetes Gestacional requirieron insulina con menor frecuencia que el grupo sin cirugía (OR 0,17; IC 95% [0,06 a 0,49]) (Johansson et ál., 2015). Respecto a la diabetes pre-gestacional, solo existen estudios retrospectivos que reportan una disminución de su frecuencia respecto a embarazadas sin CB (OR 0,45; IC 95% [0,25 a 0,80]) (Araya et ál., 2014; Weintraub et ál., 2008; Leko et ál., 2012).

Síndrome Hipertensivo del Embarazo (SHE). Dos revisiones sistemáticas con meta-análisis (Yi et ál., 2015; Galazis et ál., 2014) estudian el efecto de la cirugía bariátrica sobre el SHE. El primero de ellos encontró una disminución en el síndrome hipertensivo global en pacientes con CB (OR 0,42; IC 95% [0,28 a 0,78]) sin embargo, la heterogeneidad de los estudios fue alta (I2 83.3%), lo que los autores atribuyen al tiempo entre CB y embarazo (Yi et ál., 2015). El otro demostró una disminución de la preeclampsia en pacientes con CB (OR 0,45; IC 95% [0,25 a 0,80]), diferencia que se mantuvo al incluir solo estudios que comparan embarazos de la misma mujer antes y después de CB (OR 0,20 IC 95% [0,08 a 0,51]); sin embargo, al excluir los estudios de menor calidad no lograron encontrar diferencias significativas en la incidencia de preeclampsia (Galazis et ál., 2014). Estudios retrospectivos muestran una reducción en la incidencia de preeclampsia severa (OR 0,2; IC 95% [0,10 a 0,70]) (Weintraub et ál., 2008), hipertensión crónica que complica el embarazo (OR 0,39 IC 95% [0,20 a 0,74]) e Hipertensión gestacional (OR 0,16; IC 95% [0,07 a 0,37]) (Bennett et ál., 2010).

Tasa de cesárea. Los estudios retrospectivos iniciales encontraron una asociación entre CB previa al embarazo y aumento de la tasa de cesáreas (Weintraub et ál., 2008; Jistesh et ál., 2004; Sheiner et ál., 2004; Sheiner et ál., 2009). Sin embargo, dos revisiones sistemáticas con meta-análisis recientes no lograron encontrar diferencias significativas en la tasa de cesáreas en pacientes con CB (OR 0,75; IC 95% [0,50 a 1,13]) (Yi et ál., 2015; Galazis et ál., 2014). En concordancia con estos meta-análisis, un estudio prospectivo reciente no mostró aumento de las cesáreas en pacientes con CB

(Johansson et ál., 2015), mientras que otro mostró mayor cantidad de partos instrumentales en pacientes en mujeres sometidas a CB pre embarazo (Leko et ál., 2012).

Complicaciones quirúrgicas no obstétricas. Existen complicaciones quirúrgicas conocidas luego de procedimientos de CB, como las hernias internas luego del *bypass* gástrico laparoscópico en Y de Roux; se han reportado frecuencias de complicaciones quirúrgicas entre 3-15% en población no-obstétrica (Ortega et ál., 2013). Encontramos 25 reportes de casos de complicaciones quirúrgicas en pacientes embarazadas con antecedentes de CB, que incluyeron 29 pacientes. De estos, 16 presentaron hernias internas (55%), 5 desplazamientos de la banda gástrica (17%), 4 casos de intususcepción (13%), 3 perforaciones intestinales (10%) y 1 hemorragia digestiva alta (3%). Entre estas 29 pacientes, 15 requirieron interrupción del embarazo, todas antes de las 37 semanas; hubo 4 muertes perinatales y 2 muertes maternas (Gruetter et ál., 2014; Bokslag et ál., 2014; Caranta et ál., 2014; Policiano et ál., 2013). Un estudio de cohorte retrospectivo reciente, basado en registros usó datos de *bypass* gástrico realizados entre 2004 y 2010 en Dinamarca; encontraron 286 mujeres con embarazo luego de un *bypass* gástrico, de las que 3 se complicaron con una hernia interna, lo que correspondería a una incidencia de 1% (Andreasen et ál., 2014).

Si bien no existen estudios de mayor calidad que apoyen estas observaciones, es importante recordar el riesgo de complicaciones quirúrgicas que tienen las pacientes embarazadas con CB previa, los que parecerían tener una incidencia no superior a la población general. Los estudios disponibles destacan una presentación clínica variada y no acorde a la gravedad del cuadro, lo que hace de suma relevancia tener la sospecha diagnóstica ante el antecedente. El manejo precoz podría ser fundamental al momento de prevenir los resultados negativos perinatales.

Deficiencias nutricionales. Es sabido que los pacientes sometidos a CB presentan deficiencias nutricionales, especialmente folato, tiamina, vitamina A, D, E y K, hierro y calcio (Aills et ál., 2008). Sin embargo, no existe claridad respecto a lo que sucede durante el embarazo y su impacto en los resultados perinatales. Una revisión sistemática (Jans et ál., 2015) encontró 8 estudios primarios y 29 reportes de casos relevantes respecto al tema. Dentro de sus hallazgos encontraron que existen reportes de deficiencia de hierro, vitamina A, vitamina B12, vitamina K y folato durante el embarazo. Observaron que las complicaciones más frecuentemente reportadas fueron: complicaciones visuales (vitamina A), hemorragias intracraneanas fetales (Vitamina K),

Tabla 1: Resultados maternos

		Magnitud de Riesgo	Calidad de Evidencia
Diabetes gestacional	↓	OR 0,47; IC 95% [0,40 a 0,56] (Yi et ál., 2015; Galazis et ál., 2014)	Moderada
Requerimientos de insulina	↓	OR 0,17; IC 95% [0,06 a 0,49] (Johansson et ál., 2015)	Baja
Diabetes pregestacional	↓	OR 0,45; IC 95% [0,25 a 0,80] (Weintraub et ál., 2008; Leko et ál., 2012)	Baja
Síndrome hipertensivo del embarazo	↓	OR 0,42; IC 95% [0,28 a 0,78] (Yi et ál., 2015; Galazis et ál., 2014)	Moderada
Preeclampsia	↓	OR 0,45; IC 95% [0,25 a 0,80] (Galazis et ál., 2014)	Moderada
Preeclampsia severa	↓	OR 0,2; IC 95% [0,10 a 0,70] (Weintraub et ál., 2008)	Baja
Hipertensión crónica que complica el embarazo	↓	OR 0,39 IC 95% [0,20 a 0,74] (Bennett et ál., 2010)	Baja
Hipertensión gestacional	↓	OR 0,16; IC 95% [0,07 a 0,37] (Bennett et ál., 2010)	Baja
Tasa de cesárea	–	OR 0,75; IC 95% [0,50 –a1,13] (Yi et ál., 2015)	Moderada
Partos instrumentalizados	↑	OR 5,89; IC95% [1,51 a 22,97] (Leko et ál., 2012)	Baja
Abortos espontáneos	–	(Galazis et ál., 2014)	Moderada

alteraciones del desarrollo neurológico (Vitamina B12) y defectos de tubo neural (folato). Sin embargo, la calidad de los estudios es baja, principalmente por cohortes que incluyeron un escaso número de pacientes, gran heterogeneidad de diseños, y la predominancia de reportes de casos. Si bien la evidencia actual es débil, parece recomendable enfatizar la necesidad de consejería y vigilancia nutricional de aquellas mujeres sometidas a CB que intentarán embarazo.

Resultados fetales

Aunque menos conocidas que las complicaciones maternas, se han descrito graves complicaciones fetales asociadas a la obesidad mórbida (como malformaciones o muerte fetal in útero), las que se espera reducir como producto de la baja de peso asociada a la CB. En la tabla N°2 podemos observar un resumen de las principales complicaciones fetales en mujeres sometidas a cirugía bariátrica.

Malformaciones. La obesidad materna se asocia con malformaciones fetales, especialmente defectos del tubo neural, anomalías cardíacas, atresia ano-rectal e hidrocefalia. Se desconoce el mecanismo causa de esta asociación, pero se postula que podría relacionarse con las mayores tasas de diabetes mellitus tipo II. Un estudio retrospectivo reportó un aumento en el riesgo de malformaciones en pacientes obesas sometidas a CB respecto a controles (OR 2,5; IC 95% [1,2 a 5,1]) (Weintraub et ál., 2008); sin embargo, el grupo sometido a CB era significativamente de mayor edad que el grupo control, lo que podría contribuir a esta diferencia. Un estudio de cohorte retrospectivo, no encontró diferencias significativas en la frecuencia de óbito o malformación fetal (Marceu et ál., 2004). Otro estudio de cohorte concluyó que el número de anomalías congénitas después de la cirugía bariátrica no es mayor en comparación con la población general (Wax et ál., 2008). Un estudio de cohorte prospectiva reciente encontró que no existían diferencias significativas en la frecuencia de malformaciones mayores en pacientes sometidos a CB respecto a controles (OR 0,72; IC 95% [0,40 a 1,29]) (Johansson et ál., 2015).

Peso al nacer. Se sabe que la obesidad materna tiene implicaciones en el peso al nacer, en particular un mayor riesgo de macrosomía (peso al nacer > 4000 g) (Araya et ál., 2014; Leko et ál., 2012). Las revisiones sistemáticas con meta-análisis muestran una disminución significativa de la macrosomía fetal en pacientes con CB (OR 0,46; IC 95% [0,34 a 0,62]) (Yi et ál., 2015; Galazis et ál.,

2014), lo que es concordante con estudios previos no incluidos en ambos meta-análisis (Leko et ál., 2012; Jistesh et ál., 2008; Johansson et ál., 2015; Marceu et ál., 2004; Wax et ál., 2008). Estos mismos estudios reportan un aumento de los recién nacidos pequeños para la edad gestacional en pacientes con CB (OR 1,93; IC 95% [1,52 a 2,44]).

Parto prematuro. Las dos revisiones sistemáticas con meta-análisis que estudian el tema reportan una asociación estadísticamente significativa entre CB y parto prematuro (OR 1,31; IC 95% [1,08 a 1,58]) (Yi et ál., 2015; Galazis et ál., 2014). En uno de estos reportes, la exclusión de uno de los artículos que explica el 80% de heterogeneidad de los estudios, hace desaparecer la diferencia OR 1,18; IC 95% [0,86 a 1,61] (Yi et ál., 2015). El otro análisis muestra que el aumento en los partos de prematuros en el grupo de pacientes con CB, no es significativo en mujeres sometidas a banda gástrica (Galazis et ál., 2014).

Muerte perinatal. La mayoría de los estudios descriptivos reportan mayor mortalidad neonatal en hijos de madres con CB, sin embargo, ningún estudio ha encontrado diferencias significativas entre ambos grupos (OR 1,05; IC 95% [0,48 a 2,31]) (Yi et ál., 2015; Galazis et ál., 2014). Tanto las revisiones sistemáticas (Yi et ál., 2015; Galazis et ál., 2014) como un estudio de cohorte prospectivo, no encontraron diferencias significativas en mortalidad entre pacientes con CB y controles (OR 2,93; IC 95% [0,57 a 15,14]) (Johansson et ál., 2015).

Intervalo CB - Embarazo. La CB es sucedida habitualmente de un periodo de 12-18 meses en que existe un descenso rápido del peso, luego de lo cual el peso se estabiliza. Por esta razón se acostumbra recomendar evitar el embarazo hasta 2 años después de efectuada la CB. Sin embargo, un estudio retrospectivo que comparó pacientes con CB con embarazos tempranos (menos de 18 meses desde CB) o tardías (más de 18 meses desde CB), no demostró diferencias significativas respecto a frecuencia de eventos adversos obstétricos y neonatales; tampoco encontraron diferencias al usar como punto de corte los 12 meses post CB (Wax et ál., 2008).

Cuatro estudios comparan el riesgo de aborto, demostrando que la frecuencia de embarazos que terminan en aborto se mantiene constante (25% en promedio) independiente del tiempo transcurrido entre CB y gestación (Gonzalez et ál., 2011; Jostesh et ál., 2008; Bebbber et ál., 2010; Wax et ál., 2008)

Tabla 2: Resultados fetales

		Magnitud de Riesgo	Calidad de Evidencia
Malformaciones	-	OR 0,72; IC 95% [0,40 a 1,29] (Johansson et ál., 2015)	Baja
Macrosomía Fetal	↓	OR 0,46; IC 95% [0,34 a 0,62] (Yi et ál., 2015; Galazis et ál., 2014)	Moderada
Pequeño para edad gestacional	↑	OR 1,93; IC 95% [1,52 a 2,44] (Yi et ál., 2015; Galazis et ál., 2014)	Moderada
Parto Prematuro	↑ o -	OR 1,31; IC 95% [1,08 a 1,58] Galazis et ál., 2014 OR 1,18; IC 95% [0,86 a 1,61] Yi et ál., 2015	Moderada
Mortalidad perinatal	-	OR 1,05; IC 95% [0,48 a 2,31] Galazis et ál., 2014	Moderada

Discusión

Nuestra revisión tuvo como objetivo evaluar los estudios disponibles respecto a los efectos de la CB en la incidencia de complicaciones maternas y fetales. Los principales resultados encontrados muestran un efecto prometedor en la disminución de las complicaciones maternas, especialmente diabetes mellitus gestacional y síndrome hipertensivo del embarazo. Por otra parte, los efectos de la CB en las complicaciones fetales son modestos, como la disminución de los recién nacidos macrosómicos, pero con un aumento de los recién nacidos pequeños para la edad gestacional. Finalmente, la CB parece no producir cambios significativos en la incidencia de malformaciones fetales ni mortalidad perinatal, resultados que están limitados por la calidad metodológica de los estudios disponibles. Se hace necesario avanzar en estudios de mayor calidad metodológica, con el objetivo de otorgar un consejo preconcepcional apoyado en mejor evidencia.

Si bien parece ser que la CB es un procedimiento seguro y prometedor, se debe considerar el riesgo de complicaciones quirúrgicas no obstétricas, para lo cual recomendamos un alto índice de sospecha, que permita diagnóstico y tratamiento precoz. Una complicación relevante de la CB es la aparición de deficiencias vitamínicas, las que pueden complicar la salud materna y fetal. Para prevenir estas complicaciones, recomendamos la asistencia nutricional de toda mujer sometida a CB de por vida, especialmente en relación con el embarazo.

Respecto al mejor intervalo para intentar embarazo después de una CB, no existe evidencia significativa que dé sustento a

la recomendación habitual de diferir en dos años el embarazo en mujeres sometidas a CB. Sin embargo, se debe destacar que los estudios disponibles son en su mayoría retrospectivos y con muestras pequeñas, lo que no permite descartar que exista alguna diferencia en la frecuencia de complicaciones perinatales. Nos parece prudente mantener la recomendación de posponer el embarazo hasta alcanzar una condición estable, especialmente pensando que mujeres con menor peso gozarán de los beneficios esperado de la CB en el resultado materno y perinatal.

Si bien los estudios disponibles muestran efectos prometedores de la CB en mejorar el resultado materno y perinatal, la gran mayoría de las investigaciones son de tipo analítico, no existiendo estudios clínicos randomizados que permitan conclusiones definitivas. Estimamos, sin embargo, que es muy difícil el desarrollo de investigaciones de mejor diseño, por limitaciones éticas, basadas en la demostración del beneficio en la salud de las mujeres que normalizan su peso. Recomendamos el consejo preconcepcional para mujeres con obesidad antes de intentar embarazo; este consejo preconcepcional incluirá la inserción en programas de tratamiento de la obesidad, los que podrán considerar la CB. En mujeres sometidas a CB, recomendamos insistir en el control nutricional para evitar deficiencias vitamínicas que afecten la salud materna y perinatal, y estar atentos a síntomas sugerentes de complicaciones quirúrgicas de la cirugía. Idealmente, esto se debería incluir en un protocolo nacional estandarizado en el manejo de las pacientes embarazadas con cirugía bariátrica. El control del embarazo debe ser efectuado por especialistas en medicina materno-fetal, dado el leve aumento del riesgo de parto prematuro de estas mujeres.

Tabla 3: Calidad de la Evidencia

Estudio	Aspecto evaluado	Cumplimiento	Comentario
Yi et ál., 2015	¿Diseño <i>a priori</i> – protocolo?	Sí	-
	¿Búsqueda de información y selección duplicado?	Sí	-
	¿Búsqueda amplia?	Sí	Fuentes Pubmed y Embase. Recurso complementario fue búsqueda manual dentro de referencias de estudios seleccionados. No se menciona búsqueda de literatura gris
	¿Estado de publicación como criterio de inclusión?	Parcial	Diseño incluido explícito, sin búsqueda de literatura gris
	¿Lista de estudios incluidos y excluidos?	Sí	Tabla con incluidos y excluidos y sus razones
	¿Características descritas de los estudios incluidos?	Sí	
	¿Calidad de estudios incluidos evaluada y documentada?	Sí	Escala de Newcastle-Ottawa. Tabla resumen en información suplementaria
	¿Se usa la información de calidad obtenida en realizar conclusiones apropiadas?	Sí	-
	¿Métodos para combinar resultados apropiados?	Sí	-
	¿Fue evaluado el riesgo de sesgo?	Sí	Test de Begg y Egger
¿Se reportan los conflictos de interés?	Sí		
Galazis et ál., 2014	¿Diseño <i>a priori</i> – protocolo?	Sí	
	¿Búsqueda de información y selección duplicado?	Sí	Conflictos resueltos por tercero
	¿Búsqueda amplia?	Sí	3 bases de datos, información complementaria por búsqueda manual de referencias. Sin búsqueda de literatura gris
	¿Estado de publicación como criterio de inclusión?	Parcial	Explicitan los criterios, pero no hay búsqueda de literatura gris
	¿Lista de estudios incluidos y excluidos?	Sí	Lista de incluidos y excluidos con razones
	¿Características descritas de estudios incluidos?	Parcial	Las características descritas son limitadas
	¿Calidad de estudios incluidos evaluada y documentada?	Sí	Utilizaron Newcastle-Ottawa, presentado como tabla
	¿Se usa la información de calidad obtenida en realizar conclusiones apropiadas?	No	
	¿Métodos para combinar resultados apropiados?	Sí	Protocolo según guías de Cochrane collaboration y Quality of Reporting Methanalysis
	¿Fue evaluado el riesgo de sesgo?	Sí	Usaron <i>funnel plot</i>
¿Se reportan los conflictos de interés?	No	Sin información de conflicto de interés ni fondos	
Jans et ál., 2015	¿Diseño <i>a priori</i> – protocolo?	Sí	
	¿Búsqueda de información y selección duplicado?	Sí	
	¿Búsqueda amplia?	Sí	Sí, 3 bases de datos. Sin búsqueda de literatura gris. Limitan búsqueda por idioma.
	¿Estado de publicación como criterio de inclusión?	No	Sin búsqueda de literatura gris

¿Lista de estudios incluidos y excluidos?	No	Solo referencias de estudios incluidos
¿Características descritas de estudios incluidos?	No	Solo resultados
¿Calidad de estudios incluidos evaluada y documentada?	Sí	Para casos-controles usaron escalas propias. Para cohortes usaron la lista Cohort Study Quality Assessment.
¿Se usa la información de calidad obtenida en realizar conclusiones apropiadas?	Sí	
¿Métodos para combinar resultados apropiados?	Sí*	No se buscó la combinación de resultados, solo descripción
¿Fue evaluado el riesgo de sesgo?	No	
¿Se reportan los conflictos de interés?	Sí	

Referencias

Aills L, Blankenship J, Buffington C, Furtado M, Parrott J (2008). ASMBS allied health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient. *Surgery Obesity Related Disease* **4**(5, Suppl):S73–108.

Andreasen L, Nilas L, Kjær M (2014). Operative complications during pregnancy after gastric bypass a register-based cohort study. *Obesity Surgery* **24**(10): 1634-8.

Araya M, Padilla O, Garmendia, Atalah E, Uauy R (2014). Obesidad en mujeres chilenas en edad fértil. *Revista médica de Chile* vol. **142** no. 11.

Bebber F, Rizzolli J (2010). Pregnancy alter Bariatric Surgery: 39 Preganancias Follow-up in a Multidisciplinary Team. *Obesity Surgery* **21**(10):1546-51

Bennett W, Gilson E (2010). Impact of bariatric surgery on hypertensive disorders in pregnancy: retrospective análisis of insurance clims data. *British Medical Journal*, **340**: c1662.

Bokslag A, Jebbink J, De Wit L, Oudijk M, Ribbert L, Tahri S, van Pampus M (2014). Intussusception during pregnancy after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *British Medical Journal Case Report* **349**: g3961.

Caranta DG, Lee A, Pennington D, Zelig C (2014). Complications from Roux-en-Y gastric bypass mistaken for medical complications in gravid patients. *Obstetrics and Gynecology* **124**:464-6.

Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK (2014). Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Review*, **8**:CD003641.

Dell'Agnolo C, Carvalho M, Pelloso S (2011). Pregnancy After Bariatric Surgery: Implications for Mother and Newborn. *Obesity Surgery* **21**:699–706

Dao T, Juhn J (2006).Pregnancy outcomes after gastric –bypass surgery. *American Journal of Surgery* **192**:762-766.

Friedman D, Cuneo S (1995). Pregnancies in a 18- year folow-up after Biliopancreatic Diversion. *Obesity Surgery*, **5**(3): 308-313

Galazis N, Docheva N, Simillis C, Nicolaidis K (2014). Maternal and neonatal outcomes in women undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **181** 45–53

Gonzalez I, Cunil JI (2011). Resultados materno-fetales de la gestación tras cirugía baritrica. *Nutrición Hospitalaria* 2011,Vol **26**, nº 2.

Gruetter F, Kraljević M, Nebiker CA, Delko T (2014). Internal hernia in late pregnancy after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *British Medical Journal Case Reports* **23**; 2014.

Jans G, Matthys C, Bogaerts A, Lannoo M, Verhaeghe J, Van der Schueren B, Devlieger R (2015). Maternal micronutrient deficiencies and related adverse neonatal outcomes after bariatric surgery: a systematic review. *Advances in Nutrition* **15**;6(4):420-9

Jistesh P, Nilesh P (2008). Pregnancy outcome alter laparoscopy Roux –en-Y gastric bypass. *Surgery obesity*, **4**:39-45

Johansson P, Cnattingius, Näslund I (2015). Outcomes of Pregnancy after Bariatric Surgery. *New England Journal of Medicine*; **372**: 814-24.

Leko J, Peaceman A (2012). Pregnancy Outcomes in Women After Bariatric Surgery Compared With Obese and Morbidly Obese Controls. *Obstetrics Gynecology* **119**:547–54

Marceu P, Kaufman D (2004). Outcome of pregnancies alter bilio-pancreatic Diverson. *Obesity Surgery* **14**:318-324

- Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (2011). Disponible en <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/bcb03d7b-c28b64dfe040010165012d23.pdf>
- Ortega J, Cassinello N, Sanches-Antunez D, Sebastián C, Martínez-Soriano F (2013). Anatomical basis for the low incidence of internal hernia after a laparoscopic Roux-en- Y gastric bypass without mesenteric closure. *Obesity Surgery* **23**: 1273–80.
- Policiano C, Rocha P, Catanho M, Pinto L, Valentim-Lourenço A, Graça L (2013). Acute fetal asphyxia after gastric rupture in a pregnant patient with a gastric band. *Acta Obstetrics and Gynecology Scandinava*. **92**(12):1419-21.
- Sheiner E, Levy A (2004). Pregnancies after bariatric surgery is not asociated with adverse perinatal outcome, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **190**:1335-40.
- Sheiner E, Balaban E (2009). Pregnancy Outcome in Patients Following Different Types of Bariatric Surgeries. *Obesity Surgery* **19**:1286-1292.
- Wax J, Cartin A (2008). Pregnancy Following Gastric Bypass surgery for morbid Obesity:Maternal and neonatal outcome. *Obesity Surgery*,**18**:540-544
- Wax J, Cartin A (2008). Pregnancy Following Gastric Bypass For Morbid Obesity: Effect of Surgery-to-Conception intervalo on Maternal and Neonatal Outcomes. *Obesity Surgery*,**18**:1517-1521.
- Weintraub A, Levy A (2008). Effect of bariatric surgery on pregnancy outcome. *International Journal of Gynaecoly and Obstetrics*,**103**:246-251
- World Health Organization (2015). Obesity and overweight. Fac Sheet n. 311. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html
- Yi X, Li Q, Zhang J, Wang Z (2015). A meta-analysis of maternal and fetal outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* **130**: 3–9

Hiperaldosteronismo primario y otras formas de hipertensión arterial endocrina

Cristián Carvajal¹, René Baudrand¹, Carlos Fardella¹

Resumen: La hipertensión arterial (HTA) dependiente de mineralocorticoides representa actualmente una de las formas secundarias de hipertensión de mayor prevalencia. Entre las causas más prevalentes está el hiperaldosteronismo primario (HAP) cuya prevalencia es cercana al 10% de la población de hipertensos. El HAP se detecta principalmente por una elevación de la razón aldosterona a actividad renina plasmática (ARR), ya que la hipokalemia es infrecuente de encontrar. La fisiopatología del HAP se presenta como un desequilibrio en el control electrolítico a nivel renal, por mayor actividad del receptor mineralocorticoides (MR), lo cual aumenta el volumen intravascular y la presión arterial. Recientemente se ha demostrado también que el exceso de aldosterona afecta también el endotelio vascular, el tejido cardíaco entre otros. Este exceso puede ser por una alteración a nivel de la glándula suprarrenal (generalmente hiperplasia o adenoma) o formas genéticas (familiares). Por otra parte, alteraciones parciales o totales de la enzima 11 β -Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2) resulta en una metabolización total o parcial de cortisol, imitando los efectos de aldosterona sobre MR. La actividad de esta enzima se evalúa midiendo la razón cortisol a cortisona en suero por HPLC-MS/MS. La prevalencia de alteraciones parciales de la actividad de la enzima 11 β -HSD2 en estudios de cohorte alcanza en alrededor del 15% en población hipertensa. El diagnóstico del HAP o deficiencias de 11 β -HSD2, permitiría un tratamiento específico del cuadro hipertensivo mediante el uso de bloqueadores del receptor mineralocorticoides y/o uso de corticoides de acción prolongada sin actividad mineralocorticoides como dexametasona o betametasona.

Palabras clave: Hipertensión arterial mineralocorticoides; hiperaldosteronismo primario; 11 β -HSD2; aldosterona; cortisol; hipertensión secundaria.

Abstract: Mineralocorticoid arterial Hypertension represents currently one of the secondary forms of hypertension most prevalent. Among the most prevalent causes is the primary aldosteronism (PA) whose prevalence is close to 10% of the hypertensive population. PA is detected by elevated aldosterone to plasma renin activity ratio (ARR) and the hypokalemia is rare to find. The pathophysiology of PA is presented as a renal electrolyte imbalance, increasing mineralocorticoid receptor (MR) activity, intravascular volume and blood pressure. Recently it has also shown that excessive aldosterone also affects vascular endothelium, heart tissue among others. This excess can be associated to an adrenal gland (usually hyperplasia or adenoma) or genetic (familial) alteration. Similarly, partial or total impairment in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β -HSD2) enzyme affects the cortisol metabolism, mimicking the effects of aldosterone on MR. The activity of this enzyme is evaluated by measuring the serum cortisol to cortisone ratio by HPLC-MS/MS. The prevalence of partial alterations of the activity of 11 β -HSD2 enzyme in cohort studies reached at around 15% in hypertensive population. The diagnosis of PA or an impairment in 11 β -HSD2 activity allows specific treatments of hypertensive patients using mineralocorticoid receptor blockers and/or use of long-acting corticosteroids without mineralocorticoid activity as dexamethasone or betamethasone.

Keywords: Hypertension mineralocorticoid; primary aldosteronism; 11 β -HSD2; aldosterone; cortisol; secondary hypertension.

Fecha de envío: 30 de agosto de 2016 - Fecha de aceptación: 29 de septiembre de 2016

La hipertensión dependiente de mineralocorticoides es una de las formas más prevalentes de hipertensión arterial secundaria. Las causas más comunes son el hiperaldosteronismo primario (HAP) y el déficit de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2).

Además, existen causas infrecuentes como el síndrome de Liddle, y las formas hipertensivas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) que son más frecuentes en población pediátrica.

(1) Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Diagonal Paraguay 362, piso 4. Santiago 8330077, CHILE.
Autor de correspondencia: ccarvajm@gmail.com



El hiperaldosteronismo primario

En estos casos la hipertensión arterial (HTA) es secundaria a una excesiva y autónoma producción de aldosterona, que a nivel renal induce un aumento en la reabsorción de sal y agua, lo que se traduce en un aumento del volumen intravascular y secundariamente en elevación de la presión arterial (Jackson *et al.* 2002). La prevalencia del HAP puede ser mayor al realizar su *screening* mediante la determinación aldosterona plasmática (AP), la actividad de renina plasmática (ARP) y la relación AP/ARP (ARR), que cuando se busca por la presencia de hipokalemia. Los resultados de estos estudios demuestran que la prevalencia de HAP alcanza cifras cercanas al 5-20% de la población de hipertensos (Fardella *et al.* 2006). Estas cifras son más altas cuando se consideran hipertensos más severos, donde las cifras pueden elevarse hasta el 15% y en pacientes refractarios a terapia antihipertensiva donde la prevalencia puede llegar hasta el 20% de la población estudiada (Mosso *et al.* 2003). Además, estos estudios han demostrado que la minoría de los casos presentan hipokalemia, por lo que se ha acuñado el término de HAP normokalémico para identificar esta entidad.

El *screening* o tamizaje de HAP debe realizarse en hipertensos moderados, severos o refractarios a tratamiento. Además, pacientes que presenten hipokalemia espontánea o inducida por diuréticos, hipertensión asociada a un incidentaloma adrenal, hipertensión en varios miembros de una familia con inicio temprano del cuadro hipertensivo, hipertensión asociada a una historia familiar de accidente vascular encefálico (AVE) en sujetos jóvenes (<40 años), hipertensión en familiares de primer grado de un paciente afectado por HAP.

La importancia de diagnosticar el HAP, ha tomado relevancia en los últimos años no sólo por su alta prevalencia sino también por los efectos deletéreos de la aldosterona en varios órganos, como ocurre en el corazón y vasos sanguíneos vía receptores no epiteliales e independientes de los cambios en la presión arterial. Este efecto deletéreo en el sistema cardiovascular incluye fibrosis miocárdica, reducción de la fibrinólisis y disfunción endotelial. Por su parte, los pacientes con HAP tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares que los esperados para sus niveles de presión arterial, mayor hipertrofia ventricular izquierda, accidente vascular encefálico, fibrilación auricular e IAM que los pacientes hipertensos esenciales (Fallo *et al.* 2006). Además, aldosterona puede inducir disfunción de células Beta, insulino resistencia y secundariamente síndrome metabólico. También, estudios recientes han demostrado que la aldosterona puede afectar al sistema inmune modulando la actividad de células dendríticas que inducen la activación y polarización de linfocitos T a Linfocitos Th17 que producen interleukina 17, la cual se ha relacionado con enfermedades autoinmunes (Munoz-Durango *et al.* 2013; Munoz-Durango *et al.* 2015).

En relación a la etiología del HAP, los subtipos más prevalentes son la hiperplasia adrenocortical bilateral o hiperaldosteronismo idiopático (HI), el adenoma productor de aldosterona (APA) y la hiperplasia adrenal primaria (HP), cuya prevalencia es cercana el 65%, el 35% y el 1%, respectivamente. Otras causas son el hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I o aldosteronismo remediable por glucocorticoides), HF-II (aldosteronismo no remediable por glucocorticoides), HF-III y recientemente el HF-IV. Junto con ello, se ha reportado recientemente, que clusters celulares productores de aldosterona (APCC), compuestos por una zona externa de células de la ZG y una zona interna de células tipo-ZF, presentan una secreción constitutiva de aldosterona y una falla de regulación a este nivel podría representar una causa también de hiperaldosteronismo primario.

Enfoque diagnóstico del HAP

El diagnóstico de hiperaldosteronismo primario está destinado a confirmar la autonomía de la secreción de aldosterona del eje renina angiotensina y para ello se utilizan test de *screening* y confirmatorios.

1. Test de *screening* del HAP. En la actualidad se realiza a través de la determinación de AP, ARP y el cálculo de la relación ARR. Una ventaja de la determinación de la relación es que se ve menos afectada por la administración de drogas y por la posición de los sujetos, permitiendo su uso bajo condiciones menos restrictivas (Montero *et al.* 1998). A pesar de esto, debe tenerse presente que drogas como los diuréticos y los bloqueadores del receptor de angiotensina pueden dar falsos negativos, y el propanolol falsos positivos (Tabla 1). Actualmente las nuevas recomendaciones de la Endocrine Society dan cuenta de evitar usar la relación ARR con valores de Aldo <6ng/dl, dado que la ARR puede ser muy sensible con valores muy bajos ARP como 0,2-0,3 ng/ml*h. En esta nuevas guías se destaca también la determinación del ARR con una dieta sin restricción de sal y en pacientes hipertensos severos no suspender terapia por el riesgo que implica. Además, en mujeres se recomienda medir aldosterona y ARP en fase folicular idealmente. (Funder *et al.* 2016) Recientemente nuestro grupo estudió niños y estableció que la ARR es más baja que en adultos, estableciendo un punto de corte para ARR de 10 (Martinez-Aguayo *et al.* 2010). La hipokalemia se presentan solo en 20% de los pacientes afectados por un HAP (Lim *et al.* 2000), por lo que tiene poco valor como método de *screening*.

Tabla 1. Efecto de drogas en los niveles de aldosterona y actividad renina plasmática.

Droga	AP	ARP	AP/ARP	Diagnóstico
Beta-Bloqueadores, Clonidina	↓	↓↓	↑	FP
Doxazosina, Prazosina, Hidralazina	N	N	N	N
Espironolactona	↑	↑↑	↓↓	FN
Tiazidas	↑	↑↑	↓↓	FN
AINES	↓	↓↓	↑	FP
IECA	↓	↑	↓	N/FN
ARA2	↓	↑	↓	FN
Bloqueadores de canales de calcio	N/↓	N/	N/↓	N/FN

AP: aldosterona plasmática; **ARP:** actividad renina plasmática; **AINES:** anti-inflamatorio no esteroide; **IECA:** inhibidores de enzima convertidora de angiotensinógeno; **ARA2:** bloqueadores receptor de angiotensina. **FN:** falso negativo; **FP:** falso positivo; **N:** normal. (Extraído parcialmente de Funder JW, 2008)

2. Test confirmatorios más usados en el HAP. La confirmación del diagnóstico de HAP se basa en demostrar la autonomía de la producción de aldosterona a través de un test de supresión. Sin embargo, en pacientes con un HAP clásico con AP alta y ARP suprimida con ARR >50 no debiera realizarse, especialmente en pacientes muy hipertensos. En la actualidad, en nuestro laboratorio se llevan a cabo 2 test confirmatorios que son el de sobrecarga o infusión salina y el test de sobrecarga oral de sodio. El test de sobrecarga o infusión salina: consiste en la administración de una solución salina isotónica de 500 ml/hora durante dos a cuatro horas. La persistencia de niveles de AP sobre 5 ng/dl confirma en diagnóstico de HAP (se mide AP a las 9 AM previo a la infusión y al término de ella). El test de sobrecarga oral de sodio: se le entregan cápsulas de cloruro de sodio (Sal) de 1 g (18 en total) las que debe consumir 2 cada 8 horas, por un periodo de tres días. Debe además tener una dieta rica en sal solo estos 3 días. La mañana del tercer día debe comenzar a recolectar su orina durante 24 horas, para ello es necesario que junte y lleve toda la orina emitida durante ese día. El test se considera positivo si la aldosterona urinaria es >12 ug/día, con orina bien recolectada y sodio urinario > a 200 mEq/día. Otros test como el de fludrocortisona, no se realiza por la posibilidad de inducir crisis hipertensiva que obliga a hospitalizar al paciente y el de captopril por ser poco sensible.

Estudios de localización complementarios al diagnóstico de HAP

Los procedimientos de localización deben ser llevados a cabo solo después que el diagnóstico de HAP ha sido establecido y son la Tomografía Axial Computada (TAC) y el muestreo de venas suprarrenales. La TAC es un procedimiento muy útil para detectar la mayoría de los adenomas, aún cuando estos sean menores de 5 mm. En pacientes con HI las glándulas suprarrenales aparecen crecidas en forma bilateral ó pueden también aparecer de tamaño normal. En cambio, los adenomas aparecen como una masa unilateral de baja densidad, generalmente menores de 2 cm. de diámetro. Más aún, una hiperplasia micro-macro nodular con un nódulo dominante podría llevar a un falso diagnóstico de adenoma. La experiencia con resonancia nuclear magnética (RNM) no parece ofrecer ventajas sobre la TAC. En relación al muestreo de venas suprarrenales, este es considerado el método más confiable para probar lateralización como ocurre en los casos de adenoma ó HP. El procedimiento se realiza por vía femoral y se cateterizan ambas venas suprarrenales y la vena cava inferior. Se considera cateterización exitosa si el cortisol es 2 veces mayor en la vena suprarrenal respecto a la vena cava que sirve de control. Se considera que existe lateralización positiva cuando la razón aldosterona/cortisol es > 4 veces a la observada en la vena suprarrenal contralateral. Este procedimiento se realiza bajo infusión de ACTH. Este método requiere considerable experiencia del radiólogo y tiene riesgo de hemorragia suprarrenal. Se recomienda especialmente en sujetos mayores de 40 años en presencia de nodulos suprarrenales, ya que es muy frecuente observar incidentalomas que pueden determinar un falso positivo al estudio de imágenes. Finalmente el TAC con (11)C-Metomidato, muestra una especificidad del 87% y una sensibilidad del 87% para el diagnóstico de APA. EL potencial diagnóstico del (11) C-Metomidato de APAs es importante en el diagnóstico etiológico del HAP via imágenes (TAC).

Diagnóstico de hiperaldosteronismo familiar

Existen 4 formas de hiperaldosteronismo familiar el tipo 1 (HF-I), el tipo 2 (HF-II), el tipo 3 (HF-III), y recientemente ha sido descrito el tipo 4 (HF-IV), los cuales difieren en sus formas de presentación y bases genético moleculares. El HF-I es causado por una recombinación desigual entre los genes que codifica para la 11β-hidroxilasa (CYP11B1) y la aldosterona sintasa (CYP11B2), resultando en un gen quimérico el cual tiene actividad aldosterona sintasa pero es regulado por ACTH (Pascoe *et al.* 1992; Gordon. 1995). Este gen quimérico contiene en su porción amino terminal 3' los elementos que determinan la respuesta a ACTH fusionado a las secuencias codificadoras del gen CYP11B2 (Figura 1). Este gen es expresado en la zona fasciculata y determina la sobre producción de aldosterona

y de los esteroides adrenales 18-hidroxycortisol y 18-oxocortisol, los cuales se encuentran bajo control de ACTH y por tanto son supresibles con glucocorticoides. En la actualidad, es posible detectar la presencia del gen quimérico CYP11B1/CYP11B2 usando la técnica de *long-extension PCR*, también llamado *XL-PCR* (MacConnachie *et al.* 1998; Jackson *et al.* 2002; Carvajal *et al.* 2011) (Mosso *et al.* 2001). Recientemente nuestro grupo estudió niños hipertensos y encontró una prevalencia del 4% de HF-I (Aglony *et al.* 2011). En la actualidad este test genético se encuentra disponible en nuestro país.

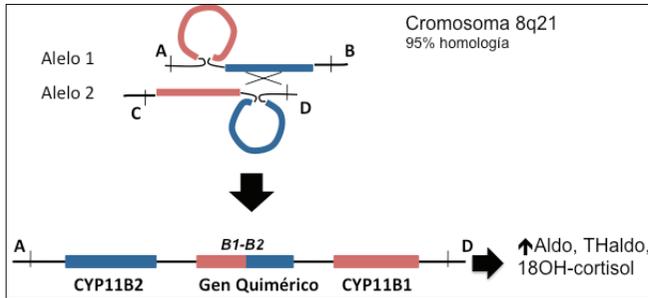


Figura 1.- Gen quimérico CYP11B1/CYP11B2. La recombinación desigual entre el gen encargado de la síntesis de aldosterona (CY11B2) y cortisol (CYP11B1) genera un gen quimérico en cromosoma 8, con secuencias reguladoras pertenecientes a CYP11B1 y secuencias codificantes de CYP11B2. La localización del gen quimérico en la zona fasciculata en la corteza de la glándula suprarrenal, permite una elevada síntesis de aldosterona dado que se encuentra regulado por ACTH y no por angiotensina II.

El HF-II es clínicamente indistinguible del HAP esporádico, respecto a la edad de diagnóstico, género, frecuencia de hipokalemia, AP y ARP (Torpy *et al.* 1998). El HF-II puede presentarse como una hiperplasia adrenocortical bilateral o como un adenoma. El modo de herencia del HF-II se mantiene especulativo, pero la transmisión vertical sugiere una herencia dominante autosómica. Se especula que el gen responsable estaría localizado en el cromosoma 7 (cr. 7p22) asociado a HF-II.

El HF-III es una forma autosómica dominante de hiperaldosteronismo causada por una mutación en el gen KCNJ5, el cual codifica para un canal selectivo para el ion potasio (GIRK-4) (Monticone *et al.* 2013; Mulatero *et al.* 2013; Williams *et al.* 2015). Este cuadro se caracteriza por niveles elevados de aldosterona, ARR y 18-hidroxycortisol (Mulatero *et al.* 2011). Al ocurrir la mutación se produce un aumento de la conductancia al sodio que induce la despolarización de la membrana, lo que induce secundariamente un aumento de la síntesis de aldosterona y proliferación de las células de la glomerulosa. Sin embargo, publicaciones recientes han demostrado que APA del

tipo esporádicos presentan entre un 14 al 65 % de mutaciones en el gen KCNJ5 (Mulatero. 2008; Choi *et al.* 2011; Scholl *et al.* 2012). El FH-IV recientemente reportado, corresponde a mutaciones de línea germinal o somática en los canales de calcio CACNA1D, que se detectaron en pacientes con una serie de anomalías graves en el desarrollo, además de hiperaldosteronismo primario (Scholl *et al.* 2015a). Más recientemente, Ute-Scholl y colaboradores han informado (Scholl *et al.* 2013) en familias con hipertensión juvenil y aldosteronismo primario, que los sujetos afectados muestran una mutación en otro canal de calcio (CACNA1H) (Scholl *et al.* 2015b). También, se han detectado una serie de mutaciones adicionales, en ATPasas dependientes del transporte de sodio y calcio, y muy recientemente en β -catenina (CTNNB1) (Scholl *et al.* 2015b).

Terapia del hiperaldosteronismo primario

La cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con APA. En la actualidad la cirugía laparoscópica es de elección dado que presenta menos complicaciones y los períodos de hospitalización y recuperación son más cortos. La corrección quirúrgica del HAP generalmente normaliza o disminuye significativamente las cifras de presión arterial (Gagner *et al.* 1997). En cambio, el tratamiento farmacológico, es la terapia de elección para pacientes afectados por HI. La espironolactona, un antagonista de aldosterona a nivel de su receptor, ha sido la droga tradicionalmente usada. Las dosis varían entre 50-200 mg/día, con lo cual se alcanza un efectivo control de la presión arterial y de la hipokalemia en la mayoría de los casos. Sin embargo, su uso produce efectos adversos como ginecomastia, disfunción eréctil, disminución de la libido, síntomas gastrointestinales e irregularidades menstruales. La eplerenona, recientemente llegada a nuestro país, es un antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides y no presenta los efectos adversos descritos para la espironolactona y por ende aparece como una droga de elección para el manejo de estos pacientes (Struthers *et al.* 2008). Se recomienda el control clínico periódico (3-6 meses) del tratamiento farmacológico del HAP mediante determinación de presión arterial, ARR y secundarios adversos.

En los pacientes con un HF-I el tratamiento de elección es la dexametasona a bajas dosis entre 0.125-0.5 mg/día (Stowasser *et al.* 2000). Sin embargo, también pueden responder a prednisona o hidrocortisona. En niños es recomendable ajustar la dosis por superficie corporal, para evitar una sobre dosificación. El cual suele combinarse con espironolactona/eplerenona para evitar efectos secundarios de los corticoides.

Otras formas de hipertensión arterial mineralocorticoide

1. Déficit de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2). A nivel celular, la concentración de cortisol está regulada por la actividad de las enzimas 11 β -HSD2 que inactiva el cortisol en cortisona y 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) que convierte la cortisona inactiva a cortisol (Draper & Stewart. 2005). En condiciones normales, la 11 β -HSD2 inactiva el cortisol a cortisona principalmente en los tejidos donde se expresa el receptor de mineralocorticoides (MR), como el riñón y el colon (Figura 2). Esta inactivación tiene la función de proteger al MR del exceso de cortisol en estos tejidos, dado que esta hormona circula en mayor concentración que la aldosterona y tiene gran afinidad por el MR lo que produciría una activación del receptor, aumentando la reabsorción de agua y sal, con la consecuente expansión de volumen e hipertensión (Albiston *et al.* 1994). El déficit total o parcial en la actividad de la 11 β -HSD2, ya sea secundaria a mutaciones, alteraciones epigenéticas, polimorfismos e inhibidores endógenos ó exógenos, pueden impedir la conversión del cortisol a cortisona y permitir que el cortisol se una al MR gatillando la aparición de hipertensión. La actividad de 11 β -HSD2 se puede estudiar mediante la relación cortisol/cortisona en suero (8-10 AM) ó en orina de 24 hrs (Draper & Stewart. 2005). En una reciente publicación de nuestro grupo, observamos un déficit parcial de la actividad de la enzima 11 β -HSD2, de acuerdo a la elevación de la relación cortisol/cortisona en suero, se identificó un 15,7% de los pacientes hipertensos esenciales estudiados (Campino *et al.* 2010). Estos nuevos hallazgos son de gran importancia para el manejo, ya que los pacientes afectados por un déficit parcial de 11 β -HSD2 podrían ser tratados con el bloqueo específico del MR o disminuyendo la actividad glucocorticoidea suprarrenal con dexametasona.

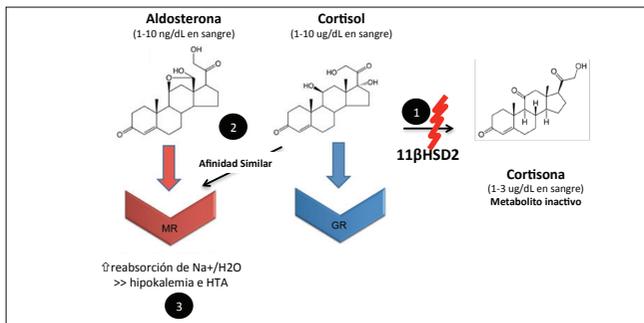


Figura 2.- Actividad de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2). La 11 β -HSD2 esta encargada de inactivar el cortisol (F) a cortisona (E) y con ello impedir que F active no reguladamente el receptor de mineralocorticoides (MR). Cuando existe un déficit parcial o total de 11 β -HSD2 (1), el cortisol no es inactivado (2) y puede unirse libremente al MR, activándolo (3) y generando acciones similares río-abajo a las atribuidas al complejo Aldo/MR, que en tejido epitelial renal son aumento de la reabsorción Na⁺/H₂O, hipokalemia y aumento de la presión arterial.

2. Síndrome de Liddle. Este síndrome es causado por mutaciones en el canal epitelial renal de sodio (ENaC). Este canal es considerado el paso limitante para la absorción de sodio en el túbulo distal, y está compuesto por 4 subunidades denominadas 2 alfa, beta y gama. En el síndrome de Liddle se han encontrado mutaciones en las subunidades beta y gama. Como resultado de estas mutaciones se produce una activación constitutiva del canal que lleva a un aumento de la reabsorción de sodio y agua y secundariamente a la expansión del volumen intravascular. Este desorden es heredado en forma autosómica dominante y los pacientes afectados presentan hipertensión y niveles suprimidos de renina y aldosterona. Este desorden responde a inhibidores del transporte epitelial de sodio como es el amiloride, pero no a espironolactona. Los pacientes afectados también responden al trasplante renal, lo cual resulta en normalización de la presión arterial y de las alteraciones hidroelectrolíticas.

3.- Formas hipertensivas de hiperplasia suprarrenal congénita. La deficiencia de 11 β -hidroxilasa es la causa más común de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y está presente en el 5% de todos los casos. Este desorden es causado por mutaciones en el gen CYP11B1, que codifica para la enzima 11 β -hidroxilasa el cual es el encargado de convertir el deoxicortisol a cortisol. Como consecuencia de la deficiente producción de cortisol, la concentración de ACTH se eleva, estimulando la esteroidogénesis suprarrenal y con ello la elevación de los niveles plasmáticos de deoxicorticosterona (DOC). Dado que la DOC tiene actividad mineralocorticoide, su exceso causa retención de sal y agua, supresión de renina y aldosterona e hipertensión arterial. La deficiencia de 17 α -hidroxilasa es una forma rara de hiperplasia suprarrenal causada por defectos en el citocromo P450c17, enzima que tiene actividad de 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa. Este desorden es caracterizado por la ausencia de la síntesis de esteroides sexuales y por una disminución de la síntesis de cortisol con hipersecreción compensatoria de ACTH y DOC, lo que se manifiesta con hipogonadismo y HTA.

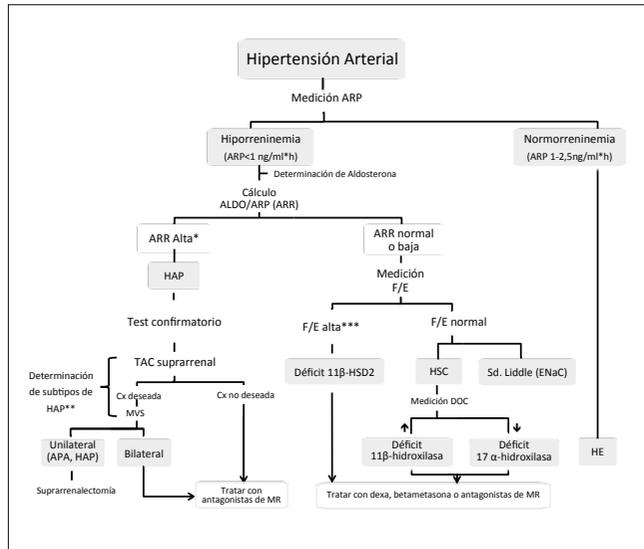


Figura 3.- Algoritmo para la detección, confirmación y análisis de subtipos de hipertensión arterial mineralocorticoidea. Abreviaciones: ARP: actividad renina plasmática; ARR: razón aldosterona/ARP; HAP: hiperaldosteronismo primario; F: cortisol; E: cortisona; TSS: test de sobrecarga salina; TSF: test de supresión con fludrocortisona; TAC: tomografía axial computarizada; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; Cx: cirugía; MVS: muestras de venas suprarrenales; APA: adenoma productor de aldosterona; MR: receptor mineralocorticoideo; DOC: deoxicorticosterona; SEAM: Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides; HE: hipertensión esencial. *En nuestro grupo consideramos la razón ARR ≥ 25 en adultos y ≥ 10 en niños sugiere HAP. ** Se sugiere el análisis genético de gen quimérico (HF-I) (Funder et al. 2008; Carvajal et al. 2011). Para aquellos pacientes que son gen quimérico (GQ) positivo se recomienda la terapia con bajas dosis de betametasona. Si los niveles de ARR son muy elevados y GQ (-), se sugiere la presencia de HF-II o HF-III, para este último realizar un estudio genético para el gen KCNJ5 (Mulatero. 2008). *** El punto de corte superior para la razón F/E es variable para adultos y niños, valor que puede aumentar con la edad en sujetos normotensos (Campino et al. 2013).

Contribuciones y reconocimientos

CCM, RBB y CFB contribuyeron con la revisión independiente de la literatura, selección de trabajos, escritura y revisión crítica del manuscrito. Los autores declaran no tener conflictos de interés. Trabajo financiado por CONICYT-FONDECYT #1150437, 1160695, 1160836; IMII 09/016-F; SOCHED 2015-10; CONSORCIO BMRC 13CTI-21526-P1; CETREN-UC.

Referencias

Aglony M, Martinez-Aguayo A, Carvajal CA, Campino C, Garcia H, Bancalari R, Bolte L, Avalos C, Loureiro C, Trejo P, Brinkmann K, Giadrosich V, Mericq V, Rocha A, Avila A, Perez V, Inostroza A, Fardella CE. (2011). Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population: clinical and biochemical presentation. *Hypertension* **57**, 1117-1121.

Albiston AL, Obeyesekere VR, Smith RE, Krozowski ZS. (1994). Cloning and tissue distribution of the human 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme. *Mol Cell Endocrinol* **105**, R11-17.

Campino C, Carvajal CA, Cornejo J, San Martin B, Olivieri O, Guidi G, Faccini G, Pasini F, Sateler J, Baudrand R, Mosso L, Owen GI, Kalergis AM, Padilla O, Fardella CE. (2010). 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type-2 and type-1 (11beta-HSD2 and 11beta-HSD1) and 5beta-reductase activities in the pathogenesis of essential hypertension. *Endocrine* **37**, 106-114.

Campino C, Martinez-Aguayo A, Baudrand R, Carvajal CA, Aglony M, Garcia H, Padilla O, Kalergis AM, Fardella CE. (2013). Age-related changes in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity in normotensive subjects. *Am J Hypertens* **26**, 481-487.

Carvajal CA, Stehr CB, Gonzalez PA, Riquelme EM, Montero T, Santos MJ, Kalergis AM, Fardella CE. (2011). A de novo unequal cross-over mutation between CYP11B1 and CYP11B2 genes causes familial hyperaldosteronism type I. *J Endocrinol Invest* **34**, 140-144.

Choi M, Scholl UI, Yue P, Bjorklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, Ji W, Cho Y, Patel A, Men CJ, Lolis E, Wisgerhof MV, Geller DS, Mane S, Hellman P, Westin G, Akerstrom G, Wang W, Carling T, Lifton RP. (2011). K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* **331**, 768-772.

Draper N, Stewart PM. (2005). 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol* **186**, 251-271.

Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G, Mulatero P. (2006). Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* **91**, 454-459.

Fardella C, Carvajal C, Mosso L. (2006). Primary Hyperaldosteronism in the Hypertensive Disease. *Curr Hypertens Reviews* **2**, 36-40.

Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Jr., Montori VM, Endocrine S. (2008). Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **93**, 3266-3281.

Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF, Jr. (2016). The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **101**, 1889-1916.

- Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Pharand D, Lacroix A. (1997). Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg* **226**, 238-246; discussion 246-237.
- Gordon RD. (1995). Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* **18**, 495-511.
- Jackson RV, Lafferty A, Torpy DJ, Stratakis C. (2002). New genetic insights in familial hyperaldosteronism. *Ann NY Acad Sci* **970**, 77-88.
- Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. (2000). High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* **14**, 311-315.
- MacConnachie AA, Kelly KF, McNamara A, Loughlin S, Gates LJ, Inglis GC, Jamieson A, Connell JM, Haites NE. (1998). Rapid diagnosis and identification of cross-over sites in patients with glucocorticoid remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 4328-4331.
- Martinez-Aguayo A, Aglony M, Campino C, Garcia H, Bancalari R, Bolte L, Avalos C, Loureiro C, Carvajal CA, Avila A, Perez V, Inostroza A, Fardella CE. (2010). Aldosterone, plasma Renin activity, and aldosterone/renin ratio in a normotensive healthy pediatric population. *Hypertension* **56**, 391-396.
- Montero J, Soto J, Fardella C, Foradori A, Valdes G. (1998). [Measurement of low levels of plasma renin activity. A methodological improvement]. *Rev Med Chil* **126**, 151-154.
- Monticone S, Hattangady NG, Penton D, Isaacs CM, Edwards MA, Williams TA, Sterner C, Warth R, Mulatero P, Rainey WE. (2013). A Novel Y152C KCNJ5 mutation responsible for familial hyperaldosteronism type III. *J Clin Endocrinol Metab* **98**, E1861-1865.
- Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE. (2003). Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* **42**, 161-165.
- Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Foecking MF, Fardella C. (2001). Serum 18-hydroxycortisol in primary aldosteronism, hypertension, and normotensives. *Hypertension* **38**, 688-691.
- Mulatero P. (2008). A new form of hereditary primary aldosteronism: familial hyperaldosteronism type III. *J Clin Endocrinol Metab* **93**, 2972-2974.
- Mulatero P, Monticone S, Rainey WE, Veglio F, Williams TA. (2013). Role of KCNJ5 in familial and sporadic primary aldosteronism. *Nature reviews Endocrinology* **9**, 104-112.
- Mulatero P, Williams TA, Monticone S, Veglio F. (2011). Is familial hyperaldosteronism underdiagnosed in hypertensive children? *Hypertension* **57**, 1053-1055.
- Munoz-Durango N, Barake MF, Letelier NA, Campino C, Fardella CE, Kalergis AM. (2013). Immune system alterations by aldosterone during hypertension: from clinical observations to genomic and non-genomic mechanisms leading to vascular damage. *Current molecular medicine* **13**, 1035-1046.
- Munoz-Durango N, Vecchiola A, Gonzalez-Gomez LM, Simon F, Riedel CA, Fardella CE, Kalergis AM. (2015). Modulation of Immunity and Inflammation by the Mineralocorticoid Receptor and Aldosterone. *BioMed research international* **2015**, 652738.
- Pascoe L, Curnow KM, Slutsker L, Connell JM, Speiser PW, New MI, White PC. (1992). Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism results from hybrid genes created by unequal crossovers between CYP11B1 and CYP11B2. *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**, 8327-8331.
- Scholl UI, Goh G, Stolting G, de Oliveira RC, Choi M, Overton JD, Fonseca AL, Korah R, Starker LF, Kunstman JW, Prasad ML, Hartung EA, Maurus N, Benson MR, Brady T, Shapiro JR, Loring E, Nelson-Williams C, Libutti SK, Mane S, Hellman P, Westin G, Akerstrom G, Bjorklund P, Carling T, Fahlke C, Hidalgo P, Lifton RP. (2013). Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet* **45**, 1050-1054.
- Scholl UI, Healy JM, Thiel A, Fonseca AL, Brown TC, Kunstman JW, Horne MJ, Dietrich D, Riemer J, Kucukkoylu S, Reimer EN, Reis AC, Goh G, Kristiansen G, Mahajan A, Korah R, Lifton RP, Prasad ML, Carling T. (2015a). Novel somatic mutations in primary hyperaldosteronism are related to the clinical, radiological and pathological phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* **83**, 779-789.
- Scholl UI, Nelson-Williams C, Yue P, Grekin R, Wyatt RJ, Dillon MJ, Couch R, Hammer LK, Harley FL, Farhi A, Wang WH, Lifton RP. (2012). Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**, 2533-2538.
- Scholl UI, Stolting G, Nelson-Williams C, Vichot AA, Choi M, Loring E, Prasad ML, Goh G, Carling T, Juhlin CC, Quack I, Rump LC, Thiel A, Lande M, Frazier BG, Rasoulpour M, Bowlin DL, Sethna CB, Trachtman H, Fahlke C, Lifton RP. (2015b). Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *Elife* **4**, e06315.

Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR, Rossetti TR, Gordon RD. (2000). Treatment of familial hyperaldosteronism type I: only partial suppression of adrenocorticotropin required to correct hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* **85**, 3313-3318.

Struthers A, Krum H, Williams GH. (2008). A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clinical cardiology* **31**, 153-158.

Torpy DJ, Gordon RD, Lin JP, Huggard PR, Taymans SE, Stowasser M, Chrousos GP, Stratakis CA. (1998). Familial hyperaldosteronism type II: description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 3214-3218.

Williams TA, Monticone S, Mulatero P. (2015). KCNJ5 mutations are the most frequent genetic alteration in primary aldosteronism. *Hypertension* **65**, 507-509.

Nuevas estrategias en trasplante de precursores hematopoyéticos

Mauricio Sarmiento Maldonado

Resumen: El trasplante hematopoyético es una estrategia terapéutica que permite posibilidad de curación en diversas enfermedades benignas y malignas. El autotrasplante tiene demostrada utilidad en mieloma y linfomas permitiendo recuperar la hematopoyesis luego de quimioterapias de alta intensidad. El alotrasplante permite reemplazar hematopoyesis defectuosa y/o introducir un potente efecto inmunológico llamado "efecto de injerto contra tumor". En los últimos años, se han desarrollado nuevos fármacos que permiten optimizar la recolección de progenitores autólogos y se han modificado los esquemas de trasplante, permitiendo un uso más amplio. El haplo trasplante alogénico ha favorecido que los enfermos tengan mejores posibilidades de encontrar donantes. En esta revisión, se analizan brevemente estas nuevas modalidades adoptadas en nuestro programa de trasplante hematopoyético.

Palabras clave: trasplante hematopoyético; trasplante autólogo; trasplante haploidentico.

Abstract: Hematopoietic transplantation offers cure or control in several benign or malignant diseases. Autologous transplantation has proven to be useful in myeloma and lymphoma patients allowing hematopoiesis recovery after high-intensity chemotherapies. Allogeneic transplantation can replace defective hematopoiesis and / or introduce graft-versus-tumor effect. In recent years, new strategies have been developed to optimize autologous progenitor's collection and haploidentical modalities have allowed a wider use of allotransplants. In this brief review these new modalities adopted in our program are analyzed.

Keywords: Hematopoietic transplantation; autologous transplantation; haploidentical transplantation

Fecha de envío: 02 de agosto de 2016 - Fecha de aceptación: 30 de agosto de 2016

Introducción

Los primeros experimentos de Jacobson y colaboradores, en 1949 (Jacobson *et al.*, 1949), mostraron que al infundir intraperitonealmente células de bazo en ratones irradiados, se lograba recuperar la hematopoyesis. Desde entonces el desarrollo del trasplante hematopoyético (TH) ha avanzado continuamente (de La Morena *et al.*, 2011). En la década del 1970, los experimentos fueron enfocados en probar el TH un mayor número de enfermedades hematológicas malignas. En años posteriores se aplicó con éxito el TH en enfermedades no malignas tales como errores innatos del metabolismo y hemoglobinopatías. Luego, en la década de 1990, la investigación mostró la posibilidad de trasplantar pacientes con quimioterapias preparatorias (acondicionamientos) de intensidad reducida, buscando tratar enfermos con estado funcional deteriorado o pacientes mayores. En los últimos 10 años, el avance en tratamientos antibióticos y antifúngicos de alta eficiencia y la optimización del soporte vital en unidades de cuidados intensivos, ha permitido que los pacientes sobrevivan al trasplante en mejores

condiciones (Escobar *et al.*, 2015). Esta dinámica de crecimiento en el conocimiento del TH ha sido mayor en los últimos años, con mejoría en los procesos de trasplante alogénico y autólogo. En este trabajo se describen algunos de los cambios que han tenido mayor impacto en nuestro programa de trasplante.

Trasplante autólogo

El trasplante autólogo hematopoyético (TAH) se fundamenta en que los pacientes afectados de enfermedades neoplásicas o autoinmunes puedan ser sometidos a tratamientos con quimioterapia de alta intensidad mieloablativa. Estos individuos sin la reinfusión de progenitores hematopoyéticos posterior no podrían sobrevivir por la insuficiencia medular permanente resultante. Así, los pacientes pueden recuperar su hematopoyesis por medio de reinfusión de progenitores autólogos en los casos con hemopatías malignas o eliminar los linfocitos autoreactivos, y reiniciar la formación linfocitaria en los casos con enfermedades autoinmunes (García López *et al.*, 2006).

Programa de trasplante hematopoyético del adulto, Red de Salud Christus UC
Autor de correspondencia: mauriciosarmiento@hotmail.com



El trasplante autólogo de forma "clásica" se realiza con células progenitoras hematopoyéticas extraídas y crio-preservadas del paciente varios meses previos al tratamiento quimioterápico de control de la enfermedad de base que indica el trasplante. De esta manera, los pacientes afectos de mieloma (Brioli *et al.*, 2016), linfomas (Reddy *et al.*, 2014), leucemia aguda (Gorin, 2016) son derivados al programa de trasplante y luego de una exhaustiva evaluación de la función endocrina, cardíaca, respiratoria, metabólica, hepática, renal y de enfermedades infecciosas, son aceptados para acceder al TAH. Previa infusión subcutánea de filgrastim durante 5-6 días, por medio de aféresis se realiza la recolección de las células progenitoras (RPH) por vía periférica, necesarias para proceder con el trasplante con tiempos de recuperación de la hematopoyésis dentro de lo esperado. Una vez extraídas las células precursoras, son congeladas usando dimetil sulfoxido (DMSO). Este proceso es dispendioso en tiempo y recursos económicos y no está exento de riesgos para el paciente, pues se han descrito casos de toxicidad cardíaca y cerebral asociadas a la reinfusión de progenitores crio-preservados con DMSO (Zambelli *et al.*, 1998, Mitrus *et al.*, 2013).

La estimulación con filgrastim logra que el 60-80% de los pacientes tengan una RPH satisfactoria. Sin embargo, aproximadamente un 20% de los pacientes son primariamente refractarios a la RPH, y no logran recuentos celulares satisfactorios (Wu *et al.*, 2016). Hay factores que predicen el fracaso de la RPH, incluyendo la exposición previa a quimioterapia de alta toxicidad o el uso previo de radioterapia. Estos pacientes "malos movilizadores" son un gran desafío, pues teniendo indicación *perentoria* de TAH, es difícil obtener sus células precursoras. La estrategia habitual es realizar varias RPH, pudiendo no resultar recuentos satisfactorios.

En la actualidad, nuestro programa de trasplante ha incorporado una estrategia farmacológica para favorecer RPH exitosas, y ha modificado la forma clásica de TAH para evitar la crio-preservación. La primera estrategia ha sido incorporar el fármaco plerixafor en pacientes que tengan predictores de fracaso de recolección tales como: a. Mieloma múltiple tratado con melfalán, talidomida o lenalidomida; b. Mieloma o linfoma con más de 3 líneas de tratamientos; c. Falla de recolección previa; d. Menos de 30.000 CD34/ul de sangre periférica al día 5 de estimulación, e. Menos de 100.000 plaquetas el día de recolección y f. Antecedentes de radioterapia a zona pélvica. Este medicamento es un inhibidor del CXCR4, receptor expresado en las células progenitoras hematopoyéticas, relacionado con el *homing* medular. El uso del plerixafor favorece que las células progenitoras circulen en sangre periférica y puedan obtenerse RPH exitosas, sobre todo, en pacientes malos movilizadores. En nuestro programa se analizaron los pacientes que precisaron TAH entre el 2014 y el 2016, y se realizaron 55 recolecciones siendo

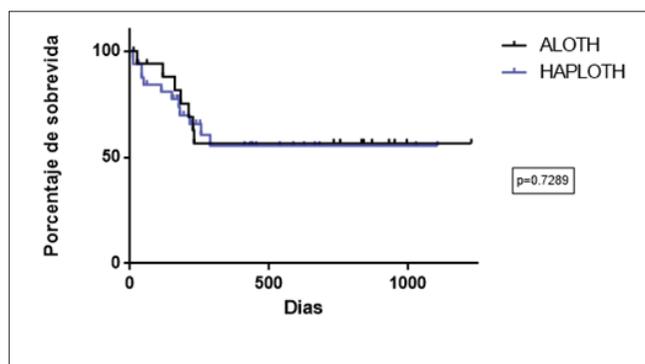
32 estimulados con filgrastim y 22 con filgrastim y plerixafor en pacientes malos movilizadores. El 100% de los procedimientos fueron exitosos en los dos grupos. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la RPH (estimulados con filgrastim: 1,56 RPH y estimulados con filgrastim y plerixafor: 1,52 RPH) ni en la celularidad media obtenida (filgrastim: 3,9 CD34 x 10exp6/kg y filgrastim y plerixafor 3,4 CD34 x 10exp6/kg). Este análisis mostró que con el uso racional del plerixafor se logran realizar RPH satisfactorias en pacientes con predictores de fracaso (datos aún no publicados).

La segunda estrategia fue modificar el esquema clásico de trasplante. Así, cuando los pacientes son enviados al programa de trasplante, son analizados por las mismas pruebas pretrasplante exhaustivas, pero la RPH no se hace en tiempo diferido, sino en fresco. Brevemente, una vez el paciente logra la mejor respuesta en el tratamiento de su enfermedad, es procesado con estimulación con filgrastim y/o plerixafor y se realiza la RPH; si esta resulta satisfactoria, ingresa inmediatamente al hospital e inicia su quimioterapia de acondicionamiento, recibiendo los precursores hematopoyéticos sin congelación ni manipulación con DMSO. Para esto hemos modificado la intensidad del tratamiento de acondicionamiento manteniendo las mismas dosis del esquema clásico, pero en forma condensada. Entre agosto de 2014 y julio de 2015, en nuestro programa se realizaron 18 trasplantes autólogos crio-preservados, y entre agosto de 2015 y abril de 2016 se han realizado 18 trasplantes con reinfusión sin crio-preservación. Los pacientes que recibieron trasplantes sin crio-preservación tuvieron media de prendimiento de injerto más precoz, menos neutropenia febril, nutrición parenteral y mucositis medida por la necesidad de uso de opiáceos, y menor estancia hospitalaria ($p < 0.05$) (Sarmiento *et al.* 2016).

Trasplante alogénico

El trasplante alogénico hematopoyético (AloTH) actualmente es la única estrategia curativa en enfermedades malignas hematológicas como las leucemias y linfomas agresivos. Su fundamento es reemplazar la hematopoyesis cancerosa e introducir un sistema inmune alogénico que provea efecto de injerto vs. tumor (Grosso *et al.*, 2015). En otras enfermedades no malignas como las hemoglobinopatías, hemoglobinuria paroxística nocturna, aplasia medular o trastornos metabólicos heredados, se busca el cambio en la hematopoyesis enferma por una sana. Desde la década de 1970, con un mayor entendimiento del sistema HLA, hay más enfermedades que se benefician del trasplante, y ha aumentado el número de trasplantados a nivel mundial, principalmente de donantes hermanos. Sin embargo, dado el amplio polimorfismo

de los genes que codifican el HLA, la posibilidad de encontrar un donante intrafamiliar es 25% y de donante no relacionado es 50% (Niederwieser *et al.*, 2016). Así, antes de la década del 2000, casi la mitad de los pacientes no podían acceder a la realización de ALoTH por la falta de donantes. La opción para aquellos pacientes sin donante intrafamiliar compatible fue realizar trasplantes alogénicos con sangre de cordón umbilical o donantes no relacionados HLA compatibles. El trasplante de cordón umbilical en adultos se asocia con prendimiento tardío, mayor incidencia de infecciones y elevados costos (Ramirez *et al.*, 2011). El trasplante con donantes no relacionados es una buena estrategia, pero de elevado costo y con la dificultad agregada de que el tiempo necesario para encontrar un donante es de varios meses, lo cual puede permitir que la enfermedad de base recaiga y se pierda la oportunidad para el injerto. Nuestro programa fue pionero a nivel nacional en la realización de estas dos modalidades de alo trasplante pero dadas las dificultades descritas, fue necesario buscar otras estrategias. El trasplante haploidéntico se basa en la realización del procedimiento con donantes que no sean HLA idénticos, tales como padres, hermanos parcialmente compatibles, hijos o primos. Si bien años atrás se intentó la realización de trasplantes con donantes no compatibles o parcialmente compatibles, la mortalidad fue muy elevada, pues se usaron esquemas de profilaxis de enfermedad de injerto vs huéspedes clásicos (Beatty *et al.*, 1985). El grupo de Seattle (Luznick *et al.*, 2002, 2008) demostró que realizar trasplantes haploidénticos era posible al modificar la quimioterapia de acondicionamiento y profilaxis de EICH incorporando dosis altas de ciclofosfamida post trasplante. Si bien inicialmente se encontró en pequeños grupos de pacientes un mayor riesgo de recaída, datos recientes muestran que los resultados globales, incluyendo tasas de recaída, son por lo menos iguales a los obtenidos en trasplantes de donante hermano compatible y muy superiores a los trasplantes no relacionados y de cordón umbilical. Esto ha generado un incremento de potenciales donantes, permitiendo ofrecer trasplantes a más individuos.



En el año 2012, nuestro programa de trasplante inició la implementación de la modalidad de ALoTH haploidéntico logrando ajustar los procesos para iniciar esta modalidad. Desde enero de 2013 a la fecha se han realizado 33 trasplantes haploidénticos. Con una edad media de 35 años (rango 17-62 años) y con los siguientes diagnósticos: 13 pacientes con leucemia mieloide aguda, 9 con leucemia linfoblástica aguda, 1 con linfoma no Hodgkin de alto grado, 2 con aplasia medular, 2 con mielodisplasia grave, 3 con enfermedad de Hodgkin y 1 leucemia mieloide crónica. El 100% de los pacientes tuvieron prendimiento del injerto con recuperación plaquetaria al día 24 y granulocítica al día 16. La incidencia acumulada de EICH aguda a 100 días fue 17% y EICH crónica a 2 años fue 27%. La supervivencia global a 2 años fue de 55% (figura 1). Estos resultados fueron comparados con pacientes de nuestro programa a quienes se les realizó trasplante de hermano 100% compatible, y no encontramos diferencias significativas en cuanto a mortalidad relacionada a trasplante y recaída (datos no publicados).

Conclusiones

El trasplante hematopoyético es en ocasiones la única opción curativa. Los avances en el proceso de trasplante y su implementación en nuestro programa han permitido que más personas puedan optar a este tratamiento. El trasplante autólogo no crio-preservedo junto con el uso de plerixafor, ha permitido trasplantes menos tóxicos. El trasplante haploidéntico ha favorecido que más pacientes tengan donantes intrafamiliares. Sin duda, en los próximos años se realizarán nuevos hallazgos que favorezcan una mejor tolerancia al trasplante con una mejor calidad de vida y supervivencia global de los enfermos afectados de graves condiciones benignas o malignas.

Referencias bibliográficas

- Jacobson LO, Marks EK, Robson MJ, Gaston EO, Zirkle RE. Effect of spleen protection on mortality following X-irradiation. *J Lab Clin Med* 1949; 34: 1538-43.
- De la Morena MT, Gatti RA. A history of bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011 Feb;25(1):1-15.
- Escobar K, Rojas P, Ernst D, Bertin P, Nervi B, Jara V, García MJ, Oqueteau M, Sarmiento M, Ramirez P. Admission of hematopoietic cell transplantation patients to the intensive care unit at the Pontificia Universidad Católica de Chile Hospital. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Jan;21(1):176-9.
- García López A, Espigado Tocino I, Cid Boza N. Hematopoietic stem cell transplantation in systemic autoimmune diseases. State of the art. *Reumatol Clin.* 2006 May;2(3):146-51.

- Brioli A. First line vs delayed transplantation in myeloma: Certainties and controversies. *World J Transplant*. 2016 Jun 24;6(2):321-30.
- Reddy NM, Perales MA. Stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 Dec;28(6):1097-112.
- Gorin C. Autologous stem cell transplantation versus alternative allogeneic donor transplants in adult acute leukemias. *Semin Hematol*. 2016 Apr;53(2):103-10.
- Zambelli A, Poggi G, Da Prada G, Pedrazzoli P, Cuomo A, Miotti D *et al*. Clinical toxicity of cryopreserved circulating progenitor cells infusion. *Anticancer Res*. 1998 Nov-Dec;18(6B):4705-8.
- Mitrus I, Smagur A, Giebel S, Gliwinska J, Prokop M, Glowala-Kosinska M *et al*. A faster reconstitution of hematopoiesis after autologous transplantation of hematopoietic cells cryopreserved in 7.5% dimethyl sulfoxide if compared to 10% dimethyl sulfoxide containing medium. *Cryobiology*. 2013 Dec;67(3):327-31.
- Wu CY, Chiou TJ, Liu CY, Lin FC, Lin JS, Hung MH *et al*. Decision-tree algorithm for optimized hematopoietic progenitor cell-based predictions in peripheral blood stem cell mobilization. *Transfusion*. 2016 May 27. [Epub ahead of print].
- Sarmiento M, Parody R, Salas Q, Beffermann N, Jara V, Bertin P *et al*. Non-Cryopreserved autologous hematopoietic transplantation offers better quality of life during hospitalization period and similar transplant outcomes than cryopreserved mode in Myeloma and Lymphoma Patients. A Comparative Analysis of two centers. Drafting manuscript. *Blood* 2015.
- Grosso DA, Hess RC, Weiss MA. Immunotherapy in acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2015 Aug 15;121(16):2689-704.
- Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y *et al*. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jun;51(6):778-85.
- Ramirez P, Nervi B, Bertin P, Poggi H, Lagos M, Selman C, Pizarro I, Jara V, Wiestruck A, Barriga F. Umbilical cord blood transplantation in hematologic diseases in patients over 15 years old: long-term experience at the Pontificia Universidad Católica de Chile. *Transplant Proc*. 2013; 45(10): 3734-9.
- Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ *et al*. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med*. 1985 Sep 26;313(13):765-71.
- Luznik L, Engstrom LW, Iannone R, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide facilitates engraftment of major histocompatibility complex-identical allogeneic marrow in mice conditioned with low-dose total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8(3):131-8.
- Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M *et al*. HLA-Haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(6):641-50.

Violencia intrafamiliar y abuso sexual: ¿Cómo integrarlos al círculo de pregrado de medicina?

Pamela Rojas González ¹, José Ramón Pinedo Palacios ²

Resumen: Las cifras chilenas sobre abuso sexual (AS) y violencia al interior de las familias (VIF) son altísimas y transversales a todo estrato social. Un 25,9% de los niños ha sido víctima de violencia grave en sus hogares (patadas, puñetazos, mordeduras, quemaduras, agresiones con armas) y un 8,7% refiere haber experimentado AS. Un tercio de las chilenas ha sufrido VIF, cifra que se tradujo en 45 mujeres fallecidas el año 2015. Los médicos están en una posición única para identificar víctimas y romper el ciclo de violencia, sin embargo su formación al respecto es mínima. El Instituto de Medicina de Estados Unidos plantea que el medio más eficaz para mejorar la respuesta a VIF es la educación de los médicos, y ha llamado a que las facultades entreguen las competencias necesarias a sus estudiantes. Distintas Escuelas de Medicina de EEUU y Canadá ya lo están haciendo; en Chile esto aún no ocurre. Entre 2013 y 2014, mediante un Proyecto FONDEDOC revisamos la formación actual de los estudiantes de medicina en pesquisa y abordaje inicial de pacientes víctimas de VIF-AS, y generamos una propuesta para fortalecer el desarrollo de competencias afines en el currículo de pregrado. Este artículo presenta los productos finales de ese proyecto. Se discute sobre la discordancia entre la magnitud del problema en Chile y la formación actual de nuestros médicos, se entrega un listado de competencias básicas para pesquisar y brindar una primera respuesta, y se ofrece una propuesta para fortalecer el currículo de pregrado en esta área.

Palabras clave: educación médica; violencia doméstica; violencia intrafamiliar; abuso sexual; currículo médico, ciencias médicas.

Abstract: The figures on sexual abuse and domestic violence are very high in Chile and they cut across the whole span of socioeconomic classes. 25.9% of children have suffered severe violence at home (kicks, punches, bites, burns, weapon aggressions) and 8.7% refer having experimented sexual abuse. One third of Chilean women have suffered domestic violence, which translates in 45 women dying for this cause during 2015. Doctors are in a unique position to identify victims and to cut the violence cycle, however their training on this regard is scarce. The Institute of Medicine of the USA postulates the most effective way of improving the response to domestic violence is educating doctors, and has made a call to faculties to provide the competencies needed to their students. Several medical schools in USA and Canada are already doing so; in Chile this is not happening yet. Between 2013 and 2014 through a FONDEDOC project we reviewed the existing curriculum of Medical School in relation to identifying and to initially approach patients suffering domestic violence-sexual abuse, and we generated a proposal to strengthen the development of pertinent competencies in undergraduate curriculum. This article exposes the product of this project. The discrepancy between the magnitude of the problem in Chile and the current training of our doctors is discussed. A list of basic competencies to identify and deliver the first response is presented, and a proposal to strengthen undergraduate curriculum in this area is offered.

Keywords: medical education; domestic violence; intimate partner violence; sexual abuse; medical curriculum; medical sciences.

Fecha de envío: 19 de mayo de 2016 - Fecha de aceptación: 30 de agosto de 2016

Introducción

El abuso sexual (AS) y la violencia al interior de las familias (VIF) son altamente prevalentes en Chile, y comprometen a todo estrato social. Esto sugiere que la probabilidad que uno de nuestros estudiantes se tope con un caso de VIF-AS es muy alta, sin embargo la mayoría

de los estudiantes no integran la violencia como un diagnóstico diferencial. Esto hace que no la sospechen en sus pacientes, y por lo tanto, tampoco la diagnostiquen. Los médicos son cruciales en el proceso para identificar víctimas y romper el ciclo de violencia, sin embargo, sin un entrenamiento formal es fácil que un profesional minimice lo que observa o "no vea" lo que es evidente.

(1) Departamento Medicina Familiar. Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

(2) Departamento Psiquiatría. Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

Autor de correspondencia: projasgo@uc.cl



El Instituto de Medicina de EEUU plantea que el medio más eficaz para mejorar la respuesta a VIF es la educación del médico. Ha recomendado que los conceptos relacionados a violencia doméstica y su denuncia sean *aprendizajes prioritarios* (Institute of Medicine, 2004), y ha hecho un llamado para que las facultades entreguen las competencias necesarias a sus estudiantes. Distintas entidades se han sumado a este llamado, y varias Escuelas de Medicina de EEUU y Canadá ya lo están haciendo (University of California, Los Angeles; Southern Illinois University; University of California, San Francisco, etc). En Chile, esto aún no ocurre.

Desarrollar las competencias necesarias para que los estudiantes de medicina puedan pesquisar y ofrecer una primera respuesta a pacientes víctimas de VIF-AS es un desafío, tanto por la necesidad de definir qué y cuánto debe aprender un estudiante, como también cómo debe hacerlo. Se ha propuesto, entre otras medidas, que las facultades entreguen las competencias centrales sobre VIF a sus estudiantes, y que los académicos asuman una mayor responsabilidad en desarrollar, probar y evaluar modelos o programas de formación innovadores al respecto (Institute of Medicine, 2002).

Los temas VIF-AS parecen ser “de nadie” en la formación médica chilena actual, pero de una u otra manera nos comprometen a todos. Nuestra propuesta es que la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica y sus académicos, en función de la magnitud que tiene VIF-AS en Chile y la responsabilidad social que le es propia, se sumen a este llamado.

El objetivo de este artículo es difundir los productos y aprendizajes generados a partir de un proyecto de investigación docente, cuyo propósito fue generar una estrategia que permitiera al alumno de medicina UC adquirir las competencias para pesquisar y abordar inicialmente un caso de VIF-AS.

Metodología

Durante el período Agosto 2014 - Julio 2015 se condujo un proyecto FONDEDOC (Fondo de Desarrollo de la Docencia de la Universidad Católica de Chile), cuyo propósito fue generar una estrategia que permitiera al estudiante de medicina UC adquirir las competencias para pesquisar y abordar inicialmente un caso de VIF-AS, desde un aprendizaje formal (Rojas *et al.*, 2014).

- Se trabajó en la revisión de las estadísticas sobre VIF-AS en Chile y de algunos modelos explicativos de las dinámicas de generación y mantención de estos problemas.

- Se contactó por vía correo electrónico a 15 Escuelas de Medicina chilenas, y se les preguntó por la formación que sus estudiantes de pregrado recibían sobre VIF-AS. El correo fue enviado en dos oportunidades. En paralelo se contactó a los jefes de los cursos de pregrado de la Escuela de Medicina UC, y se solicitó y revisó los programas de los cursos afines vigentes al año 2014.

En un tercer tiempo se recopiló y analizó literatura concerniente a educación médica e inclusión curricular de contenidos de VIF-AS, utilizando experiencias publicadas dentro y fuera de Chile. Se utilizó como punto de partida artículos relevantes conocidos por los autores, y luego se realizó revisión de sus referencias, búsquedas adicionales por autor, y búsquedas no sistemáticas en Medline y otras bases de datos.

La información fue agrupada y sistematizada, y se utilizó para determinar la pertinencia de ofrecer una formación específica sobre VIF-AS a los estudiantes de Medicina, para definir qué competencias deberían adquirir en su programa de estudios, y para realizar recomendaciones con el fin de promover la inclusión de estos contenidos en los planes de estudio.

Con posterioridad se definió un listado de competencias específicas sobre VIF-AS para el egresado de medicina UC. Para esto el equipo a cargo trabajó integrando en una tabla las competencias sugeridas por la literatura con las metas de aprendizaje recientemente definidas para el perfil de egreso UC de pregrado. Esta tabla fue trabajada con 29 profesionales agrupados en 4 equipos consultores, los que fueron seleccionados por conveniencia a partir de su experticia técnica y/o por su exposición laboral o académica a VIF-AS. La tabla 1 muestra como quedó integrado el equipo consultor.

Utilizando una metodología de consenso no estructurado, los 4 equipos consultores trabajaron guiados por la pregunta: “*en función de las metas de aprendizaje establecidas por la Escuela de Medicina, ¿cuál de las siguientes competencias le parecen adecuadas para un egresado de la Escuela de Medicina UC?*”.

Resultados

Complejidad del tema VIF-AS: La revisión bibliográfica realizada da cuenta que VIF-AS corresponde a un fenómeno complejo, tanto por su magnitud, como por lo que ocurre con los profesionales de la salud que se enfrentan a estas situaciones sin una formación adecuada.

Tabla 1: Grupos consultores para definición de competencias deseables para el egresado de Medicina UC en VIF-AS

Grupo	Integrantes	N
Atención Primaria	Equipo Salud Mental CESFAM Ancora San Alberto Hurtado (4 Psicólogos, 3 médicos, 2 trabajadoras sociales) Equipo Supervisores clínicos Internado Medicina Familiar CESFAM Ancora San Alberto Hurtado (5)	16
Académicos Pediatría UC	Jefe Curso Pediatría 5° año, Jefe Internado Pediatría	2
Académicos Psiquiatría UC	Incluye Psiquiatra infantil y Psiquiatra Adultos	2
Académicos Medicina Familiar UC	Incluye médicos familiares mención adulto (3), mención niño (5), y Jefe Internado Medicina Familiar	9

El AS y VIF son problemas de salud altamente prevalentes en Chile. El 71% de nuestros niños sufre VIF; 25,9% experimenta violencia grave (patadas, puñetazos, golpizas, mordeduras, agresiones con armas, quemaduras); y el 8,7% declara haber experimentado AS (Larraín *et al.*, 2012). Por su parte, cerca de un 30% de las chilenas refiere haber sufrido VIF (SERNAM, 2013), situación que el 2015 significó la muerte de 45 mujeres (SERNAM, 2015). Cuando estas prevalencias se estiman en población consultante a servicios de salud las cifras se elevan. Una revisión sistemática chilena publicada el año 2014 mostró prevalencias de vida de VIF entre un 50 y 80%, cifras que los investigadores explican por la relación potencial entre VIF y salud (León *et al.*, 2014). Es importante recordar que nuestros estudiantes toman contacto precisamente con este grupo de personas, o sea, población consultante a servicios de salud.

Para el decenio actual, Chile se ha propuesto como objetivo sanitario reducir la morbilidad, discapacidad y mortalidad prematura asociadas a violencia, trazando como meta sanitaria “*disminuir la tasa de femicidios en mayores de 15 años*” (MINSAL, 2011). Las prevalencias presentadas y la meta que se ha trazado el país convierten a VIF-AS en temas prioritarios para la salud de Chile.

Distintos autores concuerdan con que minimizar, e incluso negar lo ocurrido, es parte de las estrategias que usan tanto las víctimas como sus familiares para proteger su equilibrio frente a situaciones tremendamente complejas, dolorosas y difíciles de explicar. Los profesionales de la salud que los atienden, y que son testigos de sus relatos y de los signos clínicos de la violencia, se ven afectados por el mismo fenómeno. Ninguno de los actores involucrados logra “ver” ni “nombrar” fácilmente estas situaciones, aun cuando puedan ser evidentes (Barudy, 1998; Ravazzola, 1997).

La literatura internacional propone que en el terreno de las relaciones violentas hay muchos trucos invisibilizadores en los que un profesional sin un entrenamiento formal puede caer fácilmente. Por una parte están los agresores, que logran justificar sus prácticas con argumentos sólidos y confudentes. Por el otro lado, hay víctimas que se visualizan a sí mismas en una posición jerárquica inferior, y que encuentran argumentos para justificar el actuar del agresor, e incluso apoyar sus conductas. Y por último, un tratante no entrenado en violencia, que aun frente a la evidencia, busca retornar a su equilibrio “*no registrando*” o “*minimizando*” lo que observa y asumiendo que la víctima posee más poder del que en realidad tiene (Barudy, 1998; Ravazzola, 1997).

¿Cuánta formación recibe un médico en relación a VIF-AS? No identificamos en la literatura nacional ningún reporte publicado acerca de este punto. En cuanto a la consulta realizada, sólo 3 de las 15 Escuelas de Medicina contactadas respondieron, 1 de Santiago y 2 de provincia, y describieron una experiencia bastante similar entre ellas; inclusión de contenidos de manera aislada sobre VIF-AS en algunos cursos entre 4° y 6° año (Medicina Legal, Ginecoobstetricia, Psicopatología), la mayoría de las veces tratados sólo de manera teórico expositiva. Sólo una universidad declaró retomar estos conceptos en forma posterior, durante su Internado de Salud Familiar, a través de un seminario único.

En la UC las instancias en las cuales nuestros estudiantes de medicina se forman en VIF-AS han aumentado en los últimos años. Sin embargo, su perfil es similar al reportado por las otras universidades y por la literatura. Sólo los cursos de Psiquiatría y Pediatría (5° año), y el curso de Medicina legal (7°) incluyen contenidos específicos sobre “maltrato infantil y AS”, los que se trabajan en sesiones expositivas únicas de 60 y 45 minutos respectivamente. La asistencia a estas actividades no es obligatoria, y no existe mayor articulación entre un curso y otro. Los internados de Pediatría, Psiquiatría y Medicina Familiar, por su parte, declaran como *contenido* de sus programas algunos tópicos sobre VIF-AS, sin embargo no los trabajan en actividades formales, de modo que su revisión queda a criterio del estudiante.

A nivel nacional no existe información sistematizada en relación a cuánta formación reciben los médicos en su pre y postgrado en relación a VIF-AS. Hay acuerdo en la literatura internacional, sin embargo, en que esta formación es escasa, con falta de contenidos en los currículos, y con un abordaje aislado y más bien teórico (Gerber *et al.*, 2009; Hill, 2005; Jamner *et al.*, 2000; Miranda *et al.*, 2009; Narayan *et al.*, 2006; Reece *et al.*, 2005).

Tabla 2: Competencias deseables para el médico egresado UC en relación a VIF-AS

Dimensión	Competencia
Cognitivo	<ul style="list-style-type: none"> - Definir VIF-AS según la legislación chilena vigente. - Conocer la epidemiología de VIF-AS en Chile. - Conocer algunos modelos comprensivos de VIF-AS, factores de riesgo y protección; y sus rangos de expresión. - Entender las consecuencias físicas, conductuales, psicológicas y emocionales de VIF-AS - Conocer historias, conductas, actitudes, síntomas y signos sugerentes de VIF-AS, tanto en las víctimas como en sus acompañantes. - Identificar preguntas apropiadas con las que los médicos pueden alentar a los pacientes a hablar sobre VIF-AS - Comprender que los factores culturales, incluyendo etnia y ruralidad, influyen en las respuestas que la comunidad tiene frente a VIF-AS. - Comprender por qué una víctima puede permanecer en una relación abusiva y las barreras para pedir ayuda - Identificar mitos sobre VIF-AS. - Conocer conceptos generales de intervención en crisis de primer orden - Conocer los principales elementos para evaluar riesgo inmediato y planificar estrategias de seguridad para la víctima. - Conocer el concepto de revictimización y sus consecuencias - Conocer los requerimientos legales chilenos en relación a confidencialidad y denuncia. - Conocer el procedimiento de denuncia y sus implicancias para el médico y la víctima (legales, reparación), e identificar mitos en relación a éste. - Identificar los recursos disponibles para las víctimas (equipos, comunidad, judicial, e institucionales), y su rol. - Conocer los principios éticos en juego en relación a VIF-AS
Procedimental (habilidades)	<ul style="list-style-type: none"> - Educar en prevención de VIF-AS desde su espacio clínico (supervisiones de salud, atenciones clínicas, etc.) - Reconocer historias, conductas, actitudes, síntomas y signos sugerentes de VIF-AS, tanto en las víctimas como en sus acompañantes. - Evaluar a los pacientes en los que se sospecha VIF- AS a través de una historia clínica y examen de salud adecuado (de manera sensible, empática, acorde a su nivel de formación y evitando revictimizar) - Comunicarse verbal y no verbalmente de manera apropiada frente a una situación de sospecha y/o revelación de VIF-AS - Realizar una intervención en crisis de primer orden en víctimas de VIF-AS - Expresar preocupación y apoyo, dentro de los límites profesionales apropiados. - Documentar de manera rigurosa y no sesgada las declaraciones y observaciones clínicas realizadas. - Evaluar el peligro y planificar la seguridad inmediata de la víctima - Revisar junto al paciente los recursos comunitarios y legales disponibles. - Derivar y asegurarse que los pacientes estén conectados con los especialistas y recursos necesarios. - Negociar roles y responsabilidades con el equipo de salud para identificar, intervenir y seguir a estos pacientes. - Educar a pacientes y sus familias acerca de los límites de la confidencialidad y los requerimientos de denuncia. - Acatar la normativa legal chilena en relación a confidencialidad y denuncia.
Actitudinal	<ul style="list-style-type: none"> - Reconocer que el cuidado médico entrega una oportunidad de interrumpir el ciclo de violencia en individuos, familias y comunidades, demostrando una actitud de gravedad y urgencia sobre ésta como problema de salud - Asumir como responsabilidad profesional la identificación de víctimas, y proveer una intervención adecuada. - Reconocer que los valores, actitudes, creencias y experiencias personales que los profesionales tengan o hayan tenido en VIF-AS puede afectar el que ellos sospechen, indaguen, e intervengan en casos de este tipo. - Aceptar las respuestas de los involucrados en VIF-AS de manera comprensiva y sin emitir juicios de valor, aceptando que la víctima pueda no reconocerse como tal. - Reconocer y respetar el derecho de cada paciente mayor de edad a la autodeterminación, reconociendo que su empoderamiento puede ser un proceso de largo plazo. - Reconocerse como potencial agente revictimizante - Entenderse como miembro de un equipo de salud, valorando la contribución de otras profesiones en la prevención y manejo de situaciones de VIF-AS. - Asumir la responsabilidad de autoformación en VIF-AS según las exigencias de su cargo.

¿Qué formación debiera recibir un médico en VIF-AS? Las primeras aproximaciones para definir la formación que debería recibir un médico en violencia doméstica ocurrieron en marzo de 1994, en Oklahoma, a partir del trabajo de la *Conferencia Nacional de Expertos en el Tratamiento de la Violencia Familiar*. Esta fue la primera iniciativa que agrupó a profesionales de distintas disciplinas de la salud para desarrollar principios curriculares y objetivos de aprendizaje relacionados con VIF-AS. El trabajo de Oklahoma se continuó con el de la Asociación Americana de Escuelas de Medicina (AAMC, 1995) y luego con un número especial de la revista *Academic Medicine* (1997), relacionado con la integración de estos temas en la enseñanza médica (Brandt, 1997; Gerber *et al.*, 2009; Hill, 2005; Jamner *et al.*, 2000; Miranda *et al.* 2009; Reece *et al.*, 2005).

Estas iniciativas pusieron de manifiesto la necesidad de asegurar la legitimidad de un currículo en evaluación de violencia familiar, como parte central de la educación de los profesionales de la salud (Brandt, 1997). Se plantearon distintos niveles de competencias en VIF-AS para los médicos, en función de la actividad que realicen, y un nivel básico de formación dirigido a todos los profesionales de la salud (Brandt, 1997; Gerber *et al.*, 2009; Hill, 2005; Jamner *et al.*, 2000; Miranda *et al.* 2009; Reece *et al.*, 2005). Desde esa fecha distintos grupos han trabajado en definir las competencias que un médico debiera lograr en relación a VIF-AS.

Tres propuestas fueron seleccionadas por su profundidad y detalle de análisis: University of California Los Angeles (UCLA) (Jamner *et al.*, 2000), Academy on Violence and Abuse (AVA) (Ambuel *et al.*, 2011) y Alpert *et al.* (1997). Estas se integraron y trabajaron en conjunto con las metas de aprendizaje recientemente definidas para el egresado de medicina UC y se utilizaron como insumo para el trabajo realizado por los cuatro equipos consultores, bajo la metodología de consenso no estructurado. El resultado fue la definición de un listado de "Competencias deseables para el médico egresado UC en relación a VIF-AS", agrupadas por dominios, que se detalla en la tabla 2.

¿Cómo debiera integrarse al currículo la formación en VIF-AS? (Alpert *et al.*, 1997; Brandt, 1997; Hamberger, 2007; Weiss *et al.*, 2000) Si bien la literatura muestra que no hay consenso sobre cómo fortalecer los currículos de formación médica en relación a VIF-AS, la tendencia actual es hacerlo a través de programas longitudinales de aprendizaje que articulen competencias de distinto nivel. Una de las estrategias puestas en marcha por las Escuelas de Medicina Americanas ha sido promover el abordaje de estos temas en los contenidos de los cursos básicos y clínicos, a través de estrategias de integración curricular. Estos espacios de integración trabajan conceptos de distintas disciplinas (anatomía,

fisiopatología, contenidos clínicos, tópicos sobre comunicación, aspectos culturales, legales, etc.). Los contenidos se trabajan a partir de casos clínicos integradores, en los cuales el foco está puesto en el paciente y su problema de salud, y donde convergen al mismo tiempo contenidos de distinta naturaleza y disciplinas de estudio.

La tabla 3 resume algunas recomendaciones para la integración curricular de competencias sobre VIF-AS.

Discusión y conclusiones

En Chile, pese a que el 25,9% de nuestros niños sufre violencia física grave por parte de quienes deben protegerlos, y que un 8,7% declara haber vivido situaciones de abuso sexual, sólo ofrecemos 3 sesiones expositivas a nuestros estudiantes relacionadas al tema. La discordancia es evidente y se repite con lo que ocurre en población adulta; al 31% de las chilenas que refiere haber sufrido VIF, y a las 45 que mueren cada año a mano de sus parejas, no les ofrecemos más que la declaración sobre un "contenido" en los programas que estructuran la formación de nuestros médicos.

Los médicos y otros profesionales de la salud son cruciales en el proceso de prevención y diagnóstico de VIF-AS. Con frecuencia son los primeros en tomar contacto con las víctimas, y muchas veces los únicos depositarios de su confianza. Nuestra posición es única para identificar individuos y poblaciones en riesgo, y para implementar iniciativas de prevención e intervención.

Como escuela compartimos el desafío de otras universidades de enfrentarnos a condiciones adversas: tenemos estudiantes con un contacto clínico limitado en términos de tiempo; un gran número de campos clínicos que complejiza la tarea de estandarizar la docencia; y contamos con una diversidad de pacientes y estudiantes. Sumado a estos desafíos, la legislación que nos rige no nos obliga a formar a nuestros estudiantes en temas de VIF-AS, y el perfil de egresados y la prueba de acreditación que los mide en Chile, apenas considera estos temas como relevantes.

Para hacer frente a las distintas expresiones de violencia doméstica y al abuso sexual, Chile cuenta hoy con guías de salud que orientan la pesquisa, derivación y seguimiento de niños y adultos víctimas de estos problemas de salud (MINSAL, 1998; MINSAL, 2013; MINSAL-UNICEF, 2011; SERNAM, 2013). Existe una legislación específica al respecto, y una red, tanto a nivel sanitario como judicial que se ha montado y fortalecido para apoyar y reparar a quienes están siendo vulnerados a través de la violencia. No contamos, sin embargo, con una formación que permita a nuestros egresados sospechar, diagnosticar e intervenir de manera inicial a este grupo.

Tabla 3. Recomendaciones específicas para integrar el tema de la violencia doméstica en el currículo de las disciplinas de la salud (Alpert et al., 1997; Brandt, 1997; Hamberger, 2007; Weiss et al., 2000)

Recomendación	Justificación
La formación en aspectos de VIF y AS no debe ser exclusivamente autodirigida.	Se recomienda una formación dirigida y guiada, con actividades formales, integradas a un programa de estudios.
Aprovechar oportunidades existentes (Hamberger, 2007; Weiss et al., 2000)	En especial las que ofrece el diseño curricular y los recursos académicos de la institución. Ej. Escuelas de medicina que utilicen una metodología de enseñanza basada en problemas pueden revisar y modificar ciertos casos clínicos en uso para introducir el problema de la violencia interpersonal.
Conseguir el apoyo de líderes y de los principales involucrados (Magrane et al., 2000; Weiss et al., 2000)	Para introducir cambios en el currículo es esencial contar con el apoyo de directores, comités, administradores y estudiantes, quienes deben reconocer la importancia que tiene la educación en este tema, utilizando así su influencia y habilidad en el logro de los cambios necesarios.
Identificar a facultativos expertos en el tema (Alpert et al., 1997; Hamberger, 2007; Weiss et al., 2000)	Contar, en las distintas facultades y en la comunidad con facultativos competentes e interesados, permite entrenar y supervisar a los estudiantes en las competencias relevantes.
Incorporar un equipo multidisciplinario	<p>Se sugiere que en el desarrollo e implementación de un currículo sobre violencia trabaje un equipo integrado por miembros de distintas disciplinas y especialidades, quienes sientan como propia la necesidad de incorporar el tema en sus ámbitos de trabajo y en la educación de los estudiantes (Alpert et al., 1997; Brandt, 1997; Magrane et al., 2000; Weiss et al., 2000).</p> <p>Como explican Alpert et al. (1997), especialidades como Pediatría y Medicina de Urgencia pueden abordar los aspectos clínicos de este problema, mientras que disciplinas como Ética, Salud Pública y Medicina Legal entregarán una perspectiva social.</p> <p>Planificar un currículo de esta manera permite a su vez entrenar a los estudiantes dentro del enfoque de trabajo en equipo que requiere el abordaje de este problema (Weiss et al., 2000).</p>
Analizar la cultura de la institución (Alpert et al., 1997)	De modo que los objetivos y metas curriculares propuestas sean coherentes con las de la institución y se facilite así su integración.
Facilitar y desarrollar recursos educativos (Alpert et al., 1997)	Se propone contar con una plataforma con información actualizada y relevante que facilite a los académicos los recursos educativos necesarios. Se recomienda, incluso, aprovechar esta instancia para formar centros de investigación, tratamiento y prevención, que pueden apoyar el currículo y posicionar a la escuela como centro experto en el abordaje de este problema.
Obtener apoyo de organizaciones profesionales y de acreditación (Alpert et al., 1997; Brandt, 1997)	Se recomienda que las organizaciones profesionales y de acreditación incorporen el problema de la violencia interpersonal en sus propuestas de currículo y principios guías, y también en los exámenes de acreditación. Esto facilitaría que las escuelas integren el tema en sus objetivos educativos
Persistir (Brandt, 1997; Magrane et al., 2000; Weiss et al., 2000)	La introducción del tema de violencia interpersonal en la educación médica puede enfrentar múltiples resistencias de parte de miembros de la facultad y estudiantes, a raíz de la competencia por tiempo en el currículo o por la incomodidad que pueden experimentar al tratar este asunto. Su introducción e integración puede requerir tiempo, esfuerzo y múltiples revisiones.

Dada la magnitud de VIF-AS en Chile, y la dificultad de enfrentar estos temas sin la formación adecuada, ponemos en relevancia la necesidad de incluir de manera explícita contenidos afines en el programa de estudios del estudiante de medicina. Este gesto apunta a legitimar VIF-AS como problemas de salud relevantes en nuestro país, pero por sobre todo a convertir un "tema de nadie" en una meta "de todos" quienes ejercemos la medicina. Ajustar los currículos a las necesidades del país y de los futuros profesionales es una responsabilidad ineludible para una Universidad, y esta publicación apunta específicamente a hacer visible esta propuesta.

Contribuciones y reconocimientos: En esta sección se detallan las contribuciones de cada autor al trabajo, las fuentes de financiamiento y los posibles conflictos de interés declarados por los autores. Srta. Claudia Parra. Licenciada en psicología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Por su trabajo bibliográfico durante el desarrollo del proyecto. Financiamiento: Este proyecto fue desarrollado al interior del Departamento de Medicina Familiar de la Pontificia Universidad Católica de Chile, bajo el financiamiento del Fondo de Desarrollo de la Docencia (FONDEDOC) 2014 de dicha institución.

Referencias

- Alpert EJ, Sege RD & Bradshaw YS (1997). Interpersonal violence and the education of physicians. *Academic Medicine* 72 (Supplement), S41-50.
- Ambuel B, Trent K, Lenahan P, Cronholm P, Downing D, Jelley M, Lewis-O'Connor A, McGraw M, Marjavi A, Mouden L, Wherry J, Callahan M, Humphreys J & Block R (2011). Competencies Needed by Health Professionals for Addressing Exposure to Violence and Abuse in Patient Care. Academy on Violence and Abuse. Disponible en <http://www.nsvrc.org/sites/default/files/CoreCompetenciesRevApril2011.pdf> Accedido el 16 de mayo, 2016.
- Barudy J (1998). El dolor invisible de la infancia. Una lectura eco-sistémica del maltrato infantil. Paidós Ibérica, Barcelona.
- Brandt EN Jr. (1997). Curricular principles for health professionals' education about family violence. *Academic Medicine* 72 (Supplement), S51-58.
- Gerber MR & Tan AK (2009). Lifetime intimate partner violence exposure, attitudes and comfort among Canadian health professions students. *BMC Research Notes* 2, 191.
- Hamberger LK (2007). Preparing the next generation of physicians: medical school and residency-based intimate partner violence curriculum and evaluation. *Trauma Violence Abuse* 8(2), 214-225.
- Hill JR (2005). Teaching about family violence: a proposed model curriculum. *Teach Learn Med* 17(2), 169-178.
- Institute of Medicine (US). Committee on the Training Needs of Health Professionals to Respond to Family Violence, Board on Children, Youth, and Families. Cohn F, Salmon ME, Stobo JD, Editors. (2002). *Confronting Chronic Neglect: The Education and Training of Health Professionals on Family Violence*. National Academies Press (US), Washington, D.C.
- Institute of Medicine (US). Committee on Behavioral and Social Sciences in Medical School Curricula. Cuff PA, Vanselow NA, Editors. (2004). *Improving Medical Education: Enhancing the Behavioral and Social Science Content of Medical School Curricula*. National Academies Press (US), Washington, D. C. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10238/> Accedido el 09 de febrero, 2015.
- Jamner MS & Stokols D, Editors. (2000). *Promoting Human Well-being: New Frontiers for Research, Practice, and Policy*. University of California Press, Berkeley. Disponible en <http://ark.cdlib.org/ark:/13030/kt4r29q2tg/> Accedido el 04 febrero, 2015.
- Larraín S & Bascuñán C (2012). Cuarto Estudio de Maltrato Infantil UNICEF. Santiago, Chile. Disponible en <http://unicef.cl/web/cuarto-estudio-de-maltrato-infantil/> Accedido el 17 de mayo, 2016.
- León T, Grez M, Prato J, Torres R & Ruiz S (2014). Violencia intrafamiliar en Chile y su impacto en la salud: una revisión sistemática. *Revista Médica de Chile* 142(8), 1014-1022.
- Magrane D, Ephgrave K, Jacobs M & Rusch R (2000). Weaving women's health across clinical clerkships. *Academic Medicine* 75, 1066-1070.
- MINSAL (1998). Manual de apoyo técnico para las acciones de salud en violencia intrafamiliar. Pp. 23-31. Disponible en <http://web.minsal.cl/portal/url/item/71e55238a2042745e04001011f01638a.pdf> Accedido el 10 de febrero, 2015.
- MINSAL (2011). Estrategia Nacional de Salud Para el Cumplimiento de los Objetivos Sanitarios de la Década 2011-2020. Disponible en <http://www.minsal.cl/portal/url/item/c4034eddb96ca6de0400101640159b8.pdf> Accedido el 24 de octubre, 2016.
- MINSAL (2013). Guía Clínica: Detección y primera respuesta a niños, niñas y adolescentes víctimas de maltrato por parte de familiares o cuidadores. Disponible en http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/Guia_maltrato_Valente26dic2013.pdf Accedido el 10 de febrero, 2015.
- MINSAL-UNICEF (2011). Atención de Niños, Niñas y Adolescentes Menores de 15 Años, víctimas de abuso sexual. Disponible en <http://web.minsal.cl/portal/url/item/aaa27720f363a745e04001011e011120.pdf> Accedido el 10 de febrero, 2015.
- Miranda E, Garmendia F, Perales A, Mendoza P, Miano J & Calderón W (2009). Evaluación de los planes curriculares y sílabos de las asignaturas de la Facultad de Medicina de la UNMSM, sobre la atención integral en salud a personas afectadas por la violencia. *An Fac Med* 70(4), 273-276.
- Narayan AP, Socolar RR & St Claire K (2006). Pediatric residency training in child abuse and neglect in the United States. *Pediatrics* 117(6), 2215-2221.
- Ravazzola M (1997). *Historias infames: los malos tratos en las relaciones*. Paidós Ibérica, Buenos Aires.
- Reece RM & Jenny C (2005). Medical training in child maltreatment. *Am J Prev Med* 29(5 Suppl 2), 266-271.
- Rojas P & Pinedo J (2014). Estrategias innovadoras para mejorar la pesquisa y abordaje inicial de casos de abuso sexual y violencia intrafamiliar. FONDEDUC 2014.
- SERNAM (2013). Encuesta de Victimización por VIF y Delitos Sexuales. Disponible en https://estudios.sernam.cl/documentos/?eMjM1M-TAxOQ==Encuesta_Nacional_de_Victimizaci%C3%B3n_por_Violencia_Intrafamiliar_y_Delitos_Sexuales_2012 Accedido el 17 de mayo, 2016.

SERNAM (2013). Plan nacional de violencia intrafamiliar en Chile. Disponible en http://www.sernam.cl/descargas/Plan_Nacional_2012-2013.pdf. Accedido el 10 de febrero, 2015.

SERNAM (2015). Femicidios 2015. Disponible en <https://portal.sernam.cl/img/uploads/FEMICIDIOS%202015%20actualizado%20al%2028%20de%20diciembre.pdf>. Accedido el 14 de mayo, 2016.

Weiss LB, Coons HL, Kripke EN & O'Brien MK (2000). Integrating a domestic violence program into a medical school curriculum: Challenges and strategies. *Teaching and Learning in Medicine* 12, 133-140.

Ars Medica Revista de Ciencias Médicas, es una publicación académica arbitrada y cuatrimestral publicada por la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Nuestra misión es promover el conocimiento y la práctica de las distintas áreas y sub-disciplinas de la medicina resaltando sus implicancias en la sociedad actual. Nos interesa la investigación original que pueda tener impacto en la práctica clínica y/o contribuya al conocimiento de la biología de las enfermedades. También publicamos comentarios, casos clínicos y otros contenidos de interés para la comunidad médica y científica.



DOI: 10.11565/arsmed.v40i1



www.chimerag.com



FACULTAD DE MEDICINA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CHILE

www.med.uc.cl



ARS Medica Revista de Ciencias Médicas



@arsmedicaPUC



ARS Medica Revista de Ciencias Médicas



CURSOS
DIPLOMADOS
MAGÍSTER
DOCTORADOS

EDUCACIÓN continua

haz la diferencia



FACULTAD DE MEDICINA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CHILE

Conoce nuestros Programas en:

- | | |
|------------------------------|--------------------|
| Acompañamiento al Enfermo | Medicina y Deporte |
| Anatomía | Nutrición |
| Anestesiología | Odontología |
| Bioética | Psiquiatría |
| Cirugía | Neurología |
| Obstetricia | Radiología |
| Docencia en Salud | Toxicología |
| Medicina Basada en Evidencia | Farmacología |
| Medicina Familiar | Kinesiología |
| Gestión en Salud | Audiología |
| Salud Pública | Enfermería |
| Medicina Interna | |

Modalidades: **presencial** • **semipresencial** • **e-learning**

medicina.uc.cl/extension-medicina

medicina.econtinua@uc.cl

facultadmedicinauc

@FacMedicinaUC

medicina.uc.cl



ESCUELA DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA



NUEVO Edificio Académico Escuela de Medicina UC

trece mil setecientos metros
cuadrados dedicados a la academia

||| 13.700 m² | Auditorio para 130 personas | 38 salas de reuniones | 9 salas de trabajo | Oficinas para 1000 personas

Diagonal Paraguay **362**
Santiago. Chile

