



## Jefe Contacto Científico

Dr. Fernando Cádiz V.

## Editor jefe estudios traslacionales

Dr. Mario Fernández A.

## Editor jefe estudios clínicos

Dr. Daniel Pedraza S.

## Comité Editorial

Dr. Stefan Danilla E.

Dr. David Figueroa P.

Dr. Pablo Gaspar R.

Dra. Julia Guerrero P.

QF. Alicia González Y.

Dra. Yalda Lucero A.

Dr. Pablo Lavados G.

Dr. Alex Navarro R.

Cecilia Pacheco V.

Dr. Roque Sáenz F.

Dr. Pablo Sepúlveda V.

Dr. Claudio Silva F-A.

Dr. Pablo Soffia S.

Dr. Omar Valenzuela L.

Mariela Wijnant W.

## Periodista y Gestión Editorial

Claudia Carranza C.

## Diseño y Diagramación

Jaime Castillo Talloni

## Contacto Científico

Revista electrónica científica y académica de Clínica Alemana.  
Publicación bimensual

### Misión

"Ser el medio oficial de difusión científico y académico de Clínica Alemana para la comunicación e intercambio de conocimientos, avances científicos y tecnológicos, con el fin de incrementar las competencias, habilidades, capacidades y todo aquello que mejore el cuidado de salud de las personas y contribuya al desarrollo del conocimiento médico en beneficio de la comunidad".

### Conflictos de interés y responsabilidades

El Editor en Jefe y miembros del Comité Editorial, declaran no tener conflictos de interés o soporte financiero de empresas relacionadas.

Los editores de esta publicación, harán todos los esfuerzos para evitar errores e imprecisiones en las opiniones, declaraciones, cifras y datos publicados en esta revista. Sin embargo, los autores de cada uno de los artículos publicados son responsables del material enviado.

Los trabajos publicados en esta revista, pueden contener opiniones personales de los autores, por lo que no busca constituirse en la única fuente o guía para buenas prácticas y/o para un tratamiento adecuado y seguro.

Por lo anterior, los editores y personas que participan en su revisión, edición y publicación, quedan exentos de toda responsabilidad por las consecuencias que pudiesen ocurrir, producto de imprecisiones o errores en cifras, datos u opinionews.

## Contenidos de esta edición

- 52** **Editorial**  
Dr. Fernando Cádiz
- 54** **La crisis mundial de resistencia antimicrobiana y perspectivas de su combate futuro**  
Dr. Rafael Araos / Dra. Lina M. Rivas / Dr. Paulo C. Melo / Dr. José M. Munita
- 59** **Aneurismas verdaderos de la Arteria Pedia: un diagnóstico difícil e infrecuente**  
Dr. Juan Francisco Allamand / Dr. Joaquín Torres / Dra. Phoebe Ramos  
Dr. Francisco Carriel / Dr. Sebastián Pradenas / Dr. José Tomás Gantz
- 64** **Cardiopatías hereditarias como causa principal de muerte súbita y la importancia de los estudios genéticos en su diagnóstico**  
Caricia Pérez Ruescas PhD / Julio Díaz Muñoz PhD  
Juan Ramón Gimeno Blanes PhD / Juan Pedro Hernández Del Rincón PhD  
Francisco Ruíz Espejo PhD
- 69** **Métodos anticonceptivos reversibles de larga duración en adolescentes**  
Dra. Carolina González Roca
- 73** **Cuantificación automática y no invasiva de la sobrecarga hepática de hierro por resonancia magnética: a propósito de un caso**  
Dr. Guillermo Aguilera / Dr. Pablo Soffia / Dr. Fernando González
- 76** **Nuevos anticoagulantes orales y su seguridad**  
QF Loreto Miranda Díaz
- 82** **PUBMED: una de las diez bases de datos de acceso abierto del National Institute for Health (NIH) de Estados Unidos**  
Cecilia Pacheco
- 87** **Inferencia causal**  
Dr. Pablo M. Lavados
- 90** **Quiz**  
Dra. Johanna Cabrera / Dr. Thomas Weitzel
- 91** **Revisión Cochrane**
- 95** **Respuesta Quiz**
- 96** **Normas Editoriales**

## Secciones

Editorial  
Alerta  
Buenas Prácticas Clínicas  
Cartas al Editor  
Casos Clínicos  
Campañas y Revisión  
Contribución Original  
Controversias  
Cursos y Congresos  
Estado del Arte  
Ética Médica  
Farmacología  
Guías y Protocolos  
Investigación  
Lectura Crítica  
Links- Videos  
Medicina Traslacional  
Metodología de la Investigación  
Misceláneos  
Noticias  
Para su Paciente  
Perlas  
Publicaciones CAS-UDD  
Quiz  
Revisión Clínica  
Temas  
Tips para Publicar  
Trabajos Originales



### Trabajo en equipo

**Dr. Fernando Cádiz**

Editor jefe

Revista Contacto Científico

Departamento Científico Docente

Centro de Mama Clínica Alemana de Santiago

Ginecología Mastología

Contacto: [fcadiz@alemana.cl](mailto:fcadiz@alemana.cl)

El trabajo en equipo es un concepto aplicable a todo ámbito de la vida. En Chile hemos visto ejemplos notables, como el liderado por bomberos en los recientes incendios forestales que finalmente se resolvieron por el trabajo en conjunto de diferentes estamentos, o la reconstrucción posterior al terremoto y tsunami que afectaron a nuestro país el año 2010 en donde nos levantamos de una situación catastrófica en forma épica.

No siempre el trabajo en equipo responde a urgencias ante catástrofes naturales. Un ejemplo de esto es la iniciativa "Techo", en la que el trabajo en equipo repercute directamente en la calidad de vida de una familia y por ende en nuestra sociedad... ¡Notable!

En la educación el trabajo de un equipo multidisciplinario hace que el proceso de enseñar sea más efectivo, dinámico y atractivo para los educandos.

En el deporte si el equipo no se coordina y trabaja en conjunto, se pierde el partido.

En medicina el concepto de trabajo en equipo es particularmente interesante, dado que cada paciente conjuga diferentes especialidades que potencialmente pueden requerir interacción para su tratamiento.

Antiguamente el médico trataba de englobar todo el conocimiento para curar "enfermos", esto sin distinción de género o grupo etario. Posteriormente se evolucionó a las especialidades, donde cada médico se hace "experto" en un grupo determinado de pacientes o área de la medicina, lo que ha sido beneficioso tanto desde el punto de vista de la atención como de desarrollo.

Hoy en día, vamos un paso más allá. Cada vez es más frecuente encontrar médicos sub-especialistas, quienes se enfocan en un área determinada y más específica de la atención médica como los "traumatólogos de



hombro y codo, mano, cadera, rodilla, tobillo y pie, etc.", "cirujanos de tiroides", "radiólogo de mama" y otros tantos ejemplos.

La ultra especialización puede analizarse desde diferentes perspectivas. Me ha tocado conversar esto con pacientes y médicos que piensan que puede influir en forma negativa para la atención integral del paciente. Otro enfoque es verlo como una oportunidad para ofrecer una atención altamente calificada, por parte de un equipo multidisciplinario frente a un problema médico, en la que se invitará a todos los que puedan hacer un aporte a la evaluación y tratamiento de un paciente.

Desde mi perspectiva el desarrollo de ultra especialidad lleva a la creación de centros altamente calificados como el "centro de tiroides" o "centro de la mama" que han sido un ejemplo de trabajo en equipo, en los que médicos de diferentes especialidades (con una sub-especialización

en común) y personal de salud ponen a disposición de un paciente un grupo de trabajo para realizar un análisis acabado del caso y resolución de su problema.

Interesantemente este tipo de trabajo ha traído un mayor número de reuniones o "comités médicos" lo que queda en evidencia al analizar el alto número de reuniones que se mostró en el inicio del año académico, las que llegan a 751 comités el año 2016 (cabe destacar que este número se ha duplicado en forma sostenida cada 3 años).

Hoy en día es imposible que un caso oncológico o un caso médico complejo, dependa solamente del análisis de un médico. Esta es la era de los comités. Estamos determinados a poner a disposición de nuestros pacientes un grupo de médicos que le ofrecerá el mejor tratamiento a cada caso, esto no hace más que evidenciar el tipo de trabajo que estamos haciendo en Clínica Alemana.....un trabajo en equipo.

## Perspectiva

# La crisis mundial de resistencia antimicrobiana y perspectivas de su combate futuro

**Dr. Rafael Araos<sup>1,2,3</sup>**

**Dra. Lina M. Rivas<sup>2</sup>**

**Dr. Paulo C. Melo<sup>2,3</sup>**

**Dr. José M. Munita<sup>1,2,3,4\*</sup>**

<sup>(1)</sup> Unidad de Infectología, Departamento de Medicina Interna, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo

<sup>(2)</sup> Genomics and Resistant Microbes (GeRM) Group, Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina

<sup>(3)</sup> Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo

<sup>(4)</sup> Center for Antimicrobial Resistance and Microbial Genomics (CARMiG), University of Texas Health Science Center, Houston, TX

Contacto: [jmunita@alemana.cl](mailto:jmunita@alemana.cl)

### Introducción

El descubrimiento y comercialización de los antimicrobianos ha sido uno de los mayores avances de la medicina moderna, mejorando drásticamente la supervivencia de pacientes con infecciones bacterianas frecuentemente consideradas letales hasta hace menos de un siglo. Aún más, el uso de antimicrobianos ha sido fundamental para el desarrollo de los avances más notables de la medicina moderna, incluyendo las cirugías de alta complejidad, el manejo de los pacientes con cáncer, los trasplantes de órgano sólido y los de precursores hematopoyéticos, sólo por nombrar algunos. Desafortunadamente, la aparición y posterior diseminación de bacterias resistentes a múltiples clases de antimicrobianos (y en algunos casos a todas las moléculas disponibles), se ha transformado en un problema que está amenazando con poner en riesgo el largo y exitoso camino recorrido por la medicina moderna.

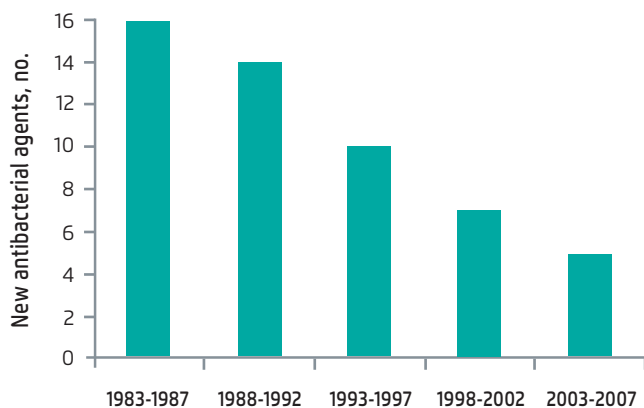
Si bien el origen de la resistencia antimicrobiana es complejo, sabemos que ésta ocurre como consecuencia natural de

la interacción microorganismo-medio ambiente, existiendo evidencia de genes de resistencia desde hace millones de años <sup>(1)</sup>. Esta situación se ve amplificada por el uso masivo de antimicrobianos por el hombre, lo que aumenta la presión selectiva a la cual son sometidas naturalmente las comunidades microbianas y facilita la selección de subpoblaciones bacterianas que adquieren la capacidad de sobrevivir en presencia de un antimicrobiano particular <sup>(2)</sup>.

Desde un punto de vista clínico, las infecciones causadas por microorganismos multiresistentes se asocian a mayor mortalidad que aquellas debidas a bacterias susceptibles y se traducen en un importante costo económico y social<sup>(3,4)</sup>. En efecto, se estima que sólo en los Estados Unidos estas infecciones son responsables de al menos 23.000 muertes al año y determinan un gasto anual de alrededor de 20 billones de dólares <sup>(5)</sup>. Aún más, un reporte elaborado por el Reino Unido estimó que para el 2050 la resistencia antimicrobiana será responsable de 300 millones de muertes prematuras, con un costo asociado de alrededor

de 100 trillones de dólares para la economía global <sup>(6)</sup>. Junto a esto, la situación se ve agravada por el bajo interés de las compañías farmacéuticas por invertir en el desarrollo de nuevas moléculas antimicrobianas, lo que ha resultado en una dramática disminución de aprobaciones de antibióticos durante la última década (Figura 1).

**Figura 1.** Evolución del número de aprobaciones de nuevas moléculas de antimicrobianos en los Estados Unidos <sup>(7)</sup>.



Por todo lo anterior, durante la última asamblea general de la Organización de Naciones Unidas (ONU), hubo un espacio especialmente dedicado a discutir la crisis de la resistencia antimicrobiana, hecho que sólo ha sucedido con otros dos problemas de salud: la epidemia de VIH en los años 80' y la reciente epidemia de Ébola en África occidental <sup>(8)</sup>. Del mismo modo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha catalogado a la resistencia antimicrobiana como una de las tres principales amenazas de salud pública del siglo XXI, destacando que la inacción frente a este problema podría llevarnos a una era "post-antibiótica" desastrosa para la humanidad <sup>(9)</sup>. Un ejemplo de esta preocupante situación vaticinada por la OMS, fue el caso ampliamente divulgado en medios de comunicación de los Estados Unidos de un paciente infectado con una bacteria resistente a todos los antimicrobianos disponibles en el arsenal terapéutico, dejando a los clínicos sin ninguna alternativa de manejo <sup>(10)</sup>.

### Resistencia antimicrobiana en Chile y la región

El problema de la resistencia antimicrobiana es igualmente preocupante en nuestro país y en Latinoamérica, que en el resto del mundo. De hecho, se estima que las bacterias multiresistentes son responsables de > 50% de las infecciones asociadas a la atención de salud en países como Brasil, Bolivia y Perú <sup>(11)</sup>. Un informe de la Organización Panamericana de Salud (OPS) calculó que las infecciones por microorganismos resistentes producen una pérdida

estimada equivalente al 1.6% del producto interno bruto, cifra que representa un desafío adicional para economías como las de América Latina, que luchan por alcanzar el desarrollo <sup>(12)</sup>. En Chile, las infecciones por bacterias resistentes son también un importante problema de salud. Por ejemplo, un informe oficial elaborado por el Instituto de Salud Pública (ISP) en 2015 reportó que > 50% <sup>(13)</sup> de las cepas de *Staphylococcus aureus* (una de las bacterias que más frecuentemente causa infecciones en humanos) recolectadas en el ambiente hospitalario son resistentes a la meticilina, lo que les confiere resistencia a todos los  $\beta$ -lactámicos disponibles en el mercado nacional. Del mismo modo, la prevalencia de resistencia a los carbapenémicos, considerados drogas de elección para el manejo de infecciones por Gram negativos resistentes, ronda el 40% en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y sobrepasa el 65% para *Acinetobacter baumannii* <sup>(13)</sup>. Otra gran amenaza a nivel mundial es la diseminación de cepas de enterobacterias (e.g. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*), productoras de enzimas capaces de inactivar todos los carbapenémicos, las que se denominan carbapenemasas. Algunas de estas enzimas, como KPC (del inglés, *Klebsiella pneumoniae Carbapenemase*) y NDM (*New Delhi Metallobetalactamase*) han sido capaces de diseminarse a lo largo de grandes extensiones geográficas, siendo encontradas en prácticamente todo el mundo <sup>(14)</sup>. Si bien es cierto que en nuestro país la prevalencia de cepas productoras de estas enzimas sigue siendo baja, su presencia en países vecinos como Argentina y Brasil es preocupante <sup>(15,16)</sup>. Además, datos no publicados sugieren que su frecuencia ha ido en claro aumento en algunos centros de nuestro país.

En un esfuerzo por destacar la importancia del problema a nivel regional, en octubre de 2015 el comité para las Américas de la OMS publicó un plan de acción para el combate de la resistencia antimicrobiana <sup>(17)</sup>. Así también, durante el mismo semestre el Ministerio de Salud del Gobierno de Chile actualizó una norma técnica para establecer un programa de vigilancia nacional de resistencia antimicrobiana en agentes responsables de infecciones asociadas a la atención de salud <sup>(18)</sup>. La importancia de estas iniciativas es fundamental, ya que nuestro conocimiento de la epidemiología y de los factores que determinan la resistencia a nivel local dista de ser ideal, obligándonos frecuentemente a utilizar cifras y estimaciones provenientes de otras regiones como Europa y Norte América, las que no necesariamente reflejan la realidad local.

## Estrategias para combatir el problema

Al igual que en prácticamente todos los problemas, el primer paso hacia su enfrentamiento es lograr que los actores relevantes lleguen al convencimiento de que efectivamente existe un problema real. Afortunadamente, múltiples organizaciones no gubernamentales, así como la mayoría de los gobiernos de países desarrollados (p.ej. Estados Unidos, Gran Bretaña y la Unión Europea) ya han puesto a la resistencia antimicrobiana como una prioridad de salud pública que requiere acciones concretas e inmediatas. A modo de ejemplo, en 2015 el congreso de los Estados Unidos elaboró un Plan Nacional para el Combate de la Resistencia Bacteriana, lo que se tradujo en que el presupuesto fiscal para 2016 otorgó un aumento de casi el doble para los recursos destinados a frenar la resistencia y generar investigación de alto nivel en el área, totalizando más de 1.2 billones de dólares <sup>(19)</sup>. Esfuerzos similares están siendo impulsados por el Reino Unido y la Unión Europea. Por otra parte, agencias independientes también han aceptado el desafío de la resistencia bacteriana entre sus prioridades. Por ejemplo, la *Bill and Melinda Gates Foundation* recientemente lanzó un “*Grand Challenge*” especialmente dedicado a la resistencia bacteriana, titulado “*Novel Approaches to Characterizing and Tracking the Global Burden of Antimicrobial Resistance*” <sup>(20)</sup>, el que está especialmente enfocado en países en desarrollo.

El siguiente paso para enfrentar esta crisis es comprender que la resistencia antimicrobiana es multidimensional. Así, su combate requerirá una estrategia multidisciplinaria que involucre agencias gubernamentales, sociedades profesionales (p.ej. Sociedad Chilena de Infectología), actores del sector privado, instituciones académicas, personal de salud y finalmente la comunidad en su totalidad. Además, el enfrentamiento de esta crisis requerirá combinar miradas tanto desde la ciencia básica, traslacional y clínica, junto con esfuerzos enfocados en la educación de la población y del personal de salud. Desde un punto de vista técnico, los principales aspectos a abordar incluyen: **i)** comprender los mecanismos moleculares y bioquímicos que determinan la resistencia; **ii)** conocer la epidemiología molecular de las bacterias resistentes y su dinámica de transmisión en las distintas áreas geográficas (lo que permitirá establecer estrategias de vigilancia focalizadas y costo-efectivas); **iii)** fortalecer los programas de control de infecciones e implementar programas de uso adecuado de antimicrobianos; **iv)** considerar el rol que juega el ambiente como reservorio y catalizador de la resistencia; **v)** desarrollar e implementar métodos diagnósticos rápidos para identificar agentes re-

sistentes y guiar su terapia; **vi)** mejorar las estrategias de uso de los antimicrobianos actualmente disponibles; y **vii)** descubrir y desarrollar nuevos compuestos antimicrobianos y/o alternativas innovadoras para el manejo de infecciones bacterianas (p.ej. vacunas, desarrollo de fagos, RNA de interferencia, etc.).

## Rol de Clínica Alemana y de la Facultad de Medicina

Las instituciones académicas de salud están llamadas a jugar un rol fundamental en el enfrentamiento de la crisis mundial de resistencia antimicrobiana. En este sentido, Clínica Alemana y la Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo se han propuesto ser actores activos en la búsqueda de soluciones desde distintas perspectivas.

En primer lugar, durante el presente año comenzará a funcionar el Programa de Uso Adecuado de Antimicrobianos de Clínica Alemana, en el que participará un grupo multidisciplinario de profesionales y contará con la asesoría de expertos mundiales de reconocida trayectoria académica en el área. Su estructura estará basada en estándares y recomendaciones internacionales <sup>(21)</sup> y trabajará en forma coordinada con la ya consolidada Unidad de Control de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud de la institución. Es importante recordar que la creación y fortalecimiento de los programas de uso adecuado de antimicrobianos, conocidos como *Antimicrobial Stewardship* en la literatura anglosajona, ha sido consistentemente incluido como uno de los pilares fundamentales para el combate contra la resistencia antimicrobiana.

En segundo lugar, el Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina (ICIM) de la Facultad de Medicina Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo, se ha propuesto convertirse en un referente en resistencia antimicrobiana en la región, produciendo investigación de calidad que permita avanzar en conocimiento y ayudar a desarrollar soluciones para el problema. Este desafío será abordado por el recientemente conformado GeRM group (*Genomics and Resistant Microbes*), que forma parte del Grupo de Genómica Microbiana del ICIM. En la actualidad GeRM se encuentra desarrollando proyectos en diversas áreas de la resistencia, incluyendo epidemiología molecular, dinámicas de transmisión, mecanismos moleculares de resistencia, estudios clínicos de factores pronósticos y búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas (Tabla 1). Es importante destacar que al menos dos de los proyectos actualmente en curso han recibido financiamiento de fondos intramurales de Clínica Alemana



**Tabla 1.** Resumen de proyectos de investigación actualmente en curso en GeRM

Proyecto	Área de Estudio	Fuente de Financiamiento
Trasplante de Microbiota Fecal para Tratamiento de <i>C. difficile</i> Recurrente	Nuevas Terapias	Fondo Investigación CAS
Microbioma Intestinal de Residentes de Casas de Reposo y su Asociación con la Adquisición de Bacterias Resistentes a Antibióticos	Dinámica de Transmisión	CDC/NIH $\pi$
Análisis de Genomas de Cepas de <i>P. aeruginosa</i> Resistentes a Ceftolozane/Tazobactam	Mecanismos de Resistencia	GeRM-ICIM
Predicción Genómica de Resultados Clínicos de Bacteriemia por ERV Tratados con Daptomicina	Estudio Clínico	NIH $\S$
Cohorte Prospectiva Multicéntrica de Pacientes con Cáncer y Bacteriemia por ERV en 5 Centros de Estados Unidos	Estudio Clínico	ARLG/NIH
Susceptibilidad de <i>S. aureus</i> metilino-resistente a Ceftarolina y Rol de Mutaciones en la Pbp2a	Mecanismos de Resistencia	Fondo Investigación UDD
Secuenciación de Cepas de <i>K. pneumoniae</i> KPC Positivas Recolectadas en Chile	Epidemiología Molecular / Mecanismos de Resistencia	GeRM-ICIM
Estudio de Prevalencia y Mecanismos Moleculares de <i>S. aureus</i> hVISA en Colombia	Epidemiología Molecular / Mecanismos de Resistencia	COLCIENCIAS $\dagger$
Análisis Filogenético del Clon Chileno-Cordobés de MRSA y Contribución de la Resistencia a Metales Pesados en su Habilidad de Prevaler en Chile	Epidemiología Molecular / Dinámica de Transmisión / Mecanismos de Resistencia	FONDECYT $\ddagger$

CAS, Clínica Alemana de Santiago; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; NIH, National Institutes of Health; ERV, enterococo resistente a la vancomicina; ICIM, Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina; ARLG, Antibacterial Resistance Leadership Group; UDD, Universidad del Desarrollo; hVISA, Heteroresistant vancomycin-intermediate *S. aureus*; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; COLCIENCIAS, agencia de ciencia e investigación del Gobierno Colombiano; FONDECYT, Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico.

$\pi$  CDC Grant adjudicado a Erika D'Agata (Brown University). Dr. Araos participa como Co-Investigador.

$\S$  R01 Grant adjudicado a Cesar A. Arias (University of Texas at Houston). Dr. Munita participa como colaborador

$\dagger$  Grant del Gobierno Colombiano adjudicado a Lorena Díaz, miembro de GeRM en calidad de Profesora Visitante Adjunta. Dr. Munita participa como Co-Investigador

$\ddagger$  Resultados recientemente publicados. Pendiente resolución oficial de la Contraloría General de la República.

y la Facultad de Medicina (Tabla 1), corroborando el compromiso institucional con la investigación en el área de la resistencia antimicrobiana. Además, miembros de Clínica Alemana y GeRM mantienen una amplia red de colaboraciones a nivel nacional e internacional, formando parte de redes de vigilancia de agentes resistentes en Chile y en Latinoamérica, así como de centros de genómica microbiana especialmente dedicados al estudio de la resistencia bacteriana ([www.carmig.net](http://www.carmig.net)). Finalmente, GeRM formó parte de un grupo de expertos que asesoró a las autoridades en la elaboración de un Plan Nacional para el enfrentamiento de la resistencia bacteriana, el que estará a cargo del Ministerio de Salud

de Chile y cuya puesta en marcha debería producirse durante el presente año.

## Conclusiones

La crisis mundial de resistencia bacteriana se ha convertido en una emergencia de salud pública contra la que necesitamos actuar de forma urgente y decidida. En Clínica Alemana y la Facultad de Medicina estamos dando pasos en la dirección adecuada, desarrollando iniciativas asistenciales y académicas para enfrentar el problema en forma eficiente e innovadora. La creación del Programa de Uso Adecuado de Antimicrobianos es un ejemplo concreto de una acción destinada a limitar el desarrollo de bacterias resistentes y su

diseminación dentro del ambiente hospitalario. Así mismo, el portafolio de proyectos de investigación actualmente en curso en el ICIM nos permitirá profundizar nuestro entendimiento de la resistencia microbiana a nivel regional y participar en la generación de conocimiento en el tema, además de fortalecer la educación del personal de salud y de la población general. Esperamos que estas actividades nos permitan contribuir en el diseño de políticas públicas destinadas a combatir la crisis que supone la resistencia antimicrobiana.

## Referencias

1. D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011; 477, 457–461.
2. Araos R, Munita JM, Arias CA. Antimicrobial Resistance: Selection vs. Induction. In *Antibiotic Stewardship: Principles & Practice*. L. Rice, G. Drusano and E. Mylonakis (eds.), 2015.
3. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl 2):S82–S89.
4. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye K.S., et al. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50,1257–1262.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. Available at: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report2013/index.html>. Accessed January, 2017.
6. O'Neill J. UK's Review on Antimicrobial Resistance. 2014. *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Future Health and Wealth of Nations*.
7. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, Bartlett JG, Edwards J Jr; Infectious Diseases Society of America. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):155-64.
8. Laxminarayan R, Sridhar D, Blaser M, et al. Achieving global targets for antimicrobial resistance. *Science.* 2016;353(6302):874-5.
9. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Available at: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>. Accessed January, 2017.
10. [https://www.washingtonpost.com/news/to-your-health/wp/2016/05/26/the-superbug-that-doctors-have-been-dreading-just-reached-the-us/?utm\\_term=.989443b7549c](https://www.washingtonpost.com/news/to-your-health/wp/2016/05/26/the-superbug-that-doctors-have-been-dreading-just-reached-the-us/?utm_term=.989443b7549c). Accessed January, 2017.
11. [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=31278&Itemid=270&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=31278&Itemid=270&lang=es)
12. Howell L Ed. Global risks 2013: eighth edition. Ginebra: World Economic Forum; 2013. [http://www3.weforum.org/docs/WEF\\_GlobalRisks\\_Report\\_2013.pdf](http://www3.weforum.org/docs/WEF_GlobalRisks_Report_2013.pdf)
13. [http://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinRam-30112015A\\_0.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinRam-30112015A_0.pdf)
14. van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(2):115-20.
15. Gomez SA, Pasteran FG, Faccone D, et al. Clonal dissemination of Klebsiella pneumoniae ST258 harbouring KPC-2 in Argentina. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(10):1520-4.
16. Pereira PS, de Araujo CF, Seki LM, et al. Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340). *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(2):312-6.
17. [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=31278&Itemid=270&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=31278&Itemid=270&lang=es). Accessed January, 2017.
18. [http://web.minsal.cl/infecciones\\_intrahospitalarias/#NORMAS](http://web.minsal.cl/infecciones_intrahospitalarias/#NORMAS)
19. <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/27/fact-sheet-president-s-2016-budget-proposes-historic-investment-combat-a>. Accessed January, 2017.
20. <http://gchg.grandchallenges.org/challenge/novel-approaches-characterizing-and-tracking-global-burden-antimicrobial-resistance-0>. Accessed January, 2017.
21. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Executive Summary: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):1197-202.

## Artículo de revisión

# Aneurismas verdaderos de la Arteria Pedia: un diagnóstico difícil e infrecuente

**Dr. Juan Francisco Allamand** <sup>(1, 3)</sup>

**Dr. Joaquín Torres** <sup>(1, 2, 3)</sup>

**Dra. Phoebe Ramos** <sup>(1)</sup>

**Dr. Francisco Carriel** <sup>(3)</sup>

**Dr. Sebastián Pradenas** <sup>(1, 3)</sup>

**Dr. José Tomás Gantz** <sup>(1, 3)</sup>

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

<sup>2</sup> Departamento de Cirugía, Clínica Bicentenario, Santiago, Chile

<sup>3</sup> Servicio de Cirugía, Hospital Padre Hurtado, Santiago, Chile

Contacto: juanfcoallamand@gmail.com

## Resumen

El hallazgo de aneurismas verdaderos en arterias periféricas es excepcional en el campo de la cirugía vascular y la mayoría se presenta como una masa pulsátil. El aneurisma verdadero de la Arteria Pedia o Dorsal del Pie (AP) además de ser un hallazgo excepcional, puede evolucionar con serias complicaciones locales por lo que el diagnóstico y tratamiento oportuno es relevante. **Objetivo:** realizar una revisión en la literatura sobre aneurismas verdaderos de la AP, su sintomatología y resolución, así como también la discusión de un caso clínico presentado en nuestro servicio. **Métodos:** se analiza un caso clínico reciente en nuestra institución y además se realiza una revisión completa considerando publicaciones sobre aneurismas verdaderos de la AP, incluyendo reportes y series de casos. **Resultados:** sólo se obtuvieron 26 publicaciones. Los síntomas principales evidenciados fueron la presencia de masa pulsátil y molestias leves locales. Ninguno presentó procedimientos previos como causa directa, sin embargo siete pacientes

tenían relación temporal con un trauma local menor. El manejo en estos casos fue siempre quirúrgico. En el caso de nuestra institución, presenta masa pulsátil y molestias locales, sin antecedentes de trauma, que finalmente requirió manejo quirúrgico. **Conclusiones:** a pesar de que los aneurismas verdaderos de la AP son infrecuentes, éstos pueden ocurrir y provocar complicaciones locales relevantes. Recomendamos el manejo quirúrgico en casos a futuro.

## Introducción

La presentación de aneurismas verdaderos en arterias periféricas sigue siendo un hallazgo infrecuente en patologías arteriales <sup>(1-4)</sup>. Además, que se presenten en otras arterias fuera de la arteria poplítea es aún menos frecuente<sup>(4,5)</sup>. Sin embargo, publicaciones recientes han demostrado la existencia de aneurismas verdaderos en la Arteria Pedia (AP). Se presenta una revisión sobre aneurismas verdaderos en la AP y un caso clínico reciente en nuestra institución.

## Métodos

Se condujo una revisión exhaustiva a través de la base de datos de "PubMed" utilizando las siguientes palabras claves, "peripheral aneurysm" y "dorsalis pedis artery aneurism". Sólo se incluyeron publicaciones escritas en inglés y español hasta diciembre del año 2015. No hubo distinción entre los distintos tipos de publicaciones, considerando tanto reporte de casos como revisiones de casos. Publicaciones que trataban sobre pseudoaneurismas no fueron incluidas. Información sobre la presentación clínica, riesgo cardiovascular, diagnóstico, histología y manejo fueron obtenidos de forma específica. Se obtuvo el consentimiento informado del paciente previo a esta revisión.

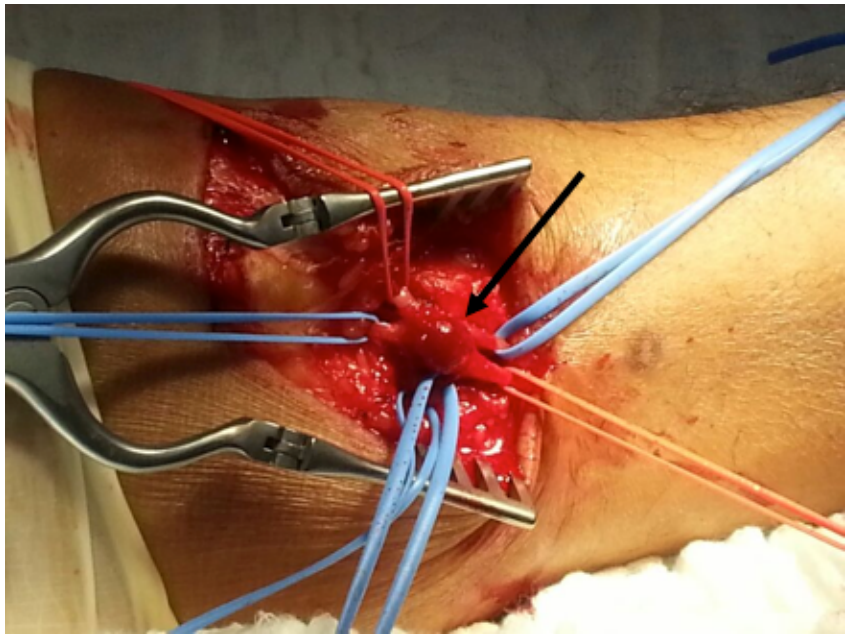
## Resultados

**Caso actual.** Hombre de 56 años de edad, con antecedentes de hipercolesterolemia y tabaquismo, que consulta con una masa pulsátil en el dorso de su pie izquierdo y dolor leve local de ocho meses de evolución. Al interrogatorio dirigido, negaba trauma asociado, intervención o enfermedades venéreas. Se realizó eco doppler y Angio-TAC, ambos con resultados sugerentes de aneurisma verdadero de la AP (Figura 1). El caso fue resuelto con resección del aneurisma y posterior anastomosis directa de la AP (Figura 2). El estudio histológico confirmó una aneurisma verdadero de la AP de 10 mm de diámetro. El paciente retornó precozmente a sus actividades cotidianas.

**Figura 1.** TAC sugiere AP



**Figura 2.** Aneurisma AP



Revisión en la literatura. Se encontró un total de 23 publicaciones sobre aneurismas verdaderos de la AP, con un total de 24 casos, tres de ellos involucraban aneurismas verdaderos AP bilaterales, (la información obtenida de la revisión de la literatura se detalla en la Tabla I). Se incluyó la primera descripción reportada sobre aneurisma verdadero AP, un artículo escrito en 1907<sup>(6)</sup>. En la mayoría de los casos, la presentación clínica más frecuente fue la presencia de una masa pulsátil (presente en 28 de 29 casos). Esta patología causa síntomas tales como sensibilidad local, dolor o incluso isquemia distal, esto último descrito en 13 casos. En 6 casos se menciona relación temporal con trauma local, como erosiones relacionadas

con el calzado en el medio pie y un paciente con antecedentes de artroscopia por sinovitis en el tobillo derecho. La gran parte de los reportes realizaba un estudio previo con ecografía dúplex como orientación diagnóstica. El estudio histológico era desconocido o no específico en 6 de los casos, sin embargo en 11 casos se describen cambios ateroscleróticos, reacciones inflamatorias y fibróticas; en 6 casos describen histología compatible con aneurisma verdadero de la AP sin otro hallazgo relevante. Por último, en un caso se describe un aneurisma micótico con un cultivo de trombo de pared arterial positivo para *C. Albicans*. Todos los casos estudiados fueron sometidos a cirugía.

**Tabla I.** Revisión de reportes aneurismas APD

Autor, año	Año, sexo	Historia, Talla	Factores de riesgo	Manejo e histología
Cuff, 1907 <sup>(6)</sup>	53, F	Más de 2 años de dolor, masa pulsátil, diámetro similar a una "pequeña nuez"	T: No Ei: No O: No	Resección, método de reparación no mencionado. Histología, no mencionado.
Fitzpatrick, 1980 <sup>(11)</sup>	62, F	Masa pulsátil progresiva, diámetro 25 x 20 mm	T: ? Ei: ? O: ?	Resección y ligadura. Histología desconocida.
De Frutos et al, 1988 <sup>(12)</sup>	62, F	Masa pulsátil, además aneurisma arteria peronea	T: No Ei: No mencionado O: HT	Resección, reparación parche venoso. Histología, aterosclerosis.
Wu, 1991 <sup>(13)</sup>	52, M	Masa pulsátil, 38 mm diámetro	T: ? Ei: ? O: ?	Ligadura y resección. Histología no conocida.
Morettini et al, 1995 <sup>(10)</sup>	38, M	Masa pulsátil. Dolor al usar zapatos, diámetro 30 x 30 mm	T: No Ei: No O: HT, Nicotina	Resección y anastomosis. Histología, no mencionada.
Herrmann, 1996 <sup>(14)</sup>	46, M	Masa pulsátil. 20 mm diámetro.	T: No menciona Ei: No menciona O: No menciona	Resección y anastomosis. Histología, aterosclerosis.
McKee, 2000 <sup>(2)</sup>	71, F	Masa pulsátil pruriginosa 2 meses evolución, 15 x 6 mm diámetro.	T: No Ei: No O: DM, HT	Ligadura y resección. Histología, Hemangioma epiteloide.
Tempest et al, 2001 <sup>(15)</sup>	53, M	Masa pulsátil dolorosa e isquemia distal, 9 mm diámetro.	T: No Ei: ? O: HT, Diálisis	Ligadura y resección. Amputación metatarsiana. Histología, no mencionada.
Taylor et al, 2002 <sup>(16)</sup>	60, M	Masa pulsátil de 1 año de evolución, crecimiento lento, 15 x 12 mm diámetro	T: Distante Ei: No O: DM, HT, HC, ACV	Resección y parche venoso. Histología, inflamatoria.
Burton et al, 2002 <sup>(7)</sup>	56, M	Masa pulsátil. Dolor al usar zapatos, 7 mm de diámetro	T: No Ei: No menciona O: No	Resección y anastomosis. Histología, fibrosis mural.
Bausells et al, 2003 <sup>(17)</sup>	4, M	Masa pulsátil 2 años de evolución, 12 x 5 mm diámetro.	T: No Ei: No menciona O: No	Resección y anastomosis. Histología, aneurisma verdadera.
Kato et al, 2004 <sup>(18)</sup>	61, F	Masa pulsátil 10 años de evolución. Dolorosa por meses, 16 x 10 mm diámetro.	T: No Ei: No menciona O: HT	Resección y ligadura. Histología, aterosclerosis.
Bellosta et al, 2005 <sup>(8)</sup>	62, F	Masa pulsátil 3 años de evolución, 12 x 11 mm diámetro.	T: No Ei: No menciona O: DM, HT	Resección y ligadura. Histología, degeneración mixoide.
Maydew, 2007 <sup>(19)</sup>	73, F	Masa pulsátil dolorosa de varios años de evolución, 14 x 13 x 8 mm diámetro.	T: Distante Ei: No mencionado O: Obesidad, HT	Resección, parche venoso. Histología, no especificada.

Legel et al, 2008 <sup>(1)</sup>	52, M	Masa pulsátil de 7 años de evolución. Dolor al usar zapatos, 25 mm diámetro.	T: No Ei: No mencionado O: HT, EAC, ICC, nicotine	Resección y anastomosis. Histología, aterosclerosis.
Pasztori et al, 2009 <sup>(20)</sup>	40, M	Síndrome de dedo azul. Masa no pulsátil con trombo mural, 19 mm diámetro.	T: Fractura dedo en pie ipsilateral (hace 10 años) Ei: No menciona O: No	Resección y ligadura. Histología, engrosamiento intimal.
Robaldo et al, 2010 <sup>(3)</sup>	53, M	Masa pulsátil dolorosa, de 1 mes de evolución, con trombo mural 18 x 11 mm diámetro	T: Lesión menor relacionada al deporte. Ei: No O: DM, HT, Nicotine	Resección y anastomosis. Histología, aterosclerosis.
Berard et al, 2011 Case 1 <sup>(21)</sup>	49, M	Masa pulsátil 6 meses de evolución. 20 x 15 mm diámetro.	T: No Ei: No O: No	Resección, injerto de vena safena. Histología, aterosclerosis.
Berard et al, 2011 Case 2 <sup>(21)</sup>	56, M	Masa pulsátil dolorosa 1 año de evolución. 35 x 20 mm diámetro.	T: No Ei: No O: DM, Diálisis	Resección e injerto de vena safena. Histología, aterosclerosis.
Bittner et al, 2012 <sup>(22)</sup>	61, Fw	Masa gigante bilateral de 10 años de evolución, pulsátil no dolorosa. 80 x 53 x 41 mm diámetro.	T: No Ei: No O: HT, aterosclerosis	Resección ligadura. Histología, aneurisma verdadera.
Sonntag et al, 2013 <sup>(23)</sup>	54, F	Masas concomitantes, pulsátiles bilaterales dolorosas. (d) 18 x 11 x 6.5 mm y (i) 8 x 8 x 6 mm	T: Trauma calzado Ei: No O: No	Resección y vena safena. Histología, aterosclerosis.
Ballesteros-Pomar et al, 2013 <sup>(24)</sup>	66, M	Masas pulsátiles dolorosas bilaterales 9 meses de evolución. (d) 16 mm y (i) 6 mm.	T: No Ei: No O: No	Resección y anastomosis (i). Resección e injerto safeno (d). Histología, aneurisma verdadera aterosclerótica.
Current case, 2014	56, M	Masa pulsátil dolorosa 8 meses de evolución.	T: No Ei: No O: HC, Nicotina	Resección y anastomosis. Histología, aneurisma verdadera.
Abdullah, Al-Omran et al, 2016 <sup>(9)</sup>	60, M	Masa pulsátil dolorosa 3 años de evolución.	T: ? Ei: ? O: ?	Resección y anastomosis. Histología, aneurisma verdadera.
Gabrielli, Siani et al, 2014 <sup>(5)</sup>	63, F	Masa pulsátil dolorosa, 7 años de evolución.	T: No Ei: No O: No	Resección y ligadura proximal y distal. Histología, aneurisma micótica (C. albicans)

F, Femenino. M, Masculino. T, Trauma. Ei, Enfermedad infecciosa (ej. Sífilis). O, Otros factores de riesgo (ej. Hipertensión). HT, Hipertensión. DM, Diabetes Mellitus. EAC, Enfermedad arterial coronaria. HC, hipercolesterolemia. ICC, Insuficiencia cardiaca congestiva.

## Discusión

El hallazgo de pseudoaneurismas en vasos periféricos es más común que el hallazgo de aneurismas verdaderos<sup>(3,7)</sup>. Los aneurismas verdaderos, en cambio, representan menos del 1% de toda la patología aneurismática y raramente afectan arterias periféricas siendo las más afectadas las arterias poplíteas<sup>(8)</sup>. Esto queda en evidencia ya que en la literatura se encuentran sólo 24 casos.

Los aneurismas periféricos pueden presentarse de forma asintomática o causar síntomas en relación a su crecimiento o frente a un fenómeno tromboembólico<sup>(9)</sup>. En el caso de los aneurismas verdaderos infrapoplíteos, tales como las dependientes de la AP, existe poca información y evidencia sobre su presentación clínica. Sin embargo, la serie descrita no estuvo exenta de complicaciones serias<sup>(10)</sup>, lo que sugiere considerar la alternativa quirúrgica en casos venideros. Justamente, todos los casos revisados fueron operados.

Las técnicas preferidas por los autores fueron resección y ligadura en 9 casos, y anastomosis término-terminal en otros 9 casos. Menos frecuentemente, se incluyen además reparaciones con parches venosos o injertos con vena safena. Dado el acceso superficial y directo, propio de la arteria pedia, ambas alternativas parecen planteables dado su simplicidad.

Respecto a la fisiopatología, cabe recalcar que la totalidad de los pacientes presentaba riesgo cardiovascular relevante y que 11 casos presentaron cambios ateroscleróticos en la histología de la pared aneurismática. Estos hallazgos concuerdan con la literatura, dado que en la mayoría de los casos, la formación de aneurismas verdaderos periféricos se asocia a cambios degenerativos o a la presencia de aterosclerosis en las paredes de los vasos sanguíneos<sup>(9)</sup>.

## Conclusión

Los hallazgos de aneurismas periféricos en arterias distales pequeñas, específicamente en la AP, son escasos y sólo están descritos en un número pequeño de reporte de casos. Dado la eventualidad de complicaciones, sugerimos considerar el manejo quirúrgico de estos.

## Referencias

1. Legel K, Savard M, Blanco CJ, et al. Dorsalis Pedis Aneurysm : A Case Report and Review of the Literature. *The Foot & Ankle Journal* 2008;1 (11): 1.
2. Mckee TI, Fisher JB. Dorsalis pedis artery aneurysm : Case report and literature review. *J Vasc Surg.* 2000 Mar;31(3):589-91.
3. Robaldo A, Colotto P, Palombo D. True atherosclerotic pedis artery aneurysm. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Aug;11(2):216-7.
4. Lynch JE, Winkler KA, Xenos E. Posttraumatic versus Mycotic Dorsalis Pedis Pseudoaneurysm. *Int J Angiol.* 2013 Jun;22(2):135-6.
5. Gabrielli R, Rosati MS, Marcuccio L, et al. Mycotic aneurysm of dorsalis pedis artery due to recurrent *Candida albicans* foot infection. *J Vasc Surg.* 2014 Jun;59(6):1707-8
6. Cuff A. Spontaneous aneurysm of the dorsalis pedis artery. *Br Med J.* 1907 Jul 6;2(2427):16.
7. Burton S, Himpson R, Kumar K, Hopkins NFG. Repair of a Dorsalis Pedis Artery Aneurysm. 2002;22:485-6.
8. Bellosto R, Talarico M, Luzzani L, Sarcina A. Non-atherosclerotic Dorsalis Pedis Artery True Aneurysm ; Case Report and Literature Review. 2005;148:146-8.
9. Alhaizaey A, Hussain MA, Aljabri B, et al. Aneurysms of the foot arteries. *Vascular.* 2016 Feb;24(1):109-12.
10. Morettini G, Ventura M, Marino GA, Petrassi C, Spartera C, Surgery V. CASE REPORT Isolated Aneurysm of the Dorsalis Pedis Artery. 1995;485486:8-9.
11. Fitzpatrick WH. Idiopathic aneurysm of the dorsalis pedis artery. *J Foot Surg.* 1980 Winter;19(4):185-6.
12. De Frutos JL, Gómez Palonés FJ, Calderó Pardo J, et al. Arteriosclerotic aneurysm of the pedal artery. *Angiologia.* 1988 May-Jun;40(3):109-12.
13. Wu KK. True aneurysm of the dorsalis pedis artery mimicking a soft tissue tumor. *J Foot Surg.* 1991 May-Jun;30(3):304-7.
14. Herrera P, Soledad M, Saldías P, et al. Validación de un test breve para el diagnóstico de capacidad funcional en adultos mayores en Chile. *Rev. méd. Chile.* 2014; 142( 9 ): 1128-1135.
15. Tempest H V, Wilson YG. Acute Forefoot Ischaemia: an Unreported Complication of Dorsalis Pedis Artery Aneurysm. *Eur J Vasc Endocasc Surg.* 2001;473:472-3.
16. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg.* 1987;40(2):113-41.
17. Bausells MI, Raymundo SR, Menezes da Silva AA, et al. Aneurysm of the dorsalis pedis artery: case report and literature review. *J Vasc Br.* 2003; 21:26-28.
18. Kato T, Takagi H, Sekino S, et al. Dorsalis pedis artery true aneurysm due to atherosclerosis : Case report and literature review. 2004;1044-8.
19. Maydew MS. Dorsalis pedis aneurysm: ultrasound diagnosis. *Emerg Radiol.* 2007 Feb;13(5):277-80.
20. Pasztori M, Avram J, Manciu S, et al. Case report of a dorsalis pedis artery aneurysm. *J Exp Med SurgRes.* 2009; 16:118-123.
21. Berard X, Bodin R. Current Management of True Aneurysm of the Dorsalis Pedis Artery. 2011;13-6.
22. Iv JGB, Hardy D, Biddinger PW, et al. Metachronous Bilateral Dorsalis Pedis Artery True Aneurysms. *Ann Vasc Surg [Internet]. Annals of Vascular Surgery Inc.;* 2012;26(2):279.e13-279.e16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2011.05.040>
23. Sonntag M, Hons M, Hopper N, et al. "Sandal strap" trauma and atherosclerosis are dual pathologies leading to bilateral true aneurysms of the dorsalis pedis arteries. *J Vasc Surg [Internet]. Elsevier Inc.;* 2013;57(5):1391-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2012.09.066>
24. Ballesteros-pomar M, Sanz-pastor N. Repair of bilateral true aneurysms of the dorsalis pedis artery. *J Vasc Surg [Internet]. Society for Vascular Surgery;* 2013;57(5):1387-90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2012.09.070>

## Artículo de Revisión

# Cardiopatías hereditarias como causa principal de muerte súbita y la importancia de los estudios genéticos en su diagnóstico

**Caricia Pérez Ruescas** <sup>(1)</sup> PhD

**Julio Díaz Muñoz** <sup>(2)</sup> PhD (c)

**Juan Ramón Gimeno Blanes** <sup>(2)</sup> PhD

**Juan Pedro Hernández Del Rincón** <sup>(3)</sup> PhD

**Francisco Ruíz Espejo** <sup>(2)</sup> PhD

<sup>(1)</sup> Laboratorio Clínico, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

<sup>(2)</sup> Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España.

<sup>(3)</sup> Instituto de Medicina Legal de la Región de Murcia. España.

Contacto: cperezr@alemana.cl

### Resumen

La MS constituye un problema de salud de primer orden, afectando en ocasiones a individuos jóvenes en su etapa de máximo desarrollo personal y profesional. La MS puede ser la primera manifestación de una MCP o una CP en un individuo previamente asintomático, siendo la MCH y MAVD las enfermedades musculares cardíacas subyacentes más frecuentes.

El rendimiento de los test genéticos estudiados depende de cada enfermedad, siendo en las canalopatías < 20% para el SQTC y hasta el 75% en el SQTl. Entre las cardiopatías el rango en el rendimiento oscila entre <20% para la miocardiopatía restrictiva y hasta un 60% para la MCH familiar. Consecuentemente un resultado negativo en un test genético nunca puede excluir la presencia de la enfermedad.

La correcta identificación de una alteración genética causante de una enfermedad en un caso índice permite obtener un marcador diagnóstico para la presencia o

ausencia de patogenidad entre los familiares. Además los test genéticos serán una herramienta útil en la estratificación del riesgo entre los miembros de la familia, permitiendo determinar la probabilidad de que un individuo pueda manifestar la enfermedad.

### Objetivo

Revisar las causas de MS, así como describir el rendimiento de los test genéticos que actualmente se están manejando en otros países para el estudio de los casos índice y en sus familiares. Describir la situación en Chile con respecto a los protocolos médico legales a seguir en casos de MS.

### Palabras clave

Muerte súbita. Cardiopatías hereditarias. Miocardiopatías. Canalopatías.

### Abreviaturas

CP: canalopatías.

HIVI: Hipertrofia idiopática del ventrículo derecho.

MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo



izquierdo.

MCH: miocardiopatía hipertrófica.

MCNC: Miocardiopatía no compactada.

MCP: miocardiopatías.

MS: muerte súbita.

SB: síndrome de Brugada.

SQTL: síndrome del QT largo.

SADS: *Sudden Arrhythmic death syndrome*.

TPVC: Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

## 1. Introducción

### 1.1. Definición de muerte súbita

La MS se define como una forma de muerte natural, inesperada en el tiempo y en su forma de presentación, con un límite temporal de 1 hora entre el inicio de los síntomas y la muerte [1,2].

Constituye un problema de salud de primer orden, afectando en ocasiones a individuos jóvenes en su etapa de máximo desarrollo personal y profesional. Los casos de MS provocan un gran impacto social y tienen una repercusión económica muy importante si se considera en términos de años potenciales de vida perdidos. La repercusión social que supone el fallecimiento repentino de una persona considerada hasta entonces sana, en ocasiones aficionada al deporte, es indudable. La MS puede ser la primera manifestación de una MCP o una CP en un individuo previamente asintomático, siendo la MCH y la MAVD las enfermedades musculares cardíacas subyacentes más frecuentes [1-7].

Algunas enfermedades arrítmicas secundarias a alteraciones en canales iónicos como el SQTL, la TPVC o el SB son también causa de MS [8-11].

Las enfermedades cardíacas hereditarias; MCP, CP y otros síndromes con afectación vascular (síndrome de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Noonan, etc.) engloban la mayor parte de las causas de MS en individuos jóvenes y además son una causa importante de MS en pacientes de mayor edad [12-15].

Estas enfermedades tienen una causa genética y se transmiten de padres a hijos con determinada probabilidad considerándose, por tanto, enfermedades familiares. Las cardiopatías tienen una presentación clínica muy heterogénea y una evolución difícil de predecir; los estudios moleculares han demostrado ya su utilidad en el diagnóstico, pronóstico y orientación terapéutica de los pacientes que sufren este tipo de patologías.

El diagnóstico genético ha pasado a ser un instrumento muy importante para identificar el sustrato molecular en los pacientes afectados por una cardiopatía hereditaria o en aquellos en los que se sospecha su presencia, siendo en ocasiones la única herramienta para resolver casos con diagnóstico diferencial complicado [16]. Se recomienda realizar un estudio sistemático de los familiares de primer grado de los pacientes con MCP o CP. De esta manera, es posible identificar a familiares asintomáticos, estratificarlos correctamente y tratarlos de forma eficaz. El antecedente de MS en la familia incrementa el riesgo en los afectados de MCH[14]. En otras enfermedades hereditarias, la asociación entre HFMS y riesgo está menos establecida [17-19].

La relación costo-beneficio del estudio genético es favorable frente a la repetición periódica de otras pruebas diagnósticas, la identificación precoz de una cardiopatía que puede producir MS pasa a ser sumamente ventajosa en estos casos [20].

## 2. Desarrollo de tema

### 2.2. Epidemiología de la MS

La incidencia de MS es variable y depende de cada país. Estudios recientes realizados en España, muestran que el 12% de los fallecimientos se producen de forma inesperada y súbita, la gran mayoría de estos ( $\pm 90\%$ ) son de origen cardíaco. La incidencia anual estimada es de 40.000 casos/año [7]. Si se excluyen pacientes con cardiopatía conocida y se limita el intervalo de edad entre 16-60 años, la incidencia anual estimada es de 4.000 personas/año [7]. Entre el 5% y el 30% de estos casos de muerte súbita cardíaca, presentan un estudio toxicológico y necrópsico negativo [7, 9, 11].

En cuanto al síndrome de muerte súbita del lactante, series realizadas en los Estados Unidos describen una frecuencia aproximada de 0,5/1.000 nacidos vivos; siendo esta frecuencia mayor en los niños de raza negra y menor en los de origen hispánico. En Argentina, una revisión publicada recientemente demostró una incidencia de 0,49 cada 1.000 nacidos vivos [21]. En un grupo poblacional más acotado en el sur de Brasil se obtuvo una tasa de 0,55 cada 1.000 nacidos vivos [22].

En Chile, pese a constituir una causa de muerte que debe ser de notificación obligatoria y encontrarse por ley eventualmente obligada a ser estudiadas por autopsias, se desconocen cifras exactas de su incidencia. Teniendo en cuenta la experiencia reportada en otros países, los cambios socioeconómicos de los últimos años y la significativa reduc-

ción de otras causas de morbimortalidad infantil en Chile, es planteable que la MS constituya uno de los principales problemas de salud pública a investigar en lactantes.

### 2.3. Causas de muerte súbita cardíaca

En los individuos mayores de 35 años con factores de riesgo cardiovascular la causa más frecuente de muerte súbita es la enfermedad coronaria. Aproximadamente el 20% de los infartos agudos de miocardio fallecen de forma súbita antes de ser atendidos en un centro hospitalario. En cambio, en los menores de 35 años la causa de muerte súbita más frecuente son las miocardiopatías (MCH y MAVD) [6-7,23]. En estas enfermedades se observa afectación del músculo cardíaco en el estudio macroscópico y microscópico, aunque no siempre es evidente. En la edad pediátrica existe un periodo de mayor riesgo, el primer año de vida, en el cual se produce el síndrome de muerte súbita del lactante.

El estudio del corazón es esencial en la investigación de los casos de MS cardíaca. Un estudio óptimo requiere un examen macroscópico y microscópico protocolizado [24]. En los últimos años se han publicado diversas guías para el estudio de las MS cardíacas [25-26].

Se estima que en entre un 10-20% (individuos de cualquier edad) el estudio necrópsico no ofrece un diagnóstico claro o el estudio morfológico y toxicológico es rigurosamente normal. Es el caso de los pacientes con el SB o el SQTl en los que la alteración eléctrica que produjo la muerte es imposible de diagnosticar con los estudios necrópsicos habituales. La genética permite la identificación de mutaciones en genes que codifican canales iónicos en hasta un 40-50% de casos con necropsia negativa [27, 28].

#### 2.3.1. Miocardiopatías

Las miocardiopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades del músculo cardíaco, definido por la estructura y función anormal de miocardio en ausencia de hipertensión, enfermedad valvular, enfermedad arterial, enfermedades cardíacas congénitas y otras causas secundarias suficientes para causar las anomalías miocárdicas observadas [29].

#### 2.3.2. Canalopatías

Las canalopatías son desordenes eléctricos primarios en corazones estructuralmente normales, generalmente causados por mutaciones en genes que codifican subunidades de canales iónicos o proteínas reguladoras: SQTl, SB, SQTc, TPVC entre otras [29].

#### 2.3.3. Otras cardiopatías

La MCR y la MCNC han sido subclasificadas individualmente, pero existen evidencias para considerar la superposición entre estos dos síndromes y la MCH o MCD. Tanto MCR como la MCNC comparten las mutaciones que provocan MCH y MCD [30, 31].

#### 2.3.4. Síndrome de MS inexplicable del adulto y del infante

El síndrome de MS inexplicable o SADS (*Sudden Arrhythmic Death Syndrome*) se define como una muerte súbita que ocurre con un límite temporal de 1 hora entre el inicio de los síntomas y la muerte, frecuentemente afecta a personas jóvenes ( $\leq 35$  años), y donde la autopsia no es capaz de identificar la causa de la muerte [32]. Por otro lado, los casos de SIDS representan un subgrupo de la muerte súbita entre los niños menores de un año.

### 2.4. Utilidad de las pruebas genéticas en MS

Desde el descubrimiento del primer gen causante de una miocardiopatía en 1990 y del gen centinela causante de una canalopatía en 1995, los test genéticos para miocardiopatías y canalopatías potencialmente heredables han avanzado desde estudios científicos básicos hasta la aplicación clínica.

Hoy la mayoría de los test genéticos mediante los cuales se estudian miocardiopatías o canalopatías están al alcance de la clínica y son utilizados como test diagnósticos. Por otro lado el asesoramiento genético que debe ser realizado por un grupo multidisciplinario de profesionales, estará recomendado para todos los pacientes y familiares y debe hacerse detallando los riesgos, beneficios y opciones disponibles de los test genéticos.

El rendimiento de los test genéticos estudiados depende de cada enfermedad, siendo en las canalopatías  $< 20\%$  para el síndrome de QT corto (SQTc) y hasta el 75% en el SQTl. Entre las cardiopatías el rango en el rendimiento oscila entre  $<20\%$  para la miocardiopatía restrictiva y hasta un 60% para la MCH familiar. Consecuentemente un resultado negativo en un test genético nunca puede excluir la presencia de la enfermedad.

El diagnóstico, pronóstico y la contribución terapéutica de los test genéticos dependen de la enfermedad para cada caso índice. Las decisiones terapéuticas no deben ser tomadas solamente con el resultado del test genético, pero deben servir como base para una comprensiva evaluación clínica.

La correcta identificación de una alteración genética causante de una enfermedad en un caso índice permite obtener un marcador diagnóstico para la presencia o ausencia de patogenicidad entre los familiares. Además los test genéticos serán una herramienta útil en la estratificación del riesgo entre los miembros de la familia, permitiendo determinar la probabilidad de que un individuo pueda manifestar la enfermedad.

Consecuentemente el estudio genético de los familiares tiene unas implicaciones terapéuticas que oscilan entre un resultado negativo del test genético con el correspondiente alta del estudio cardiológico, hasta un resultado positivo del test genético sin una clara evidencia clínica.

Las pruebas genéticas deben ser consideradas como un componente más de una evaluación cardio-genética adecuada en la que entran a formar parte los temas ya mencionados: 1. diagnóstico del probando; 2. estudio de la naturaleza de la variante génica encontrada; 3. la necesidad de obtener una historia familiar completa que permita explicar la penetrancia y expresividad de la enfermedad [33-34].

### 2.5. Interpretación de los estudios genéticos

Por todo lo descrito anteriormente, se considera que las cardiopatías hereditarias presentan entre ellas diferentes características morfológicas y funcionales, así como unas condiciones muy heterogéneas en cuanto a su presentación, evolución y pronóstico [35].

Uno de los problemas más frecuentes en la práctica clínica, sobre todo en el caso de las canalopatías, es la ausencia de una clara manifestación fenotípica en familiares portadores de una mutación "patogénica", causante de la enfermedad en el probando. Incluso en ocasiones es el propio caso índice el que no muestra datos fenotípicos evidentes, aún a pesar de haber experimentado episodios clínicos graves como síncope o paro cardíaco, siendo los test genéticos la única vía para llegar al diagnóstico en estos raros casos.

Las canalopatías, y en menor medida las miocardiopatías, muestran una penetrancia clínica incompleta que explica que los portadores de la mutación causal presenten una expresión fenotípica negativa o solo parcial de la enfermedad respecto a la que muestra el probando con igual mutación. En algunas ocasiones, en las que el fenotipo es aparentemente negativo, el uso de test de provocación farmacológica con epinefrina (SQTL) y flecainida (SB), o de técnicas de imagen más sensibles como la cardioponancia

(MCP), pueden desenmascarar el fenotipo latente. Esto se traduce en que una gran proporción de familiares asintomáticos portadores de mutación no cumplen los criterios diagnósticos vigentes de la enfermedad concreta.

Para la correcta interpretación de los resultados genéticos en el estudio de las cardiopatías hereditarias, es esencial disponer de experiencia clínica y asesoramiento genético especializado, ya que con frecuencia se detectan variantes de significado clínico incierto de dudosa patogenicidad. Esto conlleva el riesgo de catalogar sujetos portadores de variantes no patogénicas como portadores de mutaciones causales de enfermedad, puede orientar el diagnóstico clínico en una dirección equivocada y promover la adopción de medidas terapéuticas erróneas como la retirada del deporte de competición o, en casos extremos, condicionar la inserción de un DAI en un sujeto completamente sano. Además, la detección de mutaciones previamente no descritas es muy frecuente, lo que añade otro punto de complejidad a la interpretación del estudio molecular.

Para reducir al máximo la posibilidad de error en un caso concreto, una vez identificada una variante en un gen de dudosa patogenicidad lo correcto es secuenciarla en el resto de familiares e intentar desenmascarar el fenotipo sugerido por la variante en los portadores. El hecho contrario también sucede, no encontrar una variante genética en los genes secuenciados en un paciente con un fenotipo evidente lo cual no supone en ningún caso ausencia de enfermedad y el resultado debe interpretarse como un falso negativo de la genética.

### 3. Conclusión

Como estrategia diagnóstica, el análisis molecular contribuye a aumentar el rendimiento diagnóstico positivo. En países donde los protocolos médico legales no estén aún instaurados, lo más apropiado sería comenzar por la creación de grupos multidisciplinarios que integren patólogos, cardiólogos y biólogos moleculares de manera que estos permitan un completo y profundo estudio de todos los casos de MS y sus familiares.

### Referencias

1. Di Gioia CR, Autore C, Romeo DM, Ciallella C, et al. Sudden cardiac death in younger adults: autopsy diagnosis as a tool for preventive medicine. *Hum. Pathol.* 2006; 37:794-801.
2. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006; 92:316-320.
3. Firoozi S, Sharma S, Hamid MS, McKenna WJ. Sudden death in young

- athletes: HCM or ARVC? *Cardiovasc.Drugs Ther.* 2002; 16:11-17.
4. Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation* 1982; 65:1388-1394.
  5. Marrugat J, Elosua R, Gil M. [Epidemiology of sudden cardiac death in Spain]. *Rev.Esp.Cardiol.* 1999; 52:717-725.
  6. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Sudden cardiac death in the young: a strategy for prevention by targeted evaluation. *Cardiology* 2006; 105:196-206.
  7. Suarez-Mier MP, Aguilera B. [Causes of sudden death during sports activities in Spain]. *Rev.Esp.Cardiol.* 2002; 55:347-358.
  8. Behr ER, Casey A, Sheppard M, Wright M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: a national survey of sudden unexplained cardiac death. *Heart* 2007; 93:601-605.
  9. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004; 292:1341-1344.
  10. Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, et al. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005; 112:207-213.
  11. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2007; 49:240-246.
  12. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2000; 36:2212-2218.
  13. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, et al. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J.Cardiiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17:577-583.
  14. Libertson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N.Engl.J.Med.* 1996; 334:1039-1044.
  15. Nava A, Baucé B, Basso C, Muriago M, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2000; 36:2226-2233.
  16. Priori SG, Napolitano C, Vicentini A. Inherited arrhythmia syndromes: applying the molecular biology and genetic to the clinical management. *J.Interv.Card Electrophysiol.* 2003; 9:93-101.
  17. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della BP, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003; 108:3084-3091.
  18. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003; 108:2883-2891.
  19. Ikeda T, Takami M, Sugi K, Mizusawa Y, et al. Noninvasive risk stratification of subjects with a Brugada-type electrocardiogram and no history of cardiac arrest. *Ann.Noninvasive.Electrocardiol.* 2005; 10:396-403.
  20. Sabater M, Garcia E, Tovar I, Ruiz F, et al. Cost-effectiveness of genetic studies in inherited heart diseases. *G Cardiogenetics* 3:e5, 28-30. 2013. (GENERIC).
  21. Hauck FR, Tanabe KO. International trends in sudden infant death syndrome: stabilization of rates requires further action. *Pediatrics* 2008; 122:660-666
  22. Peres LC. Sudden unexpected infant death syndrome in Ribeirao Preto, Brazil. *Sao Paulo Med.J.* 1998; 116:1803-1807.
  23. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, et al. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276:199-204.
  24. Morentin-Campilloa B. Autopsia cardiaca en patologia forense. Suárez-Mier M, Aguilera-Tapiab B. *Revista Española de Medicina Legal* , 106-111. 2013. (GENERIC).
  25. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch.* 2008; 452:11-18.
  26. Sheppard MN. Approach to the cardiac autopsy. *J.Clin.Pathol.* 2012; 65:484-495
  27. Mogensen J, Kubo T, Duque M, Uribe W, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J.Clin.Invest* 2003; 111:209-216.
  28. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003; 42:873-879.
  29. Lombardi R. Genetics and sudden death. *Curr.Opin.Cardiol.* 2013; 28:272-281
  30. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Sudden cardiac death in the young: a strategy for prevention by targeted evaluation. *Cardiology* 2006; 105:196-206.
  31. Gomes AV, Liang J, Potter JD. Mutations in human cardiac troponin I that are associated with restrictive cardiomyopathy affect basal ATPase activity and the calcium sensitivity of force development. *J.Biol.Chem.* 2005; 280:30909-30915.
  32. Ackerman MJ, Tester DJ, Driscoll DJ. Molecular autopsy of sudden unexplained death in the young. *Am.J.Forensic Med.Pathol.* 2001; 22:105-111.
  33. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace.* 2011; 13:1077-1109.
  34. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of restrictive cardiomyopathy. *Heart Fail.Clin.* 2010; 6:179-186.
  35. Lorenzo Monserrat, Andrea Mazzanti Martín Ortiz-Genga Roberto Barriales-Villa Diego Garcia-Giustiniani Juan Ramon Gimeno-Blanes. The interpretation of genetic tests in inherited cardiovascular diseases. 2011. (GENERIC).

## Artículo de Revisión

# Métodos anticonceptivos reversibles de larga duración en adolescentes

**Dra. Carolina González Roca**

Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile  
 Centro de Medicina Reproductiva y Atención Integral del Adolescente CEMERA,  
 Universidad de Chile. Profesor Asistente.  
 Unidad de Ginecología Infantil, Hospital de Niños Roberto del Río

Contacto: cagonzalezr@alemana.cl

Los métodos anticonceptivos reversibles de larga duración, conocidos como LARCs por su sigla en inglés (*Long Acting Reversible Contraception*) han ido adquiriendo una gran importancia en la prevención de embarazo a nivel mundial. Este concepto incluye 2 tipos de anticonceptivos, los implantes anticonceptivos de etonogestrel y los dispositivos intrauterinos (DIU), ya sea medicado (en su versión de 20mcg de levonorgestrel /24 horas y 13,5/24 h) o no medicado (principalmente la T de cobre).

Las características de estos métodos no solo incluyen su efecto de largo plazo y su reversibilidad, tal y como lo dice su nombre, sino también su alta efectividad y la no dependencia de la usuaria en el cumplimiento del uso de los métodos anticonceptivos (MAC).

Es sabido que los adolescentes presentan altos niveles de embarazo no deseado en nuestro país y en el mundo, lo que ha sido sujeto de estudio respecto a las características de la sexualidad, los factores que los hacen ser un grupo de riesgo, el impacto de los embarazos para ellos, sus hijos y sus familias. En estos últimos tiempos, también lo han sido la forma de lograr una prevención efectiva, la mirada de los

adolescentes desde sus necesidades de salud, la creación de servicios amigables para ellos y también el manejo multisistémico.

Es así como sabemos que son un grupo especialmente vulnerable a muchos factores, abandonado desde las perspectivas de la salud (algo que está cambiando) y que poseen características propias de su etapa de la vida que los hacen merecedores de espacios especiales, donde el control sano y preventivo adquiere especial importancia.

Desde el punto de vista de la sexualidad poseen algunas conductas que son factores de riesgo para embarazo, como la falta de percepción de riesgo, impulsividad, coito inesperado, falta de información y mitos. Hay limitación al acceso de métodos anticonceptivos (MAC), falta de educación sexual y conductas de riesgo asociadas (como el consumo de alcohol o drogas), que llevan a que los adolescentes tengan menores tasas de cumplimiento del uso de anticonceptivos.

Además, después de un año de uso el abandono de los anticonceptivos de este grupo etéreo es más alto que el

de las mujeres adultas <sup>(1,2)</sup> para anticoncepción hormonal oral, parches, AMPD (acetato de medroxiprogesterona de depósito) y anillo vaginal, no alcanzando siquiera un 50% de continuidad. Para el caso de los LARCs, se ha descrito que las tasas de continuación y efectividad son mucho mayores (Tabla 1).

Así nace la iniciativa CHOICE <sup>(3)</sup>, un gran estudio realizado por la universidad de Washington entre 2008 y 2013, donde se entrega anticoncepción eliminando las principales barreras: COSTO, ACCESO y CONOCIMIENTO. Incluyó poco menos de 10.000 mujeres, 60% eran menores de 25 años y 1404 menores de 19 años, a las cuales se les entregó anticoncepción gratuita a su elección luego de una consejería didáctica y extensa. Se les siguió por 3 años, logrando una meta de un 70% de usuarias de LARCS y se comparó con las usuarias de métodos como anticonceptivos hormonales orales, parche, píldora y AMPD.

De este estudio se fueron observando múltiples aristas, entre las que destacaron:

1. la continuidad de uso en adolescentes versus adultas
2. las características de la elección de acuerdo a la edad
3. la satisfacción de la usuaria
4. las tasas de embarazos, aborto e ITS

...entre otras variables importantes como la etnia, paridad, nivel socioeconómico y educacional.

Existen varias publicaciones hasta hoy, pero nos referiremos a una de las más importantes para este artículo: la que demuestra la disminución de los embarazos adolescentes <sup>(3)</sup>.

De estas casi 1500 adolescentes, un 73% usó algún LARC. Según el tipo de método usado, se pueden diferenciar 2 grandes grupos: 14 a 17 y 18 a 20 años. En las adolescentes de 17 o menos un 63% de uso implantes, mientras que el 71% de las de 18 y más, se inclina por un DIU.

Ambos grupos presentaron un nivel de satisfacción y continuidad mayores al 80%.

En relación a las tasas de embarazos, parto y aborto, se demostró una reducción del 75% en comparación con las estadísticas nacionales en Estados Unidos. Los datos en relación a los 3 *outcomes* se describen en la Tabla 2 <sup>(4)</sup>, comparándolos también con la tasa de embarazos adolescentes en nuestro país.

### Implantes subdérmicos

Tal y como se ha visto en la introducción, la continuidad de uso en las adolescentes en métodos de larga duración ya es conocida y poco discutida.

Un estudio realizado en nuestro país en adolescentes entre los 13 y los 19 años, ha mostrado una discontinuación bastante baja. La gran fortaleza de este estudio, es que es población nacional y además el mayor porcentaje de usuarias es nulípara. De 105 pacientes, solo 12 tuvieron una remoción precoz del implante, de las cuales 7 fue por alguna reacción adversa <sup>(4)</sup>.

Considerando que la prevención de segundo embarazo es un objetivo sanitario en Chile, los implantes subdérmicos son una herramienta excelente para lograrlo. En los últimos años, el debate se ha centrado en la conveniencia de la inserción antes del alta o a las 4 a 6 semanas, argumentando que los progestágenos puros producirían una reducción en el tiempo y calidad de lactancia. Los beneficios vs los potenciales efectos adversos sobrepasan la escasa evidencia al respecto, zanjándose la discusión en el *American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) committee opinion* n° 670, publicado en agosto de 2016 que dice "*Immediate postpartum LARCs*" <sup>(6)</sup> y avalado por los criterios de elegibilidad para anticonceptivos de la Organización Mundial de la Salud.

Ayudando lo anterior, la inserción de implante subdérmico en el puerperio inmediato ya es una prioridad. Un estudio incluye 420 adolescentes de edad promedio 18 años y los compara con otros MAC usados desde la cuarta semana post parto, destacando que la continuidad y aceptabilidad son mayores, disminuyendo un segundo embarazo, ocurriendo en un 2.6% para este grupo y un 18,6% para los otros métodos <sup>(7)</sup>.

En cuanto a los costos para el sistema de salud con la inserción de implantes v/s la ocurrencia de embarazo en la adolescencia, sea cual sea su desenlace (nacimiento con cuidados del primer año de vida, costos asociados a complicaciones y/o abortos, etc), se describe que la inserción de un implante subdérmico tiene un valor cercano a los US\$ 700. Un parto vaginal con su control prenatal cuesta cerca de los US\$ 6500 y por cesárea US\$ 10000, sin contar las complicaciones que pueden llegar a costos tan elevados como, por ejemplo, el embarazo ectópico que cuesta US\$ 24 mil. En resumen por cada dólar invertido en un implante inmediato, se ahorra para el sistema de salud US\$ 0.79 al

año de uso del implante, US\$ 3,64 a los 24 meses y US\$ 6,5 al tercer año, por lo que es obvio destacar el significativo ahorro para cualquier sistema de salud <sup>(8)</sup>.

Pero sabemos que idealmente, la prevención del embarazo adolescente debe iniciarse con la prevención del primer embarazo. En estos casos, está claro que los implantes no son aún una herramienta masivamente disponible, dado el costo y la capacitación que debe tener el personal de salud en su inserción y remoción. No es raro que lo anterior nos haga seleccionar muy bien a las pacientes que serán candidatas a un implante.

Nuevamente, datos nuestros describieron cuál era el perfil de usuarias de Implanon en tres centros de Santiago correspondientes al sistema de salud pública. De un universo de casi 200 pacientes, se evaluaron las indicaciones médicas y psicosociales que hacían de estas pacientes candidatas privilegiadas para la inserción de un implante. Dentro del área psicosocial se incluye una variedad de factores de riesgo como lo son consumo problemático de alcohol y drogas, conflictos con la justicia, deserción escolar, comercio sexual. Dentro de las condiciones médicas figuran las patologías de salud mental como depresión, intentos de suicidio, entre otras; condiciones neurológicas como retraso mental y epilepsia; cardiopatías, HIV y síndromes genéticos. Siendo el uso de LARCs una recomendación masiva para todas las adolescentes, estos datos ayudan a buscar cuáles serían las mejores candidatas en casos de recursos limitados y en casos con contraindicación de estrógenos o interacciones farmacológicas, donde los implantes tienen la gran fortaleza de tener escasas contraindicaciones.

### Dispositivos intrauterinos

Para los adolescentes y jóvenes, los DIU se han transformado en una de las mejores herramientas para la prevención de primer y segundo embarazo. Para nulíparas y menores de 18 años, estos se encuentran en categoría 2, básicamente porque aún no existe peso de evidencia categórica. Esto ha provocado que los distintos actores de la salud sean aún algo reticentes en estas usuarias.

Existen barreras claras para el uso de DIU en adolescentes y nulíparas, que proviene desde el personal de salud hasta el inconsciente colectivo. Los profesionales deben instruirse en la evidencia que existe para informar y derribar estos mitos desde sí mismos y transformarlos en una buena consejería <sup>(15)</sup>.

### Mito 1. Dificultad en la inserción y tasas de expulsión en nulíparas y adolescentes

El grupo brasileño de Bahamondes <sup>(9)</sup> comparó la dificultad de inserción en nuligrávidas y multíparas, evaluando además si requirieron uso de dilatadores, misoprostol o ambos, o si existió una inserción fallida. Entre los resultados se observó que no hubo diferencias significativas en ambos grupos.

### Mito 2. Mayor dolor en la inserción

Estudios multinacionales (con uso de datos chilenos) compararon el dolor de la inserción de DIU (T de cobre) en pacientes multíparas v/s nulíparas, a través de uso de una escala visual análoga de 1 a 10 cm. El dolor fue catalogado en 1.9 cm para multíparas y 2.7 cm en las nulíparas. Además se usó con y sin ibuprofeno como premedicación, sin encontrar diferencias entre ambos grupos <sup>(10)</sup>. Existe además una revisión de Allen en Cochrane de 2009 <sup>(11)</sup>, donde no se reporta evidencia de buen nivel para establecer intervenciones efectivas para disminuir el dolor de la inserción tanto en nulíparas como multíparas.

### Mito 3. Proceso inflamatorio pelviano (PIP)

En relación al uso de DIU, se cree que en la adolescencia existe mayor riesgo de PIP. Estudios importantes han detectado que este riesgo se asocia a la mayor prevalencia de ITS (infecciones de transmisión sexual) en las menores de 25 años asociada al momento de la inserción. Este riesgo es real a los 20 días, por lo que en este grupo de pacientes se recomienda realizar testeo de chlamydia y gonorrea previo a la inserción <sup>(12,13)</sup>.

### Mito 4. Mayor riesgo de expulsión

Los datos reportados respecto a la tasa de expulsión son variados en sus números. En la población general usuaria de DIU la expulsión es alrededor del 0 al 5%. En nulíparas se han descrito números tan variables que van desde el 2 al 20%. En el estudio CHOICE <sup>(3,4)</sup> antes mencionado, se refiere una tasa de expulsión en nulíparas de 2,5% y de 5% en multíparas.

Los costos en salud son importantes a la hora de analizar los DIU. Por cada dólar que se invierte en anticonceptivos orales, se ahorra 4 dólares estimados en embarazos no planificados. Para los DIU, cualquiera sea su tipo, el ahorro es de 7,24 dólares.

Otras barreras están causadas por los costos implicados y la falta de entrenamiento del personal de salud (misma

situación que para los implantes). En todo caso, el año 2014 ACOG ratifica la instrucción emitida el 2007 de recomendar su uso dentro de las primeras alternativas anticonceptivas para ofrecer <sup>(14)</sup>.

### Conclusión

La prevención de primer y segundo embarazo en la adolescencia tiene gran impacto en un amplio espectro de situaciones, que van desde el ámbito social (deserción escolar, perpetuación del círculo de la pobreza) hasta un impacto económico demostrado.

Así, es claro que no existen contraindicaciones que sobrepasen los beneficios del uso de LARCs como primera alternativa anticonceptiva en este grupo de pacientes.

Solo queda invertir más en iniciativas educacionales que prevengan el embarazo adolescente, el uso de anticoncepción y la sexualidad responsable en los jóvenes, y facilitar el acceso al consejo en salud sexual y reproductiva más allá de los prejuicios y costos, esperando lograr una atención igualitaria para todos ellos a lo largo de nuestro país y a nivel mundial.

### Referencias

1. *Criterios de Elegibilidad de Anticonceptivos OMS, 2015, MEC CDC 2016.*
2. *Tang JH, Lopez LM, Mody S, et al. Hormonal and intrauterine methods for contraception for women aged 25 years and younger. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11.*
3. *Secura GM, Madden T, McNicholas C, et al. Provision of no-cost long-acting contraception and teen pregnancy. N Engl J Med. 2014 Oct 2; 371(14): 1316-23.*
4. *McNicholas C, Madden T, Peipert J. The Contraceptive CHOICE project round up: what we did and what we learned. Clin Obst and Gynecol 57 (4) 635-643; Dec 2014.*
5. *Gonzalez Roca C, Verges V, Leal I, et al. Use of contraceptive implant (implanon®) among Chilean adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol 24 (2011) e55ee72.*
6. *Committee Opinion No. 670 Summary: Immediate Postpartum Long-Acting Reversible Contraception. Obstet Gynecol. 2016 Aug;128(2):422-3.*
7. *Tocce KM, Sheeder JL, Teal SB. Rapid repeat pregnancy in adolescents: do immediate postpartum contraceptive implants make a difference? Am J Obstet Gynecol 2012;206:481.e1-7.*
8. *Han L, Teal SB, Sheeder J, et al. Preventing repeat pregnancy in adolescents: is immediate postpartum insertion of the contraceptive implant cost effective? Am J Obstet Gynecol 2014;211:24.e1-7.*
9. *Bahamondes MV, Hidalgo MM, Bahamondes L, et al. Ease of insertion and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in nulligravidas. Contraception 84 (2011) Nov;84(5):e11-6.*
10. *Hubacher D, Reyes V, Lillo S, et al. Pain from copper intrauterine device insertion: randomized trial of prophylactic ibuprofen. Am J Obstet Gynecol 2006;195:1272-7.*
11. *Allen RH, Bartz D, Grimes DA, et al. Interventions for pain with intrauterine device insertion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD007373.*
12. *Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2016. Atlanta (GA): CDC.*
13. *Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, et al. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. Lancet 1992;339:785-8.*
14. *Committee on Adolescent Health Care Long-Acting Reversible Contraception Working Group, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 539: Adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. Obstet Gynecol 2012;120:983-8.*
15. *Gonzalez Roca C, Verges V, Leal I, et al. Psychosocial Issues and Special Medical Conditions In Adolescents: Why We Choose A Contraceptive Implant. Poster presentations. International Journal Gynecology & Obstetrics 11953 (2012) S531-S867.*



## Caso Radiológico

# Cuantificación automática y no invasiva de la sobrecarga hepática de hierro por resonancia magnética: a propósito de un caso

**Dr. Guillermo Aguilera**

Residente de Radiología, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

**Dr. Pablo Soffia**

Profesor de Radiología, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

**Dr. Fernando González**

Médico radiólogo, Departamento de Imágenes Clínica Alemana de Santiago, Chile

Contacto: psoffia@alemana.cl

### Resumen

Las enfermedades por depósito de hierro son un grupo variado de patologías entre las cuales encontramos neoplasias hematológicas, talasemias, hemocromatosis hereditaria, anemia de células falciformes, daño hepático crónico y exceso de aporte de hierro oral o parenteral, entre otras. Las manifestaciones clínicas y los patrones de depósito en los diferentes tejidos varían según la etiología, y para el diagnóstico definitivo muchas veces es necesaria una biopsia. La imagenología ha demostrado ser una herramienta útil para el diagnóstico y control de estas enfermedades, evitando así la necesidad de realizar múltiples procedimientos invasivos y disminuir las complicaciones. Entre las técnicas de mayor utilidad contamos con la tomografía computada (TC) y resonancia magnética (RM), siendo esta última técnica la de mayor sensibilidad y especificidad. A continuación se describe un caso clínico de

un paciente de 15 años con hemosiderosis secundaria a transfusiones sanguíneas, seguido de una breve revisión del tema.

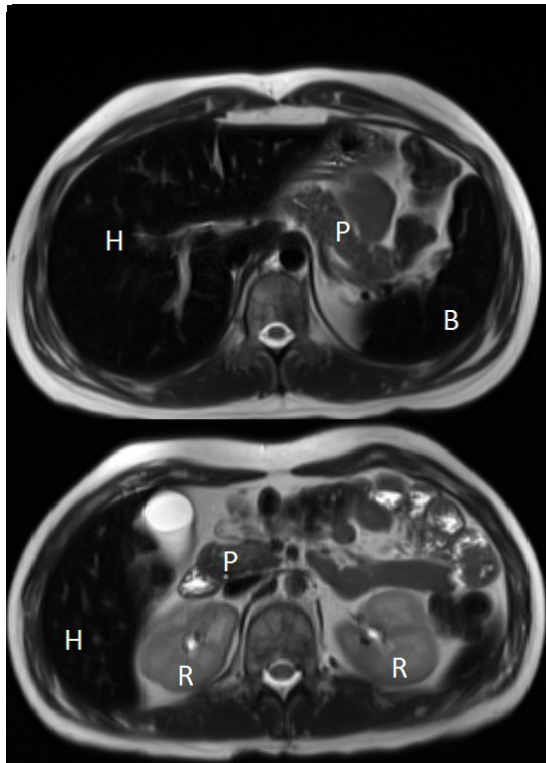
### Descripción del caso

Paciente de 15 años con antecedentes de leucemia de linaje ambiguo, candidato a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Entre los antecedentes, destaca que se ha sometido a múltiples transfusiones sanguíneas. El equipo tratante solicita una RM abdominal con cuantificación de hierro, ya que la sobrecarga de éste constituye un factor de riesgo de enfermedad veno-oclusiva hepática post trasplante. En el estudio con RM destaca baja señal del hígado en secuencia potenciada en T2 (**Figura 1**) y una importante caída de la señal en secuencia gradiente T1 dentro de fase (*In-Phase*) (**Figura 2**), en comparación con la secuencia gradiente T1 fuera de fase (*Out-Phase*)

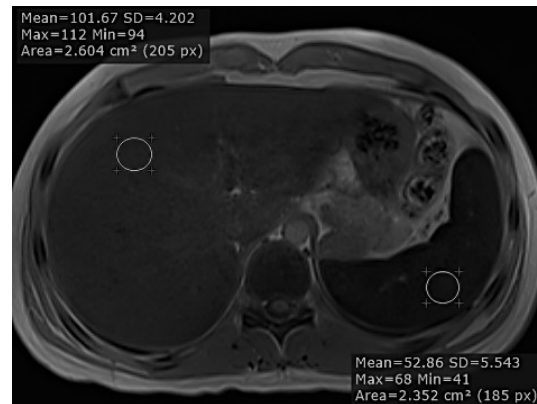
**(Figura 3).** Se usó el *software* Liverlab® (Siemens Healthcare Multi-echo Dixon VIBE) para cuantificar, cuyo resultado fue de  $324 \text{ S}^{-1} \pm (R2^*)$ , lo que aplicando un factor de conversión estima la presencia de  $5.5 \text{ mg/g}$  de hierro por gramo de tejido hepático seco (**Figura 4**). Similares alteraciones de la señal en las secuencias descritas eran

visibles en el bazo y la medula ósea (**Figuras 1, 2 y 3**). Estos órganos no presentaban alteraciones de su morfología ni tamaño, tampoco la presencia de lesiones focales. Páncreas, riñones y restantes órganos abdominales presentaban señal normal (**Figura 1**), sin otros hallazgos relevantes que destacar.

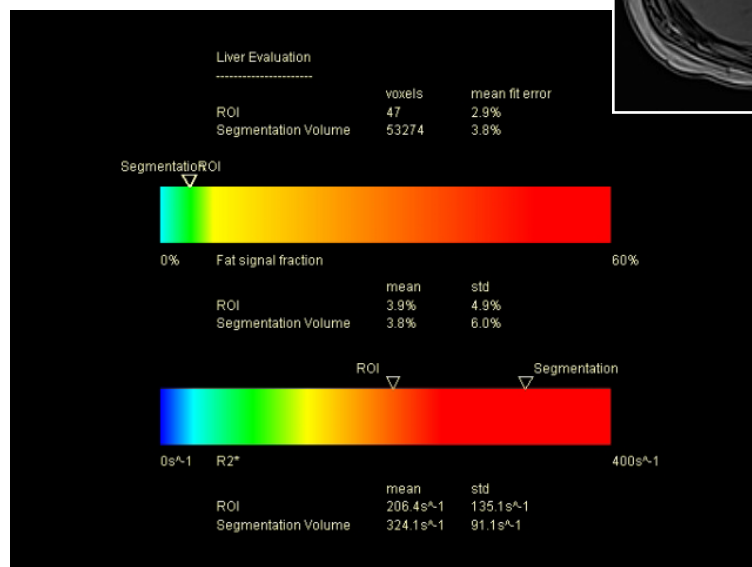
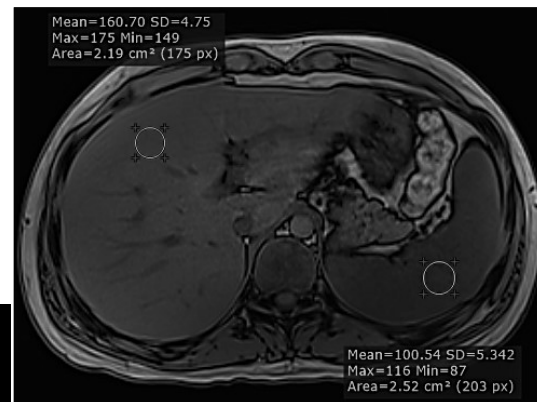
**Figura 1.** Cortes axiales potenciados en T2, donde destaca la baja señal del hígado (H) y bazo (B) (menor que el músculo). Señal normal del páncreas (P) y riñones (R).



**Figura 2.** Secuencia gradiente T1 dentro de fase, con importante caída de señal del hígado, bazo y medula ósea con respecto a gradiente T1 fuera de fase.



**Figura 3.** Secuencia gradiente T1 fuera de fase, con normal señal del bazo, hígado y medula ósea.



**Figura 4.** Liverlab® Siemens Healthcare, como método de cuantificación del depósito de hierro cuyo valor es de  $324 \text{ S}^{-1} \pm (R2^*)$ .

## Discusión

Es importante realizar la diferencia entre hemosiderosis y hemocromatosis, la primera es la acumulación de hemosiderina en los tejidos, sin daño de estos; la segunda es aquella que causa daño secundario a su acumulación<sup>(1,4)</sup>. Dentro del estudio imagenológico se dispone de la TC, la cual para el estudio de las enfermedades de depósito de hierro hepático posee baja sensibilidad (63%) con buena especificidad (96%)<sup>(1)</sup>, siendo sugerente un aumento de su densidad con un valor de 72 UH o más. Sin embargo, existe la posibilidad de casos falsos negativos en la infiltración adiposa y falsos positivos en la enfermedad de Wilson y en el tratamiento prolongado con amiodarona<sup>(4)</sup>.

Es así como la RM es la técnica imagenológica de elección, pues permite una mejor caracterización de la acumulación del hierro en los tejidos debido a su propiedad ferromagnética. Esta propiedad se caracteriza por causar distorsión del campo magnético y determinar disminución de los tiempos de T1, T2 y especialmente de T2\*, resultando en una baja señal de los órganos afectados en secuencia T2<sup>(2)</sup>.

Al realizar secuencias gradientes dentro y fuera de fase (técnica de desplazamiento químico) es característica la disminución de la señal en la secuencia T1 dentro de fase, debido a la manifestación de cierto efecto T2 en esta secuencia de TE más largo que en la secuencia fuera de fase<sup>(1, 2, 3,5)</sup>, a diferencia de la esteatosis hepática donde la caída de señal se produce en esta última secuencia.

La cuantificación de la sobrecarga férrica en el hígado por RM ha sido ampliamente estudiada, usando como referencia o "gold standard" la biopsia hepática, demostrándose la correlación fidedigna entre el valor real de la concentración de hierro hepático versus el valor estimado por la RM, utilizando para estos estudios las secuencias ya descritas, como también la estimación a través de la relación de intensidad hígado/músculo descrita por primera vez el 2004<sup>(3, 7, 8)</sup>.

De igual importancia para el diagnóstico es trascendental caracterizar los distintos patrones de depósito de hierro, los cuales orientan a la etiología del cuadro. Se pueden dividir en patrón endotelial, parenquimatoso y renal<sup>(1)</sup>.

El primero, se presenta principalmente en transfusiones repetidas que conllevan a la acumulación del hierro a nivel del sistema reticuloendotelial del hígado, bazo, médula ósea y linfonodos hasta saturarse, pudiendo posteriormente,

en casos severos, acumularse en otros órganos. En el patrón parenquimatoso encontramos característicamente compromiso del hígado, páncreas, corazón, hipófisis, tiroides y sinoviales, respetando la médula ósea y el bazo. Este patrón generalmente es secundario a hemocromatosis hereditaria, y en menor medida se puede presentar en talasemia y anemias sideroblásticas. El patrón de depósito renal es el menos frecuente y se ve en casos de hemólisis intravascular causado por válvulas cardíacas, pacientes portadores de hemoglobinuria paroxística nocturna o crisis de anemia de células falciformes. Por último, la RM nos ayuda a detectar y caracterizar de una forma más completa las complicaciones asociadas como lo son la fibrosis y el hepatocarcinoma asociado a la hemocromatosis hereditaria, entre otros<sup>(5)</sup>.

En este caso, se utilizó un resonador magnético Magnetom Skyra de 3T (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania), que permite a través de la adquisición y procesamiento de las secuencias DIXON (desplazamiento químico) y el software Liverlab® la estimación no invasiva y automática de la concentración del hierro intracelular hepático al realizar una medición de la señal del parénquima. Por este método se obtiene un valor que debe ser multiplicado por un factor de corrección proporcionado por el fabricante, que varía según si el estudio se realiza en resonadores de 1,5 o 3 T, logrando obtener la estimación de hierro en mgFe/g de tejido hepático seco, que en este caso se estimó en 5.5 mgFe/g de tejido hepático seco, situando al paciente en sobrecarga hepática de hierro leve<sup>(6)</sup>.

## Referencias

1. Queiroz-Andrade M, Blasbalg R, Ortega C, et al. Imaging findings of iron overload. *Radiographics*. 2009;29(6):1575-89.
2. Virtanen M, Pudas K, Ratilainen J, et al. Iron overload: accuracy of in-phase and out-of-phase MRI as a quick method to evaluate liver iron load in haematological malignancies and chronic liver disease. *Br J Radiol*. 2012; 85(1014): e162-e167.
3. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*. 2004; 363(9406):357-62.
4. Sirlin C, Reeder S. Magnetic resonance imaging quantification of liver iron. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2010;18(3):359-81.
5. Wood J, Enriquez C, Ghugre N, et al. MRI R2 and R2\* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005 ;106(4):1460-5.
6. Kannengiesser S. Quantification with LiverLab. *MAGNETOM Flash | (66) 3/2016*
7. Alústiza J, Artetxe J, Castiella A, et al. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology*. 2004 Feb;230(2):479-84.
8. Paisant A, Boulic A, Bardou-Jacquet E, et al. Assessment of liver iron overload by 3 T MRI. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Feb 21.

## Farmacología

# Nuevos anticoagulantes orales y su seguridad

### QF Loreto Miranda Díaz

Químico Farmacéutico Clínico Oncología  
Departamento de Farmacia  
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: lmirandad@alemana.cl

### Introducción

Hasta el año 2009 los únicos medicamentos anticoagulantes disponibles en el mercado correspondían a heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux e inhibidores de la vitamina K (VKIs, por sus siglas en inglés) <sup>[1]</sup>.

Dentro de estos fármacos, los únicos con actividad por vía oral corresponden a los VKIs (ej. Warfarina; acenocumarol). Es por esto que los pacientes con indicación de anticoagulación por esta vía (mayoritariamente pacientes ambulatorios), se veían condicionados a una exclusiva familia de fármacos. Si bien estas drogas son altamente efectivas en la prevención de desórdenes tromboembólicos, también se caracterizan por ser de difícil manejo dadas sus propiedades farmacocinéticas, ya que presentan una correlación dosis-efecto poco predecible (afectada de forma multifactorial) y estrecho margen terapéutico, lo que deriva en la necesidad de una estricta monitorización con esquemas de dosificación fluctuantes y complejos.

A partir del 2009, comenzó la aprobación de fármacos con nuevos *targets* como son la inhibición directa de la trombina (factor IIa) e inhibición directa del factor Xa de la coagulación. Con estos mecanismos los fármacos actúan a un nivel donde ambas vías de la coagulación (extrínseca e intrínseca) se solapan, bloqueando así el proceso pro coagulante de mayor importancia en la generación de fibrina <sup>[2]</sup>.

Se ha desencadenado entonces un aumento de fármacos en desarrollo y disponibilidad de nuevas alternativas terapéuticas, tanto parenterales como orales. Esto trae como consecuencia la disponibilidad de medicamentos que tienen nuevos perfiles de seguridad y que poco a poco aprendemos a utilizar de forma eficaz y segura. En este artículo consideraremos únicamente los anticoagulantes orales, conocidos en la actualidad como "nuevos anticoagulantes orales" (*new oral anticoagulants*, NOACs) y denominados recientemente como "anticoagulantes orales directos" (*direct oral anticoagulants*, DOACs).

## Farmacología de los anticoagulantes orales disponibles

La clasificación de los anticoagulantes orales vigentes (según su mecanismo de acción) consiste en tres familias:

### 1. Familia de los VKIs

**Warfarina** fue el primer anticoagulante para uso oral, anteriormente utilizado como raticida. Se caracteriza por tener un estrecho margen terapéutico, dado en parte por una unión a proteínas plasmáticas del 99%. Su absorción por vía oral es completa y su *peak* plasmático se observa entre 1,5 a 3 días posteriores a la administración. Este fármaco es metabolizado por vía hepática por CYP2C9 principalmente, clasificándose como sustrato mayor de este citocromo. Su excreción es por vía renal (92%) y su vida media fluctúa entre 20 a 60 horas con una media de 40 horas. Cabe destacar que la dosis se ve influenciada por factores genéticos (variantes en los genotipos de CYP2C9 y VKORC1), factores alimentarios e interacciones medicamentosas [3].

**Acenocumarol** es otro VKI disponible en Chile y el de mayor uso en nuestro país [4]. Sus propiedades farmacocinéticas son similares a la Warfarina, sin embargo su biodisponibilidad es de un 60%, la excreción renal alcanza un 60% y su tiempo de vida media es de 8-11 horas [5].

### 2. Familia de los inhibidores directos de la Trombina (IDT)

Dentro de los IDT parenterales actualmente existe uno con aprobación del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP): Bivalirudina (Angiomax®). Con respecto a los IDT orales, el único fármaco disponible para uso clínico es Dabigatran etexilato (Pradaxa®).

**Dabigatran etexilato (Pradaxa®)** es un pro-fármaco que se metaboliza a nivel hepático (mediante hidrólisis y por acción de esterasas hepáticas) a Dabigatran, su forma activa.

La molécula activa se une al sitio activo de la Trombina de forma reversible, evitando la conversión de fibrinógeno a fibrina. Cabe destacar que se une tanto a trombina libre como unida a fibrina, previniendo además la activación, mediada por trombina, de los factores V, VIII, XI y XIII y la agregación plaquetaria inducida por la misma enzima.

Su máxima actividad anticoagulante es alcanzada luego de 2-3 horas posteriores a su administración. Su vida media es de 12-17 horas en pacientes con función renal normal y su excreción es principalmente por vía urinaria (80%).

Tiene una biodisponibilidad que fluctúa entre 3 a 7%, su unión a proteínas plasmáticas es de 35% y es sustrato de Glicoproteína P [3].

### 3. Familia de los inhibidores directos del factor Xa

Inhibir el factor Xa es un objetivo farmacológico ya que disminuye la amplificación de trombina. Está descrito que por una molécula de factor Xa se generan más de mil moléculas de trombina [6].

Al igual que los IDT, los inhibidores directos del factor Xa actúan tanto a nivel del factor libre, como unido al coágulo. Actualmente no existen medicamentos parenterales que pertenezcan a esta familia, sin embargo existen varias alternativas de administración oral para uso clínico como por ejemplo: Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban.

Estos medicamentos se metabolizan principalmente por vía hepática y además son biotransformados por hidrólisis. Los tres exponentes de este grupo tienen eliminación renal y fecal.

**Rivaroxaban (Xarelto®)** es metabolizado por degradación oxidativa catalizada por los citocromos CYP3A4/5 y CYP2J2. El tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima es de 2 a 4 horas luego de la administración. Su biodisponibilidad varía según la dosis administrada (66-100%) y su unión a proteínas plasmáticas alcanza un 92-95%. La eliminación de este fármaco es por vía renal en un porcentaje de 66%. Tiene una vida media de 5 a 9 horas en adultos con función renal normal. Es sustrato de CYP3A4 (mayor), CYP2J2 y de las proteínas de eflujo BCRP y Glicoproteína P [3].

**Apixaban (Eliquis®)** aprobado en el año 2012 por la Food & Drug Administration de Estados Unidos (FDA), tiene un tiempo de acción de 3 a 4 horas desde su administración. Su metabolismo, al igual que su predecesor Rivaroxaban, es por vía hepática (CYP3A4). Su biodisponibilidad es de un 50%, tiene una unión a proteínas plasmáticas de 87% y su excreción, por vía renal, alcanza un 27%. Su vida media es de 12 horas para una persona con peso en rango normal. Es sustrato de CYP3A4 y de las proteínas de eflujo BCRP y Glicoproteína P. [1][3]

Además de estos dos medicamentos, a fines del año 2015 se aprueba Edoxaban (Savaysa®), sin embargo, aún no cuenta con aprobación en Chile. [1]

Por otro lado, actualmente (año 2017) se encuentra en evaluación de la FDA la aprobación de Betrixaban, un nuevo fármaco perteneciente a esta familia. [1]

## Seguridad en NOACs

Existen múltiples aristas desde donde podemos evaluar la seguridad de un medicamento. En este artículo se abordará la seguridad con enfoque en las siguientes categorías: perfil de eventos adversos, interacciones medicamentosas o con alimentos, necesidad de ajuste en las dosis, el control y monitorización requerido y, finalmente, según disponibilidad de antidotos.

### a. Perfil de eventos adversos de los NOACs

El perfil de seguridad de los VKIs es bastante conocido. La amplia experiencia con estos fármacos permite a los clínicos saber cómo actuar y qué esperar de estas drogas. Los principales eventos secundarios para este grupo de fármacos son las hemorragias (lo cual incluye hemorragias intracraneanas, uno de los principales peligros asociados al uso de anticoagulantes). Por otro lado, en un porcentaje muy bajo, se han informado casos de necrosis tisular (la cual estaría mediada por la rápida reducción de proteína C, lo que posibilita estados transitorios de hipercoagulabilidad) [7]. Se han reportado, además, casos de embolización de colesterol, calcificación vascular y nefropatía. Las reacciones alérgicas son infrecuentes. Por otra parte, ha sido reportada alergia cruzada entre los fármacos de esta familia. Por último, cabe destacar que estos medicamentos no se recomiendan en el embarazo por riesgo teratógeno.

En la contraparte, dentro de los beneficios reconocidos en estos nuevos anticoagulantes orales, se encuentran la similitud con warfarina respecto al efecto antitrombótico y además se plantea una mejoría en el perfil de eventos secundarios asociados a los anticoagulantes cuando se compara con los VKIs.

Un meta-análisis de los principales estudios fase III de estos NOACs con respecto a la prevención de isquemia, o embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular rescató lo siguiente: "Los nuevos anticoagulantes orales tienen un perfil de riesgo favorable con reducciones significativas en isquemia, hemorragia intracraneana y mortalidad. Además presentan un riesgo de hemorragia grave similar a warfarina, por el contrario se reporta un aumento de hemorragia gastrointestinal" [8].

Otros efectos secundarios asociados a dabigatran son dispepsia, gastritis y entre datos post marketing también ha reportado trombocitopenia. Con respecto a los inhibidores del factor Xa se han reportado fatiga, dolor abdominal, náusea, cefalea y osteoartritis, entre otros. [3]

### b. Interacciones con medicamentos y/o alimentos de NOACs

Con respecto a warfarina, debemos tener en consideración que su efecto terapéutico dependerá del nivel plasmático de droga libre alcanzado. Esto, a su vez, se verá afectado por distintos parámetros.

La dieta es uno de ellos, ya que una dieta con vitamina K elevada podría dificultar la acción del fármaco. La vitamina E podría aumentar los efectos de warfarina al igual que el jugo de arándano [3]. Se ha determinado incluso que en casos con INR errático se podría suplementar al paciente con bajas dosis de vitamina K, con el fin de mantener los niveles estables y en consecuencia mantener un INR mejor controlado [9].

Por otro lado el metabolismo de este fármaco depende fuertemente de CYP2C9 por tanto es en este punto donde las interacciones farmacológicas podrían ser de importancia. Todas estas consideraciones son algunos ejemplos de la complejidad del uso de VKIs.

En contraposición el efecto de los NOACs se plantea con una mejor correlación dosis-efecto, ya que la variabilidad del efecto terapéutico no está dada por situaciones multifactoriales. Si es importante considerar que estos fármacos se metabolizan a nivel hepático.

Para el caso de los inhibidores directos de trombina como dabigatran, debemos tener en consideración que es sustrato de glicoproteína P. Es por esto que los fármacos que son inductores e inhibidores fuertes de esta proteína, probablemente alterarán la concentración plasmática esperada provocando mayor toxicidad o menor efecto terapéutico según sea el caso. A modo de ejemplo, para dabigatran se recomienda evitar el uso concomitante con inductores de glicoproteína P. Si se requiere combinar con algún inhibidor de esta glicoproteína se debe verificar el *clearance* de creatinina, ya que para algunos casos  $ClCr < 30$  ml/min se deberá evitar la combinación y para otros casos  $ClCr < 50$  ml/min se sugiere ajuste de dosis [3].

Con respecto a los inhibidores directos del factor Xa de la coagulación, el metabolismo depende en mayor proporción

del citocromo 3A4, vía de metabolización de la mayoría de los fármacos. Estos medicamentos además se caracterizan por ser sustratos de glicoproteína P.

Para Rivaroxaban la recomendación indica que su uso se debe evitar en concomitancia con fármacos que son inhibidores duales tanto de CYP3A4 como de Glicoproteína P, por ejemplo: claritromicina, ketoconazol, itraconazol, posaconazol y ritonavir. En el caso de apixaban para dosis mayores a 2,5 mg BID se recomienda ajustar la dosis al 50% en concomitancia con inhibidores duales. Se sugiere evitar su uso en concomitancia para dosis menores o iguales a 2,5 mg BID. Las interacciones con alimentos para este grupo de fármacos no son de relevancia clínica. Sin embargo, el jugo de pomelo puede aumentar los niveles de apixaban y en consecuencia su toxicidad [3].

### c. Ajuste dosis requerido y uso de NOACs en poblaciones especiales

En el caso de warfarina la situación es de mayor conocimiento, sabemos que la dosis se ajustará según INR y cuando sea posible o necesario según variación genética en las proteínas CYP2C9 (metabolismo de warfarina) y VKORC1 (subunidad 1 del complejo 1 epóxido reductasa, responsable de actividad farmacodinámica de warfarina) [10].

Los estudios fase III limitaron el uso de NOACs en pacientes con función renal alterada, edad avanzada y extremos de peso, es por esto que su utilización en estas poblaciones debe ser con precaución. A pesar de que son recomendaciones en desarrollo, ya se puede contar con algunas sugerencias:

Estos nuevos medicamentos en su mayoría deben ajustarse por función renal. El que requiere mayor necesidad de ajuste es dabigatran, esto dado por su excreción renal del 80 %. En la **Tabla 1** se muestran las recomendaciones de dosis según ClCr [11]. Con respecto al ajuste de dosis según función hepática la información es limitada y se recomienda el uso con precaución.

Al considerar la utilización de NOACs en pacientes añosos, se recomienda utilizar esquemas en bajas dosis, los cuales presentan un perfil mas seguro con respecto a hemorragias principalmente.

A modo de ejemplo: en pacientes tratados con dabigatran se considera reducir la dosis a 110 mg BID para pacientes con aumento en riesgo de sangrado (pacientes mayores a 75 años). [8]

**Tabla 1.** Ajuste de dosis para función renal según indicación [11]

Drug and indication	Renal function classification				
	Normal Clcr ≥ 90 ml/min	Mild Clcr 60-89 ml/min	Moderate Clcr 30-59 ml/min	Severe Clcr 15-29 ml/min	End-stage renal disease Clcr < 15 ml/min
<b>Dabigatran</b> Atrial fibrillation/EMA Atrial fibrillation/FDA VTE prophylaxis joint replacement VTE treatment (not yet approved)	150 mg twice daily 150 mg twice daily 220 mg once daily 150 mg twice daily	150 mg twice daily 150 mg twice daily 220 mg once daily 150 mg twice daily	110 mg twice daily 150 mg twice daily 150 mg once daily 150 mg twice daily	Contraindicated 75 mg twice daily† Contraindicated Contraindicated	Contraindicated Contraindicated Contraindicated Contraindicated
<b>Rivaroxaban</b> Atrial fibrillation VTE prophylaxis joint replacement VTE treatment	20 mg once daily 10 mg once daily 15 mg twice daily / 20 mg once daily	20 mg once daily 10 mg once daily 15 mg twice daily / 20 mg once daily	15 mg once daily 10 mg once daily 15 mg twice daily / 15 mg once daily /	15 mg once daily Use with caution 15 mg twice daily / 15 mg once daily /	Contraindicated Contraindicated Contraindicated
<b>Apixaban</b> Atrial fibrillation/EMA/FDA VTE prophylaxis joint replacement	5 mg twice daily 2.5 mg twice daily	5 mg twice daily 2.5 mg twice daily	5 mg twice daily 2.5 mg twice daily	2.5 mg twice daily Use with caution	Contraindicated Contraindicated
<b>Edoxaban*</b> VTE prophylaxis joint replacement	30 mg once daily	30 mg once daily	30 mg once daily	Contraindicated	Contraindicated

Adapted from Paulsen et al (2012) and Turpie et al (2012).

\*Only approved in Japan

†Dose based on pharmacokinetic modeling, not on randomized control trials.

Clcr, creatinine clearance; EMA, European Medicines Agency; FDA, US Food and Drug Administration; VTE, venous thromboembolism.

En el caso de Rivaroxaban, su exposición sistémica aumenta un 32% en pacientes mayores a 65 años (el tiempo de vida media aumenta de 5-9 horas a un rango que va entre las 11-13 horas). No se recomienda ajuste de dosis en este rango etario, sin embargo, se debiera evitar en pacientes mayores a 80 años que presenten alguno de los siguientes criterios: peso menor a 60 kg o creatinina sérica mayor o igual al 1,5 mg/dL <sup>[3]</sup>.

La actualización 2015 de los criterios de Beers incluye dabigatran, apixaban, rivaroxaban y endoxaban en su lista. Según función renal se sugiere ajustar dosis o simplemente evitar el uso. <sup>[12]</sup>

La guía clínica de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis sugiere evitar el uso de NOACs en pacientes con BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> o peso mayor a 120 kg debido a la falta de datos clínicos en esta población, para estos casos aconsejan la utilización de VKIs <sup>[13]</sup>.

Con respecto a pacientes con bajo peso (menor a 50 kg) la vida media de apixaban es de 15.8 horas (exposición aumenta entre 20-30%), mientras que en obesos es de 8.8 horas <sup>[14]</sup>.

#### **d. Control y monitorización requeridos para los NOACs**

Mientras la monitorización para warfarina según INR es imperativa, una de las grandes ventajas que presentan los NOACs es la no recomendación de monitorización. Esto trae como consecuencia el uso de dosis fijas, con menor variabilidad y mayor comodidad para los pacientes. Sin embargo con el aumento de la experiencia en el uso de NOACs se han visto algunas situaciones donde se recomienda el control de estos fármacos: <sup>[15]</sup>

- Sangrado o recurrencia de trombosis.
- Cirugía de urgencia o anterior a una cirugía o procedimiento invasivo (cuando el paciente ha tomado el medicamento en las 24 horas previas y si ClCr < 50 ml/min).
- Identificación de niveles supra o sub-terapéuticos en pacientes que consumen otros fármacos con potenciales interacciones o en pacientes con peso en niveles extremos.
- Sobredosis.
- Pacientes con alto riesgo de acumulación (falla renal, interacciones).
- Sospecha de fracaso por incumplimiento.

La gran problemática surge justamente cuando se requiere monitorizar. ¿Qué prueba es la más adecuada? Lamenta-

blemente aún no se dispone de pruebas específicas que se correlacionen con la actividad del fármaco de forma sensible y que estén ampliamente disponibles o que tengan escalas calibradas.

Sin embargo, para dabigatran un resultado de aPTT (Tromboplastina parcial activada) mayor a 2,5 veces el control indica sobreanticoagulación. Otros test como TT (tiempo de trombina) o ECT (prueba de coagulación de ecarina, no muchas veces disponible), podrían ser de utilidad para determinar la presencia de dabigatran y en nivel de coagulopatía.

Para rivaroxaban y apixaban el PT (tiempo de protrombina) o la medición de la actividad antifactor Xa podría ser de utilidad para detectar presencia de rivaroxaban. Se prefiere medir la actividad antifactor Xa, sin embargo no ha sido definido un rango terapéutico o ajuste de dosis en base al resultado <sup>[3,15]</sup>.

#### **Antídotos disponibles**

Actualmente no existen antídotos con amplia disponibilidad para estos fármacos. Recientemente, en el año 2016, la FDA aprobó Idarucizumab (Praxbind®) disponible como antídoto específico para Dabigatran <sup>[1]</sup>.

En proceso de aprobación se encuentra Andexanet, fármaco que sería un antídoto específico para los inhibidores directos del factor Xa de la coagulación <sup>[1]</sup>. La **Tabla 2** muestra algunas recomendaciones para manejar situaciones en las cuales se requiere detener la acción de los NOACs. <sup>[11]</sup>

#### **Conclusión**

Los NOACs presentan grandes ventajas en comparación con la familia de los VKIs. Algunas de ellas son la sencillez del manejo, ya que no se recomienda una monitorización constante, el perfil menos fluctuante que relaciona su administración con el efecto conseguido y un perfil de eventos secundarios que no se aleja mucho de lo que ya conocemos.

El uso de estos medicamentos está en constante crecimiento y es en este escenario donde nos podemos dar cuenta de las falencias que aún tenemos, dada la inexperiencia en su utilización.

Es de importancia considerar los ajustes de dosis necesarios para evitar la acumulación o la falta de efecto de estas



**Tabla 2.** Acciones no específicas para revertir actividad de NOACs <sup>(1)</sup>

Drug	Therapeutic options
<b>Dabigatran</b>	Stop treatment with OAC's Haemodialysis PCC (25 U/kg, repeat if needed) rFVIIa (90 µg/kg)
<b>Rivaroxaban</b>	Stop treatment with OAC's PCC (25 U/kg, repeat if needed) FEIBA (50 IE/kg, max 200 IE/day) rFVIIa (90 µg/kg)
<b>Apixaban</b>	Stop treatment with OAC's PCC (25 U/kg, repeat if needed) FEIBA (50 IE/kg, max 200 IE/day) rFVIIa (90 µg/kg)
<b>Edoxaban</b>	Stop treatment with OAC's PCC (25 U/kg, repeat if needed) FEIBA (50 IE/kg, max 200 IE/day) rFVIIa (90 µg/kg)

Adapted from Miesbach and Seifried (2012).  
The therapeutic options are not validated by large-scale trials.  
OAC, oral anticoagulant; PCC, prothrombin complex concentrate;  
rFVIIa, recombinant activated factor VII.

Fuente: Vilches J, Gallego P, Lip GY. Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Ther Adv Drug Saf.* 2014, Vol. 5(1) 8–20.

drogas, considerar también las posibles interacciones que pudieran tener con otros fármacos y por último entender cuáles serán las pautas a seguir en caso de intoxicación o requerimiento de medidas que nos indiquen como debemos actuar frente a la cantidad de droga presente en la circulación.

En desarrollo estará la evaluación de la eficacia y seguridad post aprobación de los nuevos antidotos específicos una vez que su disponibilidad se amplíe.

## Referencias

1. FDA: Food and drug administration. Sitio web [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Consultado 11 abril, 2017.
2. Uptodate: Lawrence LK Leung. Direct oral anticoagulants and parenteral direct thrombin inhibitors: Dosing and adverse effects. Sitio web [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Consultado 12 abril, 2017.
3. Lexi-Comp, Inc. (Lexi-Drugs®). Lexi-Comp, Inc.; abril 12, 2017. Suscripción necesaria para acceder.
4. Berkovits A, Aizman A, Zuñiga P, et al. Nuevos anticoagulantes orales. Artículos de revisión. *Rev Med Chile* 2011; 139: 1347-1355.
5. Acenocoumarol. En: In Depth Answers [base de datos de internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics; 2017 [citado 13 abril 2017]. Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Suscripción necesaria para acceder.
6. Laux V, Perzborn E, Heitmeier S, et al. Direct inhibitors of coagulation proteins – the end of the heparin and low-molecular-weight heparin era for anticoagulant therapy?. *Thromb Haemost* 2009; 102: 892–899.
7. Uptodate: Hull RD, Garcia DA. Warfarin and other VKAs: Dosing and adverse effects. Sitio web [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Consultado 12 abril, 2017.
8. Ruff C, Giugliano R, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials.
9. Mahtani K, Heneghan C, Nunan D, et al. Vitamin K for improved anticoagulation control in patients receiving warfarin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD009917.
10. Johnson J, Gong L, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing. *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011.
11. Vilches J, Gallego P, Lip GY. Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Ther Adv Drug Saf.* 2014, Vol. 5(1) 8–20.
12. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *JAGS* . 2015. Volume 63, Issue 11 Pages 2227–2246.
13. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davison B, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2016.14: 1308–1313.
14. Apixaban. En: In Depth Answers [base de datos de internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics; 2017 [citado 13 Abril 2017]. Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Suscripción necesaria para acceder.
15. Ramos-Esquivel A. Monitoring anticoagulant therapy with new oral agents. *World J Methodol* 2015 December 26; 5(4): 212-215.

## Tips para publicar

### PUBMED: una de las diez bases de datos de acceso abierto del National Institute for Health (NIH) de Estados Unidos

**Cecilia Pacheco**

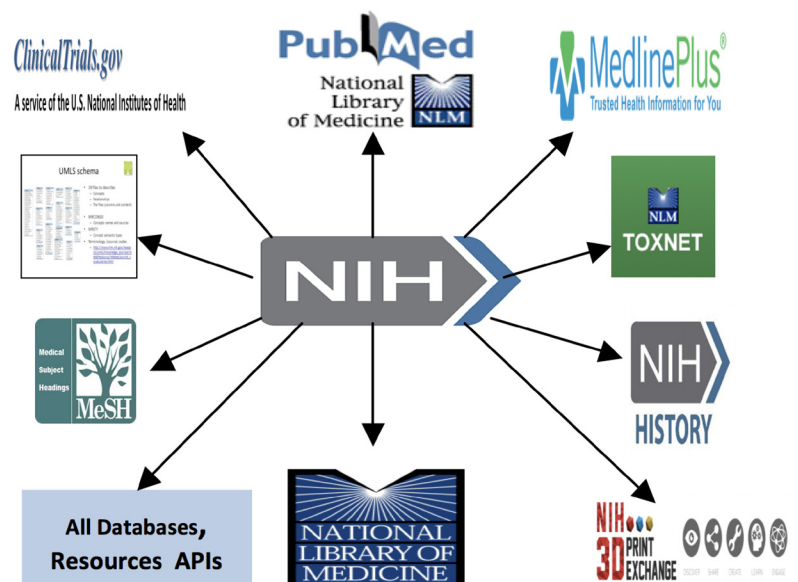
Grupo Cochrane Iberoamérica de Documentación Clínica  
 Centro de Información Médica (CIM)  
 Departamento Científico Docente  
 Clínica Alemana de Santiago

Contacto: cpacheco@alemana.cl

La *National Library of Medicine* (NLM) de Estados Unidos, perteneciente al *National Institute for Health* (NIH), es considerada la biblioteca de medicina más grande del mundo. Fue fundada en el año 1836 por el Dr. John Shaw Billings, médico cirujano, bibliotecario, estadístico, licenciado en leyes y militar. Entre sus cualidades se destaca la de ser un visionario cuya obra permanece hasta el día de hoy.

El Dr. Shaw se dio cuenta de que no existía en el país ninguna biblioteca que contara con literatura médica apropiada para sus investigaciones, pues lo existente estaba incompleto o no debidamente registrado, por lo que su recuperación era una tarea imposible.

Ocupó el cargo de Director de la NLM durante 30 años, e inició la indización de su información. Se le atribuye la creación del primer índice, el *"Index Medicus"* que usaron innumerables generaciones de médicos y



cuya versión impresa es la misma que tenemos a nuestra disposición a través de Pubmed (Medline) el día de hoy en forma digital.

Los inicios fueron con una colección de 25 mil volúmenes y 15 mil folletos, a la que llamó "Biblioteca del Cirujano", y a su retiro la entregó con casi 117 mil libros y cerca de 200 mil folletos. Su vertiginoso crecimiento continúa hasta hoy, siendo una de las 10 bases de datos del *National Institute for Health* (NIH).

El acelerado ritmo de desarrollo que ha tenido la era electrónica, ha sobrepoblado en forma dramática el ámbito de la información. La sobrecarga de producción de información, a la que Alvin Toffler, escritor futurista estadounidense, menciona en el año 1970 como "*overload information*" en su libro "*Future Shock*", es una realidad en el ámbito sanitario. Hay un afán generalizado por dar a conocer, clasificar y almacenar todo tipo de información mediante todos los medios posibles, superando por lejos el consumo.

Cifras inabordables de artículos aparecen solo con digitar un par de palabras en Internet; el problema es determinar cuáles son confiables y cuáles no. Cómo filtrar esta sobrecarga de información fue el tema central del Coloquio Cochrane 2015 realizado en Viena, donde se abordó lo que enfrentan a diario los profesionales de la salud, documentalistas médicos e incluso pacientes.

Se concluyó que el problema no es tan solo del exceso de información, sino también como ésta se gestiona y evalúa en la era digital. Es altamente necesaria la existencia de filtros adecuados en los sistemas de recuperación de información, para poder identificar los problemas y encontrar la respuesta. Hay una falta innegable de alfabetización informativa en el ámbito de la salud y de profesionales que puedan proporcionarla. Al iniciar una investigación que posiblemente termine en una publicación, es aconsejable tener la certeza de que el resultado no será el mismo que aparece en cientos de artículos ya publicados sobre ese tema. Sería una pérdida innecesaria de tiempo y recursos, peor aún si el estudio no aparece en una revista con factor de impacto ISI, pues difícilmente será consultado.

Entre el grupo de bases de datos confiables y aconsejables para realizar una búsqueda sistemática de información está en primer lugar Pubmed del NIH por su actualización diaria, incorporación permanente de nuevos conceptos,

filtros y formas de lograr especificidad o sensibilidad en los resultados. Para conocer y usar cada una de las complejas funciones que tiene incorporadas, es recomendable y necesario el "*know how*", saber cuál es el algoritmo indicado y cómo poder realizarlo, para lograr una navegación exitosa a través de los 26 millones de artículos que contiene.

## Introducción

El NIH es uno de los centros más importantes del mundo en lo que a investigación médica se refiere. Está formado por un grupo de instituciones gubernamentales, que son referentes en salud tanto nacional como internacional. Lo constituyen 27 centros e institutos diferentes y es una de las 8 agencias que conforman el Servicio Público de Salud. Sus oficinas centrales se encuentran en Bethesda, Maryland, Estados Unidos.

El sitio *web* del NIH es mucho más que solo el acceso a Pubmed y aunque muchos lo ignoran, contiene 10 bases de datos diferentes e importantes.

## Bases de datos del NIH

### 1. PubMed / MEDLINE: artículos y libros electrónicos

Pubmed (*Public Medicine*) es sin duda el número uno entre los sitios más consultados y visitados en el mundo en el área de la salud. Es uno de los legados del gobierno del ex presidente Bill Clinton, quien en el año 1990 tomó la decisión de abrir Medline (Biblioteca Nacional de Medicina) al mundo, apertura que permanece hasta el día de hoy.

Es producido por la Biblioteca Nacional de Medicina y forma parte de las bases de datos del NIH. Está diseñado para "buscar, aprender y leer" información <sup>(1)</sup>.

Comprende más de 26 millones de citas de la literatura biomédica indexada por MEDLINE y tiene un incremento anual que bordea el millón de artículos, tanto de revistas de ciencias de la vida como de libros en línea. Incluye artículos de acceso abierto y ofrece enlaces a su contenido desde los editores o a través de la base de datos **Pubmed Central**, en la que todo lo incluido está liberado. Esta base de datos es solo de artículos, no de revistas. Los autores que reciben fondos gubernamentales para su investigación tienen la obligación de mandar una copia del artículo publicado, independiente de si la revista cobra o no por su descarga, quedando liberado su acceso a través de este sitio.

Incluye, además, el **Bookshelf**, una base de datos que contiene actualmente cerca de 4.430 títulos de libros

electrónicos de diferentes materias. Entre estos se encuentran 1.640 de Medicina Basada en Evidencia, más de 230 Guías Clínicas actualizadas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), importantes colecciones de salud pública, genética, entre un centenar de temas relacionados con cuidados y políticas de salud, accesibles desde una completa y amigable interfaz de búsqueda.

**2. MeSH (Medical Subject Headings):** es un tesoro o diccionario especializado, indispensable para la clasificación de los artículos. Permite una coincidencia exacta con los conceptos (palabras claves) incorporadas en las estrategias de búsqueda de información y usa operadores booleanos para la especificidad o sensibilidad de los resultados. Es útil tanto para la práctica clínica, como para la investigación <sup>(2)</sup>. Se usa para diseñar las estrategias de búsqueda de acuerdo a los criterios de elegibilidad o inclusión previamente establecidos. Permite realizar búsquedas acotadas, pero también amplias, dependiendo de la intención del usuario. Tiene incorporadas las definiciones del Diccionario de la Biblioteca Nacional de Medicina en cada uno de sus conceptos y términos y permite filtrar y afinar el concepto usando la opción “*subheading*” que da la opción de adjuntar una o más características especiales <sup>(2)</sup>.

**3. UMLS:** el Sistema Unificado de Lenguaje Médico (UMLS) es gratuito y fue creado para facilitar y mejorar el trabajo de los desarrolladores de sistemas informáticos, de modo que puedan comportarse como si “entendieran” el lenguaje de la biomedicina y la salud. Con este propósito la NLM produce y distribuye las fuentes de conocimiento de UMLS (bases de datos) y las herramientas de *software* asociadas (programas) para que ellos sean capaces de procesar, recuperar e integrar los datos de la información biomédica, junto con optimizar el uso de fuentes particulares. Permite la interconectividad entre los recursos, ampliando el universo para búsquedas más eficientes y eficaces <sup>(3)</sup>.

**4. ClinicalTrials.gov** es una base de datos de registro e información completa, desde el inicio de los ensayos clínicos hasta los resultados obtenidos, con la participación de personas. Incluye investigaciones realizadas en todo el mundo, con apoyo público y privado.

Entrega información útil, beneficiando principalmente a investigadores y pacientes. Permite ver los estudios en curso, descargar su contenido y consultar la base de datos.

Los proyectos de investigación están destinados a producir

resultados que influyan en la salud humana, por ende se necesitan “voluntarios humanos”, quienes de acuerdo con el tipo de estudio pueden participar en intervenciones o en observaciones, dependiendo si se trata de un ensayo clínico o de un estudio observacional respectivamente.

Las personas que cumplen con los criterios de inclusión establecidos en la investigación pueden postular a ser reclutados dentro del grupo y pueden recibir el tratamiento “experimental” sin costo alguno <sup>(4)</sup>.

**5. MedlinePlus** es una base de datos para pacientes, sus familias y también se recomienda a estudiantes de pregrado de carreras relacionadas con el área de la salud. Entrega información confiable, completamente actualizada sobre enfermedades, tratamientos, temas de salud y bienestar. Cuenta con enlaces externos, está disponible en 5 idiomas e incluye videos sobre anatomía, sistemas del cuerpo y procedimientos quirúrgicos. Tiene tutoriales interactivos, juegos y cuestionarios con calculadoras para el auto conocimiento de la salud <sup>(5)</sup>. Es recomendable pues está en un lenguaje común y fácil de entender.

**6. TOXNET** incluye múltiples bases de datos para la búsqueda de información sobre toxicología, productos químicos peligrosos, salud ambiental y emisiones tóxicas. Contiene un detallado tutorial para la identificación y uso de la base de datos que corresponda según el requerimiento.

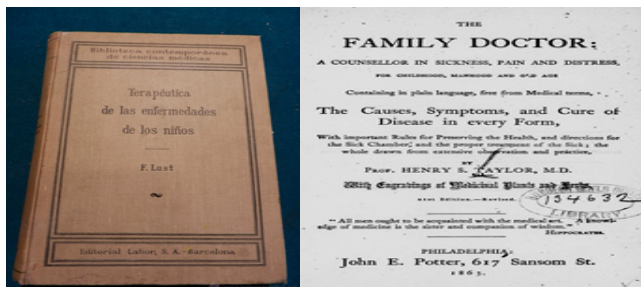
## Bases de datos TOXNET

- HSDB (*Hazardous substances data bank*): datos de toxicología revisados por pares para más de 5.000 productos químicos peligrosos.
- TOXLINE: cuatro millones de referencias a la literatura sobre los efectos bioquímicos, farmacológicos, fisiológicos y toxicológicos de los fármacos y otras sustancias químicas.
- ChemIDplus: diccionario de más de 400.000 productos químicos (nombres, sinónimos y estructuras).
- LactMed: base de datos de la lactancia. Drogas y otras sustancias químicas a las que pueden estar expuestos a las madres lactantes.
- DART: desarrollo de bases de datos *Reproductive Toxicology*. Contiene referencias relacionadas con la toxicología del desarrollo y reproductiva.
- TOXMAP: mapas de salud ambiental que permiten búsquedas interactivas y los datos de salud del censo de Estados Unidos.
- TRI: inventario de emisiones ambientales anuales de

más de 600 sustancias químicas tóxicas de plantas de Estados Unidos.

- GENÓMICA: base de datos comparativa toxicogenómica. Acceso a los datos científicos que describen las relaciones entre los productos químicos, los genes y las enfermedades humanas
- SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS PARA EL HOGAR: efectos potenciales sobre la salud de los productos químicos en más de 10.000 productos para el hogar común.
- EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A SUSTANCIAS QUÍMICAS: enlaces a trabajos y tareas peligrosas que pueden producir enfermedades profesionales y sus síntomas.
- EVALUACIÓN DE RIESGOS (*IRIS Integrated Risk Information System*). Identificación de peligros y evaluación de dosis-respuesta para más de 500 productos químicos.
- ITER: información del riesgo para más de 600 productos químicos de los grupos autorizados en todo el mundo.
- TOXNET & Beyond: Using the NLM Environmental Health & Toxicology Portal <sup>(6)</sup>.

**7. Imágenes de la Historia de la Medicina (IHM)**, permite el acceso en línea a colecciones históricas de imágenes pertenecientes a la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (NLM). Esta base de datos está disponible a través de las colecciones digitales de la biblioteca, es un recurso gratuito en línea, que contiene libros biomédicos, imágenes fijas y en movimiento. Incluye una amplia variedad de material visual como obras de arte, fotografías, grabados y carteles que ilustran los aspectos sociales e históricos de la medicina, del siglo 15 al 21 <sup>(7)</sup>.



Fuente: NIH-IHM Digital Collections <https://collections.nlm.nih.gov>

## 8. Colecciones digitales

Lugar de almacenamiento de excelentes recursos biomédicos únicos, en diferentes formatos (repositorio) que mantiene la Biblioteca Nacional de Medicina. Está disponible gratuitamente para todo el mundo, a menos que se indique alguna restricción.

## 9. LocatorPlus

Servicio de la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) que provee el acceso físico a todos sus recursos.

Existen dos salas de lectura abiertas al público:

- a) Sala de lectura principal que mantiene una extensa colección de referencia.
- b) Sala de lectura de la Historia de la Medicina (HMD) que contiene: libros (1914-presente), revistas y publicaciones periódicas (1871-presente), materiales audiovisuales y electrónicos del tamaño de un libro impreso desde antes de 1914, miles de folletos y disertaciones (post-1914), y todas las revistas de antes de 1871.

## Préstamos

Es necesario conseguir una tarjeta de la biblioteca para pedir préstamos, la que deberá incluir una completa información de los datos personales del usuario. Pueden solicitarse hasta 50 elementos diarios de la colección general de la NLM. Si los materiales solicitados estuvieran deteriorados, se ofrece la fotocopia o el escaneo a través de escáneres y Wi-Fi ambos disponibles de forma gratuita.

## 10. Todas las NLM bases de datos y API

Todos los recursos de la NLM se reúnen en este sitio que permite la navegación, selección de recursos y el acceso a las interfaces de programación de aplicaciones (API). Estas admiten el uso de funciones predefinidas para interactuar con el sistema operativo o con otro programa. Hacen posible la descarga de datos y documentos en diferentes formatos y de cualquiera de las múltiples bases de datos que contiene <sup>(10)</sup>.

## Conclusión

Es indudable la sobrecarga de información en el área de la salud, lo que significa que se hace indispensable gestionarla para la obtención de resultados. La respuesta pareciera estar en las técnicas aplicadas a la información (*Information Technology*) y en el uso de patrones o algoritmos de búsqueda que tienen las diferentes bases de datos.

PubMed es una base de datos compleja y dinámica, que necesita instrucciones para optimizar su uso. Sus características la continúan situando entre las mejores herramientas electrónicas para la investigación biomédica y la práctica clínica existentes. Es necesario destacar que es solo una de las 10 bases de datos que ofrece el NIH, hay otras nueve con características similares y valiosa información disponible que vale la pena conocer.

## Referencias

1. PubMed/MEDLINE. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
2. MeSH. En: <https://meshb.nlm.nih.gov/#/fieldSearch>
3. UMLS. En: <https://www.nlm.nih.gov/research/umls/>
4. ClinicalTrials.gov En: <https://clinicaltrials.gov/>
5. MedlinePlus. En: <https://www.medlineplus.gov/>
6. TOXNET En: [https://sis.nlm.nih.gov/enviro/toxnet\\_manual.pdf](https://sis.nlm.nih.gov/enviro/toxnet_manual.pdf)
7. Images from the History of Medicine. En: <https://www.nlm.nih.gov/hmd/ihm/>
8. Digital Collections. En: <https://collections.nlm.nih.gov/>
9. LocatorPlus. En: <https://locatorplus.gov/>
10. All NLM Databases & APIs a En: [https://www.nlm.nih.gov/nlm\\_eresources/eresources/search\\_database.cfm](https://www.nlm.nih.gov/nlm_eresources/eresources/search_database.cfm)
11. Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, et al. Comparación de Pub Med, Scopus, Web of Science y Google Scholar: fortalezas y debilidades. *The FASEB Journal* 2008;22(2):338-342.
12. Cochrane XXIII Colloquium Vienna2015. Filtering the information overload for better decisions. What if the key to improving the health of billions of people was locked inside the mountains of information being created every day?
13. Braun LM, Wiesman F, Van Den Herik HJ, et al. Avoiding Literature Overload in the Medical Domain. *Stud Health Technol Inform* (2006): 497-502.
14. Cabello F. 175 años de la National Library of Medicine, de los EE.UU. de NA: un tesoro científico y cultural digno de admiración. *Rev. méd. Chile [Internet]*. 2011 Sep [citado 2017 Feb 02]; 139(9): 1115-1117
15. Hall A, Walton G. Information overload within the health care system: a literature review. *Health Info Libr J*. 2004 Jun;21(2):102-8.
16. Klerings I, Weinhandl AS, Thaler KJ. Information overload in healthcare: too much of a good thing? *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2015;109(4-5):285-90.
17. Kolusu HR. Information overload and its effect on healthcare. *Oregon Health & Science University. Scholar Archive* 3-2015. Paper 3599.
18. Rada G, Andrade M, Leyton V, et al. Búsqueda de información en medicina basada en evidencia. *Revista médica de Chile* 2004; 132(2), 253-25.
19. Rebitzer JB, Rege M, Shepard C. Influence, Information Overload, and Information Technology in Health Care. *Adv Health Econ Health Serv Res*. 2008: 43-69. Web. 6 Jan. 2014.
20. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION, AND WELFARE Public Health Service NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. NLM. John Shaw Billings Centennial (En <https://www.nlm.nih.gov/hmd/pdf/john.pdf>)
21. Wikipedia (En: <https://es.wikipedia.org/>)

## Metodología de la investigación

# Inferencia causal

### Dr. Pablo M. Lavados

Programa Neurología Vascular, Servicio de Neurología,  
Departamento de Neurología y Psiquiatría, Clínica Alemana,  
Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo.  
Unidad de Investigación y Ensayos Clínicos, Departamento Científico Docente, Clínica Alemana.  
Departamento de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Contacto: plavados@alemana.cl

**Palabras claves:** causalidad, asociación, riesgo, inferencia.

### Resumen

Frecuentemente investigamos asociaciones e inferimos causalidades, pero este es un paso que debe ser cuidadoso. La epidemiología clínica y metodología de la investigación han acordado criterios y métodos para determinar que asociación es causal. En este artículo revisamos los criterios de Hill de causalidad y el modelo heurístico causal de Rothman.

Con frecuencia escuchamos opiniones o leemos artículos científicos y de prensa que se refieren a factores o variables (ambientales o genéticas) que se relacionan con condiciones o enfermedades (por ejemplo, cánceres). Muchas veces nos referimos a estas relaciones como causalidades y con menor frecuencia usamos el concepto de "asociación". Sin embargo, es más probable que exista una demostrada asociación y menos frecuentemente se demuestra una relación de causalidad.

La distinción es muy importante en la práctica clínica diaria, por lo que el objetivo de este artículo es discutir la diferencia entre estos dos conceptos desde el punto de vista de la epidemiología clínica y la bioestadística, y revisar los conceptos de inferencia causal.

Lo primero es aclarar que "una asociación no implica causalidad". La investigación clínica observacional analítica, es decir, los estudios de casos y controles y los estudios de cohorte buscan (y frecuentemente encuentran) demostrar asociaciones entre una exposición y un desenlace (como consumo de alcohol y ataque cerebrovascular hemorrágico). Las asociaciones se miden como riesgos relativos (*Relative Risk*) en estudios de cohorte o razón de riesgos (*Odds Ratios*) en estudios de casos y controles. Demostrar asociaciones en muestras nos permite inferirlas a la población, buscar mecanismos patológicos y diseñar ensayos clínicos para prevenirlas o tratarlas. Las asociaciones pueden ser espurias (producto de sesgo o producto del azar), pueden ser indirectas (producto de variables confundentes) o pueden ser causales.

## Criterios de causalidad de Hill

Para que una asociación sea causal debe cumplir con algunos requisitos. Los criterios de Hill son los más usados para ayudar a determinar si una asociación es causal o no (Tabla 1).

**Tabla 1.** Criterios de Hill para determinación de causalidad de una asociación.

Criterio	Descripción	Problemas con el criterio
1. Existe una secuencia temporal	La exposición precede al desenlace	Aunque se cree que este es el único criterio causal verdadero, puede ser difícil de establecer.
2. La asociación es fuerte	Medido como riesgo relativo o razón de riesgos	La fuerza depende de la prevalencia de otras causas de enfermedad presentes en la población y, por lo tanto, no es una característica biológica.
3. Consistencia de la asociación	Ha sido encontrada por otros investigadores	Hay razones plausibles para no ver resultados consistentes, y estas excepciones se ven mejor con retrospectiva.
4. Gradiente biológica o relación dosis respuesta	A mayor exposición mayor desenlace	Una relación entre la exposición y el resultado que tiene un umbral no mostraría un efecto progresivo.
5. Especificidad de la asociación	La exposición produce sólo un desenlace	Una causa puede tener muchos efectos.
6. Plausibilidad biológica	La asociación tiene sentido	Demasiado subjetivo.
7. Coherencia con conocimiento existente	La asociación coincide con la evidencia previa	Vaga y muy similar a plausibilidad.
8. Evidencia experimental	Existe un ensayo clínico aleatorizado que investigó efecto de intervenciones sobre la asociación	No siempre disponible o factible.
9. Analogía	La asociación es similar a otras asociaciones	Abundan las analogías.

No todos los criterios tienen la misma fuerza y la lista no debe ser usada como un *check-list*. Probablemente el criterio más importante es la necesaria secuencia temporal entre la exposición y el desenlace. Una asociación importante (RR > 3) probablemente apunta hacia una asociación causal, al igual que una demostrada gradiente biológica. Otros criterios son más débiles como la especificidad de la asociación, que es útil en enfermedades infecciosas y algunas genéticas,

pero no en muchas enfermedades crónicas. La plausibilidad biológica y coherencia con el conocimiento existente dependen mucho de lo que se sabe o no y las analogías son peligrosas.

## Inferencia causal

La inferencia causal es el nombre que recibe el hacer una afirmación causal sobre la relación entre dos factores.



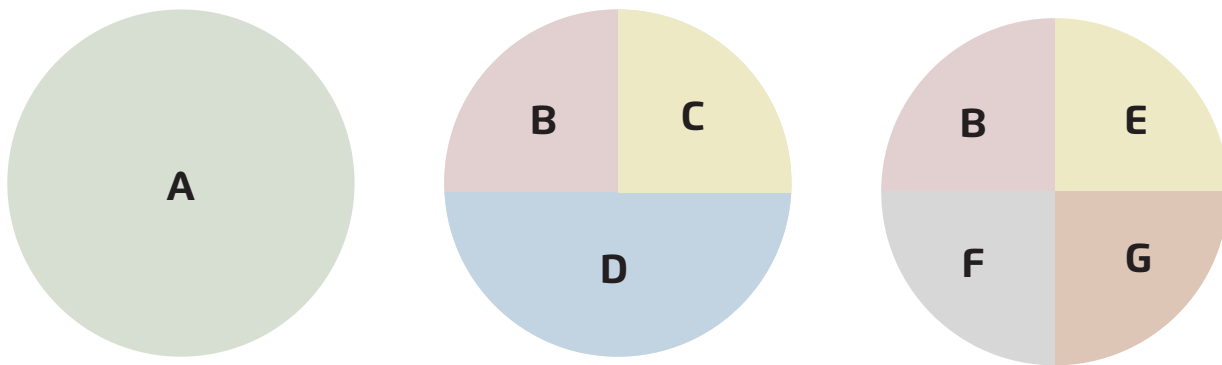
Nos interesa la inferencia causal porque queremos hacer intervenciones dirigidas a eliminar las causas conocidas de los resultados adversos para la salud (o añadir causas conocidas de los resultados beneficiosos para la salud).

El modelo heurístico causal Necesario-Suficiente-Componente.

Una heurística es una herramienta de aprendizaje utilizada para simplificar conceptos. El modelo de causa componente suficiente descrito por Ken Rothman es un ejemplo de una

heurística que muestra la naturaleza multicausal de la enfermedad. Bajo este modelo, una enfermedad puede ser causada por cualquier "torta" completa, que está compuesta por causas componentes de la enfermedad bajo investigación. Las causas que están presentes en cada "torta" se llaman causas "necesarias", las causas que son el único componente de una "torta" se llaman causas "suficientes", y las causas que no son necesarias ni suficientes se llaman causas "componentes".

**Figura 1.**



En la figura anterior, la causa A es una causa suficiente, mientras que las causas restantes no son ni necesarias, ni suficientes.

En conclusión la inferencia causal es el proceso de determinar si la estimación de riesgos denota causalidad. Es decir, si el factor de riesgo o la exposición bajo investigación es en realidad una causa de la enfermedad.

### Referencias

1. Aschengrau A, Seage G. R. (2008). *Essentials of epidemiology in public health*. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers.
2. Hill AB. *The Environment and Disease: Association or Causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965;58(5):295-300.
3. Bizouarn P, Kenneth J. Rothman and multicausality in epidemiology. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2012 Feb;60(1):59-69.

## QUIZ

### Un *souvenir* en la playa

**Dra. Johanna Cabrera, Dr. Thomas Weitzel**

Programa Medicina del Viajero  
Clínica Alemana, Facultad de Medicina Clínica Alemana,  
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Preescolar sexo femenino de 4 años 9 meses de edad, sana, vacunas al día. Viaje reciente familiar a playa de Camburi, 100 km al noreste de Sao Paulo, Brasil. A los 10 días post retorno del viaje, presenta pequeñas pápulas eritematosas en la mano izquierda y pie derecho, que durante los próximos días, se transforman a lesiones serpiginosas solevantadas (Figura), que avanzan 2 a 3 cm al día, con reacción eritematosa alrededor, asociado a intenso prurigo de predominio nocturno. Resto del examen físico sin hallazgos. Sin otros familiares afectados.

#### ¿Cuál es su diagnóstico?



Respuesta Quiz

Página 95

Haga click aquí 

## Revisión Cochrane

# Mejora de la prescripción de antibióticos por parte de médicos que trabajan en ámbitos hospitalarios



Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub4

*Clínica Alemana de Santiago es un Centro Cochrane adjunto.*

### Objetivo de la revisión

El objetivo de esta revisión Cochrane fue buscar maneras de mejorar la prescripción de antibióticos por parte de médicos en ámbitos hospitalarios. Se recopilaron y analizaron todos los estudios relevantes para responder a esta pregunta y se encontraron 221 estudios.

### Mensajes clave

La aplicación de una política de antibióticos resulta en una mejoría de las prácticas de prescripción y reduce la duración del tratamiento con antibióticos.

Las intervenciones orientadas a los médicos para mejorar las prácticas de prescripción de antibióticos redujeron la estancia hospitalaria de los pacientes en 1,12 días (resultados de 15 estudios) y no aumentaron el riesgo de muerte (resultados de 29 estudios). Las intervenciones que brindaron asesoramiento o sugerencias a los médicos fueron más efectivas para mejorar las prácticas de prescripción que las intervenciones que no brindaron esta información.

Las pruebas de siete estudios plantearon inquietudes de que con las intervenciones que aplican reglas para hacer que los médicos prescriban de una manera adecuada hubo retrasos en el tratamiento y un deterioro en la confianza entre los infectólogos y los equipos clínicos.

### ¿Qué se estudió en la revisión?

Los antibióticos se usan para tratar las infecciones bacterianas, como la neumonía. Muchas bacterias se han tornado resistentes a los antibióticos con el transcurso del tiempo. La resistencia a los antibióticos es un grave problema para los pacientes y los sistemas de asistencia sanitaria porque las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos pueden llevar a tasas mayores de muerte y estancias hospitalarias más prolongadas. La resistencia bacteriana con frecuencia es consecuencia del uso innecesario de los antibióticos. Los estudios han mostrado que en cerca de la mitad de los casos los médicos de los hospitales no prescriben antibióticos de forma adecuada.

Se investigó la efectividad y la seguridad de las intervenciones para ayudar a los médicos a que prescriban los antibióticos de una manera adecuada y las técnicas del cambio de conducta que podrían influir en el éxito de las intervenciones.

## Resultados clave

Se encontraron 221 estudios relevantes. Noventa y seis estudios fueron de América del Norte. Los restantes 125 estudios fueron de Europa (87), Asia (19), América del Sur (8), Australia (8) y Asia oriental (3). Los estudios analizaron las intervenciones, clasificadas de manera general en dos categorías: las técnicas restrictivas, que aplican reglas para hacer que los médicos prescriban de una manera adecuada, y las técnicas de facilitación, que brindan asesoramiento o sugerencias a los médicos para ayudarlos a prescribir de forma apropiada.

Se encontraron pruebas de confiabilidad alta de que las intervenciones llevan a que más pacientes hospitalizados reciban el tratamiento apropiado para la enfermedad según las políticas de prescripción de antibióticos. Se encontraron pruebas de confiabilidad moderada de que las intervenciones reducen la duración de la estancia hospitalaria sin aumentar la mortalidad. Tanto las técnicas de restricción como las de facilitación fueron exitosas en lograr la efectividad de la intervención. No se necesitan más estudios para responder la pregunta de si estas intervenciones reducen la administración innecesaria de antibióticos, pero se necesita más investigación para comprender las consecuencias imprevistas del uso de intervenciones restrictivas.

Las intervenciones fueron exitosas en reducir de una manera segura la administración innecesaria de antibióticos en los hospitales, a pesar de que la mayoría no usó una técnica de cambio de conductas de adopción amplia, que consiste en revisar y comentar el desempeño. La comunicación efectiva de los resultados de la revisión podría tener una repercusión considerable en las políticas y los servicios de salud.

## ¿Cuál es el grado de actualización de la revisión?

Se buscaron estudios publicados hasta enero de 2015.

## Conclusiones de los autores:

Se encontraron pruebas de confiabilidad alta de que las intervenciones son efectivas para aumentar el cumplimiento de la política de antibióticos y reducir la duración del

tratamiento con antibióticos. El menor uso de antibióticos probablemente no aumente la mortalidad y quizás reduzca la estancia hospitalaria. Es poco probable que más ensayos que comparan el control de antibióticos con ninguna intervención cambien las conclusiones. La facilitación aumentó sistemáticamente el efecto de las intervenciones, como las que incluían un componente restrictivo. Aunque las sugerencias aumentaron adicionalmente el efecto de la intervención, se usaron en sólo una minoría de intervenciones de facilitación. Las intervenciones fueron exitosas en cuanto a la reducción segura del uso innecesario de antibióticos en los hospitales, a pesar de que la mayoría no usó las técnicas de cambio de conducta más efectivas. En consecuencia, la difusión efectiva de los resultados podría tener una repercusión considerable en las políticas y los servicios de salud. En cambio, la investigación futura debe centrarse en los objetivos del tratamiento y la evaluación de otras medidas de seguridad del paciente, evaluar las diferentes intervenciones de control y explorar las barreras y los facilitadores de la implementación. Se requiere más investigación sobre las consecuencias imprevistas de las intervenciones restrictivas.

## Antecedentes:

La resistencia a los antibióticos es un problema significativo para la salud pública. Las infecciones causadas por bacterias con farmacoresistencia múltiple se asocian con una estancia hospitalaria prolongada y muerte en comparación con las infecciones causadas por las bacterias sensibles. El uso de antibióticos apropiados en los hospitales debe asegurar el tratamiento efectivo de los pacientes con infección y reducir prescripciones innecesarias. Se actualizó esta revisión sistemática para evaluar la repercusión de las intervenciones y mejorar la prescripción de antibióticos en pacientes hospitalizados.

## Objetivos:

Calcular la efectividad y la seguridad de las intervenciones para mejorar la prescripción de antibióticos a pacientes hospitalizados e investigar el efecto de dos funciones de las intervenciones: la restricción y la facilitación.

## Estrategia de búsqueda:

Se hicieron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL) (the Cochrane Library), MEDLINE y en Embase. Se buscaron estudios adicionales utilizando las bibliografías de los artículos incluidos y archivos personales. La última búsqueda a partir de la que se evaluaron los

registros y se incorporaron a la revisión los estudios identificados fue enero de 2015.

### Criterios de selección:

Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) y estudios no aleatorios (ENA). Se incluyeron tres diseños de estudio no aleatorios para medir los resultados conductuales y clínicos y analizar la variación en los efectos: ensayos no aleatorios (ENA), estudios controlados de antes y después (ECAD) y estudios de series de tiempo interrumpido (STI). Para esta actualización también se incluyeron tres diseños adicionales de ENA (estudios de control de casos, cohortes y cualitativos) para identificar las consecuencias imprevistas. Las intervenciones comprendían los tipos profesionales o estructurales definidos por el Grupo Cochrane para una Práctica y Organización Sanitaria Efectiva. La restricción se definió como “el uso de reglas para reducir la oportunidad de incurrir en la conducta estudiada (o aumentar la conducta estudiada mediante la reducción de la oportunidad para incurrir en conductas contrapuestas)”. La facilitación se definió como “el aumento de los medios y la reducción de las barreras para aumentar la capacidad o la oportunidad”. La principal comparación fue entre intervención y no intervención.

### Obtención y análisis de los datos:

Dos autores de la revisión extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo de los estudios. Se realizó el metanálisis y la metarregresión de ECA y la metarregresión de los estudios de STI. Se clasificaron las funciones de cambio de conducta para todas las intervenciones de la revisión, incluidos los estudios de las versiones publicadas anteriormente. Se analizaron los datos dicotómicos con una diferencia de riesgos (DR). Se evaluó la confiabilidad de las pruebas con los criterios GRADE.

### Resultados principales:

Esta revisión incluye 221 estudios (58 ECA y 163 ENA). La mayoría de los estudios fueron de América del Norte (96) o Europa (87). Los estudios restantes fueron de Asia (19), Sudamérica (8), Australia (8) y Asia oriental (3). Aunque el riesgo de sesgo de un 62% de ECA fue alto, los hallazgos para los resultados principales de la revisión fueron similares cuando se restringió el análisis a los estudios con bajo riesgo de sesgo.

Más pacientes hospitalizados fueron tratados según la política de prescripción de antibióticos con la intervención en comparación con ninguna intervención sobre la base

de 29 ECA de intervenciones de facilitación en su mayoría (DR 15%; intervalo de confianza [IC] del 95%: 14% a 16%; 23 394 participantes; pruebas de confiabilidad alta). Lo anterior representa un aumento de un 43% a un 58%. Hubo altos niveles de heterogeneidad del tamaño del efecto pero la dirección favoreció a la intervención de una manera constante.

La duración del tratamiento con antibióticos disminuyó de 11 a 1,95 días (IC del 95%: 2,22 a 1,67; 14 ECA; 3318 participantes; pruebas de confiabilidad alta). La información de los estudios no aleatorios mostró que las intervenciones se asocian con una mejoría en las prescripciones, según la política de antibióticos en la práctica clínica de rutina, con un 70% de intervenciones hospitalarias de en comparación con un 31% de ECA. El riesgo de muerte fue similar entre los grupos de intervención y control (11% en ambos brazos), lo que indica que es probable que la administración de antibióticos se reduzca sin afectar negativamente la mortalidad (DR 0%; IC del 95%: -1% a 0%; 28 ECA; 15 827 participantes; pruebas de confiabilidad moderada). Las intervenciones de control de antibióticos probablemente reduzcan la estancia hospitalaria en 1,12 días (IC del 95%: 0,7 a 1,54 días; 15 ECA; 3834 participantes; pruebas de confiabilidad moderada). Un ECA y seis ENA plantearon inquietudes de que las intervenciones restrictivas pueden llevar a un retraso en el tratamiento y a una cultura profesional negativa por el deterioro en la comunicación y la confianza entre los infectólogos y los equipos clínicos (pruebas de confiabilidad baja).

Tanto la facilitación como la restricción se asociaron de forma independiente con un mayor cumplimiento de las políticas de los antibióticos, y la facilitación mejoró el efecto de las intervenciones restrictivas (pruebas de confiabilidad alta). Las intervenciones de facilitación que incluyeron sugerencias fueron probablemente más efectivas que las que no incluyeron ninguna interacción (pruebas de confiabilidad moderada).

Había pruebas de muy baja confiabilidad acerca del efecto de las intervenciones sobre la reducción de las infecciones por *Clostridium difficile* (mediana -48,6%; rango intercuartil -80,7% a -19,2%; siete estudios). Éste también fue el caso para las bacterias gramnegativas resistentes (mediana -12,9%; rango intercuartil -35,3% a 25,2%; 11 estudios) y las bacterias grampositivas resistentes (mediana -19,3%; rango intercuartil -50,1% a 23,1%; nueve estudios). Había demasiada varianza en los resultados microbianos para

evaluar confiablemente el efecto del cambio en el uso de antibióticos.

## **Heterogeneidad del efecto de las intervenciones sobre los resultados de prescripción**

Se analizaron los modificadores del efecto en 29 ECA y 91 estudios de STI. La facilitación y la restricción se asociaron de forma independiente con un tamaño más grande del

efecto (pruebas de confiabilidad alta). Se incluyeron las sugerencias en 4 (17%) de 23 ECA y 20 (47%) de 43 estudios con intervenciones de facilitación, y se asociaron con un mayor efecto de la intervención. La facilitación se incluyó en 13 (45%) de 29 estudios de STI con intervenciones restrictivas y el efecto de intervención mejorado.

*Ver la revisión completa en [The Cochrane Library](#)*

## Respuesta Quiz

### Larva migrans cutánea

Larva migrans cutánea (LMC) es una infección producida por larvas de nemátodos zoonóticos como *Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma caninum* y *Uncinaria stenocephala*. Estos parásitos intestinales ubicuos de perros y gatos producen huevos, que requieren un periodo de transformación en el suelo ("geohelminthos") antes de desarrollarse las larvas (L3), que infectan a sus huéspedes por penetración de la piel. El ser humano actúa como hospedero accidental, las larvas entran y migran en la dermis por semanas a meses, pero no completan su ciclo vital y mueren espontáneamente<sup>[1]</sup>. LMC es una enfermedad muy frecuente en viajeros volviendo de zonas tropicales y subtropicales como playas en América Latina y el Caribe<sup>[2]</sup>. En Chile, pocos casos autóctonos han sido reportados<sup>[3]</sup>.

Por su penetración y migración en la piel, la larva produce una reacción inflamatoria local, posiblemente por liberación de sustancias larvales<sup>[1]</sup>. Clínicamente, la infección causa lesiones serpiginosas que progresan entre unos mm a pocos cm por día, asociado a prurigo intenso. Típicamente afecta áreas con contacto al suelo como pies, glúteos y dorso de las extremidades inferiores, pero en niños por contacto estrecho con tierra y arena, puede comprometer zonas atípicas como manos y brazos. El diagnóstico es clínico, en base a las lesiones cutáneas patognomónicas y datos anamnésicos compatibles; biopsias son innecesarias<sup>[2]</sup>. Dentro del diagnóstico diferencial, considerar escabiosis e infección por *Strongyloides stercoralis*, causando esta última un cuadro similar ("larva currens"), diferenciándose por migración con velocidad mayor (varios cm por hora). Rara vez, otros parásitos como *Gnathostoma spp.*, *Toxocara spp* y *Fasciola hepática* pueden causar lesiones similares por migración subcutánea. La terapia de LMC puede ser con antiparasitarios sistémicos o tópicos. El medicamento de primera elección es ivermectina oral (una dosis de 200 µg por kg), con tasas de cura de 77-100%<sup>[1]</sup>. Nuestra paciente recibió este esquema. Por recurrencia de la lesión en el pie después de 2 semanas, requirió una segunda dosis de ivermectina, resultando en remisión completa.

### Referencias

1. Heukelbach J, Feldmeier H. Epidemiological and clinical characteristics of hookworm-related cutaneous larva migrans. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 302-9.
2. O'Brien BM. A practical approach to common skin problems in returning travellers. *Travel Med Infect Dis* 2009; 7: 125-46.
3. González CG, Galilea NM, Pizarro CK. Larva migrans cutánea autóctona en Chile. A propósito de un caso. *Rev Chil Pediatr* 2015; 86: 426-9.

## Normas Editoriales

### CONTACTO CIENTIFICO

#### I. PREPARACION DE UN ARTICULO

Los autores deben preparar manuscritos de acuerdo con los requerimientos definidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (ICMJE), que pueden ser consultados en *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47 o [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Los reportes de ensayos controlados y randomizados deben cumplir con la normativa de inscripción y diseño correspondiente, que puede ser consultado en *Ann Intern Med.* 2001;134:657-662.

El manuscrito debe estar escrito en letra Times New Roman, tamaño 12, a doble espacio y debe ordenarse de la siguiente manera (1) página del título (2) resumen, (3) lista alfabética de abreviaciones usadas al menos tres veces en el cuerpo del manuscrito y en resumen, figuras y tablas, (4) texto con encabezados apropiados y conclusiones, (5) agradecimientos, (6) referencias, (7) figuras (8) leyendas de las figuras (con lista alfabética de abreviaciones), y (9) tablas (con lista alfabética de abreviaciones).

El texto del manuscrito debe ser enumerado en forma consecutiva, incluyendo el nombre del primer autor y el texto debe contenerse en un archivo procesable por Word. Las tablas pueden ser hechas con el mismo programa Word, y ubicarlas al final del manuscrito. Los esquemas, gráficos y algoritmos pueden ser hechos y enviados en Word, PowerPoint o Adobe Illustrator. Las figuras deben ser guardadas como formato jpg, gif, o tiff a un mínimo de 300 dpi y no deben insertarse en el texto del manuscrito, sino que deben guardarse como archivo separado.

#### **Página del título**

**Título:** Formular un título que refleje el contenido del artículo.

**Autores:** Incluir apellidos y nombre, grado académico, departamento e institución a la que pertenece.

**Financiamiento y conflictos de interés:** indicar si existió financiamiento y ayuda material para la investigación o trabajo descrito en el manuscrito (ej. número de Grant, agencia financiante, a quiénes).

Reimpresiones y correspondencia: incluir nombres, dirección, e-mail del autor a quien se dirigirán estos requerimientos.

#### **Resumen o Abstract**

Abstract de 200 palabras y un resumen en términos sencillos ("plain language summary") de 50 palabras que describa el objetivo del estudio y su resultado principal.

Se debe organizar en un formato estructurado, con los siguientes encabezados: Objetivo, Pacientes y métodos, Resultados y Conclusión.

--Asegurar que la información en cada sección del resumen, está contenida en la correspondiente sección del texto.

--En la sección "Pacientes y métodos" del resumen y del texto, incluir las fechas completas que abarcó el estudio.

--Incluir el número de registro de Ensayo clínico, al final del resumen, si es el caso.

#### **Texto**

Los artículos originales deben considerar un máximo total de 2000 palabras, la introducción un máximo de 250 palabras y la discusión de 500.

No debe ser superior a 2000 palabras en el resto de los artículos.

En la introducción mencionar los antecedentes disponibles respecto del tema de estudio, establecer el objetivo de la investigación o revisión y plantear la hipótesis de trabajo.

--Abreviar un término sólo si es utilizado al menos tres veces en el texto y definirlo la primera vez que se menciona.

En la sección de pacientes (o materiales) y métodos describir las características del grupo de estudio o del caso clínico, los criterios de inclusión/exclusión, los equipos y/o fármacos utilizados, la probación del comité de ética local.



si corresponde, el consentimiento informado de los participantes y el tipo de análisis estadístico.

--Expresar medidas en Unidades convencionales, entregando el factor de conversión a Unidades del Sistema Internacional.

--Entregar valores exactos de p, incluso si no son significativos. Redondear valores de p a dos dígitos, si los primeros dos números después del decimal son ceros, entonces redondear a tres números. El menor valor de p a reportar es  $p < 0.001$  y el mayor  $p > 0.99$ .

--Usar nombres genéricos para fármacos y equipos. Si piensa que es importante usar un nombre de producto, indique manufactura y lugar donde fue producido, entre paréntesis.

--Los símbolos genéticos aprobados, descripciones y equivalencias pueden encontrarse en [www.genenames.org](http://www.genenames.org).

--Para mutaciones genéticas, ver sitio web HGVS ([www.hgvs.org](http://www.hgvs.org) o <http://www.hgvs.org/rec.html>).

En la sección de resultados, describir los principales hallazgos de forma lógica, con especial mención a los datos relevantes que pueden estar contenidos en tablas o gráficos. Evite duplicar la información en tablas y gráficos.

En la sección de discusión, analizar los resultados en relación a la información previamente publicada y sus limitaciones, destacando los aspectos importantes del estudio que puedan concluirse en atención al diseño del estudio.

De acuerdo a la modalidad del manuscrito, el texto debe contener diferentes secciones:

--En los trabajos originales, debe incluir las secciones de: Introducción, Pacientes y métodos, Resultados y Discusión.

--En los casos clínicos, debe incluir las secciones de: Introducción, Descripción del caso y Discusión.

--En las revisiones, debe incluir las secciones de: Introducción y Desarrollo del tema.

## Agradecimientos

El autor debe asegurar que se ha obtenido permiso de quienes se agradecerá.

## Referencias

Los autores son responsables de la certeza de sus referencias y de su completa cita en el texto. No incluir más de 35 referencias, priorizando aquellas más relevantes. La cita de referencias, en el texto, figuras y tablas deben ser consecutivas como aparecen en el manuscrito, utilizando número superíndice.

En la lista de referencias, incluir apellidos e iniciales del nombre de todos los autores (si son más de 6, enumerar tres y agregar "et al"), el título, fuente (las abreviaciones de revistas están contenidas en el index medicus), año, volumen, número y rango de páginas.

--Para el estilo apropiado de referencias, consultar: American Medical Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors, 10th ed. New York, NY; Oxford University Press; 2007:39-79.

### --Ejemplos.

Revistas (Impresas)

1. Rainier S, Thomas D, Tokarz D, et al. Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. Arch Neurol. 2004;61(7):1025-1029.

### Revistas (Online)

2. Duchin JS. Can preparedness for biologic terrorism save us from pertussis? Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158(2):106-107. Available at <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/158/2/106>. Accessed June 1, 2004.

3. Kitajima TS, Kawashima SA, Watanabe Y. The conserved kinetochore protein shugoshin protects centromeric cohesion during meiosis. Nature. 2004;427(6974):510-517. doi:10.1038/nature02312.

### Capítulos

4. Bithell TC. Hereditary coagulation disorders. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Vol 2. 9th ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1993:1422-1472.

### Libros

5. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1991:255-262.

### Web

6. International Society for Infectious Diseases. ProMED-mail Web site. [www.promedmail.org](http://www.promedmail.org). Accessed April 29, 2004.

En caso de citar comunicaciones personales (orales o escritas) y datos no publicados previamente, citarlos entre paréntesis en el texto e incluir fecha. No anotar en las referencias y asegurar que se ha obtenido el permiso necesario. Evitarlos, si es posible.

## Tablas

Numerar las tablas en forma consecutiva, en el orden de cita en el texto. Escribir a doble espacio, cada tabla en una página separada. Designar un título para cada tabla y definir todas las abreviaciones usadas en la tabla, en una nota al pie.

- Usar letras minúsculas superíndice (a-z) para las notas al pie de la tabla.
- No enviar tablas como imágenes.

## Figuras

Se deben citar todas las figuras en el texto y numerarlas en el orden de aparición. En la leyenda de la figura, realizar la descripción correspondiente, en hoja aparte. Incluir

definiciones de cualquier abreviación que aparezca en la figura, permisos y cita apropiada.

- Usar símbolos superíndice (\*, #, †) para las notas al pie de la figura.
- Para microfotografías, especificar tinción y magnificación original.
- Para cualquier figura con un paciente reconocible, debe contar con el consentimiento del paciente.
- Las figuras obtenidas de una fuente sin derechos de autor requieren permiso de la fuente de publicación, o bien ocultar facciones que permitan su reconocimiento.

## Permisos

El uso de gráficos, tablas y figuras previamente publicados no está permitido, excepto cuando existe permiso formal para ello del autor original o de la fuente de publicación. La falta en la entrega de los permisos apropiados retrasará la publicación o necesitará la omisión de una figura o tabla en la cual no se ha recibido el permiso.

## II. Secciones y Contenidos

Sección	Abstract	Nº palabras	Ref.	Figuras y tablas
Alerta	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Buenas Prácticas Clínicas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Casos Clínicos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Campañas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Controversias	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Cursos y Congresos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Editorial	-----			
Ética Médica	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Estado del Arte	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Farmacología	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Guías y Protocolos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Investigación	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Lectura Crítica	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Links - Videos	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Medicina Traslacional	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Noticias	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Perlas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Publicaciones CAS-UDD Estructurado	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Quiz	-----	200		
Tips para publicar	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Temas	250 palabras	2000	35	Máximo 3
Trabajos originales	200 + 50 plain language summary	2750	50	Máximo 3

### III. Revision y Aceptación

#### Envío de revisiones

Reenvíe su artículo seguido con "R1" en caso de ser primera revisión o "R2" en caso de segundo análisis. Adjunte un breve comentario respondiendo a los alcances presentados por los revisores, una copia del texto con control de cambios y una copia con formato definitivo.

Recibirá un e-mail confirmando la recepción de los archivos corregidos.

#### Aceptación

Si su artículo es aceptado para publicación, éste debe ser editado en base a las normas dictadas en American Medical

Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors, 10th ed. New York, NY; Oxford University Press; 2007:39-79). El autor principal recibirá una copia diagramada en formato pdf para su visto bueno previo a publicación.

#### IV. Monografías

El último número de cada volumen estará destinado a un tema monográfico que incluirá Editorial, Introducción y al menos 6 artículos originales o de referencia, más un capítulo de conclusiones.

#### V. Conflictos de Interés

Potenciales conflictos de interés de los autores deben ser explícitos en el documento enviado para publicación.

