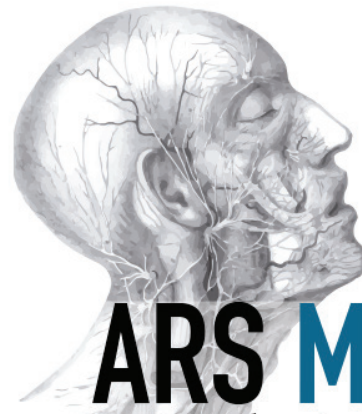




[www.arsmedica.cl](http://www.arsmedica.cl)

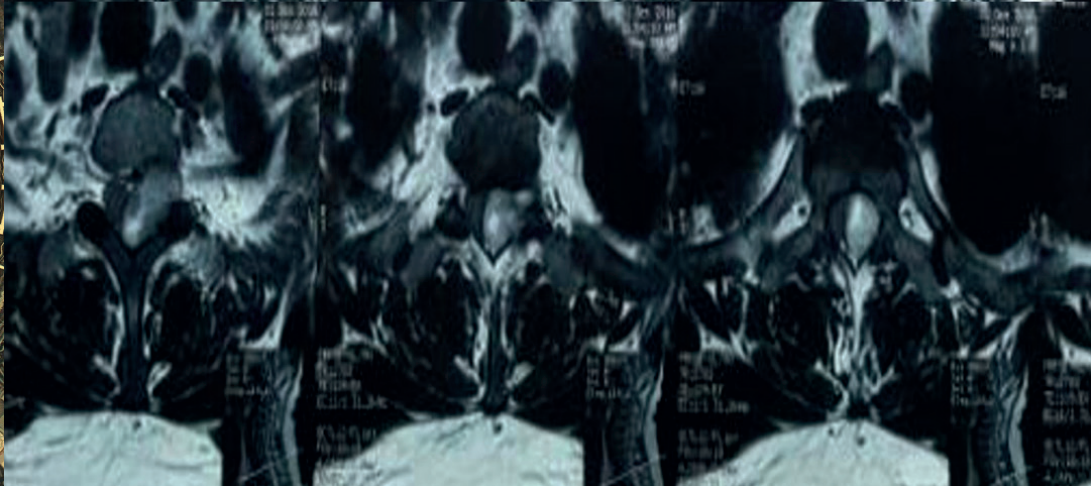
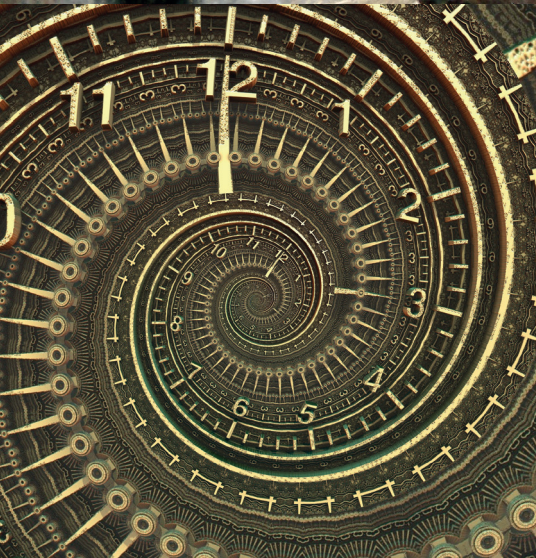


# ARS MEDICA

revista de ciencias médicas

ISSN 0718-1051

VOLUMEN 42 | NÚMERO 3 | AÑO 2017





FACULTAD DE MEDICINA  
PONTIFICIA UNIVERSIDAD  
CATÓLICA DE CHILE



## CURSOS Y DIPLOMADOS 2018

### Perfeccionate con un equipo docente de excelencia

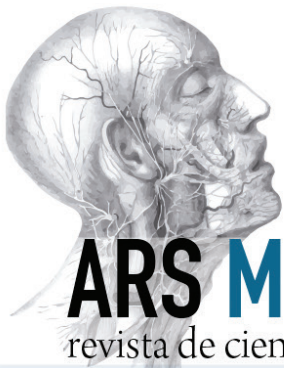
Acompañamiento al enfermo • Anatomía • Anestesiología • Bioestadística • Bioética • Cirugía • Dermatología • Docencia en salud • Enfermería • Farmacología • Fonoaudiología • Gestión en salud • Kinesiología • Medicina basada en evidencia • Medicina familiar • Medicina hospitalaria • Medicina intensiva • Medicina interna • Medicina y deporte • Morfología • Neurología • Nutrición • Obstetricia • Odontología • Pediatría • Psiquiatría • Radiología • Salud pública • Simulación • Toxicología • Urgencia

#### Inscripciones abiertas

Programas en modalidad presencial, semipresencial, e-Learning.

medicina.uc.cl •





**ARS MEDICA**  
revista de ciencias médicas

VOLUMEN 42, NÚMERO 3, AÑO 2017

---



---

#### EDITOR JEFE

**Dr. Roberto Jalil Milad,**  
Pontificia Universidad Católica de Chile

#### COEDITORA

**Dra. Paola Casanello Toledo ,**  
Pontificia Universidad Católica de Chile

---

#### EDITORES NACIONALES

**Dr. Jorge Barros Beck,**  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Dr. Pedro Jose Herskovic Lax,**  
Universidad de Chile

**Dra. Carla Benaglio,** Facultad de Medicina,  
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo

**Dra. Liliana Ortiz Moreira,**  
Facultad de Medicina, Universidad de Concepción

**Dr. Jorge Andrés Carvajal Cabrera,**  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Dra. Blanca Peñaloza Hidalgo,**  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Dr. Jaime Cerda Lorca,**  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Dr. Attilio Rigotti Rivera,**  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Dr. José Chianale Bertolini,**  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Dr. Arnoldo Riquelme Pérez,**  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Dr. Jorge Dagnino Sepulveda,**  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Dra. Claudia Sáez Steeger,**  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Dra. María Elvira Balcells,**  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Dra. Paulina Taboada Rodriguez,**  
Pontificia Universidad Católica de Chile

---

**Dr Hernán González Díaz,**  
Pontificia Universidad Católica de Chile

#### EDITORES INTERNACIONALES

**Dr. Alberto Alves de Lima,** Instituto  
Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina

**Dr. Eliseo Eugenin,** Rutgers University,  
The State University of New Jersey, Estados Unidos

**Dra. Maria Constanza Camargo,** National Cancer  
Institute, Estados Unidos

**Dr. Luiz F. Onuchic,** University of São Paulo, Brasil

**Dr. Henry Cohen,** Vice Presidente de la Academia  
Nacional de Medicina, Uruguay

**Dra. Claudia Ugarte,** Universidad Peruana  
Cayetano Heredia, Perú

---

#### REFERENCIAS Y HEMEROTECA

**Romina Torres**  
rtorree@uc.cl

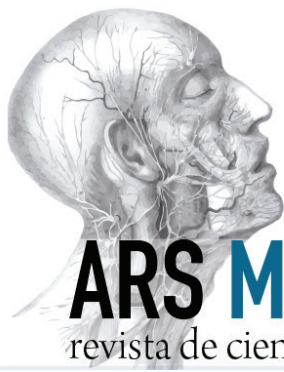
#### LENGUAJE Y REDACCIÓN

**Claudia Chuaqui**  
cchuaqui@med.puc.cl

#### ASISTENTE EDITORIAL

**Vania Huerta**  
vahuerta@uc.cl

---



**ÍNDICE**

**Editorial:** Un Nobel para el tiempo biológico  
*Golombek* ..... 4

**Ensayos de opinión:** Relojes circadianos y Premio Nobel: hora de tomarse unos minutos para hablar de ritmos biológicos  
*Larrondo* ..... 7

**Artículo de investigación:** Conocimiento y perfil de uso de la biblioteca Cochrane en médicos asistentes a un congreso de Medicina Interna  
*Letelier et al.* ..... 11

**Artículo de investigación:** ¿Existe relación entre la concentración de inducción anestésica de sevoflurano y la incidencia de agitación postanestésica en niños?  
*González et al.* ..... 17

**Caso clínico:** Condrosarcoma en columna torácica: reporte de caso y revisión de la literatura  
*Acuña et al.* ..... 23

**Caso clínico:** Latroductismo. Caso clínico y revisión de la literatura  
*Corsi et al.* ..... 26

**Revisión narrativa:** Estimulación de la médula espinal: una nueva estrategia terapéutica para restaurar la función motora.  
*Álamos & Fuentes* ..... 31

**Revisión narrativa:** Transfusiones de glóbulos rojos en pacientes críticos  
*Ruiz* ..... 40

**Revisión narrativa:** Toxicidad sistémica por anestésicos locales: consideraciones generales, prevención y manejo  
*Fuentes et al.* ..... 47

**Informes especiales:** Actualización de las pautas CIOMS  
*Cuello et al.* ..... 55

**Artículos de medicina y sociedad:** Las profesiones de la salud y la petición de un aborto  
*Besio* ..... 60

**Perspectivas:** Reflexión sobre el poema “When you come into my room”  
*Claro* ..... 65

## Un Nobel para el tiempo biológico

El premio Nobel en Fisiología o Medicina de 2017 fue otorgado a tres investigadores norteamericanos pioneros en el descubrimiento del mecanismo de los ritmos circadianos. Ya era hora... y es una excelente excusa para destacar la importancia de la Cronobiología – la ciencia que estudia los ritmos y relojes biológicos – tanto en la vida cotidiana en general como en las ciencias médicas en particular.

Comencemos por hacer un poco de historia temporal. La observación de que la fisiología y comportamiento de todas las especies varía en forma periódica de acuerdo con los movimientos de rotación y – en muchos casos – traslación terrestre es conocida desde la antigüedad. La floración estacional, la aparición de presas y predadores en distintos momentos del día o el año, los ciclos de sueño y vigilia, entre muchos otros, fueron observados por todos los que tuvieran ojos científicos para comprender la naturaleza. Como no podía ser de otra manera, fueron reportados y analizados por los antiguos griegos (comenzando por Andróstenes describiendo el movimiento de flores y hojas del tamarindo), quienes también los hicieron presentes en sus historias mitológicas. Uno de estos mitos es el de la ninfa Clythie, quien, agotada de seguir a Febo por su derrotero celestial, se fue transformando en un heliotropo (girasol) condenado a girar junto al dios sol día tras día. Estas observaciones vegetales fueron coronadas por el experimento del astrónomo francés Jean d'Ortoús de Mairan, quien reportó en 1729 que las hojas de la planta sensitiva *Mimosa* se seguían moviendo aun dentro de un recinto aislado de la luz solar. El mismísimo Charles Darwin se ocupó de estos ritmos en su obra "El poder del movimiento en las plantas", y las descripciones de ritmos diarios (de exactamente 24 horas) o circadianos (de "cerca de un día"), aquellos ciclos que se mantienen aún en condiciones constantes de luz y temperatura fueron engrosando un bestiario de periodicidades que resultaron ser la regla y no la excepción en la naturaleza.

Estos ritmos circadianos exhiben tres propiedades fundamentales, independientemente de la variable o la especie que se registre: 1) son capaces de ser sincronizados a exactamente 24 horas por alguna variable ambiental, siendo la más notable aquella que corresponde al ciclo de luz y oscuridad generado por la rotación del planeta; 2) se mantienen en condiciones constantes, aun con una pequeña variación en el período, que podía ser ligeramente menor (como en

el caso de los ratones) o mayor (como los humanos o las ratas) a 24 horas; 3) a diferencia de muchas reacciones bioquímicas, pueden compensar cambios en la temperatura externa, manteniendo su período extremadamente estable aun con cambios de varios grados en el ambiente. De esta manera, estudiando el comportamiento circadiano en especies tan distantes como moscas, ratones o humanos, se fue avanzando en la descripción más detallada de los ritmos biológicos, de la mano de gigantes como Colin Pittendrigh en los EE. UU. o Jürgen Aschoff en Alemania (quien aprovechó un búnker abandonado de la Segunda Guerra Mundial para analizar la intimidad de los ritmos circadianos en humanos).

También se avanzó notablemente en la localización de los relojes biológicos, particularmente, en mamíferos: a través de una ingeniosa serie de experimentos de lesiones y trasplantes (partiendo de la idea cortazariana de que "el tiempo entra por los ojos", y avanzando metódicamente por la vía visual en busca de posibles osciladores) se determinó que los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo eran la sede inequívoca de un reloj maestro que gobernaba los ritmos circadianos del organismo.

Esta aventura extraordinaria en busca del tiempo perdido resultaba, sin embargo, incompleta, dada la falta de mecanismos intracelulares y moleculares que explicaran la base de los ritmos circadianos. Convencidos del origen genético de estos ritmos, el extraordinario Seymour Benzer y su no menos extraordinario estudiante Ronald Konopka decidieron producir mutaciones al azar en la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, para estudiar si dichos cambios afectaban los ciclos circadianos. Y así fue: trabajosamente hallaron un gen cuyas mutaciones generaban ritmos extremadamente largos, cortos o, directamente, arritmicidad. La simplicidad de la escritura merece reproducir íntegramente el resumen del trabajo publicado en 1971 en la revista PNAS (Konopka & Benzer, 1971): "*Tres mutantes han sido aislados en los que la ritmicidad normal de 24 horas es drásticamente cambiada. Un mutante es arrítmico; otro tiene un período de 19 h; el tercero un período de 28 h. Tanto el ritmo de eclosión de la población como la actividad locomotora de moscas individuales están afectadas. Todas estas mutaciones parecen involucrar el mismo gen funcional en el cromosoma X.*"

Autor de correspondencia a: [dgolombek@unq.edu.ar](mailto:dgolombek@unq.edu.ar)



El gen fue denominado “per” (por el “período” circadiano que era afectado) y, aunque el trabajo resultaba un paso fundamental para analizar la genética del comportamiento cronobiológico, la tecnología no estaba aún madura como para identificar completamente al gen en cuestión. Aquí entran en juego nuestros recientes premios Nobel: en 1984 Jeff Hall y Michael Rosbash, en la Universidad Brandeis, y Michael Young, en la Universidad Rockefeller, secuenciaron de manera independiente el gen *per* (Bargiello *et al.*, 1984; Bargiello & Young, 1984; Reddy *et al.*, 1984). Aunque fueron más allá: el grupo de Rosbash y Hall descubrió el inicio de un maravilloso mecanismo de retroalimentación negativa mediante el cual la proteína PER era capaz de inhibir su propia expresión, un bellissimo ejemplo de la elegancia de la naturaleza: *per* se transcribe en su proteína PER, la cual (por mecanismos que en ese momento eran desconocidos) se acumula, transforma o aparece a lo largo de 24 horas para inhibir periódicamente su producción y *voilà...* un ritmo circadiano (Hardin *et al.*, 1990). Unos años más tarde el grupo de Young agregó un nuevo actor a la obra, descubriendo el gen *timeless*, cuya proteína TIM dimeriza con PER favoreciendo su reentrada al núcleo celular (Myers *et al.*, 1995), así como el grupo de Rosbash aportó datos sobre la participación del criptocromo CRY (Emery *et al.*, 1998). A partir de entonces, comenzó la fiebre del oro genético para desentrañar nuevos elementos de este ciclo molecular del reloj circadiano; aún hoy se agregan nuevos jugadores al juego. Algo notable fue el descubrimiento del gen *per* y su proteína en mamíferos, con una curiosamente elevada homología con su par de moscas, sugiriendo un origen evolutivo muy pero muy cercano. Si bien el modelo de la mosca ha resultado extremadamente útil para desentrañar esta madeja de genética del comportamiento, y eventualmente identificarla en otros animales, en alguna ocasión el camino ha sido inverso, como con el hallazgo del gen *clock* (“circadian-like output cycles kaput”) en ratones, por el grupo de Joseph Takahashi (King *et al.*, 1997; Vitaterna *et al.*, 1994). La proteína CLOCK (y su pareja BMAL) resultaban fundamentales para activar la expresión de *per* (entre otros genes); muy pronto se descubrió su homólogo en moscas, con el mismo tipo de funcionalidad. Esto abría sorprendentes posibilidades: el ciclo de retroalimentación entre CLOCK-BMAL y PER-TIM (en moscas) o PER-CRY (en mamíferos) ¡no era un círculo cerrado! El mismo mecanismo podía escaparse para generar ciclos en la expresión de numerosos genes con funciones todo a lo largo y ancho del cuerpo y de la fisiología. Esto, por supuesto, ocurría tanto en los núcleos supraquiasmáticos de mamíferos y

en el grupo de neuronas relojeras de moscas; ambos representan un reloj central o maestro. Pero lejos de ser un solista, estos relojes son en realidad directores de orquesta de osciladores que se encuentran en todo el organismo (llamados “relojes periféricos”), con influencia principalmente local, pero que pueden interactuar entre sí de manera que todo nuestro cuerpo sea un reloj caminante (o reptante, o volador, o nadador).

Sin embargo, y más allá de esta extraordinaria aventura en busca de las bases moleculares del reloj, la gesta correspondiente a las aplicaciones de la cronobiología se está escribiendo en este mismo momento. Los “genes reloj” afectan todo nuestro comportamiento y fisiología; los ritmos biológicos se encuentran presentes e influyen en el metabolismo, el sistema cardiovascular, el sistema inmune, el desempeño cognitivo y una larga lista que coincide sugestivamente con todas las funciones corporales. Para un uso eficiente de los recursos (incluyendo reparaciones, crecimientos y desarrollos), la orquesta temporal debe estar sincronizada tanto entre sí como con el ambiente externo que la cobija: todo alejamiento crónico de esta sincronización tiene efectos importantes sobre nuestro funcionamiento. El desfase entre el tiempo interno y el externo (como sucede en el caso de los turnos de trabajo rotativos, o el *jet-lag* crónico) puede ser perjudicial a largo plazo, incluyendo su incidencia sobre determinados tipos de cáncer. Asimismo, la medicina no solo debe conocer las variaciones cronobiológicas, sino aprovecharlas al máximo. Por ejemplo, es bien sabido que el efecto de los fármacos depende de su horario de administración, tanto para su rol deseado como para su toxicidad, definiendo así una cronofarmacología que puede llegar a revolucionar los tratamientos con drogas (Dallmann *et al.*, 2014). Otro ejemplo muy reciente indica que el horario de la realización de determinadas cirugías puede modificar radicalmente su resultado, algo que no ha sido considerado cabalmente hasta el momento por el mundo de la clínica.

Bienvenido el premio Nobel a estos tres gigantes relojeros, sí, pero sobre todo bienvenido si nos abre las puertas y los ojos al mundo temporal de la naturaleza, sus implicancias ecológicas y, en particular, sus aplicaciones médicas, que hasta el momento no han recibido su adecuada atención.

El tiempo no espera a nadie.

Diego A. Golombek

Universidad Nacional de Quilmes / CONICET, Argentina

## Referencias

- Bargiello TA, Jackson FR & Young MW (1984). Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature* **312**: 752–754.
- Bargiello TA & Young MW (1984). Molecular genetics of a biological clock in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **81**: 2142 – 2146.
- Dallmann R, Brown SA & Gachon F (2014). Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **54**: 339-361
- Emery P, So WV, Kaneko M, Hall JC & Rosbash M (1998). CRY, a *Drosophila* clock and light-regulated cryptochrome, is a major contributor to circadian rhythm resetting and photosensitivity. *Cell* **95**: 669–679.
- Hardin PE, Hall JC & Rosbash M (1990). Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature* **343**: 536–540.
- King DP, Zhao Y, Sangoram AM, Wilsbacher LD, Tanaka M, Antoch MP, Steeves TDL, Vitaterna MH, Kornhauser JM, Lowrey PL, Turek FW & Takahashi JS. (1997) Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell* **89**: 641–653.
- Konopka RJ & Benzer S (1971). Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **68**: 2112–2116.
- Myers MP, Wager-Smith K, Wesley CS, Young MW & Sehgal A (1995). Positional cloning and sequence analysis of the *Drosophila* clock gene timeless. *Science* **270**: 805–808.
- Reddy P, Zehring WA, Wheeler DA, Pirrotta V, Hadfield C, Hall JC & Rosbash M (1984). Molecular analysis of the period locus in *Drosophila melanogaster* and identification of a transcript involved in biological rhythms. *Cell* **38**: 701–710.
- Vitaterna MH, King DP, Chang AM, Kornhauser JM, Lowrey PL, McDonald JD, Dove WF, Pinto LH & Turek FW (1994). Takahashi JS. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior. *Science* **264**: 719–725.



## Relojes Circadianos y Premio Nobel: hora de tomarse unos minutos para hablar de ritmos biológicos

Luis F. Larrondo<sup>1</sup>

Fecha de envío: 30 de noviembre de 2017 - Fecha de aceptación: 31 de diciembre de 2017

Como todos los años, cerca de principios de octubre se conoció la identidad de los recipientes de los premios Nobel. El 2017, el Nobel en Fisiología o Medicina fue compartido por los científicos Jeff Hall, Michael Rosbash y Michael Young por sus contribuciones en develar los mecanismos moleculares que controlan los ritmos circadianos. ¡Ya era hora! (Dibner & Schibler, 2017).

Estas breves páginas no aspiran a entregar una revisión exhaustiva de lo que son los relojes circadianos, o enumerar los aportes científicos de estos investigadores. Por el contrario, este artículo solo pretende despertar en el lector la curiosidad de revisar literatura especializada e informarse más del tema. Razones hay de sobra.

Chile tuvo la suerte de ser, en noviembre del 2017, la sede del *XIV Latin American Symposium on Chronobiology* (Centro Interdisciplinario de Neurociencia de Valparaíso, 2017), reunión bianual que por primera vez tocaba suelo nacional y que tuvo entre sus expositores centrales al recién premiado Michael Rosbash (Rosbash, 2017a, b).

Tal como indicó Rosbash en su charla pública, los ritmos circadianos son adaptaciones bioquímicas, fisiológicas y de comportamiento en respuesta a las oscilaciones diarias producto de la constante rotación de nuestro planeta. Estos ritmos surgen como una forma de permitir a los organismos anticipar los cambios ambientales proveyendo ventajas adaptativas, y entregar coherencia a los procesos internos, de manera que distintos eventos metabólicos puedan ocurrir en orden, y no todos de manera simultánea o desordenada (Rosbash, 2009; Dibner & Schibler, 2017).

Desde el punto de vista evolutivo, los ritmos circadianos emergieron de forma temprana, aún antes de que nuestra atmósfera tuviera su composición actual. De hecho, uno de los relojes más antiguos que conocemos está presente en cianobacterias, organismos que fueron

fundamentales en permitir la oxigenación de la tierra, y donde la regulación circadiana fue clave para organizar temporalmente en estos microorganismos la producción de oxígeno (que ocurría en presencia de luz, vale decir, de día) separándola de otros procesos que necesitan ocurrir en condiciones reductoras, y que empezaron así a ser programados para la noche (Rosbash, 2009).

Pero dichos relojes no están solo limitados a cianobacterias, sino que se encuentran en plantas, hongos y en animales. Lo más interesante es que la evidencia sugiere que los relojes circadianos, como los conocemos, no habrían emergido de un ancestro común, sino que habrían aparecido de forma independiente en estas distintas ramas, lo que grafica la potente contribución al *fitness* que otorgan a la biología de los organismos (Dunlap, 1999; Rosbash, 2009).

Una visión de sistemas simple acerca de los relojes circadianos ayuda a separar los conceptos de señales de *input* (luz y temperatura) que permiten entrenar estos relojes a exactamente 24 h, mientras que el *output*, algo así como las manecillas del reloj, comprenden las manifestaciones perceptibles, ya sea desde el punto de vista macro (*i.e.*, ciclos de sueño vigilia), o molecular (cambios diarios en la expresión de genes, oscilaciones en los niveles de hormonas y metabolitos, etc.). Conectando *input* y *output* es como se encuentra el "marcapaso" o los engranajes que dan vida a la compleja maquinaria molecular circadiana que permite que existan estos ritmos diarios. El poder dilucidar cuáles eran dichos componentes y cómo funcionaban fue justamente el eje central de la contribución de estos científicos y tema central de la charla de Rosbash en nuestro país, así como en su charla magistral del Nobel (Rosbash, 2017a).

Pero antes de entrar a describir aspectos moleculares y fisiológicos de los relojes circadianos, es importante detenerse a comentar la etimología de "circadiano" (del latín *circa*, 'alrededor de' y *dies*, 'día'),

(1) Millennium Institute for Integrative Systems and Synthetic Biology, Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Alameda 340, Casilla 114-D, Santiago, Chile.

\*Autor de correspondencia: [llarrondo@bio.puc.cl](mailto:llarrondo@bio.puc.cl)



ya que revela un aspecto fundamental de cómo funcionan estos. Así, en distintos organismos, en condiciones ambientales invariables (por ejemplo, oscuridad constante), estos relojes manifiestan su periodo endógeno o *free-running*, que es cercano, pero no exactamente 24 h. Por ejemplo, en humanos el periodo endógeno es cerca de 24.5 h, lo que implica que, si un individuo se encuentra en un subterráneo, privado de luz natural y de señal temporales, su secuencia rítmica endógena se verá desplazada diariamente en cerca de 30 min comparada con sus congéneres que están en la superficie. Así, luego de 24 días, cuando él esté listo para tomar desayuno bajo tierra, afuera la gente estará preparándose para cenar. Son entonces justamente las señales ambientales (luz) que ayudan a que el reloj todos los días se entrene exactamente a ciclos de 24 h (Dunlap, 1999).

¿Cómo es que llegamos a conocer el funcionamiento de los relojes circadianos? Casi como todos los grandes avances en las ciencias biológicas y biomédicas, esto fue posible gracias a estudios realizados en organismos modelos. En particular, estudios realizados en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y en el hongo filamentoso *Neurospora crassa* abrieron paso a la “era molecular” de la descripción de los relojes circadianos (Dunlap, 2008). Trabajos posteriores en ratón y hámster permitieron avanzar en dichos conceptos, haciendo su caracterización más fácil en humanos.

A pesar de contribuciones importantes realizadas en los distintos modelos por diversos colegas, este Nobel se concentra solo en la investigación desarrollada por Young, Rosbash y Hall en *D. melanogaster*. Así, ellos fueron capaces de continuar el trabajo originado en el laboratorio de Seymour Benzer en 1971, acerca de moscas mutantes que mostraban periodos más rápidos (19 h) o más lentos (28 h) en actividad locomotora y en eclosión, logrando identificar cuál era el gen mutado (Konopka & Benzer, 1971). Dicho gen, bautizado como *period* (*per*), hace clara alusión a que mutaciones en su secuencia podían cambiar el periodo del reloj, o inclusive llevar a completa falta de ritmo. Sin embargo, hacia mediados de los ochenta no eran muchos los genes que se encontraban secuenciados, por lo que al comparar PERIOD con datos de proteínas conocidas, no fue posible dilucidar un potencial mecanismo. Así, durante varios años se trabajó en pasar de secuencia a mecanismo hasta que el 1990 la evidencia molecular reveló que PER estaba involucrado en un *feedback loop* de retroalimentación negativa: vale decir que el producto del gen *period* (la proteína PER), al ser producida, era luego capaz de inhibir su propia expresión. Esto se podía evidenciar como ritmos diarios en los niveles del mRNA de *per* (y también de proteína), ritmos que mostraban un menor periodo entre pico y pico de dichas oscilaciones, si es que su análisis se hacía en una mosca mutante (*per<sup>s</sup>* por *per short*), o un periodo más largo, si se trataba de una mosca mutante con un reloj más lento (Young, 2000b).

Luego venía el otro gran desafío: explicar cómo el circuito de retroalimentación antes mencionado permitía generar estos ritmos, y entender cómo una mutación que cambiaba solo un aminoácido podía alterar el periodo en varias horas. Piezas del puzzle fueron agregándose cuando los datos revelaron que las oscilaciones en el mRNA de *per* eran reguladas de forma transcripcional, abriéndose oficialmente la temporada de caza para atrapar los factores de transcripción (TF) responsables de controlar su expresión. Esta cacería llevó a identificar CYCLE y CLOCK, los TF dedicados a regular positivamente la expresión de *per*, permitiendo cerrar el círculo de lo que conocemos como “feedback loop transcripcional traduccional negativo” o TTFL por sus siglas en inglés. Así, un activador (complejo CYCLE-CLOCK) controla la expresión de un represor (PER), cuyos niveles van aumentando hasta que es capaz de interactuar con el activador en el núcleo, inhibiéndolo y apagando la expresión del represor. Cuando esto ocurre, tanto el mRNA de *per* como la proteína empiezan a decaer y desaparecer, hasta que la inhibición sobre el activador desaparece. Aunque en general esto parece simple, es mucho más complejo. Por ejemplo, PER no actúa solo, sino que su función como elemento negativo es junto a la proteína TIMELESS (TIM). Por otra parte, hay una serie de cambios postraduccionales (tales como fosforilaciones) en PER, que son fundamentales para controlar su capacidad de entrar al núcleo junto a TIM, y de inhibir CYCLE/CLOCK. A su vez, estas fosforilaciones impactan sucesivas fosforilaciones, y en conjunto controlan la vida media de PER. Así, mutaciones que afectan algunos de estos sitios que son fosforilados pueden impactar fuertemente el periodo. De esta manera, no es sorprendente que, en la búsqueda de mutantes con periodo alterado, el laboratorio de Michael Young identificara el gen *doubletime* (*dbt*), aislando mutaciones que causaban una disminución o aumento del periodo. De esta forma, la secuenciación de *dbt* permitió involucrar formalmente a Caseína Quinasa 1 (CK1) como una proteína central en permitir controlar el correcto funcionamiento del reloj (Young, 2000a; Allada *et al.*, 2001). CK1 es una quinasa sumamente conservada entre organismos, con una larga lista de proteínas blanco y que, además, juega un rol clave en la regulación de cómo funciona un reloj circadiano, controlando eventos de fosforilación en PER. Lo más sorprendente es concebir que, como se mencionó anteriormente, los componentes del reloj son distintos en hongos que en moscas y también entre estos dos últimos y mamíferos. Sin embargo, la lógica de diseño en todos estos organismos sigue la del TTFL antes descrito y también involucra quininas, donde los homólogos de DBT (CK1) son también centrales. Sin duda, un increíble ejemplo de evolución convergente (Rosbash, 2009).

Un dato anecdótico, pero clave, es que los laboratorios de Michael Rosbash y Jeff Hall, ambos en Brandeis University (Boston) empezaron a trabajar conjuntamente en definir los mecanismos

moleculares del reloj circadiano en *Drosophila* (Rosbash, 2017b). Esta colaboración permitió combinar exitosamente los conocimientos de genética clásica y neurogenética de Jeff Hall, y la experiencia en expresión génica y biología molecular de Rosbash, para lograr clonar *per* y postular un mecanismo de retroalimentación negativa basado en transcripción-traducción.

Por otra parte, y casi de forma simultánea, en 1984 Michael Young, en Rockefeller University, no solo también clonaba *per*, sino que luego en 1994 identificaba *timeless*, para luego mostrar, como ya se mencionó, que dicho producto génico se asocia a PER, para poder ambas actuar como elemento negativo bloqueando la expresión de *per* (Dibner & Schibler, 2017).

Así, todas estas publicaciones marcaron el comienzo de la era molecular en el estudio de los relojes circadianos eucariontes, seguidos muy de cerca por los hallazgos en el hongo *N. crassa* (Dunlap, 2008).

Sin duda, el conocer los mecanismos del oscilador circadiano permitió empezar a entender cómo se regulan diariamente una serie de procesos de forma rítmica. Así, se ha comprendido la importancia de la regulación circadiana en la fisiología y el metabolismo de mamíferos (Takahashi *et al.*, 2008; Bass & Takahashi, 2010; Asher & Sassone-Corsi, 2015; Fitzgerald *et al.*, 2015). Es más, estos estudios incluso han mostrado el efecto del reloj en la regulación de la microbiota intestinal, con el consecuente impacto en el metabolismo, así como la disrupción de estos ritmos (por *jetlag* crónico o mutaciones, etc.) pueden llevar a disbiosis y alteraciones metabólicas (Thaiss *et al.*, 2014; Liang *et al.*, 2015). De esta forma, ya no resulta sorprendente que diversas patologías humanas hayan sido conectadas a la disrupción genética o ambiental de la regulación circadiana (Takahashi *et al.*, 2008; Bass & Takahashi, 2010; Fitzgerald *et al.*, 2015; Perelis *et al.*, 2015; Bass & Lazar, 2016; Paschos & Fitzgerald, 2017). Por otra parte, se ha vuelto claro el control circadiano del sistema inmune, con el consecuente efecto en la respuesta a patógenos (Tognini *et al.*, 2017), así como de procesos inflamatorios y reumatoideos (Buttgereit *et al.*, 2015; Rao *et al.*, 2016).

La descripción molecular de estos relojes ha permitido entender trastornos de ciclos de sueño vigilia, y poder identificar mutaciones en componentes del reloj tales como PER o quinasas, que llevan a problemas como el *síndrome familiar avanzado* de la fase del sueño (Gallego & Virshup, 2007).

Así, lo que comenzó hace más de 30 años como la identificación de un gen en *D. melanogaster*, se ha transformado en una acabada

descripción molecular de cómo el tiempo impacta una serie de procesos y cómo estos a su vez impactan nuestra salud y calidad de vida. De manera importante, algunos de estos nuevos estudios han empezado a ser rápidamente captados por la comunidad general llevando a reformular dichos populares tales como "somos lo que comemos" a "somos lo que comemos y cuándo lo comemos".

Por lo tanto, es hora de comenzar a incorporar estos conceptos circadianos en cómo enfrentamos la ciencia experimental y la clínica. ¡No hay tiempo que perder!

## Referencias

- Allada R, Emery P, Takahashi JS & Rosbash M. (2001). Stopping time: the genetics of fly and mouse circadian clocks. *Annu Rev Neurosci* **24**, 1091-1119.
- Asher G & Sassone-Corsi P. (2015). Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell* **161**, 84-92.
- Bass J & Lazar MA. (2016). Circadian time signatures of fitness and disease. *Science* **354**, 994-999.
- Bass J & Takahashi JS. (2010). Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* **330**, 1349-1354.
- Buttgereit F, Smolen JS, Coogan AN & Cajoche C. (2015). Clocking in: chronobiology in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* **11**, 349-356.
- Centro Interdisciplinario de Neurología de Valparaíso. (2017). XIV Latin American Symposium of Chronobiology. Accedido en <http://cinv.uv.cl/lasc2017/> el 19-12-2017
- Dibner C & Schibler U. (2017). Body clocks: time for the Nobel Prize. *Acta Physiol (Oxf)*.
- Dunlap JC. (1999). Molecular bases for circadian clocks. *Cell* **96**, 271-290.
- Dunlap JC. (2008). Salad days in the rhythms trade. *Genetics* **178**, 1-13.
- Fitzgerald GA, Yang G, Paschos GK, Liang X & Skarke C. (2015). Molecular clocks and the human condition: approaching their characterization in human physiology and disease. *Diabetes, obesity & metabolism* **17 Suppl 1**, 139-142.
- Gallego M & Virshup DM. (2007). Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock. *Nat Rev Mol Cell Biol* **8**, 139-148.

- Konopka RJ & Benzer S. (1971). Clock Mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* **68**, 2112-2116.
- Liang X, Bushman FD & FitzGerald GA. (2015). Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A* **112**, 10479-10484.
- Paschos GK & FitzGerald GA. (2017). Circadian Clocks and Metabolism: Implications for Microbiome and Aging. *Trends Genet* **33**, 760-769.
- Perelis M, Ramsey KM & Bass J. (2015). The molecular clock as a metabolic rheostat. *Diabetes, obesity & metabolism* **17 Suppl 1**, 99-105.
- Rao RT, Pierre KK, Schlesinger N & Androulakis IP. (2016). The Potential of Circadian Realignment in Rheumatoid Arthritis. *Crit Rev Biomed Eng* **44**, 177-191.
- Rosbash M. (2009). The implications of multiple circadian clock origins. *PLoS Biol* **7**, e62. Revisado el 12-12-2017
- Rosbash M. (2017a). [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2017/rosbash-lecture.html](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/rosbash-lecture.html). revisado el 22-12-17
- Rosbash M. (2017b). Life Is an N of 1. *Cell* **171**, 1241-1245.
- Takahashi JS, Hong HK, Ko CH & McDearmon EL. (2008). The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet* **9**, 764-775.
- Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, Abramson L, Katz MN, Korem T, Zmora N, Kuperman Y, Biton I, Gilad S, Harmelin A, Shapiro H, Halpern Z, Segal E & Elinav E. (2014). Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell* **159**, 514-529.
- Tognini P, Thaiss CA, Elinav E & Sassone-Corsi P. (2017). Circadian Coordination of Antimicrobial Responses. *Cell Host Microbe* **22**, 185-192.
- Young MW. (2000a). Life's 24-hour clock: molecular control of circadian rhythms in animal cells. *TIBS* **25**, 601-606.
- Young MW. (2000b). Life's 24-hour clock: molecular control of circadian rhythms in animal cells. *Trends Biochem Sci* **25**, 601-606.

## Conocimiento y perfil de uso de la biblioteca Cochrane en médicos asistentes a un congreso de Medicina Interna

Luz M Letelier S<sup>1</sup>; María P Acuña S<sup>2</sup>; Paola Viviani G<sup>3</sup>; Ana P Díaz F<sup>4</sup>; Sebastián Ewoldt P<sup>1</sup>; Solange Rivera M<sup>5\*</sup>.

**Resumen:** Introducción: las Revisiones Sistemáticas (RS) son herramientas para practicar Medicina Basada en la Evidencia. La Colaboración Cochrane genera RS, pero el conocimiento y uso de la Biblioteca Cochrane (BC) es heterogéneo. Nuestro objetivo fue describir el nivel de conocimiento y el perfil de uso de la BC entre asistentes a una Conferencia Mundial de Medicina Interna (WCIM). Método: estudio transversal vía encuesta electrónica entre asistentes al XXXI WCIM, recabando información demográfica de los participantes; su conocimiento, acceso y usos de la BC. Resultados: 413 asistentes aceptaron participar y 198 (47,9%) de 24 países respondieron. 91,4% eran Latinoamericanos, 50,5% eran internistas. El conocimiento de la BC fue del 96,5%. El 76% de quienes respondieron usaban la BC al menos una vez al mes. No encontramos diferencias en la frecuencia de uso según edad o ámbito académico. Las principales razones para utilizar RS-BC fueron: toma de decisiones clínicas (67,6%), actualización (64,2%) y docencia (31,8%); 46% consideraron la BC muy útil para sus propósitos. Los <35 años utilizaban significativamente más la BC para guiar las decisiones clínicas que los >35 años (70% vs 53%, p: 0,017). Quienes consideraron *muy útil* la BC la utilizaron significativamente más para propósitos docentes (41% vs. 24%, p: 0,019) y toma de decisiones clínicas (79% vs. 58%, p: 0,003) que quienes la declararon como *a veces útil* o *no útil*. Hubo también diferencias estadísticamente significativas en la distribución del acceso a la BC según región geográfica (p: 0,001). **Conclusiones:** encontramos un alto nivel de conocimiento de la BC entre los asistentes a WCIM. Los usuarios describen un uso frecuente para diversos propósitos, considerándola útil para estos.

**Palabras clave:** Biblioteca Cochrane; conocimiento; perfil de uso; Medicina Interna; Latinoamérica.

**Abstract:** Introduction: Systematic Reviews (SR) are tools for practicing Evidence Based Medicine. Cochrane Collaboration generates SRs, but awareness and uses of Cochrane SR, changes over time and across different countries and medical specialties. We aimed to describe awareness and user's profile of Cochrane Library (CL) SR among attendants to a World Conference of Internal Medicine (WCIM). Methods: Cross sectional online survey study among attendants to the XXXI WCIM asking about demographic information, awareness of, access to and uses of CL-SRs. Results: 413 attendants to WCIM volunteered to participate and 198 (47.9%) from 24 countries replied; 91.4% were from Latin-America. Mean age was 37 years and 50.5% were general internists or internal medicine subspecialists. Awareness of the CL was 96.5%. The frequency of CL-SR use was at least once a month for 76% of responders. We found no difference in frequency of use according to age or academic setting. Main reasons to use CL-SR were: guide clinical decisions (67.6%), personal update (64.2%) and teaching (31.8%); 46% considered CL-SR very useful to their purposes. People <35y used CL-SR significantly more for guiding clinical decisions than those >35y (70% vs 53%, p: 0.017). Users who considered CL-SR very useful use it significantly more for teaching purposes (41% vs 24%, p: 0.019) and for clinical decision-making (79% vs 58%, p: 0.003) than those declaring CL-SR as sometimes useful or not useful. Also there was statistically significant difference in distribution of access to CL by geographic region (p: 0.001). Conclusions: We found high awareness of CL-SRs among attendants to WCIM. Users describe frequent use, for several purposes and find it helpful for their purposes; however, access varied across regions.

**Keywords:** Cochrane Library; awareness ; Users profile; Internal Medicine; Latin America.

Fecha de envío: 8 de mayo de 2017 - Fecha de aceptación: 6 de noviembre de 2017

(1) Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(2) Unidad de Infectología, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

(3) Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(4) Departamento de Enfermedades Respiratorias del Adulto, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(5) Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

\*Autor de correspondencia: [strivera@uc.cl](mailto:strivera@uc.cl).



## Introducción

Mantenerse al día en conocimientos de medicina es crucial para una atención de calidad a los pacientes. En particular, la Medicina Interna (MI) requiere de una amplia gama de conocimientos, permanentemente en renovación, por la aparición de nueva información; por esta razón, mantenerse actualizado requiere tiempo y habilidades (Rada & Letelier, 2009). La salud basada en evidencia (SBE) ha desempeñado un papel importante en acercar la información científica a la toma de decisiones clínicas (Dawes *et al.*, 2005), y reconoce las Revisiones Sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorios como la más alta jerarquía de evidencia para evaluar la eficacia y la seguridad de las intervenciones (Oxman *et al.*, 1994). Por esto, las RS se consideran herramientas importantes y necesarias para la práctica de la medicina y, específicamente, de la medicina interna.

La Colaboración Cochrane (CC) es una organización internacional sin fines de lucro dedicada desde 1993 a generar RS de alta calidad, con el objetivo de acercar la investigación clínica a los profesionales de la salud y ayudarlos a tomar decisiones clínicas basadas en evidencia (El Dib *et al.*, 2007; Sackett, 1994). Estas RS se difunden a través de la Biblioteca Cochrane (BC) (Villas *et al.*, 2013). Una de las metas de la CC es mejorar el acceso y la difusión del conocimiento entre los responsables de la toma de decisiones en materia de salud (Friedrich, 2013). Para ello, han desarrollado iniciativas como la BC-Plus, que permite el libre acceso a las RS traducidas al español y portugués a todos los países latinoamericanos, en una alianza con la Organización Mundial de la Salud, para favorecer las políticas de salud basadas en la evidencia.

Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos, el grado de conocimiento y la utilización de las RS de la BC no es lo deseable entre los clínicos y varía entre especialidades y región geográfica (O'Donnell, 2004). Varios estudios que describen el nivel de conocimiento de la BC muestran esta situación. Por ejemplo, una encuesta realizada a internistas canadienses en 1997 reportó que el 5% utilizó la BC como fuente de información de manera regular (McAlister, 1999). El mismo año, otra encuesta entre 302 médicos generalistas del Reino Unido encontró que el 60% desconocía la BC; el 31% la conocía pero no la utilizaba, y solo el 5% la leía (McColl *et al.*, 1998). En el 2009, un sondeo telefónico entre 573 médicos de Croacia informó un 34% de conocimiento de la BC, pero con diferencias estadísticas entre médicos de familia y médicos de hospitales universitarios (20% y 55%, respectivamente,  $p < 0,001$ ) (Novak *et al.*, 2010). Más recientemente, en China un 4% de 444 cardiólogos e internistas encuestados eran conscientes de la BC como una fuente de RS (Wang *et al.*, 2011). Los médicos noruegos de todas las especialidades fueron entrevistados con respecto a las fuentes de información

para la práctica clínica. El 27% consideraba la BC como una fuente de información (Ulvenes *et al.*, 2009). Otro estudio realizado a 141 médicos de familia jordanos mostró resultados similares: el 60,3% ignoraba la existencia de la BC, el 26,2% la conocía pero no la utilizaba, el 9,2% leía las RS de la BC y solo el 4,3% las utilizaba para la toma de decisiones clínicas (Barghouti *et al.*, 2009).

En un hospital universitario de Dinamarca, la BC fue la fuente de información menos consultada, donde un 49% de los médicos participantes declararon nunca haberla consultado (Oliveri *et al.*, 2004). En Malasia, el conocimiento de la BC y sus RS fue de 32,5% entre 46 médicos de familia (Chang & Teng, 2005). De modo similar, en Arabia Saudita, de 650 médicos que trabajaban en los centros de atención primaria del Ministerio de Salud de Riyadh, el 14,4% conocía la BC (Al-Ansary & Khoja, 2002). Entre los onco-radiólogos de Nueva Zelanda y Australia, una minoría, el 28% utiliza la BC (Veness *et al.*, 2003). En relación a América Latina, hay escasa información sobre el conocimiento y uso de la BC. Un estudio entre investigadores de países latinoamericanos mostró que solo un 4,9% reporta usarla (Ospina *et al.*, 2005).

En un contexto clínico más globalizado y con la mayor difusión que ha tenido la SBE, podría esperarse que el nivel de conocimiento y la utilización de la BC aumenten. No obstante algunos estudios no apoyan este supuesto, por ejemplo, una encuesta entre médicos y residentes de diferentes especialidades en Jordania reveló que el 48% no conocía la BC, 27% eran conscientes de su existencia pero no la utilizaban y que solo el 5% la usaba para la toma de decisiones clínicas (Al Omari *et al.*, 2009).

Considerando la relevancia de la utilización de las RS de la BC en la práctica clínica de la Medicina Interna, nos pareció necesario aproximarnos al nivel de conocimiento actual de la BC y sus RS entre los profesionales de la especialidad y describir el perfil de los usuarios en términos de utilización, modo de acceso, frecuencia de uso y percepción de utilidad; con énfasis en América Latina.

## Objetivo

Identificar el nivel de conocimiento de las RS de la BC entre los asistentes a un Congreso Mundial de Medicina Interna y describir el perfil de los usuarios de la BC.

## Métodos

Estudio transversal mediante encuesta en línea, vía internet.

Desarrollamos una encuesta electrónica de 11 preguntas en inglés, el idioma oficial del evento. El cuestionario consistió en 5 preguntas para caracterizar a la población, 2 para identificar el nivel de conocimiento de la BC y 4 para describir el perfil de los usuarios

incluyendo: modo de acceso, la frecuencia de uso, el propósito de usarlo y la percepción de utilidad de acuerdo al propósito de su uso.

La población comprendió a los participantes del XXXI World Conference of Internal Medicine (WCIM) realizado en Chile. Este Congreso se realiza cada dos años y reúne a médicos internistas de todo el mundo.

Se reclutó aleatoriamente a voluntarios para responder la encuesta. El equipo de investigación invitó personalmente a los asistentes a participar. Si aceptaban se les solicitaba su correo electrónico para ser contactados posteriormente. El primer correo electrónico fue enviado durante las primeras 72 horas después del contacto personal. A los participantes que no respondieron después del primer correo electrónico, se les envió 3 recordatorios durante un período de 12 semanas. Las respuestas fueron recogidas por un programa de encuestas en línea y tabuladas por los investigadores.

La edad se expresa como media ± desviación estándar. Las variables categóricas se expresan como frecuencia y porcentaje. Los datos categóricos: grupo etario, *setting*, región o frecuencia de uso se analizaron mediante la prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher.

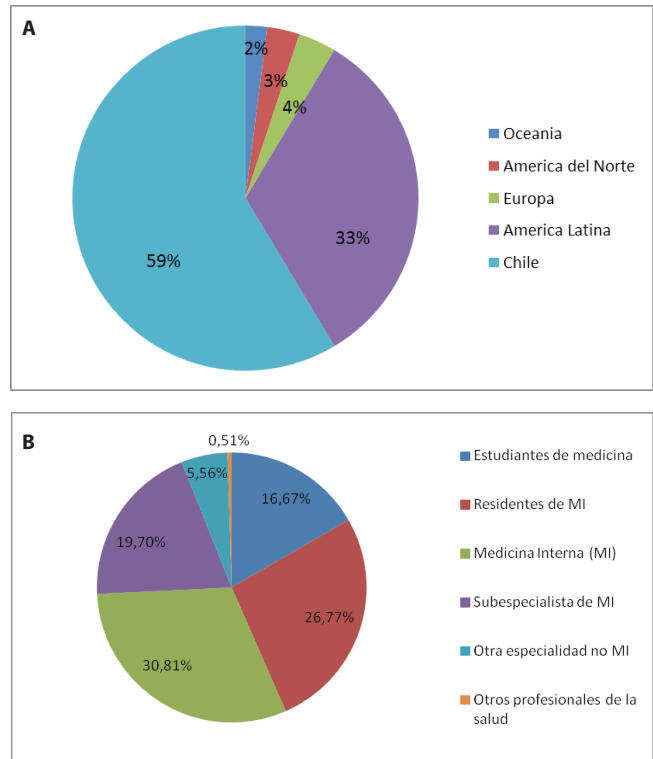
El punto de corte etario para las comparaciones fue de 35 años, dado que los sujetos bajo esa edad pueden considerarse “nativos digitales” (Prensky, 2001). Definimos “*setting* académico” como aquellos que reportaron ser estudiantes de medicina o residentes, más aquellos médicos que reportaron trabajar en un centro universitario u otro ambiente académico.

**Resultados**

Reclutamos 413 asistentes, que consintieron a dar su dirección de correo electrónico; todos ellos recibieron la encuesta en línea y los recordatorios, según correspondiera. Se obtuvieron 198 respuestas (47,9%).

**Características de los participantes:**

La edad media de quienes respondieron fue de 37 años (DE ± 12,3), 117 (59,1%), eran hombres y provenían de 24 países, en su mayoría de América Latina (91,4%). 116 (58,6%) eran chilenos, 65 (32,8%) de otros países latinoamericanos y 17 (8,6%) de países no latinoamericanos (Figura 1a). 100 (50,5%) eran internistas generales o sub-especialistas de MI; 53 (26,8%) eran residentes, 33 (16,7%) estudiantes de medicina y 12 (6,1%) médicos de otras especialidades u otros profesionales de la salud (Figura 1b).



**Figura 1: Características de la población encuestada.** A) Muestra la distribución geográfica porcentual de los participantes que respondieron la encuesta: 116 eran chilenos, 65 de otros países latinoamericanos y 17 de países no latinoamericanos. B) Describe la actividad o etapa profesional de los participantes que respondieron la encuesta: 100 eran internistas generales o sub-especialistas de MI; 53 eran residentes, 33 estudiantes de medicina y 12 médicos de otras especialidades u otros profesionales de la salud.

En cuanto al lugar de trabajo principal, 155 (78,3%) trabajaban mayoritariamente en el hospital y 47 (23,7%) predominantemente en actividad ambulatoria; 121 (61,1%) se desempeñaban en un *setting* académico.

**Nivel de conocimiento de la Biblioteca Cochrane:**

191 (96,5%) de los encuestados declararon haber consultado la BC como fuente de RS al menos una vez y 77 de ellos (38,9% del total) declara utilizar además otras fuentes para obtener RS. Las razones de los 7 (3,5%) que no utilizaron la BC, fueron: 2 no tenían acceso regular, 1 no sabía de su existencia, otros 3 no usaban ninguna fuente de RS y 1 no declaró razones.

**Perfil de los usuarios de la Biblioteca Cochrane:**

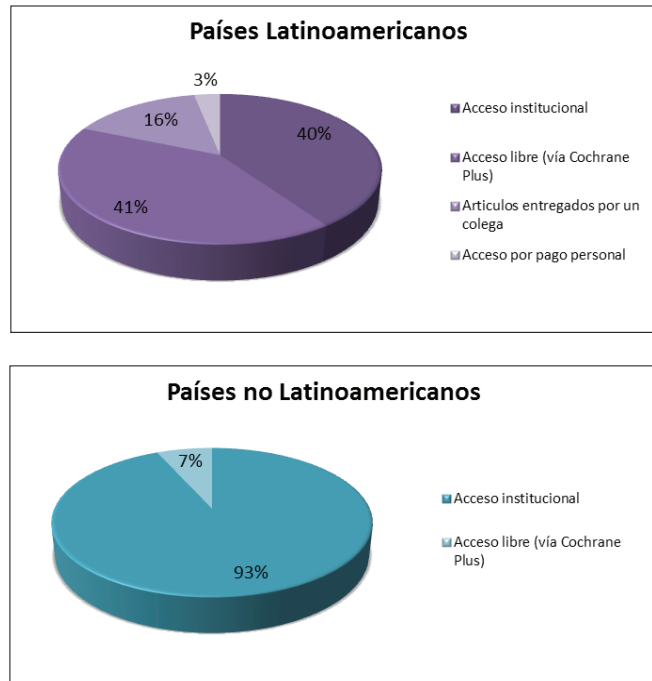
De los respondedores, 176 personas declararon la frecuencia de uso de la BC durante el año precedente. Una persona (0,6%) refirió consultar la BC *al menos una vez al día*, 37 (21%) la consulta *al menos una vez a la semana*, 96 (54,5%) *al menos una vez al mes*,

28 (15,9%) *dos veces al año* y 14 (8%) *solo una vez al año*. Es decir, que entre los usuarios de la BC, un 76.1% la usa *al menos una vez al mes*. No hubo diferencias estadísticas en la frecuencia de uso de BC entre los grupos etarios (75,7% para  $\geq 35$  años vs 76,5% para  $< 35$  años,  $p = 0,903$ ). De los usuarios inmersos en un ambiente académico el 77,8% usó la BC al menos una vez al mes, comparado con el 73,5% de aquellos no relacionados a un ambiente académico, sin diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,52$ ). Tampoco encontramos diferencia en la frecuencia de uso al comparar por género o por región geográfica (América Latina vs. otros países). Respecto del propósito al usar las RS de la BC, el 70.5% reportó más de una razón, siendo las principales: toma de decisiones clínicas (119 participantes, 67,6%), actualización continua (113 participantes, 64,2%), fines de docencia (56 participantes, 31,8%), uso en investigación (47 participantes, 26,7%), formulación de políticas de salud (11 participantes, 6,3%). Los respondedores menores de 35 años usaron las RS de la BC significativamente más a menudo para guiar las decisiones clínicas que los usuarios de 35 años y más (70% vs 53%,  $p = 0.017$ ).

Ochenta y un respondedores (46%) consideraron que las RS de la BC eran *muy útiles* y 93 (52.8%), las consideraron *a veces útiles* en relación con su propósito de uso. Dos personas (1%) declararon que *no eran útiles* para sus propósitos. Los usuarios que consideraron la BC *muy útil*, la utilizaban mucho más para propósitos docentes (41% vs. 24%,  $p = 0.019$ ) y para toma de decisiones clínicas (79% vs 58%,  $p = 0.003$ ) que quienes las consideraban como *a veces útil* o *no útil*. Aquellos que la reportaron como *muy útil* tienen 3.08 veces más posibilidades de usarla al menos una vez al mes, respecto a quienes la consideraron *a veces útil* o *no útil* (IC95% OR: 1.29-6.13).

**Acceso a la BC:**

El acceso a la BC ocurre a través de suscripción institucional para 79 respondedores (45%), acceso gratuito a través de BC Plus para 67 respondedores (38%), a través de un colega 25 respondedores (14,2%) y 5 respondedores (2,8%) pagan su acceso personal. Al analizar por región geográfica, encontramos una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,001$ ) en relación a la distribución del acceso a la BC: 41% de los latinoamericanos obtienen acceso gratuito a través de CL Plus versus un 7% de los usuarios no latinoamericanos. Respecto al acceso a través de suscripción institucional, alcanza un 40% para latinoamericanos y un 93% para los respondedores no latinoamericanos (Figura 2).



**Figura 2: Acceso a la Biblioteca Cochrane.** Describe la distribución porcentual de la vía de acceso a la BC entre los participantes de países latinoamericanos comparado con las vías de acceso utilizadas por los participantes no latinoamericanos.

**Discusión**

El nivel de conocimiento de la BC es muy alto entre el grupo de asistentes al XXXI *World Conference of Internal Medicine*. La gran mayoría de quienes respondieron, consideraron que la BC era su principal fuente de RS, la usaban muy a menudo y la percibían como *a veces útil* o *muy útil* para sus propósitos.

Entre los encuestados no hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de uso de la BC cuando se compararon por grupo etario o *setting* académico. En cambio, sí hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al propósito de la BC al comparar por grupo etario: las personas más jóvenes usaban las RSs de la BC más a menudo para tomar decisiones clínicas.

Los usuarios que consideraron la BC como *muy útil*, tenían mayor probabilidad (OR 3.08 (IC95% 1.29-6.13) de darle un uso clínico o docente, que quienes la consideraron *a veces útil* y tienen además una mayor probabilidad de usarla al menos una vez al mes.



El análisis de la vía de acceso a la BC entre las regiones geográficas revela otra diferencia interesante: para los usuarios no latinoamericanos prevalece el acceso institucional, mientras que para los usuarios latinoamericanos el acceso libre a través de BC Plus es tan importante como el institucional. Esta diferencia podría explicarse en parte porque BC Plus contiene RS traducidas al español y posiblemente por un menor número de instituciones latinoamericanas con suscripciones a BC pagadas.

Cabe destacar el alto porcentaje de personas en nuestro estudio que declararon conocer y utilizar con frecuencia la BC, en relación a lo reportado en la literatura. Las posibles explicaciones de esta diferencia podrían relacionarse con el predominio de internistas de nuestra muestra, donde el uso de RS es habitual. Adicionalmente, los temas de MI están bien representados en los contenidos de las RS de la BC, lo que podría explicar que a un alto porcentaje de los encuestados, las RS de la BC les resultan muy útiles para tomar decisiones clínicas. Otro factor involucrado es el creciente desarrollo tecnológico que ha permitido mayor acceso a internet, especialmente en la población más joven.

La población de nuestro estudio se desempeña en su mayoría en un *setting* académico, en el cual se ha reportado mayor uso de RS, a modo de ejemplo: un estudio reciente realizado entre médicos académicos altamente seleccionados de las capitales de la Unión Europea y los Estados Independientes de la Comunidad reveló un 99% y un 57% de conocimiento de la BC, respectivamente (Van der Voort *et al.*, 2012). Nuestro estudio comprende una población seleccionada de médicos, dado que asistió voluntariamente a una conferencia mundial, denotando interés en la formación continua, lo que podría sobrestimar el uso de RS en otros grupos médicos.

Por último, es posible que solo aquellos encuestados que conocían la BC respondieran nuestra encuesta; si esto fuera la explicación y suponiendo el peor escenario, es decir que todos los asistentes contactados que no respondieron la encuesta no conocían la BC, aun así, un 46% (191/413) de todos los asistentes contactados sí la conocerían, lo que representa una proporción superior a la anteriormente informada para médicos internistas (McAlister, 1999, Novak *et al.*, 2010 y Chang & Teng, 2005) y mucho más alta de lo reportado en Latinoamérica (Ospina *et al.*, 2005).

Dentro de las limitaciones de este estudio, cabe señalar la tasa de respuesta de 48%, aunque varios autores consideran que es una tasa de respuesta aceptable para encuestas en línea (Cook *et al.*, 2000; De Marchis, 2012). Otras limitaciones son la falta de representación de países no latinoamericanos y el número sorprendentemente bajo de respondedores que declara no conocer el BC y no utilizar RS, lo que nos impidió comparar aquellos que la conocen y / o utilizan con aquellos que no lo hacen.

Este estudio contribuye a una mejor comprensión del perfil de los usuarios de la BC en términos de frecuencia de uso, propósito para su uso y modo de acceso en un grupo de clínicos relacionados con la Medicina Interna y principalmente latinoamericanos. Esto es de particular interés, ya que la información sobre el uso de la BC en América Latina es escasa y su penetración en la región se ha considerado muy baja (Al-Ansary & Khoja., 2002) debido a la sub-representación de estudios latinoamericanos o artículos escritos en español en la BC (Williams *et al.*, 2008).

Esta información podría utilizarse para comparar el nivel de conocimiento y el perfil de los usuarios con otras especialidades médicas, otros profesionales de la salud, así como entre diferentes regiones geográficas.

## Referencias

- Al-Ansary L & Khoja T (2002). The place of evidence-based medicine among primary health care physicians in Riyadh region, Saudi Arabia. *Fam Pract.* **19**(5):537-542.
- Al Omari M, Khader Y, Jadallah K, Dauod AS, Al-Shdifat A & Khasawneh N (2009). Evidence-based medicine among hospital doctors in Jordan: awareness, attitude and practice. *J Eval Clin Pract.* **15**(6):1137-1141.
- Barghouti F, Halaseh L, Said T, Mousa A & Dabdoub A (2009). Evidence-based medicine among Jordanian family physicians: awareness, attitude, and knowledge. *Can Fam Physician* **55**(7):e6-13.
- Chan G & Teng C. (2005). Primary care doctors' perceptions towards evidence-based medicine in Melaka State: a questionnaire study. *Med J Malaysia* **60**(2):130-133.
- Cook C, Heath F & Thompson R. (2000). A meta-analysis of response rates in web- or internet-based surveys. *Educational and Psychological Measurement* **60** (6): 821-836.
- Dawes M, Summerskill W, Glasziou P, Cartabellotta A, Martin J, Hopayian K, Porzolt F, Burls A & Osborne J; Second International Conference of Evidence-Based Health Care Teachers and Developers (2005). Sicily statement on evidence-based practice. *BMC Med Educ.* **5** (1):1.
- De Marchis G. (2012). La validez externa de las encuestas en la web. Amenazas y su control. *Estudios sobre el Mensaje Periodístico* **18** 263-272.
- El Dib R, Atallah A & Andriolo R. (2007) Mapping the Cochrane evidence for decision making in health care. *J Eval Clin Pract* **13**(4):689-692.

- Friedrich M (2013). The Cochrane Collaboration turns 20: assessing the evidence to inform clinical care. *JAMA* **309** (18): 1881-1882.
- McAlister F, Graham I, Karr G & Laupacis A (1999). Evidence-based medicine and the practicing clinician. *J Gen Intern Med* **14**(4):236-42.
- McColl A, Smith H, White P & Field J (1998). General practitioner's perceptions of the route to evidence based medicine: a questionnaire survey. *BMJ* **316** (7128) 361-365.
- Novak K, Mirić D, Jurin A, Vukojević K, Aljinović J, Čarić A, Marinović Guić M, Poljičanin A, Košta V, Rako D, Marušić A, Marušić M & Puljak L (2010). Awareness and use of evidence-based medicine databases and Cochrane Library among physicians in Croatia. *Croat Med J* **51**(2):157-64.
- O'Donnell C (2004). Attitudes and knowledge of primary care professionals towards evidence-based practice: a postal survey. *J Eval Clin Pract* **10**(2):197-205.
- Oliveri R, Gluud C & Wille-Jørgensen P (2004). Hospital doctors' self-rated skills in and use of evidence-based medicine – a questionnaire survey. *J Eval Clin Pract* **10**(2):219-226.
- Ospina E, Reveiz L, Hurlalt L, Cardona A (2005). The use of bibliographic databases by Spanish-speaking Latin American biomedical researchers: a cross-sectional study. *Rev Panam Salud Publica* **17**(4):230-236.
- Oxman A, Cook D & Guyatt G (1994). Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* **272**(17):1367-71.
- Prensky M. (2001). Digital Natives, Digital Immigrants. On the Horizon. *NCB University Press* **9** (5).
- Rada G & Letelier L. (2009). How can an internist keep updated in the XXIst century? *Rev Med Chil.* **137**(5):701-8.
- Sackett D (1994). The Cochrane Collaboration. *ACP J Club* **120** (3):A11.
- Ulvenes L, Aasland O, Nylenna M & Kristiansen I (2009). Norwegian physicians' knowledge of and opinions about evidence-based medicine: cross-sectional study. *PLoS One* **4**(11):e7828.
- Van der Voort C, Swenne C, van der Hoorn-van Velthoven C & Belt J. (2012) Online medical literature consultation habits of academic teaching physicians in the EU and CIS countries: a cross-sectional study. *PLoS One* **7**(11):e44302.
- Veness M, Rikard-Bell G & Ward J (2003). Views of Australian and New Zealand radiation oncologists and registrars about evidence-based medicine and their access to Internet based sources of evidence. *Australas Radiol* **47**(4):409-415.
- Villas P, Spagnuolo R, Kamegasawa A, Braz L, Polachini do Valle A, Jorge E, Yoo H, Cataneo A, Corrêa I, Fukushima F, do Nascimento P, Módolo N, Teixeira M, de Oliveira E, Daher S & El Dib R. (2013). Systematic reviews showed insufficient evidence for clinical practice in 2004: what about 2011? The next appeal for the evidence-based medicine age. *J Eval Clin Pract.* **19**(4):633-637.
- Wang Wei-Zhong, Tang Jin-Ling, Hu Yong-Hua, An Jian-Gang, Wang Yan-Ling, Ren Zhong-He, Zhang Hong & Sian Griffiths (2011). Gap Between Evidence And Physicians' Knowledge And Practice Regarding Hypertension And Its Drug Treatment: A Survey In A Chinese City. *Chin Med J (Engl)* **124**(8):1235-1241.
- Williams J, Bórquez A & Basáñez M (2008). Hispanic Latin America, Spain and the Spanish-speaking Caribbean: a rich source of reference material for public health, epidemiology and tropical medicine. *Emerg Themes Epidemiol* **5**:17.

## ¿Existe relación entre la concentración de inducción anestésica de sevoflurano y la incidencia de agitación postanestésica en niños?

Alejandro González<sup>1</sup>, Nicolas Aeschlimann<sup>1</sup>, Augusto Rolle<sup>1</sup>, Pamela Chomalí<sup>1</sup>, Laura Gebauer<sup>1</sup>, Mauricio Ibacache<sup>1\*</sup>

**Resumen:** Introducción. La inducción anestésica con sevoflurano se asocia con agitación postanestésica (APA) en niños. Concentraciones de sevoflurano mayores a 6% producen actividad cerebral epileptiforme, la que podría estar relacionada a APA.

El propósito de este estudio fue comparar el efecto de dos diferentes concentraciones de inducción anestésica con sevoflurano sobre la incidencia de APA, en niños sometidos a cirugía infraumbilical. Método. Estudio prospectivo y doble ciego, en pacientes de 2 a 7 años, operados de fimosis o hernia inguinal con anestesia general y bloqueo epidural caudal. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir sevoflurano 5% (grupo S5) o sevoflurano 8% (grupo S8). Se registraron variables demográficas, signos vitales, profundidad anestésica utilizando índice bispectral (BIS) y respuesta motora durante distintos momentos de la anestesia. Se evaluó la presencia de agitación en pabellón y recuperación utilizando la escala de APA pediátrica (PAED). Análisis estadístico: t-test o Mann-Whitney y test Chi-cuadrado o Fisher,  $p < 0,05$  considerada significativa. Resultados. Se reclutaron 33 pacientes, 16 en el grupo S5 y 17 en el grupo S8. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a variables demográficas, signos vitales, respuesta motora y valores de BIS. No hubo diferencias significativas en la incidencia de APA en pabellón (S5: 31,3% y S8: 35,3%) y en recuperación (S5: 43,8% y S8: 41,2%), entre los grupos. Conclusión. No habría relación entre la concentración de inducción anestésica de sevoflurano y la incidencia de APA en niños sometidos a cirugía infraumbilical con anestesia general y bloqueo caudal.

**Palabras clave:** niños; agentes inhalatorios; sevoflurano; agitación postanestésica; inducción anestésica.

**Abstract:** Introduction. Induction of anesthesia with sevoflurane is associated with post-anesthetic agitation (PAA) in children. Sevoflurane concentration greater than 6% produces epileptiform brain activity, which could be related to PAA.

The aim of this study was to compare the effect of two different sevoflurane concentrations for anesthesia induction on the incidence of PAA in children undergoing infraumbilical surgery. Method. Prospective, double blind study, performed in patients 2 to 7 years of age, undergoing circumcision or inguinal hernia repair under general anesthesia and epidural caudal block. Patients were randomized to receive sevoflurane 5% (S5 group) or sevoflurane 8% (S8 group), during anesthesia induction. Demographic variables, vital parameters, anesthesia depth using bispectral index (BIS) and motor responses during different moments of anesthesia were recorded. The presence of agitation in the operating room and recovery room were determined using the pediatric PAA scale (PAED). Statistical analysis: t-test or Mann-Whitney, and Chi-square or Fisher test,  $p < 0.05$  considered significant. Results. Thirty-three patients were enrolled, 16 in the S5 group and 17 in the S8 group. Demographic variables, vital parameters, motor responses and BIS values were comparable between both groups. There were no significant differences in the incidence of PAA in the operating room (S5: 31.3% and S8: 35.3%) or in the recovery room (S5: 43.8% and S8: 41.2%), between both groups. Conclusion. Sevoflurane concentration used for induction of anesthesia would not be related to the incidence of PAA in children undergoing infraumbilical surgery under general anesthesia and epidural caudal block.

**Keywords:** children; inhaled agents; sevoflurane; post-anesthetic agitation; emergence agitation; anesthesia induction.

Fecha de envío: 12 de mayo de 2017 - Fecha de aceptación: 13 de diciembre de 2017

(1) División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica.

\*Autor de correspondencia: [mibacach@med.puc.cl](mailto:mibacach@med.puc.cl)



## Introducción

La agitación post-anestésica (APA) es un disturbio mental que ocurre durante el despertar de la anestesia general, caracterizado por confusión mental, alucinaciones, desorientación, irritabilidad, agitación y llanto desconsolado (Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Dahmani *et al.*, 2014). Es más frecuente en pacientes pediátricos, en quienes se reporta una incidencia de 10 a 80 % (Silklich & Lerman, 2004; Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Chandler *et al.*, 2013; Dahmani *et al.*, 2014).

No existe una etiología definida que explique porque se produce la APA. Sin embargo, se han descrito factores asociados tales como ansiedad preoperatoria, edad preescolar, técnica anestésica utilizada, tipo de cirugía, dolor postoperatorio, etc. (Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Dahmani *et al.*, 2014). La agitación es más frecuentemente observada después de anestesia con agentes inhalatorios, especialmente con el uso de sevoflurano, que con agentes endovenosos (Chandler *et al.*, 2013; Dahmani *et al.*, 2014).

Sevoflurano es el agente inhalatorio más utilizado en la inducción y mantención de la anestesia de pacientes pediátricos, debido a sus propiedades farmacológicas y físico-químicas. Es bien tolerado por vía inhalatoria, permite una rápida inducción y despertar anestésico, con escasos efectos adversos (Costi *et al.*, 2014; Frawley & Davidson, 2017). Sin embargo, desde su incorporación en clínica, la incidencia de APA en niños ha aumentado (Voepel-Lewis *et al.*, 2003; Kuratani & Oi, 2008; Dahmani *et al.*, 2014; Costi *et al.*, 2014). Algunos estudios muestran que la inducción anestésica con sevoflurano, en concentraciones de 8%, produce actividad electroencefalográfica (EEG) de tipo epileptiforme en un alto porcentaje de pacientes (Schultz *et al.*, 2012; Kreuzer *et al.*, 2014) y que la incidencia de estos cambios EEG disminuye cuando se utilizan concentraciones menores de 6%, de 76% a 52% respectivamente (Kreuzer *et al.*, 2014). Dado esto, sería factible pensar que la APA podría ser un fenómeno dosis dependiente del agente inhalatorio. Se ha evaluado el efecto de la profundidad anestésica con sevoflurano sobre la intensidad de APA (Faulk *et al.*, 2010; Frederick *et al.*, 2016); sin embargo, hasta donde sabemos, no se ha evaluado el efecto de la inducción anestésica con diferentes concentraciones de sevoflurano. Por lo tanto, podemos plantear la hipótesis que una inducción anestésica con sevoflurano en concentraciones menores de 6% se asociaría a una menor incidencia de APA.

El objetivo de este estudio es comparar el efecto de dos diferentes concentraciones de inducción anestésica con sevoflurano sobre la incidencia de APA, en niños sometidos a cirugía infraumbilical con anestesia general y bloqueo epidural caudal para el tratamiento del dolor postoperatorio.

## Material y método

Con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento informado de los padres, se realizó un estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego, en pacientes de 2 a 7 años de edad, ASA I (pacientes sanos, sin comorbilidades), programados para cirugía electiva de fimosis o hernia inguinal no complicada con anestesia general y bloqueo epidural caudal (BEC), en el Hospital Clínico UC-Christus. Se excluyeron pacientes ASA II o mayor (pacientes con comorbilidades con o sin impacto sistémico), alteración cognitiva y/o del desarrollo psicomotor, antecedentes de susceptibilidad a hipertermia maligna y contraindicaciones para el uso de BEC tales como trastornos de la coagulación, alteración cutánea en el sitio de punción o rechazo del padre.

Los pacientes participantes fueron asignados aleatoriamente, de acuerdo a la concentración de sevoflurano para la inducción anestésica, a uno de los siguientes grupos:

- Sevoflurano al 5%: grupo S5
- Sevoflurano al 8%: grupo S8

Uno de los investigadores ajeno al manejo clínico del paciente, previo a la inducción anestésica, programó el vaporizador de sevoflurano con la concentración asignada, cebó el circuito anestésico con sevoflurano en oxígeno a 6 L/min, durante un minuto y confirmó la concentración de anestésico, asignada para inducir al paciente, utilizando un analizador de gases. El vaporizador y el analizador de gases se mantuvieron ocultos a la vista del anestesista a cargo. A continuación se realizó la inducción inhalatoria y los pacientes fueron monitorizados con oximetría de pulso, concentración de CO<sub>2</sub> y de sevoflurano espirado. Obtenida la pérdida de conciencia, se instaló una vía venosa periférica (VVP) y se completó la monitorización con electrocardiografía continua, presión arterial no invasiva e índice biespectral (BIS) para profundidad anestésica. Luego se insertó una máscara laríngea (ML) y, una vez comprobada su correcta posición, se disminuyó la concentración de sevoflurano a 4% en ambos grupos. Posteriormente se realizó un bloqueo caudal utilizando levobupivacaína isobara al 0,25%, en dosis de 0,5 o 1 mL/kg para cirugía de fimosis o hernia inguinal respectivamente. Finalizado el BEC, en ambos grupos se disminuyó la concentración de sevoflurano a un 75% de la concentración alveolar mínima (0,75 MAC) correspondiente a la edad del paciente y se esperó 15 minutos antes de comenzar la cirugía. Un fracaso del BEC se definió como cualquier aumento del 20% de la frecuencia cardíaca y/o de la presión arterial media, respecto de los valores previos a la incisión, y/o movimientos corporales del paciente con el comienzo de la cirugía. La mantención anestésica posterior quedó a discreción del anestesista a cargo del paciente.

Se registró si hubo respuesta, entendida como rechazo, movimientos corporales o cambios hemodinámicos, ante la instalación de la VVP, inserción de la ML y/o punción caudal. Se evaluó éxito o fracaso del BEC. Se registraron la presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno periférico, nivel de BIS y concentración de sevoflurano espirado en los siguientes momentos de la anestesia: instalación VVP, inserción ML, realización BEC, inicio de la cirugía y finalización de la cirugía. Se midió la duración de la inducción (comienzo de la inducción hasta disminución de sevoflurano a 4%), duración de la cirugía (inicio a cierre de la incisión quirúrgica) y duración de la anestesia (comienzo inducción hasta suspensión de la anestesia). Se consignó si se utilizaron opiáceos, otras drogas hipnóticas y eventos adversos ocurridos durante la cirugía.

Utilizando la escala para APA pediátrica (Pediatric Anesthesia Emergence Delirium, PAED) (Silkich & Lerman, 2004), se registró la presencia de agitación al despertar en pabellón, al ingreso a la unidad de recuperación postoperatoria y luego cada 15 minutos durante 120 minutos o hasta el traslado desde esta unidad. Se definió agitación como cualquier puntaje PAED mayor a 10. Se midió la presencia e intensidad dolor postoperatorio utilizando la escala CHIPPS (Children's and Infants Postoperative Pain Scale) (Büttner & Finke, 2000) o la escala visual análoga (EVA), de acuerdo a la edad del paciente.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v22 (IBM Software, USA). Se evaluaron diferencias entre ambas ramas de estudio utilizando test T de Student o U de Mann-Whitney para a variables intervalares; test Chi Cuadrado o test exacto de Fischer para asociación entre variables categóricas. Se consideró significativa un valor  $p < 0,05$ .

En el cálculo del tamaño muestral se consideró que la incidencia de APA en niños inducidos con sevoflurano al 8% en nuestro hospital es 40% (González *et al.*, 2016) y se asumió una disminución de 50% al utilizar sevoflurano al 5%, basado en que concentraciones menores de 6% disminuyen la ocurrencia de actividad EEG epileptiforme (Kreuzer *et al.*, 2014). El análisis de poder determinó que se necesitan 78 pacientes por grupo para demostrar una diferencia entre ambas concentraciones de inducción, con un poder de 80% y un nivel de significancia de 0,05. Debido a la dificultad para reclutar pacientes pediátricos y a los costos asociados a la monitorización BIS, se planificó realizar una evaluación interina previo a completar el reclutamiento del 25% de los pacientes, para detectar diferencias en la incidencia de APA. Un resultado con valor de  $p < 0,1$  se consideraría significativo como para continuar el estudio.

## Resultados

Los resultados reportados corresponden al análisis interino planificado con, aproximadamente, 22% de los pacientes totales calculados en el tamaño muestral.

Se reclutaron 33 pacientes, 16 en el grupo S5 y 17 en el grupo S8; todos completaron el seguimiento hasta el alta desde la unidad de recuperación postoperatoria.

Ambos grupos fueron comparables en términos de sus características demográficas (Tabla 1). No hubo diferencias entre los grupos en las respuestas a los estímulos de instalación de la VVP ( $p = 0,58$ ), inserción de la ML ( $p = 1,0$ ) y punción del BEC ( $p = 0,23$ ). El BEC fue exitoso en el 100% de los pacientes reclutados. Los valores de presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno registrados durante la anestesia fueron similares entre ambos grupos. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en los valores de BIS medidos en distintos momentos de la anestesia (Tabla 2). La concentración espirada de sevoflurano se mantuvo en los niveles asignados por protocolo durante toda la anestesia. No se administraron opiáceos ni otros hipnóticos a ningún paciente. Los tiempos de duración de la inducción, de la cirugía y de la anestesia fueron similares entre los grupos (Tabla 3).

**Tabla 1:** Características demográficas

Variables	Sevoflurano 5%	Sevoflurano 8%	p
Pacientes (n)	16	17	
Edad (años)	4 ± 1,3	4,2 ± 1,3	0,75
Peso (Kg)	18,6 ± 2,7	19,7 ± 4,2	0,35
Sexo (n)			
Masculino	11	16	0,085
Femenino	5	1	

**Tabla 2:** Valores de BIS en distintos momentos de la anestesia

Momento de medición	Sevoflurano 5%	Sevoflurano 8%	p
Instalación vía venosa	46,3	42,7	0,47
Inserción máscara laríngea	45,1	40,1	0,37
Punción caudal	47	42,1	0,21
Incisión quirúrgica	54,4	52,9	0,73
Finalización cirugía	59,1	60	0,73

**Tabla 3:** Tiempos de inducción, cirugía y anestesia

Duración (min)	Sevoflurano 5%	Sevoflurano 8%	p
Inducción	7,7 ± 2,7	6,5 ± 2,9	0,22
Cirugía	26,4 ± 8,6	25,9 ± 9,2	0,86
Anestesia	56,7 ± 9,3	55,1 ± 12,6	0,66

La incidencia de agitación al despertar en pabellón fue 31,3% en el grupo S5 y 35,3% en el grupo S8, con una p de 0,8. La incidencia de agitación en la unidad de recuperación fue 43,8% y 41,2% para los grupos S5 y S8 respectivamente, con una p de 0,88.

Los pacientes no presentaron dolor durante su estadía en la unidad de recuperación.

El análisis matemático interino para demostrar una diferencia estadística con los porcentajes de agitación obtenidos en este estudio, con una potencia de 80% y una confianza del 95%, reveló que el tamaño muestral requerido es de 1.414 pacientes por rama.

## Discusión

En el análisis interino de este estudio no se encontró diferencia, estadísticamente significativa, en la incidencia de APA entre los pacientes pediátricos inducidos con sevoflurano 5% o con sevoflurano 8%, operados de cirugía infraumbilical con anestesia general y BEC. Sin embargo, este resultado puede ser consecuencia de una falta de potencia del estudio, al momento de realizar el análisis, para encontrar una real diferencia en cuanto a agitación entre ambos grupos; lo cual es una limitante importante de nuestra investigación.

La incidencia de APA encontrada concuerda con los valores reportados en la literatura (Silkich & Lerman, 2004; Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Chandler *et al.*, 2013; Dahmani *et al.*, 2014) y con nuestra propia experiencia en más de 200 pacientes pediátricos sometidos a cirugía general (González *et al.*, 2016).

En cuanto a la APA propiamente tal, esta ocurre en los primeros 30 minutos después de despertar de la anestesia general, es auto-limitada, frecuentemente se resuelve en forma espontánea, los pacientes no recuerdan el episodio y no produciría consecuencias a largo plazo (Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Dahmani *et al.*, 2014; Costi *et al.*, 2014). Las potenciales consecuencias ocurren, fundamentalmente, durante un episodio de agitación, en que los niños se pueden autolesionar, lesionar el sitio quirúrgico, retirarse catéteres venosos y/o drenajes quirúrgicos y lesionar a quienes los cuidan; además, generan estrés y preocupación en el entorno. La prevención de tales riesgos podría requerir de contención física del paciente y/o tratamiento de la agitación con fármacos tales

como opiáceos, hipnóticos o sedantes (Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Dahmani *et al.*, 2014; Costi *et al.*, 2014).

La etiología y mecanismo por el que se produce la APA no se conoce exactamente. Se han descrito múltiples factores predisponentes o asociados a la ocurrencia de agitación. Habría factores relacionados al paciente que incluyen la edad, la ansiedad preoperatoria y el temperamento del niño; factores asociados a la cirugía que incluyen el dolor postoperatorio y el tipo de cirugía, y factores anestésicos tales como un rápido despertar y características intrínsecas de los anestésicos (Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Dahmani *et al.*, 2014; Costi *et al.*, 2014). De acuerdo a lo señalado, la prevención de APA debería incluir estrategias para disminuir la ansiedad preoperatoria, proveer una adecuada analgesia postoperatoria y la administración intraoperatoria de fármacos sedantes. De estos últimos, la evidencia actual favorece el uso de dexmedetomidina, agonista alfa 2 adrenérgico que, adicionalmente, tiene efecto anestésico, analgésico y previene las náuseas y vómitos postoperatorios; sin embargo, puede prolongar el despertar anestésico y la estadía en la unidad de recuperación (Dahmani *et al.*, 2014; Pickard *et al.*, 2014).

El sevoflurano es un anestésico inhalatorio que se caracteriza por producir un rápido despertar, lo que permitiría que el dolor agudo y la ansiedad se manifiesten precozmente. Además, se ha sugerido que este anestésico inhalatorio tendría un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central, que se manifestaría como actividad EEG epileptiforme (Costi *et al.*, 2014; Schultz *et al.*, 2012; Kreuzer *et al.*, 2014). Estos cambios EEG serían más frecuentes cuando se utilizan concentraciones de sevoflurano mayores a 6% durante la inducción anestésica (Schultz *et al.*, 2012; Kreuzer *et al.*, 2014). En este escenario, era factible pensar que esta actividad EEG podría producir APA en niños y que utilizar dosis bajas de sevoflurano para la inducción disminuirían la incidencia de agitación. Sin embargo, nuestros resultados no nos permiten concluir si habría relación entre la concentración de sevoflurano utilizada en la inducción y la incidencia de agitación. Tampoco podemos saber si bajas dosis de inducción, por ejemplo sevoflurano 5%, producen cambios cerebrales como los descritos, ya que no medimos actividad EEG, lo cual es una limitante adicional de este estudio. Por otra parte, estudios recientes no encontraron relación entre la profundidad hipnótica alcanzada durante mantención anestésica con sevoflurano y la incidencia e intensidad de APA (Faulk *et al.*, 2010; Frederick *et al.*, 2016). Al parecer, no sería la concentración de sevoflurano, utilizada durante la inducción o mantención anestésica, un factor importante en la ocurrencia de APA. Estudios *in vitro* muestran que este anestésico inhalatorio estimula neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus (región anatómica que controla la excitabilidad del sistema nervioso central), lo que podría constituir uno de los mecanismos causante de agitación y explicaría el efecto preventivo

de la administración intraoperatoria de agonistas  $\mu_2$  adrenérgicos (Yasui *et al.*, 2007). Se ha sugerido que el sevoflurano alteraría la reconexión cerebral fisiológica habitual del despertar, retardando la actividad cortical, mecanismo que también podría explicar la ocurrencia de APA (Dahmani *et al.*, 2014).

La APA en niños es un fenómeno multifactorial y, dada su incidencia variable, es difícil que un solo factor pueda contribuir a modificar considerablemente su incidencia. El uso de sevoflurano es claramente un factor predisponente o causante (Voepel-Lewis *et al.*, 2003; Yasui *et al.*, 2007; Kuratani & Oi, 2008; Chandler *et al.*, 2013; Costi *et al.*, 2014; Dahmani *et al.*, 2014); no sabemos si este efecto es dosis dependiente, se debe a las alteraciones EEG que produce, a la estimulación noradrenérgica cerebral mencionada, a sus propiedades farmacológicas o solo a sus características intrínsecas. Cabe señalar que el dolor postoperatorio, que es otro factor predisponente o cuyas manifestaciones se puede confundir con APA (Vlajkovic & Sindjelic, 2007; Dahmani *et al.*, 2014; Costi *et al.*, 2014), fue adecuadamente tratado en este estudio con el uso de anestesia epidural caudal; por tanto, no fue un factor que pudiera incidir en la presencia de agitación.

Habitualmente, la inducción anestésica en niños se realiza con concentraciones de sevoflurano de 6% a 8% (Deutsch *et al.*, 2017). A raíz de las publicaciones que muestran actividad EEG epileptiforme con esas concentraciones, existe la tendencia a utilizar concentraciones menores para la inducción anestésica. En este estudio, la calidad de la inducción anestésica obtenida con sevoflurano 5% fue adecuada, en términos de la respuesta clínica a diversos estímulos y a la profundidad anestésica alcanzada.

Si bien una limitante importante de nuestro estudio es la falta de potencia previamente señalada, la revisión matemática de tamaño muestral, con el 22% de los pacientes totales previamente determinados, para demostrar una diferencia estadística utilizando los porcentajes de agitación obtenidos en este estudio, mostró que el tamaño muestral requerido habría sido de 1.414 pacientes por rama, lo que indica que probablemente, en la práctica clínica, no existirían diferencias reales entre ambos grupos. El análisis interino realizado, considerando las incidencias de agitación encontradas, los valores de *p* y la revisión del tamaño muestral, nos obliga a no continuar el estudio.

Conforme al análisis de los resultados obtenidos en este estudio y considerando un potencial problema de poder insuficiente, no podemos concluir que no exista relación entre la concentración de sevoflurano utilizado en la inducción anestésica y la incidencia de APA en niños, sometidos a cirugía infraumbilical con anestesia general y bloqueo epidural caudal para manejo del dolor postoperatorio. La realización de un nuevo estudio con un tamaño muestral

adecuado o la utilización de un diseño diferente, como un estudio de no inferioridad, podría ayudar a responder esta interrogante.

## Referencias

- Büttner W & Finke W. (2000). Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and Young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. *Paediatr Anaesth* **10**, 303-318.
- Chandler JR, Myers D, Mehta D, Whyte E, Groberman MK, Montgomery CJ & Ansermino JM. (2013). Emergence delirium in children: a randomized trial to compare total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl to inhalational sevoflurane anesthesia. *Pediatr Anesth* **23**, 309-315.
- Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, Larsson JN, Chooi C, Burgoyne LL & Middleton P. (2014). Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *The Cochrane Database of Syst Rev* **9**, CD007084. doi: 10.1002/14651858.CD007084.pub2. Review
- Dahmani S, Delivet H, Hilly J. (2014). Emergence delirium in children: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* **27**, 309-315.
- Deutsch N, Ohliger S, Motoyama EK & Cohen IT. (2017). Induction, Maintenance, and Recovery. In *Anesthesia for Infants and Children*, ed. Davis PJ & Cladis FP, pp. 370-398. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier.
- Faulk DJ, Twite MD, Zuk J, Pan Z, Wallen B & Friesen RH. (2010). Hypnotic Depth and the Incidence of Emergence Agitation and Negative Postoperative Behavioral Changes. *Paediatr Anaesth* **20**, 72-81.
- Frawley G & Davidson A. (2017). Inhaled Anesthetic Agents. In *Anesthesia for Infants and Children*, ed. Davis PJ & Cladis FP, pp. 200-213. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier.
- Frederick HJ, Wofford K, de Lisle Dear G & Schulman SR. (2016). A Randomized Controlled Trial to Determine the Effect of Depth of Anesthesia on Emergence Agitation in Children. *Anesth Analg* **122**, 1141-1146.
- González A, Ibacache M, Puga V, Carmona J, De la Fuente N & Zamora M. (2016). Determinación de factores de riesgo de agitación post-anestésica en pacientes pediátricos. *Rev Chil Anest* **45** (Supl 1), S31-32.
- Kreuzer I, Osthaus WA, Schultz A & Schultz B. (2014). Influence of the Sevoflurane Concentration on the Occurrence of Epileptiform EEG Patterns. *PLoS ONE* **9**, e89191. doi:10.1371/journal.pone.0089191.

- Kuratani N & Oi Y. (2008). Greater incidence of emergence agitation in children after sevoflurane anesthesia as compared with halothane: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* **109**, 225-232.
- Pickard A, Davies P, Birnie K & Beringer R (2014). Systemic review and meta-analysis of the effect of intraoperative  $\mu_2$ -adrenergic agonists on postoperative behavior in children. *Br J Anaesth* **112**, 982-990.
- Schultz B, Otto C, Schultz A, Osthaus WA, Krauß T, Dieck T, Sander B, Rahe-Meyer N & Raymondos K. (2012). Incidence of Epileptiform EEG Activity in Children during Mask Induction of Anaesthesia with Brief Administration of 8% Sevoflurane. *PLoS ONE* **7**, e40903. doi:10.1371/journal.pone.0040903.
- Silkich N & Lerman J. (2004). Development and Psychometric Evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale. *Anesthesiology* **100**, 1138-1145.
- Vlajkovic GP, Sindjelic RP. (2007). Emergence Delirium in Children: Many Questions, Few Answers. *Anesth Analg* **104**, 84-91.
- Voepel-Lewis T, Malviya S & Tait AR. (2003). A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* **96**, 125-130.
- Yasui Y, Masaki E & Kato F (2007). Sevoflurane Directly Excites Locus Coeruleus Neurons of Rats. *Anesthesiology* **107**, 992-1002.



## Condrosarcoma en columna torácica: reporte de caso y revisión de la literatura

Marylin Acuña Hernández<sup>1\*</sup>, Neys Suarez Díaz<sup>2</sup>, William Felipe González<sup>2</sup>

**Resumen:** El condrosarcoma espinal es un tumor maligno primario de la columna vertebral poco prevalente, ubicándose en mayor frecuencia a nivel torácico y lumbosacro. La dorsalgia de predominio nocturno es el principal síntoma y los signos de mielopatía por compresión los menos frecuentes. El diagnóstico requiere de estudios imagenológicos como la tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM). El tratamiento es quirúrgico y según su histopatología definirá la terapia coadyuvante.

Presentamos un paciente con dorsalgia crónica y hemiparesia izquierda; donde la RM evidenció una lesión tumoral a nivel de T1-T3, realizándose resección quirúrgica con posterior reporte histopatológico de condrosarcoma grado II.

**Palabras clave:** condrosarcoma; columna vertebral; neoplasia.

**Abstract:** Spinal chondrosarcoma is a primary malignant tumor of the spine that is not very prevalent, being located more frequently at the thoracic and lumbosacral levels. Dorsalgia of nocturnal predominance is the main symptom and the signs of compression myelopathy are the least frequent. Diagnosis requires imaging studies such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). The treatment is surgical and according to histopathology will define adjuvant therapy.

We present a patient with chronic dorsalgia and left hemiparesis; where MRI showed a T1-T3 tumor lesion, and surgical resection with a histopathological report of chondrosarcoma grade II was performed.

**Keywords:** Chondrosarcoma; Spine; Neoplasms.

Fecha de envío: 9 de julio de 2017 - Fecha de aceptación: 6 de octubre de 2017

### Introducción

Los tumores primarios de la columna vertebral son neoplasias de baja prevalencia [1]. El tumor maligno más frecuente en los adultos es el plasmocitoma (30%), seguido del condrosarcoma (10%) y el condrosarcoma asociado a osteosarcoma (<5%) (York JE *et al.*, 1999a).

Dentro de la sintomatología, la dorsalgia de predominio nocturno es el principal síntoma. La sintomatología derivada de la mielopatía, radiculopatía, estenosis lumbar y lesión aguda medular se presentan en una frecuencia de 300, 83 y 5 casos respectivamente por cada 100.000 personas por año (Boriani S *et al.*, 2000).

El condrosarcoma, es un tumor maligno de origen condrogénico, que al ubicarse a nivel de columna vertebral, representa el 7 al 12% de todos los condrosarcomas y ocurre en una proporción de 4:1 entre hombres y mujeres. Entre las regiones afectadas, la columna torácica y lumbosacra son las más frecuentemente comprometidas

(Patnaik S *et al.*, 2016; Nobauer & Uffmann, 2005). Dentro de la ubicación en la vértebra, el compromiso de la región posterior más el cuerpo representa el 45% de los casos y la localización solo en el cuerpo corresponde al 15% de los casos (Murphey MD *et al.*, 2003).

Dada su baja frecuencia de presentación y alto riesgo de complicaciones por compresión medular, se expone el siguiente caso con el fin de permitir una correlación entre los hallazgos descritos y lo reportado en la literatura.

### Caso clínico

Paciente masculino de 47 años con antecedente de hipertensión arterial, quien consulta por presentar un año de dorsalgia de característica urente, continua e intensidad leve; siendo tratado con analgésico tipo paracetamol sin mejoría. Posteriormente, se acompaña de parestesias inicialmente en miembro superior izquierdo con progresión a miembro inferior ipsilateral hasta paresia en hemicuerpo izquierdo. Al examen físico, se encuentra fuerza

(1) *Epidemiología, Universidad autónoma de Bucaramanga. Colombia.*

(2) *Servicio neurocirugía, Hospital Universitario de Santander. Colombia.*

\*Autor de correspondencia: [nandu152@hotmail.com](mailto:nandu152@hotmail.com)



muscular de 4/5 en hemicuerpo izquierdo, con reflejos osteotendinosos preservados, signo de Babinski negativo, disestesias al estímulo táctil y propiocepción disminuida en hemicuerpo izquierdo.

Por los hallazgos descritos en la anamnesis y examen físico, se consideró realizar imagen diagnóstica de columna torácica ante sospecha de patología compresiva medular.

Se realizó una resonancia magnética de columna cervical y torácica (Figura 1), la cual evidencia una lesión a nivel de T1-T3, hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, que captaba contraste, que impresionaba de ubicación intradural-extramedular, la cual comprimía las raíces nerviosas y médula adyacente, por lo que se sospechó como etiología causal un Schwannoma vs. meningioma.



**Figura 1.** Imagen de resonancia magnética de columna sin contraste y con contraste. A) columna cervical corte sagital. B) columna dorsal corte axial.

Se indicó manejo quirúrgico, realizándose laminectomía de T1 y T2, exponiendo lesión tumoral extradural izquierda desde T1 hasta T2 con invasión de raíces nerviosas y canal medular, por lo que se realizó enucleación del tumor y se envió a patología.

El reporte histopatológico indicó la presencia de lesión tumoral maligna, moderadamente diferenciada, de aspecto condroide, constituida por células de tamaño intermedio, hiper cromáticas, con bordes nucleares estrellados y escasas figuras mitóticas atípicas, configurando un condrosarcoma grado 2 de patrón convencional (moderadamente diferenciado).

Por lo anterior se indicó terapia física para rehabilitación presentando mejoría de dorsalgia y la paresia en hemicuerpo izquierdo; además de terapia coadyuvante con radioterapia externa.

## Discusión

El condrosarcoma es un tumor poco frecuente, siendo la ubicación en columna vertebral inusual, por lo que su diagnóstico se limita en la gran mayoría al hallazgo imagenológico reportado en estudios especializados como la RM.

La edad de inicio oscila entre la tercera y la séptima década de la vida, siendo los hombres más afectados (York *et al.*, 1999b). El síntoma más común es el dolor, en el 75% de los casos, mientras que los defectos neurológicos ocurren en el 25% de los pacientes (Quiriny & Gebhart, 2008). Lo anterior es aplicable al caso de nuestro paciente. Respecto a la predilección por la columna torácica, se explica por la mayor cantidad de vértebras a este nivel, y en la columna lumbosacra, por la naturaleza ósea y osificación endocondral a este nivel (Patnaik *et al.*, 2016; Nobauer & Uffmann, 2005). En cuanto a la evaluación imagenológica, la tomografía computarizada (TC) de columna permite evidenciar una lesión lítica, destructiva de densidad variable con expansión focal del hueso, pero carece de definición para determinar extensión medular (McLoughlin *et al.*, 2008). Dado lo anterior, la imagen de elección es la RM de columna, la cual evidencia en su fase T1 una lesión hipointensa que contrasta con la fase T2, donde es hiperintensa por el alto contenido de agua del cartilago neoplásico (McLoughlin *et al.*, 2008). Al emplear el contraste con gadolinio, se describe a nivel de la lesión un anillo periférico o un aumento heterogéneo de todo el tumor y en la porción ósea, una mayor captación en la vecindad del tumor (Ross *et al.*, 2005). Lo anterior se correlaciona con lo encontrado en la RN realizada al paciente, aunque la ubicación tumoral en este caso dificultó la lectura, por lo que inicialmente se sugirió como probabilidad diagnóstica otro tipo de tumores.

Para la clasificación histopatológica, se pueden catalogar como primario en el 85% de los casos, que surge *de novo* dentro del hueso, y secundario en el 15% de los casos, que se desarrolla en la superficie del hueso como resultado de la transformación maligna dentro de la cápsula del cartilago de un tumor benigno preexistente como el osteocondroma (Pavlos *et al.*, 2005).

Por otra parte, la clasificación de la OMS sitúa este tumor en el apartado mesenquimal no meningotelial (Ciftdemir *et al.*, 2016), y estos se clasifican en cuatro grados basándose en la celularidad tumoral, atipia nuclear, contenido estromal (condroide o mixoide) y mitosis (McLoughlin *et al.*, 2008). El grado I, que es de tipo convencional, se caracteriza por una baja celularidad, falta de pleomorfismo y poca probabilidad de metástasis. El grado II muestra un aumento relativo en la celularidad y mayor pleomorfismo nuclear.

Las lesiones de grado III y IV son cada vez más celulares y pleomórficas con células multinucleadas, de nucléolos prominentes, con dos cifras mitóticas por 10 campos de alta potencia (Chow, 2007). El grado de tumoración permite determinar la probabilidad de metástasis, mientras que en el grado I no hacen metástasis, y el 70% de los grados III y IV sí lo hacen (Chow, 2007).

Acerca del tratamiento, se considera que sin importar el grado o subtipo no metastásico, el tratamiento quirúrgico ofrece la única posibilidad de curación. En caso de tumores de riesgo intermedio, la escisión local y amplia en bloque es el tratamiento preferido (Fiorenza *et al.*, 2002). Sobre el uso de radioterapia externa como manejo coadyuvante, dado el crecimiento lento y baja celularidad, en promedio se consideran relativamente radio-resistentes, por lo que este tratamiento se reserva para aquellos casos con resección incompleta; en el caso de un tumor de alto grado para maximizar la probabilidad de control local (intención potencialmente curativa) y en situaciones donde la resección no es factible o podría causar una morbilidad inaceptable (intención paliativa) (Normand, 2006).

### Conclusión

El condrosarcoma vertebral es un tumor maligno primario de la columna poco prevalente, que según su grado de clasificación histopatológico puede tener características agresivas, como metástasis, además de debutar con sintomatología ambigua, como la dorsalgia, lo que disminuye su probabilidad diagnóstica, si no se emplean imágenes como la tomografía computarizada o la resonancia magnética.

### Bibliografía

- Boriani S, De Iure F, Bandiera S. (2000). Chondrosarcoma of the mobile spine: report on 22 cases. *Spine* **25**, 804-812.
- Chi J, Bydon A, Hsieh P, Witham T, Wolinsky JP, Gokaslan ZL. (2008). Epidemiology and Demographics for Primary Vertebral Tumors. *Neurosurg Clin N Am* **19**, 1-4
- Chow W. (2007). Update on chondrosarcomas. *Curr Opin Oncol*: **19** (4), 371-6.
- Ciftdemir M, Kaya M, Selcuk E, Yalniz E. (2016). Tumors of the spine. *World J Orthop*. **7**(2), 109-116
- Fiorenza F, Abudu A, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Ayoub K, Mangham DC, Davies AM. (2002). Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. *J Bone Joint Surg Br*: **84** (1), 93-9
- McLoughlin G, Sciubba D, Wolinsky JP. (2008). Chondroma/Chondrosarcoma of the Spine. *Neurosurg Clin N Am* **19**, 57-63
- Murphey MD, Walker EA, Wilson AJ, Kransdorf MJ, Temple HT, Gannon FH. (2003). Imaging of primary chondrosarcoma: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* **23**, 1245-1278.
- Nobauer I, Uffmann M. (2005). Differential diagnosis of focal and diffuse neoplastic diseases of bone marrow in MRI. *Eur J Radiol*. **55** (1), 2-32.
- Normand AN. (2006). Palliative radiation therapy for chondrosarcoma. *Proc Connect Tissue Oncol Soc*, 12 - 745.
- Patnaik S, Jyotsnarani Y, Shantiveer U, Rammurti S. (2016). Imaging features of primary tumors of the spine: A pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging*. **26** (2), 279-289.
- Pavlos K, Kalliopi A, Konstantinos M, Stratos L, Zaharias C, George T, Apostolos K. (2011). Spinal Chondrosarcoma: A Review. *Hindawi Publishing Corporation Sarcoma* 378957, 1-10
- Quiriny M, Gebhart M. (2008). Chondrosarcoma of the spine: a report of three cases and literature review. *Acta Orthop Belg*: **74** (6), 885-90.
- Ross J, Brant-Zawadski M, Moore K. (2005). Chondrosarcoma. *Diagnostic imaging: spine*. pp IV 1-39 ed. Elsevier.
- York JE, Kaczaraj A, Abi-Said D. (1999a). Sacral chordoma: 40-year experience at a major cancer center. *Neurosurgery*. **44**, 74-9.
- York JE, Berk RH, Fuller GN. (1999b). Chondrosarcoma of the spine: 1954 to 1997. *J Neurosurg*: **90** (1 Suppl), 73-8.

## Latrodectismo. Caso clínico y revisión de la literatura

Óscar Corsi S.<sup>1</sup>, Esteban Del Río O.<sup>2</sup>, Arturo Peña R.<sup>3\*</sup>, David Acuña R.<sup>3</sup>

**Resumen:** El latrodectismo es un cuadro clínico causado por la mordedura de una araña del género *Latrodectus spp.*, ampliamente distribuido en todo Chile continental. Generalmente las mordeduras se asocian a faenas agrícolas. El veneno del género *Latrodectus* contiene  $\alpha$ -latrotoxina, una neurotoxina que actúa a nivel presináptico del sistema nervioso autónomo aumentando la liberación de acetilcolina. El cuadro clínico es inespecífico y hasta en un tercio de los casos ocurren síntomas sistémicos. El diagnóstico es clínico y depende del antecedente de la mordedura por una araña con un cuadro clínico compatible. El pronóstico es favorable: se reporta una letalidad entre 0 y 6%. El manejo es esencialmente sintomático, principalmente analgésico.

Presentamos el caso de un hombre de 62 años, proveniente de Santa Cruz, VI región, trabajador en una plantación de trigo. Consulta por dolor torácico asociado a mialgias generalizadas y diaforesis. Por sospecha de latrodectismo, se administra neostigmina con buena respuesta clínica.

**Palabras clave:** latrodectismo; mordedura de araña; neostigmina; ciudad.

**Abstract:** Latrodectism is a clinical entity caused by the bite of a spider of the genus *Latrodectus spp.* widely distributed throughout continental Chile. Generally, bites are associated with agricultural activities. The venom of spiders of the genus *Latrodectus* contains  $\alpha$ -latrotoxin, a neurotoxin that acts at the presynaptic level of the autonomic nervous system, this way increases the release of acetylcholine. The clinical manifestations are non-specific and systemic symptoms occur in up to one-third of the cases. The diagnosis is clinical and depends on the history of being bitten by a spider with a compatible clinical presentation. The prognosis is favorable: a lethality between 0 and 6% has been reported. The clinical management is essentially symptomatic, mainly analgesic.

We present the case of a 62-year-old man from Santa Cruz, VI region, working in a wheat farm. He attends the emergency service with chest pain associated with generalized myalgias and diaphoresis. On suspicion of latrodectism, neostigmine is administered with good clinical response.

**Keywords:** *Black Widow Spider; Spider Bites; Neostigmine; Urban.*

Fecha de envío: 16 de octubre de 2017 - Fecha de aceptación: 21 de diciembre de 2017

### Introducción

El latrodectismo es un cuadro clínico causado por la mordedura de una araña del género *Latrodectus* que generalmente ocurre asociada al trabajo agrícola. El cuadro local inespecífico con dolor y espasmo muscular asociado a síntomas sistémicos se puede confundir con otros cuadros clínicos relevantes.

Presentamos este caso para hacer notar la importancia de la sospecha diagnóstica en el enfrentamiento de esta patología, incluso en centros urbanos, considerando el importante porcentaje de la población dedicada a la agricultura en nuestro país.

### Caso clínico

Presentamos un paciente de sexo masculino de 62 años de edad, habitante de Santa Cruz en la VI región, con antecedentes de diabetes *mellitus* tipo 2 insulino-requiriente, nefropatía diabética e hipertensión arterial, sin alergias. Consulta durante el mes de febrero en servicio de urgencia (S.U.) por un cuadro de 2 horas de evolución caracterizado por dolor torácico intenso de carácter mal definido, de inicio súbito asociado a mialgias generalizada mayor en extremidades inferiores. Se descarta un síndrome coronario agudo, y es dado de alta. Por persistencia de los síntomas, el paciente decide consultar en el S.U. del Hospital Clínico Pontificia

(1) Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

(2) Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

(3) Sección Medicina de Urgencia, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Autor de Correspondencia: [arturopenariveros@gmail.com](mailto:arturopenariveros@gmail.com)



Universidad Católica a las 6 horas de evolución. Al interrogatorio dirigido, refiere ser trabajador en una plantación de trigo y que una *araña del trigo* fue retirada de su ropa dos horas antes del inicio de los síntomas. Niega contacto con herbicidas o plaguicidas.

Al examen físico, se encuentra hipertenso hasta 203/105 mmHg, frecuencia cardíaca de 86 latidos por minuto, saturación 97% con aire atmosférico, afebril, glicemia capilar 258 mg/dL, dolor 7/10 en escala visual análoga. Además, se presenta sudoroso, atento, y orientado témporo-espacialmente. Al examen cardiopulmonar y abdominal no presenta hallazgos relevantes, destaca una lesión eritematosa de 2 cm de diámetro aproximadamente en región posterior del brazo derecho y clonías, y mialgias en extremidades inferiores.

Se solicitan exámenes: recuento hematológico normal, lactato 3,3 mmol/L, creatinina 1,61 mg/dL, electrolitos plasmáticos normales, CK 175 U/L, CK MB 22 U/L, troponina T ultrasensible normal, ECG: ritmo sinusal 70 lpm sin signos de isquemia.

Por sospecha de latrodectismo, se administra 1 mg de neostigmina, analgesia con fentanilo y se decide hospitalización para monitorización y manejo. Durante la estadía, se indica nueva dosis de neostigmina de 1 mg, logrando disminución de mioclonías y sudoración. Además, se inicia amlodipino con buena respuesta, aporte de volumen hasta función renal basal y control glicémico con esquema de insulina habitual del paciente. Por evolución favorable, se decide alta. Posteriormente, queda en controles ambulatorios, durante los cuales no se identifican complicaciones asociadas a este evento.

## Discusión

El latrodectismo es causado por la mordedura de una araña del género *Latrodectus*, comúnmente llamadas viudas negras, araña del trigo o araña de poto colorado. Las especies *L. mactans*, *L. thoracicus*, *L. hasselti*, entre otras, pertenecen a este género, el cual está ampliamente distribuido a nivel mundial y en todo Chile continental.

Normalmente, el contacto con humanos se da en ambientes rurales. Las arañas anidan en lugares soleados cerca del nivel del suelo (hojas, rocas, base de arbustos), también en plantaciones agrícolas de trigo, alfalfa, avena, etc.

La araña (Figura 1) tiene un tamaño total aproximado de 35mm y un cuerpo de 11mm. La forma adulta generalmente es de color negro brillante con manchas color rojo en forma de reloj de arena, mientras que formas inmaduras pudieran ser marrones, anaranjadas, etc. (Jurvetson, 2006; Aguilera et al., 2009).



**Figura 1:** *Latrodectus mactans*. Destaca el color negro brillante con una mancha color rojo en forma de reloj de arena que permite su rápida identificación. Disponible en: Wikimedia Commons (Jurvetson, 2006)

Los datos epidemiológicos nacionales son escasos, mientras que en Australia se estiman 3.000 a 5.000 mordeduras anuales, uno de los países con mayores casos reportados (Isbister et al., 2003). En revisiones nacionales e internacionales, se describe que las mordeduras ocurren principalmente en verano y predominantemente en el sexo masculino (Jelinek, 1997; Schenone, 2003). Según la región, las mordeduras se asocian con distintas actividades humanas; en el caso de Chile, ocurren generalmente asociadas a faenas agrícolas (Schenone, 2003; Isbister, 2011). Los sitios más comunes de mordedura son las extremidades superiores e inferiores (Clark et al., 1992).

El veneno del género *Latrodectus* contiene  $\alpha$ -latrotoxina (y otras proteínas homólogas), una neurotoxina de 130 kDa con acción preferente en el terminal presináptico. Esta toxina tiene la capacidad de tetramerización y posterior unión a receptores (latrofilina, neurexina y otras). Estos complejos se insertan a nivel de la membrana celular del terminal presináptico permitiendo la formación de poros que actúan como canales de calcio. El flujo de calcio hacia intracelular a través de estos poros provocará la secreción calcio-dependiente de neurotransmisores (catecolaminas, acetilcolina, glutamato, encefalinas, GABA). Además, se describe un mecanismo de secreción calcio-independiente, con un perfil de neurotransmisores liberados distinto (solo acetilcolina, glutamato, GABA). De este modo, la neurotoxina determinará las manifestaciones clínicas según la sinapsis involucrada. La acción a nivel de la unión neuromuscular provocará espasmos musculares y posterior parálisis mediada por acetilcolina y su agotamiento. A nivel de la terminal presináptica del sistema nervioso simpático ocurre liberación de catecolaminas explicando síntomas sistémicos. A nivel del sitio de la mordedura se afectan las terminaciones sensitivas, provocando el cuadro doloroso habitual (Jelinek, 1997; Ushkaryov et al., 2008; Saracco & de Roodt, 2008; Shackelford et al., 2015).

El cuadro clínico característico se inicia con una sensación de lancetazo urente, sin visualización de lesión local (Maretic, 1983; Isbister *et al.*, 2003). Evoluciona a los 10 a 60 minutos con un cuadro inespecífico, que generalmente se caracteriza por dolor localizado al sitio de mordedura o un intenso espasmo muscular irradiado a región lumbar, torácica o abdominal según la localización. De este modo, si la mordedura fue en las extremidades superiores, podrá imitar un síndrome coronario agudo, como en el caso presentado, o un abdomen agudo, si fue en las extremidades inferiores (Saracco & de Roodt, 2008; Juckett, 2013). Cabe destacar que, si bien la pared abdominal puede aparecer contracturada, la sensibilidad es normal y no presenta signos peritoneales.

La mayoría de los pacientes desarrollan solo síntomas locales autolimitados a un par de horas o días, pero hasta un tercio de los casos aproximadamente presentan síntomas sistémicos dentro de las primeras 12 horas (Jelinek, 1997). Se describen diferencias en el cuadro clínico según la especie involucrada (Isbister, 2011). Dentro de estos, destaca la diaforesis, que puede presentarse con patrones característicos según la literatura, a saber, localizada en el sitio de mordedura, cara posterior de rodillas, y diaforesis asimétrica son algunos de ellos. Se describen también fasciculaciones musculares y parálisis localizada en parches. Concomitantemente, presenta aumento de la secreción salival, lagrimal y nasal. Se puede acompañar de otros síntomas como náuseas, vómitos, cefalea, fatiga, agitación y espasmos esfinterianos y marcada oliguria, que a veces llega a anuria. El priapismo es un signo inusual del latroductismo.

Se han descrito complicaciones como crisis hipertensivas, edema pulmonar, síndrome coronario agudo, miocarditis reversible, accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, insuficiencia renal aguda y otras (Jelinek, 1997; Kara *et al.*, 2015).

No existen signos patognomónicos ni un examen de laboratorio confirmatorio (Isbister, 2011). Si a lo anterior se suma la presentación heterogénea, se configura un escenario con un amplio diagnóstico diferencial (Shackelford *et al.*, 2015). De este modo, el diagnóstico se basa en una adecuada anamnesis y cuadro clínico compatible.

Dada la presentación poco específica, es fundamental la sospecha en pacientes expuestos al contacto con arañas, tales como trabajadores agrícolas, viviendas en zonas rurales sin aseo regular, etc. Este caso ilustra que el latroductismo es un accidente que ocurre por lo general durante los días de faenas agrícolas.

El estudio de laboratorio es importante para descartar otros cuadros clínicos de relevancia según la presentación clínica, y buscar eventuales complicaciones del latroductismo o descompensaciones de patologías de base según sospecha.

Diferentes estrategias de tratamiento han sido publicadas en la literatura. La evidencia que avala cada una de estas es escasa y la mayoría corresponde a estudios de baja calidad metodológica, como reportes y revisión de casos, existiendo estudios randomizados solo para evaluar el uso de antivenenos.

El manejo es esencialmente sintomático y de soporte, siendo el pilar principal la analgesia. Se ha utilizado con éxito, como en este caso, la neostigmina en dosis 0,5-1 mg cada 8 h endovenoso, siendo suficiente una dosis en muchos casos (Schenone, 2003). Su uso se justifica por su inhibición reversible de la acetilcolinesterasa, que evitaría la depleción de acetilcolina y así los síntomas neuromusculares (Jelinek, 1997).

Además, se ha propuesto el uso de gluconato de calcio 10%, pero cada vez con menor uso en la práctica clínica, y benzodiazepinas (Isbister, 2011; Juckett, 2013).

Existen antivenenos dirigidos contra otras arañas del género, cuyo uso es controversial, los cuales no están disponibles en Chile. El uso de estos tiene por objetivo la analgesia, no reducir la mortalidad primordialmente. Los estudios recientes han fallado en demostrar su beneficio (Dart *et al.*, 2013; Isbister *et al.*, 2014). Además, se ha descrito un riesgo de anafilaxia, el cual sería bajo (Nordt *et al.*, 2012), pero reportándose una muerte atribuida al antiveneno en la literatura (Clark *et al.*, 1992; Hoyte *et al.*, 2012). Con todo, en los lugares donde están disponibles aún, se suelen reservar para aquellos casos severos que no responden a tratamiento estándar dentro de las primeras 48 post-mordedura documentada (Clark, 2001; Juckett, 2013).

La principal medida de precaución será una vestimenta adecuada durante las actividades de riesgo, cubriendo extremidades y evitando orificios por los cuales pueda entrar una araña. Del mismo modo, se debe guardar en un lugar seguro y antes del uso se debe chequear que esté libre de arañas. (Schenone, 2003).

El pronóstico de los pacientes es bueno, con una letalidad entre 0 y 6% en distintas series (Jelinek, 1997; Schenone, 2003). Se describe un período de convalecencia, generalmente de una a dos semanas, que se puede prolongar a un par de meses, caracterizado por astenia, sensación de debilidad y otros (Schenone, 2003).

Compartimos la visión de instar a la población que al consultar por mordeduras debiese traer la araña o su fragmento para reconocimiento de la especie, ya que esto permitiría un manejo y pronóstico más exactos (Taucare, 2012).

En definitiva, este caso nos recuerda la importancia de conocer patologías asociadas a la agricultura, aun cuando estas no sean frecuentes en nuestro medio urbano, en el contexto de un país cada día más conectado.

## Contribuciones y reconocimientos

Óscar Corsi: concepción y diseño del trabajo, revisión de la literatura, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito, aprobación de versión final. Esteban Del Río: revisión de la literatura, redacción del manuscrito, aprobación de versión final. Arturo Peña: aporte de pacientes, concepción y diseño del trabajo, revisión crítica del manuscrito, aprobación de versión final. David Acuña: revisión crítica del manuscrito, aprobación de versión final.

**Fuentes de financiamiento:** ninguna que declarar.

**Conflictos de interés:** ninguno que declarar.

## Referencias

- Aguilera M, D'Elía G & Casanueva ME. (2009). Reevaluation of Latrodectus Thoracicus Nicolet, 1849 (Araneae: Theridiidae): Biological and Phylogenetic Antecedents. *Gayana (Concepción)*; **73**, 161-171. DOI: 10.4067/S0717-65382009000200001
- Clark R, Wethern-Kestner S, Vance M & Gerkin R. (1992). Clinical presentation and treatment of black widow spider envenomation: a review of 163 cases. *Ann Emerg Med*; **21**, 782-787. DOI: 10.1016/S0196-0644(05)81021-2 PubMed PMID: 1351707.
- Clark R. (2001). The safety and efficacy of antivenin Latrodectus mactans. *J Toxicol Clin Toxicol*; **39**, 125-127. PubMed PMID: 11407497.
- Dart R, Bogdan G, Heard K, Bucher Bartelson B, Garcia-Ubbelohde W, Bush S, Arnold T, Clark R, Hendey GW, Holstege C & Spradley E. (2013) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a highly purified equine F(ab)2 antibody black widow spider antivenom. *Ann Emerg Med*; **61**, 458-467. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.10.008. PubMed PMID: 23380292.
- Hoyte C, Cushing T & Heard K. (2012). Anaphylaxis to black widow spider antivenom. *Am J Emerg Med*; **30**, 836. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.03.017. PubMed PMID: 21641165.
- Isbister GK & Gray MR. (2003). Latrodectism: a prospective cohort study of bites by formally identified redback spiders. *Med J Aust*; **179**, 88-91. PubMed PMID: 12864719.
- Isbister G & Fan H. (2011). Spider bite. *Lancet*; **378**, 2039-2047. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62230-1. PubMed PMID: 21762981.
- Isbister G, Page C, Buckley N, Fatovich D, Pascu O, MacDonald S, Calver L, Brown S & RAVE Investigators. (2014). Randomized controlled trial of intravenous antivenom versus placebo for latrodectism: the second Redback Antivenom Evaluation (RAVE-II) study. *Ann Emerg Med*; **64**, 620-628. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2014.06.006. PubMed PMID: 24999282.
- Jelinek GA. (1997). Widow spider envenomation (latrodectism): a worldwide problem. *Wilderness Environ Med*; **8**, 226-231. DOI: 10.1580/1080-6032(1997)008[0226:WSELAW]2.3.CO;2 PubMed PMID: 11990169
- Juckett G. (2013). Arthropod bites. *Am Fam Physician*; **88**, 841-847. PubMed PMID: 24364549.
- Jurvetson S. (2006). Latrodectus mactans ed. 5 Lm. Disponible en: Wikimedia Commons [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f6/Latrodectus\\_mactans\\_5.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f6/Latrodectus_mactans_5.jpg). [citado 27 de noviembre de 2017]
- Kara H, Ak A, Bayir A & Avci A. (2013). Reversible myocarditis after spider bite. *BMJ Case Rep*; **8**, 2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-008957 PMID: 23572268 PMCID: PMC3645769
- Shackleford R, Veillon D, Maxwell N, LaChance L, Jusino T, Cotelingam J, Carrington P. (2005). The black widow spider bite: Differential diagnosis, clinical manifestations, and treatment options. *J La State Med Soc*. **167**:74-78. PubMed PMID: 25978056
- Maretić Z. (1983). Latrodectism: variations in clinical manifestations provoked by Latrodectus species of spiders. *Toxicon*; **21**, 457-466. DOI: 10.1016/0041-0101(83)90123-X PubMed PMID: 6353667.
- Nordt S, Clark R, Lee A, Berk K & Lee Cantrell F. (2012) Examination of adverse events following black widow antivenom use in California. *Clin Toxicol (Phila)*; **50**, 70-73. DOI 10.3109/15563650.2011.639714. PMID: 22175789
- Saracco S & de Roodt A. (2010). Latrodectismo. *Rev Medica Univ*; **6**, 1-13. Link: [http://bdigital.uncu.edu.ar/objetos\\_digitales/3676/saraccormu6-3-2010.pdf](http://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/3676/saraccormu6-3-2010.pdf)
- Schenone FH. (2003). Cuadros tóxicos producidos por mordeduras de araña en Chile: Latrodectismo y loxoscelismo. *Rev Med Chile*; **131**, 437-444. DOI: 10.4067/S0034-98872003000400013 PMID: 12870240

Shackelford R, Veillon D, Maxwell N, LaChance L, Jusino T, Cotelingam J & Carrington P. (2015). The black widow spider bite: differential diagnosis, clinical manifestations, and treatment options. *J La State Med Soc*; **167**, 74-78. PMID: 25978056

Taucare-Ríos A. (2012). Las arañas sinantrópicas peligrosas de Chile. *Rev Med Chile*; **140**, 1228-1229. DOI: 10.4067/S0034-98872012000900019 PMID: 23354648

Ushkaryov Y, Rohou A & Sugita S. (2008). Alpha.-Latrotoxin and its receptors. In *Pharmacology of Neurotransmitter Release*, pp 171-206 ed Südhof T & Starke K. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-540-74805-2\_7. PubMed PMID: 18064415; PubMed Central PMCID: PMC2519134.



## Estimulación de la médula espinal: una nueva estrategia terapéutica para restaurar la función motora

María Florencia Alamos<sup>1\*</sup>, Rómulo Fuentes<sup>2</sup>

**Resumen:** La estimulación de la Médula Espinal (EME) es una técnica de neuromodulación que ha mostrado ser efectiva en el manejo de los trastornos motores propios de enfermedades tan devastadoras como la Enfermedad de Parkinson (EP) y las lesiones de la médula espinal. Considerando que ambas patologías cuentan con opciones terapéuticas limitadas, la EME se podría posicionar como una técnica prometedora. Los mecanismos por los cuales operaría la estimulación difieren en ambos casos, generando cambios en la circuitería espinal local en el caso de las lesiones medulares, y cambios supraespinales, en el caso de la EP. En esta revisión se busca analizar los efectos de la EME en ambas enfermedades, tanto en modelos animales como en pacientes, hacer una breve descripción de los mecanismos y aludir a los desafíos futuros propuestos para ambos casos.

**Palabras clave:** Estimulación de la médula espinal; neuromodulación; función motora; enfermedad de Parkinson; lesión de la médula espinal; centros generadores de patrones; actividad neural.

**Abstract:** Spinal cord stimulation (SCS) is a neurophysiological technique that has shown to be effective in modulating motor dysfunction associated with devastating diseases such as: Parkinson's disease (PD) and spinal cord injuries. Considering that both pathologies have limited treatment options, SCS could be considered as a potential useful technique. The mechanism by which stimulation operates differs in both cases, generating changes in local circuits in the case of spinal cord injuries and supraspinal changes in PD. This review aims to analyze the effects of EES on both diseases, focusing in the results observed in animal models and patients, give a brief description of the mechanisms behind and postulate the future challenges proposed for SCS in both pathologies.

**Keywords:** *Spinal cord stimulation; neuromodulation; motor function; Parkinson's Disease; spinal cord injury; central pattern generator; neural activity.*

Fecha de envío: 07 de septiembre de 2017 - Fecha de aceptación: 08 de noviembre de 2017

### Introducción

La neuromodulación se puede definir como la alteración terapéutica producida por la estimulación eléctrica o farmacológica del sistema nervioso (Yampolsky *et al.*, 2012). En las neuronas, la estimulación eléctrica produce un cambio en el potencial de membrana, alejándolo o acercándolo al umbral de activación necesario para producir un potencial de acción (Yampolsky *et al.*, 2012).

La estimulación de la médula espinal (EME) es una técnica de neuromodulación que desde 1967 se utiliza para estimular los cordones posteriores de la médula espinal y tratar el dolor crónico refractario (Shealy *et al.*, 1965). Esta técnica se basa en la aplicación de pulsos de corriente por medio de electrodos de estimulación ubicados en el espacio epidural, que a su vez están conectados a

un generador externo (Cameron, 2004) y son capaces de generar cambios en un tejido excitable como lo es el tejido nervioso. El efecto terapéutico de la EME en el dolor crónico se fundamenta principalmente en la activación antidrómica de las fibras de la columna dorsal, que activa las interneuronas inhibitorias dentro del asta dorsal (Yampolsky *et al.*, 2012). En sus más de 50 años de uso, la EME ha demostrado ser una técnica segura, reversible y con resultados terapéuticos relativamente exitosos sobre cuadros de dolor crónico de distintos orígenes (Linderoth & Meyerson., 2010). Sin embargo, el alcance terapéutico de esta técnica ha demostrado ir más allá del control nociceptivo, mostrando efectos prometedores sobre patologías en las que la función motora se ve severamente afectada, como es el caso de la Enfermedad de Parkinson (EP) y las lesiones de la médula espinal.

(1) Programa Doctorado Neurociencias, Escuela de Medicina, Universidad Católica

(2) Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

\*Autor de correspondencia: [mlalamos@uc.cl](mailto:mlalamos@uc.cl)



Si bien ambas patologías se caracterizan por presentar déficits motores severos y tratamientos clínicos con alcances terapéuticos limitados, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de la EP y las lesiones medulares se diferencian de forma substancial. Por ello, los mecanismos por los cuales se ha propuesto que la EME operaría son distintos para ambos casos. En el caso de la EP se postula que EME actuaría regulando la actividad oscilatoria aberrante presente en el circuito neural sensoriomotor (Fuentes *et al.*, 2009; Santana *et al.*, 2014) y/o modulando núcleos motores presentes en el tronco encefálico que tienen un rol relevante en la marcha y postura (Fuentes *et al.*, 2010). En cambio, en las lesiones medulares, donde las vías nerviosas desde y hacia segmentos supraespinales están parcial o totalmente destruidas, la estimulación eléctrica epidural promovería la activación de centros generadores de patrones ubicados en la propia médula espinal, los cuales, a su vez, son capaces de generar actividad motora espontánea pese a la falta de estímulos corticales (Minassian *et al.*, 2004).

En este artículo de revisión se realizará una descripción breve sobre ambas patologías y expondrá la evidencia disponible acerca de los mecanismos y efectos más relevantes descritos para esta técnica de neuromodulación tanto para la EP como para las lesiones medulares.

### Estimulación de la Médula Espinal y Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que afecta entre 1% y 2% de la población mayor de 60 años (Lewitt, 2008; Meireles & Massano, 2012). Se produce principalmente por una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la Substancia Nigra Pars Compacta (Kalia & Lang, 2015). Estas neuronas envían aferencias hacia el estriado, una estructura que pertenece a los núcleos de la base y es relevante para una adecuada función motora (Grillner *et al.*, 2005; Lanciego *et al.*, 2012). El déficit de neuronas dopaminérgicas se traduce en una serie de síntomas motores característicos de la EP como lo son: la bradicinesia, rigidez, temblor de reposo y alteraciones posturales (revisado por Kalia & Lang, 2015; Lees, Hardy, & Revesz, 2009). La EP, al igual que otras enfermedades neurodegenerativas, también se caracteriza por presentar neuroinflamación (Tansey & Goldberg, 2010) y acumulación de proteínas mal plegadas (Kalia & Lang, 2015). En el caso de la EP, esta proteína es la  $\alpha$ -sinucleína, la cual origina agregados insolubles al interior de los cuerpos celulares (cuerpos de Lewy) o de las prolongaciones neuronales (neuritas de Lewy) (Polymeropoulos *et al.*, 1997; Spillantini *et al.*, 1997; Goedert *et al.*, 2012; Kalia & Lang, 2015). En paralelo al déficit de dopamina y la acumulación de proteínas mal plegadas, se ha descrito la

existencia de patrones de actividad neuronal aberrantes (sincrónicos y de baja frecuencia) en estructuras críticas para el control motor, tales como: la corteza, el tálamo y los núcleos de la base (Levy *et al.*, 2002; Fuentes *et al.*, 2009; Santana *et al.*, 2014).

En vista de que la deficiencia de dopamina es uno de los problemas más relevantes de la EP, la primera línea terapéutica, como es el caso de la levodopa, se basa en su suplementación. La levodopa ha mostrado un alto nivel de eficacia en el control de los síntomas motores en los primeros años de la enfermedad (Carlsson, 2002; Lewitt, 2008). Sin embargo, su uso sostenido se asocia a fluctuaciones motoras y discinesias (Ahlskog & Muenter, 2001; Olanow *et al.*, 2004). Otro enfoque terapéutico está orientado a modular la actividad neural patológica de esta enfermedad, lo cual se relaciona con una mejoría de la función motora. Dentro de este enfoque se encuentra la ampliamente descrita estimulación cerebral profunda (ECP) y la incipiente y prometedora estimulación de la médula espinal. La ECP ha mostrado un efecto satisfactorio sobre los síntomas motores, pero cuenta con el inconveniente de ser una técnica invasiva, difícil de implementar y con un restringido número de pacientes candidatos (debido a estrictos criterios de selección) (Morgante *et al.*, 2007; Okun, 2012). Otra limitación importante con la que cuentan la ECP y la levodopa es la escasa respuesta que han mostrado los síntomas axiales a ellas (Goetz *et al.*, 2005; Hamani *et al.*, 2008; Williams *et al.*, 2010; Grabli *et al.*, 2012). En este contexto, la EME surge como una opción atractiva debido a su efecto sostenido en el tiempo, menor invasividad (en comparación con la ECP), y los resultados positivos que ha mostrado sobre la función motora general y, específicamente, sobre los síntomas axiales.

### Mecanismos

En relación a su efecto a corto plazo, la EME actuaría activando los cordones posteriores de la médula espinal (Holsheimer, 2002; Capogrosso *et al.*, 2013), activando las aferencias ascendentes que regularían la función motora mediante cambios a nivel supraespinal (Santana *et al.*, 2014). Esta regulación estaría mediada por efectos a nivel cerebral, que involucrarían al circuito que comprende el tálamo, corteza y núcleos de la base, así como también por un efecto directo sobre núcleos motores del tronco encefálico, involucrados en el control de la marcha y la postura (Fuentes *et al.*, 2009; Fuentes *et al.*, 2010; Santana *et al.*, 2014).

A nivel cerebral, tanto en estructuras corticales como subcorticales, la estimulación, en rangos de frecuencia que van desde los 4 a los 300 Hz, actuaría interrumpiendo la actividad neuronal patológica propia de los estados parkinsonianos (Fuentes *et al.*, 2009; Santana *et al.*, 2014).

La hipótesis de que la EME debería parte de su efecto a la estimulación de estructuras del tronco encefálico se sostiene en gran medida por los resultados obtenidos sobre la disfunción postural y de la marcha (A Landi *et al.*, 2013; Arii *et al.*, 2014; Santana *et al.*, 2014; Pinto de Souza *et al.*, 2016), en los cuales pudiesen estar implicadas las conexiones directas que existen entre la médula espinal y estos núcleos motores. En relación a estos síntomas, se ha reportado que frecuencias de estimulación de 300 Hz tendrían efectos más relevantes que frecuencias más bajas (60 Hz) (Pinto de Souza *et al.*, 2016).

Los efectos a largo plazo se han observado mayoritariamente en modelos animales de parkinsonismo tanto en experimentos conductuales como histológicos (Brys *et al.*, 2016; Shinko *et al.*, 2014; Yadav *et al.*, 2014). Estos efectos es posible que estén asociados, al igual que la ECP, con el aumento de la expresión de factores de crecimiento (Spieles-Engemann *et al.*, 2011). En el caso particular de la EME, se ha observado en modelos animales un aumento del factor de crecimiento endotelial (VEGF), que podría estar implicado en la supervivencia de las células dopaminérgicas (Shinko *et al.*, 2014).

### Efectos en modelos animales y humanos

En la EP la EME ha mostrado resultados prometedores sobre los síntomas motores tanto en modelos animales como en seres humanos, en el corto y largo plazo.

Actualmente el efecto pro-motor de la estimulación medular ha sido probado en diversos modelos animales, incluyendo aquellos inducidos por toxinas y modelos genéticos (Fuentes *et al.*, 2009; Santana *et al.*, 2014; Shinko *et al.*, 2014; Yadav *et al.*, 2014; Brys *et al.*, 2016). En el primer estudio en animales se realizó un análisis del efecto agudo de la estimulación en modelos genéticos y de toxinas. En ambos casos la EME produjo una recuperación de los estados parkinsonianos (Fuentes *et al.*, 2009). Estudios posteriores realizados en primates no humanos ratificaron este efecto positivo sobre los síntomas motores (Santana *et al.*, 2014), mostrando resultados comparables a los obtenidos con la ECP (Follett *et al.*, 2010). Llamaron la atención los efectos observados sobre síntomas que comúnmente son refractarios a las terapias convencionales (levodopa y ECP), como es el caso de la postura, la marcha, y la velocidad de la locomoción (Santana *et al.*, 2014).

En el caso de los pacientes con EP, existen hasta la fecha 67 casos tratados con estimulación eléctrica o magnética de la médula espinal (Thevathasan *et al.*, 2010; Agari & Date, 2012; Fénelon *et al.*, 2012; Hassan *et al.*, 2013; Landi *et al.*, 2013; Mitsuyama *et al.*, 2013; Soltani & Lalkhen, 2013; Arii *et al.*, 2014; Nishioka & Nakajima, 2015; Pinto de Souza *et al.*, 2016). De ellos, 65 han mostrado efectos favorables y

solo tres no reportaron cambios. En el caso de los no respondedores cabe mencionar que la configuración y el sitio de implantación de los electrodos difirió de lo recomendado en los estudios animales y del utilizado en el resto de los estudios clínicos (Fuentes *et al.*, 2010; Thevathasan *et al.*, 2010). Dentro de los estudios con resultados positivos, muchos de los pacientes tratados contaban además con dolor crónico (razón por la cual contaban con el dispositivo), que cedió frente al uso de estimulación (Fénelon *et al.*, 2012; Hassan *et al.*, 2013; Landi *et al.*, 2013; Soltani & Lalkhen, 2013; Mitsuyama, *et al.*, 2015). Si bien parte de la respuesta motora podría estar influenciada por la reducción de dolor, no es posible atribuir toda la mejoría motora a un mero efecto analgésico. Esto se apoya en el hecho de que 37 pacientes que no padecían de dolor crónico, al ser tratados con EME, mostraron una mejoría inmediata de su captocormia (una alteración postural severa resistente a tratamiento). Otro estudio realizado en 4 pacientes con EP sin dolor crónico concomitante respaldó estos resultados, al mostrar una mejora clínica importante de síntomas parkinsonianos también refractarios (Pinto de Souza *et al.*, 2016). Respecto a los efectos motores específicos analizados, llama la atención que 65 de los 67 pacientes presentaron una mejoría de los síntomas axiales, ya sea de las alteraciones posturales o sobre la marcha (Agari & Date, 2012; Fénelon *et al.*, 2012; Hassan *et al.*, 2013; Landi *et al.*, 2013; Soltani & Lalkhen, 2013; Arii *et al.*, 2014; Mitsuyama *et al.*, 2013; Nishioka & Nakajima, 2015; Pinto de Souza *et al.*, 2016). Además en 4 pacientes se observó un efecto positivo sobre el temblor de reposo (Fénelon *et al.*, 2012; Mitsuyama *et al.*, 2013; Soltani & Lalkhen, 2013).

Para estudiar los efectos a largo plazo se ha aplicado estimulación de forma crónica en modelos de ratas genéticas y de toxinas (Shinko *et al.*, 2014; Yadav *et al.*, 2014; Brys *et al.*, 2016). En ambos modelos la estimulación ha mostrado efectos conductuales no solo durante, sino también una vez cesado el tratamiento (Shinko *et al.*, 2014; Yadav *et al.*, 2014; Brys *et al.*, 2016). Posteriormente, los estudios histológicos han revelado un aumento en la tasa de supervivencia de las neuronas dopaminérgicas (Shinko *et al.*, 2014; Yadav *et al.*, 2014). En concordancia con los efectos descritos en modelos animales, cabe mencionar que uno de los pacientes con EP mostró mejoras progresivas de sus síntomas motores hasta dos años después de haber comenzado su terapia con EME (Hassan *et al.*, 2013).

### Estimulación de la Médula Espinal y lesión medular

Las lesión de la médula espinal es una de las condiciones más prevalentes e incapacitantes del mundo (Mortazavi *et al.*, 2014). Esta condición suele producir alteraciones neurológicas sensoriales y motoras devastadoras, las cuales a su vez inciden en la calidad de vida del paciente (Silva *et al.*, 2014).

Las lesiones severas de la médula espinal producen una destrucción local de los circuitos de la sustancia gris y los tractos de sustancia blanca, provocando un déficit neurológico por debajo de la lesión medular (Kakulas & Kaelan, 2015). Las manifestaciones clínicas dependerán de los tractos y circuitos afectados y de la magnitud de daño que estos sufran. En el caso de los déficits motores severos, producidos por una lesión medular completa (que involucra a todos los tractos y circuitos del segmento medular comprometido), las estrategias terapéuticas centradas en recuperar la anatomía que existía antes de la lesión medular han mostrado escaso resultado, por lo que se ha producido un cambio en el foco terapéutico, trasladándose desde el sitio de lesión hacia los segmentos medulares caudales a esta (Brown *et al.*, 2012; Dimitrijevic *et al.*, 2012; Illis, 2012; Minassian *et al.*, 2012). Estos segmentos suelen encontrarse conservados y han demostrado que tras haber sobrevivido a la lesión, son capaces de procesar *input* sensitivos (Beres-Jones & Harkema, 2004; Harkema *et al.*, 1997; Rossignol *et al.*, 2006), transmitir señales propioceptivas (Dimitrijevic & Nathan, 1967; Dimitrijevic, Dimitrijevic *et al.*, 1984; Faganel & Dimitrijevic, 1982), generar patrones motores estereotipados (Dimitrijevic, *et al.*, 1998; Grillner, 1981; Minassian *et al.*, 2007) y desarrollar plasticidad dependiente de la actividad (Harkema, 2008; Jackson & Zimmermann, 2012; Knikou, 2013). El problema es que la existencia de una lesión severa produce una desconexión que existe entre los segmentos superiores e inferiores a la lesión, traduciéndose en un déficit total de movimiento. Estudios en animales han demostrado que esta desconexión puede ser suplida parcialmente por estímulos excitatorios exógenos, como es el caso de la estimulación eléctrica generada por la neuromodulación espinal (Ichiyama *et al.*, 2005; Edgerton *et al.*, 2008; Courtine *et al.*, 2009).

### Mecanismos

Lesiones severas de la médula espinal producen una disrupción en la comunicación entre centros supraespinales y circuitos espinales (Moraud *et al.*, 2016). Se ha observado tanto en roedores como en humanos que esta interrupción es capaz de generar parálisis (Courtine *et al.*, 2008; Ichiyama *et al.*, 2008; Kubasak *et al.*, 2008). Sin embargo, las redes espinales lumbosacras son capaces de autoproducir y mantener una actividad rítmica motora incluso en ausencia de estímulos supraespinales (Courtine *et al.*, 2009; Kiehn, 2016). Estas redes lumbosacras son conocidas como centros generadores de patrones (CGP) y se encuentran tanto en animales invertebrados como en vertebrados (Grillner, 2006; Kiehn, 2006). En el caso de los humanos, existe evidencia indirecta que sugiere la presencia de CGP en la médula espinal (Dimitrijevic *et al.*, 1998; Gurfinkel *et al.*, 1998), cuya presencia sería la base fundamental para dar una posible explicación al efecto positivo de la EME sobre la función motora en lesiones medulares severas.

Si bien el rol que tiene la EME sobre la restauración de la actividad motora es heterogéneo y complejo de explicar, el conocimiento existente propone que la EME podría actuar incrementando la excitabilidad de los circuitos espinales (Harkema *et al.*, 2011) o activando a los CPG (Minassian *et al.*, 2004). Para lograr generar movimientos complejos, como lo es el caso de la marcha, la naturaleza tónica del *input* generado por la EME juega un rol clave en el reclutamiento de los circuitos motores (Minassian *et al.*, 2004; Minassian *et al.*, 2007; Lavrov *et al.*, 2008; Wenger *et al.*, 2014; Danner *et al.*, 2015). Luego es la regulación de los rangos de frecuencia la que permite la generación de movimientos rítmicos de flexión o de extensión, que, en su conjunto, conforman la marcha (Jilge *et al.*, 2004; Minassian *et al.*, 2007; Tator *et al.*, 2012; Danner *et al.*, 2015).

### Efectos en modelos animales y humanos

La estimulación medular aplicada en segmentos lumbares de ratas paralizadas demostró ser capaz de recuperar la función locomotora (Wenger *et al.*, 2014). Los animales con parálisis, al ser estimulados, realizaron más de 1000 pasos sucesivos sin fallar, y fueron capaces de subir con fluidez y precisión escalones de distinta altura y longitud (Wenger *et al.*, 2014).

En humanos, la técnica ha mostrado ser igualmente exitosa siendo capaz de producir una serie de movimientos sostenidos o rítmicos de flexión-extensión según las distintas frecuencias aplicadas (Jilge *et al.*, 2004). Rangos de frecuencia entre 5 a 16 Hz provocan una actividad muscular sostenida extensora, que permite mantenerse de pie a sujetos paralizados (Jilge *et al.*, 2004). Rangos entre los 21 -50 Hz producen movimientos rítmicos alternados de flexión y extensión en las piernas (Jilge *et al.*, 2004).

Una de las grandes limitaciones existentes es que la actividad motora rítmica observada en humanos solo es capaz de producir marcha asistida y no actividad locomotora independiente (Hubli *et al.*, 2013). Posiblemente la falta de *input* voluntarios supraespinales y la ausencia de retroalimentación propioceptiva al circuito han contribuido a la ausencia de marcha autosostenida (Minassian & Hofstoetter, 2016). Es en este contexto donde una de las estrategias más prometedoras parece ser circunvalar la disrupción que existe entre el cerebro y los circuitos espinales mediante una interfase cerebro-máquina que conecte la actividad cortical con los segmentos subyacentes a la lesión. En primates no humanos con lesión medular, la interfase cerebro-médula espinal ha demostrado que mediante electrodos epidurales modulados según la actividad de la corteza motora se logra restaurar la locomoción en una cinta caminadora y en una superficie plana (Capogrosso *et al.*, 2016). Una de las ventajas que aporta el modelo de primate no humano versus el de rata es que el primero, al igual que los humanos, requiere acción cortical durante la locomoción (Lemon, 2008) y posee

además mecanismos de recuperación medular análogos (Friedli *et al.*, 2015). Interesantemente, la mayoría de los componentes de esta interfase han sido aprobados para investigación en seres humanos, lo cual facilitaría el potencial uso de esta técnicas en pacientes con lesiones medulares (Capogrosso *et al.*, 2016).

## Conclusiones

Tanto en la Enfermedad de Parkinson como en las lesiones medulares, la estimulación medular ha mostrado resultados preliminares satisfactorios, abriendo una nueva línea terapéutica que podría ofrecer efectos de corto y largo plazo. Sin embargo, queda un amplio camino por recorrer en cuanto a la cascada de mecanismos subyacentes que explicarían la restauración de la función motora producida por la estimulación y que vinculen los efectos observados en el corto como y largo plazo. Si bien los resultados clínicos son prometedores, en el caso de la EP faltan ensayos clínicos prospectivos randomizados que entreguen resultados más contundentes respecto al poder del efecto de esta estrategia. Por su parte, los datos clínicos existentes para la lesión medular son mínimos, y quedan muchos aspectos a desarrollar para poder pasar de la mera producción de movimiento a la generación de marcha voluntaria autónoma propiamente tal. En esta perspectiva, avances que aporten en el desarrollo de sistemas de bio-retroalimentación o interfases que permitan hacer un *link* entre la médula espinal y el cerebro serán cruciales.

Por último, cabe mencionar que la EME es un procedimiento invasivo, por lo que no está exento de riesgos y complicaciones. En el caso de los pacientes con dolor crónico, donde ha sido más ampliamente utilizada, si bien las complicaciones catastróficas son raras (Verrills *et al.*, 2016), las complicaciones menores han sido reportadas en un 30 a 40 % de los casos (Turner *et al.*, 2004; Kumar *et al.*, 2007; Deer *et al.*, 2014; Eldabe *et al.*, 2015; Hayek *et al.*, 2015; Petraglia *et al.*, 2016). Dentro de estas últimas, las complicaciones mecánicas del dispositivo (fallo del generador de pulso y la disrupción o migración de los cables) ocupan el 24 al 50% de los casos, mientras que las biológicas (infección, reacción alérgica, fibrosis epidural, hematoma epidural, punción dural, y dolor en el sitio de implantación, entre otros), el 7.5% (Deer *et al.*, 2014). Por consiguiente, reducir la naturaleza invasiva de este procedimiento es un desafío importante, cuya implementación logrará no solo reducir las posibles complicaciones, sino también facilitar el acceso a este tipo de tratamiento a un mayor número de pacientes.

## Referencias

Agari T & Date I (2012). Spinal cord stimulation for the treatment of abnormal posture and gait disorder in patients with Parkinson's disease. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **52**(7), 470-474.

Ahlskog J & Muenter M (2001). Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement Disorders*, **16**(3), 448-458. <https://doi.org/10.1002/mds.1090>

Arii Y; Sawada Y; Kawamura K; Miyake S; Taichi Y; Izumi Y & Mitsui T(2014). Immediate effect of spinal magnetic stimulation on camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **85**(11), 1221-1226. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307651>

Beres-Jones, J & Harkema, S (2004). The human spinal cord interprets velocity-dependent afferent input during stepping. *Brain*, **127**(10), 2232-2246. <https://doi.org/10.1093/brain/awh252>

Brown, J; Deriso D; & Tansey K (2012). From contemporary rehabilitation to restorative neurology. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **114**(5), 471-474. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.04.009>

Brys I; Bobela W; Schneider B; Aebischer P & Fuentes, R. (2016). Spinal cord stimulation improves forelimb use in an alpha-synuclein animal model of Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, **7454**, 1-9. <https://doi.org/10.3109/00207454.2016.1138296>

Cameron T (2004). Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a 20-year literature review. *J Neurosurg* **100** 254-267.

Capogrosso M; Milekovic T; Borton D; Wagner F; Martin Moraud E; Mignardot J & Courtine G (2016). A brain-spinal interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates. *Nature, In Press*(**7628**), 284-288. <https://doi.org/10.1038/nature20118>

Capogrosso M; Wenger N; Raspopovic S; Musienko P; Beauparlant J; Bassi Luciani L & Micera, S (2013). A Computational Model for Epidural Electrical Stimulation of Spinal Sensorimotor Circuits. *Journal of Neuroscience*, **33**(49), 19326-19340. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1688-13.2013>

Carlsson A (2002). Treatment of Parkinson's with L-DOPA. The early discovery phase, and a comment on current problems. *Journal of Neural Transmission*, **109**(5-6), 777-787. <https://doi.org/10.1007/s007020200064>

Courtine G; Gerasimenko Y; van den Brand R; Yew A; Musienko P; Zhong, H & Edgerton V(2009). Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input. *Nature Neuroscience*, **12**(10), 1333-1342. <https://doi.org/10.1038/nn.2401>

Courtine G; Song B; Roy R; Zhong H; Herrmann J; Ao Y & Sofroniew M (2008). Recovery of supraspinal control of stepping via indirect propriospinal relay connections after spinal cord injury. *Nature Medicine*, **14**(1), 69-74. <https://doi.org/10.1038/nm1682>

- Danner S; Hofstoetter U; Freundl B; Binder H; Mayr W; Rattay F & Minassian K (2015). Human spinal locomotor control is based on flexibly organized burst generators. *Brain*, **138**(3), 577-588. <https://doi.org/10.1093/brain/awu372>
- Deer T; Mekhail N; Provenzano D; Pope J; Krames E; Thomson S; North R (2014). The appropriate use of neurostimulation: Avoidance and treatment of complications of neurostimulation therapies for the treatment of chronic pain. *Neuromodulation*, **17**(6), 571-598. <https://doi.org/10.1111/ner.12206>
- Dimitrijevic M. R; Dimitrijevic M; Faganel J & Sherwood A (1984). Suprasegmentally induced motor unit activity in paralyzed muscles of patients with established spinal cord injury. *Ann Neurol*, **16**(2), 216-221. <https://doi.org/10.1002/ana.410160208>
- Dimitrijevic, M; Gerasimenko Y & Pinter M (1998). Evidence for a spinal central pattern generator in humans. In *Annals of the New York Academy of Sciences* **860** (360-376). <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09062.x>
- Dimitrijevic M; Kakulas B; McKay W & Vrbová G (2012). *Restorative Neurology of Spinal Cord Injury. Restorative Neurology of Spinal Cord Injury*. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199746507.001.0001>
- Dimitrijevic M & Nathan P (1967). Studies of spasticity in man. 2. Analysis of stretch reflexes in spasticity. *Brain: A Journal of Neurology* **90**(2) 333-358. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6028252>
- Edgerton V; Courtine G; Gerasimenko Y; Lavrov I; Ichiyama R; Fong A; Roy R (2008). Training locomotor networks. *Brain Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.09.002>
- Eldabe S; Buchser E & Duarte R (2015). Complications of Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation Techniques: A Review of the Literature. *Pain Medicine*, pnv025. <https://doi.org/10.1093/pm/pnv025>
- Faganel J & Dimitrijevic M (1982). Study of propriospinal interneuron system in man. Cutaneous exteroceptive conditioning of stretch reflexes. *Journal of the Neurological Sciences*, **56**(2-3), 155-172. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(82\)90139-3](https://doi.org/10.1016/0022-510X(82)90139-3)
- Fénelon G; Goujon C; Gurruchaga J; Cesaro P; Jarraya B; Palfi S & Lefaucheur J (2012). Spinal cord stimulation for chronic pain improved motor function in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **18**(2), 213-4. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.07.015>
- Follett K; Weaver F; Stern M; Hur K; Harris C; Luo, P & Group C. S. P. S. (2010). Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, **362**(22), 2077-2091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907083>
- Friedli L; Rosenzweig E; Barraud Q; Schubert M; Dominici N; Awai, L & Courtine G (2015). Pronounced species divergence in corticospinal tract reorganization and functional recovery after lateralized spinal cord injury favors primates. *Science Translational Medicine*, **7**(302), 302ra134. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac5811>
- Fuentes R; Petersson P & Nicoletis M (2010). Restoration of locomotive function in Parkinson's disease by spinal cord stimulation: Mechanistic approach. *European Journal of Neuroscience*, **32**(7), 1100-1108. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07417.x>
- Fuentes R; Petersson P; Siesser W; Caron M & Nicoletis M (2009). Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease. *Science*, **323**(5921) 1578-1582. <https://doi.org/10.1126/science.1164901>
- Goedert M; Spillantini M; Del Tredici K & Braak H (2012). 100 years of Lewy pathology. *Nature Reviews Neurology*, **9**(1), 13-24. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.242>
- Goetz C; Poewe W; Rascol O & Sampaio C (2005). Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord*, **20**(5), 523-539. <https://doi.org/10.1002/mds.20464>
- Grabli D; Karachi C; Welter M; Lau B; Hirsch E; Vidailhet M & Francois C (2012). Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **83**(10), 979-985. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302263>
- Grillner S (1981). Control of locomotion in bipeds, tetrapods, and fish. *Handbook of Physiology, The Nervous System II*, 1179-1236. <https://doi.org/10.1002/cphy.cp010226>
- Grillner, S., Hellgren, J., Ménard, A., Saitoh, K., & Wikström, M. A. (2005). Mechanisms for selection of basic motor programs - Roles for the striatum and pallidum. *Trends in Neurosciences*, **28**(7), 364-370. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.05.004>
- Grillner S (2006). Biological Pattern Generation: The Cellular and Computational Logic of Networks in Motion. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.11.008>

- Gurfinkel V; Levik Y; Kazennikov O & Selionov V (1998). Locomotor-like movements evoked by leg muscle vibration in humans. *European Journal of Neuroscience*, **10**(5), 1608-1612. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00179.x>
- Hamani C; Richter E; Schwab J & Lozano A (2008). Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery*, **62** Suppl 2, 863-874. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000316288.75736.1c>
- Harkema S; Gerasimenko Y; Hodes J; Burdick J; Angeli C; Chen Y; Edgerton V (2011). Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: A case study. *The Lancet*, **377**(9781) 1938-1947. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60547-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60547-3)
- Harkema S; Hurley S; Patel U; Requejo P; Dobkin B; Edgerton V (1997). Human lumbosacral spinal cord interprets loading during stepping. *J Neurophysiol*, **77**(2), 797-811.
- Harkema S (2008). Plasticity of interneuronal networks of the functionally isolated human spinal cord. *Brain Research Reviews*, **57**(1), 255-64. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.07.012>
- Hassan S; Amer S; Alwaki A & Elborn A (2013). A patient with Parkinson's disease benefits from spinal cord stimulation. *J Clin Neurosci*, **20**(8), 1155-1156. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.08.018>
- Hayek S; Veizi E & Hanes M (2015). Treatment-limiting complications of percutaneous spinal cord stimulator implants: A review of eight years of experience from an academic center database. *Neuromodulation*, **18**(7), 603-608. <https://doi.org/10.1111/ner.12312>
- Holsheimer J (2002). Which neuronal elements are activated directly by spinal cord stimulation. *Neuromodulation*, **5**(1), 25-31. [https://doi.org/10.1046/j.1525-1403.2002.\\_2005.x](https://doi.org/10.1046/j.1525-1403.2002._2005.x)
- Hubli M; Dietz V; Schrafl-Altermatt M & Bolliger M (2013). Modulation of spinal neuronal excitability by spinal direct currents and locomotion after spinal cord injury. *Clinical Neurophysiology*, **124**(6) 1187-1195. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.11.021>
- Ichiyama R; Courtine G; Gerasimenko Y; Yang G; van den Brand R; Lavrov I; Edgerton V (2008). Step training reinforces specific spinal locomotor circuitry in adult spinal rats. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **28**(29) 7370-7375. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1881-08.2008>
- Ichiyama R; Gerasimenko Y; Zhong H; Roy R & Edgerton V (2005). Hindlimb stepping movements in complete spinal rats induced by epidural spinal cord stimulation. *Neuroscience Letters*, **383**(3), 339-344. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.04.049>
- Illis L (2012). Central nervous system regeneration does not occur. *Spinal Cord*, **50**(4), 259-263. <https://doi.org/10.1038/sc.2011.132>
- Jackson A & Zimmermann J (2012). Neural interfaces for the brain and spinal cord-restoring motor function. *Nature Reviews Neurology*, **8**(12), 690-699. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.219>
- Jilge B; Minassian K; Rattay F; Pinter M; Gerstenbrand F; Binder H & Dimitrijevic M (2004). Initiating extension of the lower limbs in subjects with complete spinal cord injury by epidural lumbar cord stimulation. *Experimental Brain Research*, **154**(3), 308-326. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1666-3>
- Kakulas B & Kaelan, C (2015). The neuropathological foundations for the restorative neurology of spinal cord injury. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **129** (S1) S1-S7. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.01.012>
- Kalia L & Lang, A (2015). Parkinson's disease. *Lancet*, **386**(9996), 896-912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kiehn, O. (2006). Locomotor Circuits in the Mammalian Spinal Cord. *Annual Review of Neuroscience*, **29**, 279-306. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112910>
- Kiehn O (2016). Decoding the organization of spinal circuits that control locomotion. *Nature Reviews Neuroscience*, **17**(4), 224-238. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.9>
- Knikou M (2013). Functional reorganization of soleus H-reflex modulation during stepping after robotic-assisted step training in people with complete and incomplete spinal cord injury. *Experimental Brain Research*, **228**(3) 279-296. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3560-y>
- Kubasak M; Jindrich D; Zhong H; Takeoka A; McFarland, K; Muñoz-Quiles C & Phelps P (2008). OEG implantation and step training enhance hindlimb-stepping ability in adult spinal transected rats. *Brain*, **131**(1), 264-276. <https://doi.org/10.1093/brain/awm267>
- Kumar K; Taylor R; Jacques L; Eldabe S; Meglio M; Molet J & North R (2007). Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: A multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*, **132**(1-2), 179-188. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.07.028>

- Lanciego J; Luquin N & Obeso J (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **2**(12). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>
- Landi A; Trezza A; Pirillo D; Vimercati A; Antonini A & Sganzerla E (2013). Spinal cord stimulation for the treatment of sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *Neuromodulation*, **16**(3), 276-279. <https://doi.org/10.1111/ner.12005>
- Landi A; Trezza A; Pirillo D; Vimercati A; Antonini A & Sganzerla E (2013). Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Sensory Symptoms in Advanced Parkinson's Disease. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, **16**(3), 276–279. <https://doi.org/10.1111/ner.12005>
- Lavrov I; Dy C. J; Fong A; Gerasimenko Y; Courtine G; Zhong, H & Edgerton V (2008). Epidural stimulation induced modulation of spinal locomotor networks in adult spinal rats. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **28**(23), 6022-9. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0080-08.2008>
- Lees A; Hardy J & Revesz T (2009). Seminar Parkinson 's disease, **373**, 2055–2066. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm159>
- Lemon R (2008). Descending pathways in motor control. *Annual Review of Neuroscience*, **31**(Cm), 195–218. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547>
- Levy R; Ashby P; Hutchison W; Lang A; Lozano A & Dostrovsky J (2002). Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, **125**(Pt 6), 1196–1209. <https://doi.org/10.1093/brain/awf128>
- Lewitt P (2008). Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med*, **359**(23), 2468-2476. <https://doi.org/10.1056/NEJMct0800326>
- Linderoth Ph.D; Bengt, M. D; Meyerson Ph.D; Björn A (2010). Spinal Cord Stimulation Exploration of the Physiological Basis of a Widely Used Therapy. *Anesthesiology*, **113**(6), 1265–1267. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181fcf590>
- Meireles J & Massano J (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: Clinical features, diagnosis, and management. *Frontiers in Neurology*, MAY. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00088>
- Minassian K & Hofstoetter U (2016). Spinal Cord Stimulation and Augmentative Control Strategies for Leg Movement after Spinal Paralysis in Humans. *CNS Neuroscience and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1111/cns.12530>
- Minassian K; Hofstoetter U; Tansey K & Mayr W (2012). Neuromodulation of lower limb motor control in restorative neurology. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **114**(5) 489-497. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.03.013>
- Minassian K; Jilge B; Rattay F; Pinter M; Binder H; Gerstenbrand F & Dimitrijevic M (2004). Stepping-like movements in humans with complete spinal cord injury induced by epidural stimulation of the lumbar cord: electromyographic study of compound muscle action potentials. *Spinal Cord*, **42**(7), 401-16. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101615>
- Minassian K; Persy I; Rattay F; Pinter M; Kern, H & Dimitrijevic M (2007). Human lumbar cord circuitries can be activated by extrinsic tonic input to generate locomotor-like activity. *Human Movement Science*, **26**(2) 275-295. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2007.01.005>
- Mitsuyama T; Goto S; Sasaki T; Taira T & Okada Y (2013). Spinal Cord Stimulation For Chronic Lumbar Pain In Patients With Parkinson'S Disease. In *Stereotact Funct Neurosurg* (p. 273).
- Moraud E; Capogrosso M; Formento E; Wenger N; DiGiovanna J; Courtine G & Micera S (2016). Mechanisms Underlying the Neuromodulation of Spinal Circuits for Correcting Gait and Balance Deficits after Spinal Cord Injury. *Neuron*, **89**(4), 814-828. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.009>
- Morgante L; Morgante F; Moro E; Epifanio A; Girlanda P; Ragonese P & Savettieri G (2007). How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism & Related Disorders*. **13**(8) 528-531. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.12.013>
- Mortazavi M; Verma K; Harmon O; Griessenauer C; Adeeb N; Theodore N & Tubbs R (2014). The microanatomy of spinal cord injury: A review. *Clinical Anatomy*, *0*(June), 27-36. <https://doi.org/10.1002/ca.22432>
- Nishioka K & Nakajima, M (2015). Beneficial Therapeutic Effects of Spinal Cord Stimulation in Advanced Cases of Parkinson's Disease With Intractable Chronic Pain: A Case Series. *Neuromodulation*, **18**(8) 751-753. <https://doi.org/10.1111/ner.12315>
- Okun M (2012). Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, **367**(16), 1529-1538. <https://doi.org/10.1056/NEJMct1208070>
- Olanow C; Agid Y; Mizuno Y; Albanese A; Bonuccelli U; Damier P & Stocchi F (2004). Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, **19**(9), 997–1005. <https://doi.org/10.1002/mds.20243>



- Petraglia F; Farber S; Gramer R; Verla T; Wang F; Thomas S & Lad S (2016). The incidence of spinal cord injury in implantation of percutaneous and paddle electrodes for spinal cord stimulation. *Neuromodulation*, **19**(1), 85-89. <https://doi.org/10.1111/ner.12370>
- Pinto de Souza, C; Hamani C; Oliveira Souza, C; Lopez Contreras W; Dos Santos Ghilardi M; Cury R & Talamoni Fonoff E (2016). Spinal cord stimulation improves gait in patients with Parkinson's disease previously treated with deep brain stimulation. *Mov Disord*. <https://doi.org/10.1002/mds.26850>
- Polymeropoulos M; Lavedan C; Leroy E; Ide S; Dehejia A; Dutra, A & Nussbaum R (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, **276**(5321), 2045-2047. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9197268>
- Rossignol S; Dubuc R; Gossard J & Dubuc J (2006). Dynamic Sensorimotor Interactions in Locomotion. *Physiological Reviews*. **86** 89-154. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2005>.
- Santana, M; Halje P; Simplicio H; Richter U; Freire M; Petersson, P & Nicolelis M; (2014). Spinal cord stimulation alleviates motor deficits in a primate model of Parkinson disease. *Neuron*. **84**(4) 716-722. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.08.061>
- Shealy C; Mortimer J & Reswick J (1965). Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesthesia and Analgesia*, **46**(4), 489-91. <https://doi.org/10.3109/15360288.2012.678473>
- Shinko A; Agari T; Kameda M; Yasuhara T; Kondo A; Tayra J & Date, I. (2014). Spinal cord stimulation exerts neuroprotective effects against experimental Parkinson's disease. *PLoS One*, **9**(7), e101468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101468>
- Silva N; Sousa N; Reis R & Salgado A (2014). From basics to clinical: A comprehensive review on spinal cord injury. *Progress in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.002>
- Soltani F & Lalkhen A (2013). Improvement of parkinsonian symptoms with spinal cord stimulation: consequence or coincidence?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **84**(11), e2.74-e2. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306573.165>
- Spieles-Engemann, A; Steece-Collier K; Behbehani M; Collier, T; Wohlgenant S; Kemp C & Sortwell C (2011). Subthalamic nucleus stimulation increases brain derived neurotrophic factor in the nigrostriatal system and primary motor cortex. *J Parkinsons Dis*, **1**(1), 123-136. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22328911>
- Spillantini M; Schmidt M; Lee, V; Trojanowski J; Jakes R & Goedert M (1997) Alpha-Synuclein in Lewy bodies. *Nature*, **388**(6645), 839-840. <https://doi.org/10.1038/42166>
- Tansey M & Goldberg M (2010). Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *National Institutes of Health*, **37**(3), 510-518. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.11.004.Neuroinflammation>
- Tator C; Minassian K & Mushahwar V (2012). *Spinal cord stimulation: therapeutic benefits and movement generation after spinal cord injury. Handbook of clinical neurology* (Vol. **109**). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52137-8.00018-8>
- Thevathasan W; Mazzone P; Jha A; Djamshidian A; Dileone M; Di Lazzaro V & Brown P. (2010). Spinal cord stimulation failed to relieve akinesia or restore locomotion in Parkinson disease. *Neurology*, **74**(16), 1325-1327. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d9ed58>
- Turner J; Loeser J; Deyo R & Sanders S (2004). Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome or complex regional pain syndrome: a systematic review of effectiveness and complications. *Pain*. **108**(1-2) 137-147. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.12.016>
- Verrills P; Sinclair C & Barnard A (2016). A review of spinal cord stimulation systems for chronic pain. *Journal of Pain Research*. <https://doi.org/10.2147/JPR.S108884>
- Wenger N; Moraud E; Raspopovic S; Bonizzato M; DiGiovanna J; Musienko P & Courtine G. (2014). Closed-loop neuromodulation of spinal sensorimotor circuits controls refined locomotion after complete spinal cord injury. *Science Translational Medicine*, **6**(255), 1-10. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008325>
- Williams A; Gill S; Varma T; Jenkinson C; Quinn N; Mitchell R & Group P. S. C. (2010). Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. **9**(6) 581-591. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70093-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70093-4)
- Yadav A; Fuentes R; Zhang H; Vinholo T; Wang C; Freire M & Nicolelis M (2014). Chronic spinal cord electrical stimulation protects against 6-hydroxydopamine lesions. *Sci Rep*, **4**, 3839. <https://doi.org/10.1038/srep03839>
- Yampolsky C; Hem S & Bendersky D. (2012). Dorsal column stimulator applications. *Surgical Neurology International*, **3**(5), 275. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.103019>

## Transfusiones de glóbulos rojos en pacientes críticos

Carolina Ruiz Balart<sup>1,2\*</sup>

**Resumen:** La anemia es muy frecuente en los pacientes críticos, pudiendo estar presente en casi el 100% después una semana de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se ha descrito que la anemia es un factor de riesgo de mayor mortalidad y morbilidad para los pacientes críticos. La etiología de la anemia en UCI es multifactorial, destacando la anemia de la inflamación, los déficits nutricionales, la hemodilución y el aumento de las pérdidas. Dentro del aumento de las pérdidas destaca la toma seriada de exámenes de sangre.

A pesar de lo deletéreo de la anemia, no se ha demostrado que las transfusiones de glóbulos rojos (GR) puedan mejorar el pronóstico de los pacientes con anemia. Por el contrario, hay estudios que han descrito un aumento de las complicaciones y mortalidad asociadas al aporte de GR. La evidencia actual sugiere que en pacientes críticos estables y que no presentan sangrado activo, las transfusiones deberían evitarse si la concentración de hemoglobina es mayor a 7 g/dL. Sin embargo, un umbral transfusional estricto puede no ser adecuado para todos los pacientes, por lo que también deberían considerarse las alteraciones de la perfusión y la condición cardíaca y respiratoria en la decisión de transfundir GR.

**Palabras clave:** anemia; glóbulos rojos; transfusión; enfermedad crítica; hemoglobina; unidad de cuidados intensivos.

**Abstract:** Anemia is very common in critically ill patients and may be present in almost 100% after a week of hospitalization in the Intensive Care Unit (ICU). It has been reported that anemia is a risk factor for increased mortality and morbidity in critically ill patients. The etiology of anemia in ICU is multifactorial, highlighting anemia of inflammation, nutritional deficits, hemodilution and increased losses. Within the increase of losses, serial blood samples results in important cause of anemization.

Despite the deleterious effects of anemia, red cell transfusions (RBC) have not been shown to improve the prognosis of patients with anemia. In contrast, there are studies that have reported an increase in complications and mortality associated with RBC transfusions. Current evidence suggests that transfusions should be avoided if hemoglobin concentration is greater than 7 g/dL in critically ill not bleeding patients. However, a strict transfusional threshold may not be appropriate for all patients, so alterations in perfusion and cardiac and respiratory status should also be considered in the decision to transfuse RBC.

**Keywords:** anemia; red blood cell; transfusion; critical illness; hemoglobin, intensive care unit.

Fecha de envío: 27 de junio de 2017 - Fecha de aceptación: 17 de noviembre de 2017

### Introducción

La anemia es una condición muy frecuente en los pacientes críticos, constituyendo un factor de riesgo para mortalidad, fracaso de destete de ventilación mecánica (VM) y mayor estadía en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y el hospital (Sakr *et al.*, 2010). Sin embargo, no se ha logrado demostrar que las transfusiones de glóbulos rojos (GR) para corregir la anemia se asocien a menor morbi-mortalidad

(Prakash, 2012). En el último tiempo, se ha planteado que un uso precoz de los distintos hemoderivados como fluidos principales de reanimación en pacientes con trauma grave y sangrado masivo podría asociarse a una mejor sobrevida, disminuyendo la muerte por exanguinación (Ruiz & Andresen, 2014). Pero, en la mayoría de los pacientes críticos que no presentan un trauma, las transfusiones no se indican para corregir pérdidas sanguíneas agudas (Napolitano, 2004).

(1) Departamento de Medicina Intensiva, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

(2) Unidad de Pacientes Críticos, Complejo Asistencial Doctor Sótero del Río. Santiago, Chile

\*Autor de correspondencia: [ccruiz@uc.cl](mailto:ccruiz@uc.cl)

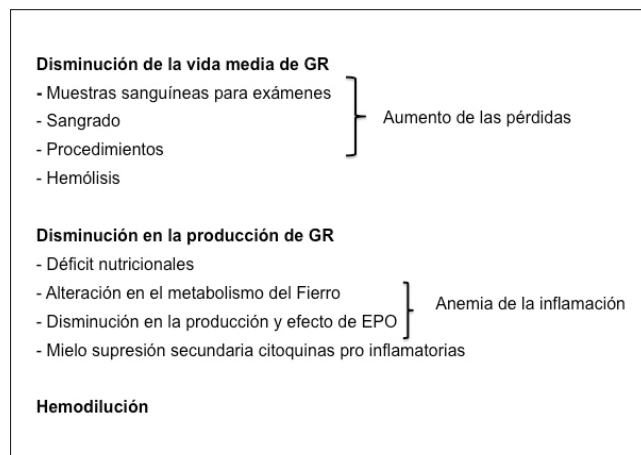


El presente artículo revisa, mediante una revisión narrativa, las transfusiones de GR en pacientes críticos, tanto desde un punto de vista fisiopatológico como considerando la evidencia existente. Para esto, se utilizó una estrategia de búsqueda amplia en *pubmed*, incluyendo artículos publicados en inglés y español en los últimos 20 años. Se consideraron especialmente estudios que mostraran los riesgos y beneficios de las transfusiones de GR en este grupo de pacientes. Se excluyeron de esta revisión los pacientes traumatizados, pues las transfusiones en trauma han sido revisadas recientemente por varios autores.

### Causas de anemia en los pacientes críticos

En 2 grandes estudios observacionales realizados en Europa y EE. UU. se encontró que aproximadamente dos tercios de los pacientes tenían anemia al ingreso a UCI, definida como una hemoglobina (Hb) menor a 12 g/dL (Vincent *et al.*, 2002; Corwin *et al.*, 2004). La anemia incluso podría llegar a estar presente en el 98% de los pacientes tras 1 semana de hospitalización en UCI (Thomas *et al.*, 2010).

Los pacientes críticos pueden tener anemia por disminución de la vida media de los GR y/o por disminución de su producción. En el caso de aporte excesivo de cristaloides, la hemodilución también podría contribuir a la anemia (Figura 1). Se ha reportado que la Hb disminuye en 0,5 g/dL por día en los pacientes de UCI (Nguyen *et al.*, 2003).



**Figura 1: Mecanismos de la anemia en los pacientes críticos**

La anemia de los pacientes críticos es multifactorial, destacando la "anemia de la inflamación" y el aumento de las pérdidas por la toma exámenes seriados. EPO (eritropoyetina).

La toma de exámenes seriados en UCI constituye uno de los mecanismos más importantes de pérdidas sanguíneas, pudiendo superar los 40 mL/día, lo que es mayor que la eritropoyesis normal, que corresponde a 15 a 20 mL/día (Hayden *et al.*, 2012). Se ha descrito

que hasta 49% de las transfusiones de GR en UCI podrían ser secundarias a la anemia generada por la toma seriada de exámenes (Corwin *et al.*, 2004).

La disminución de la eritropoyesis es secundaria a déficits nutricionales, que son frecuentes en los pacientes críticos, y a la "anemia de la inflamación" (Prakash, 2012). Esta condición se caracteriza por una alteración del metabolismo del hierro y por disminución de la producción y efecto de la eritropoyetina (EPO). La alteración del metabolismo del hierro es secundaria al efecto de citoquinas pro-inflamatorias (interleuquina 1, IL1, interleuquina 6, IL6, y factor de necrosis tumoral alfa, FNT alfa), resultando en la limitación de su aporte a los progenitores eritroides de la médula ósea. La producción de EPO disminuye por injuria renal, que es frecuente en los pacientes críticos, e inhibición de su síntesis secundaria al efecto de citoquinas pro-inflamatorias. Además, existe resistencia a la acción de la EPO por disminución de sus receptores en la médula ósea. La falta de disponibilidad de hierro y disminución/resistencia a la EPO se ven agravadas por el efecto mielo-supresor de citoquinas, como IL1 y FNT alfa.

Independientemente del origen de la anemia, su presencia en los pacientes críticos se asocia a peor pronóstico y más complicaciones (Sakr *et al.*, 2010).

### Funciones de los glóbulos rojos

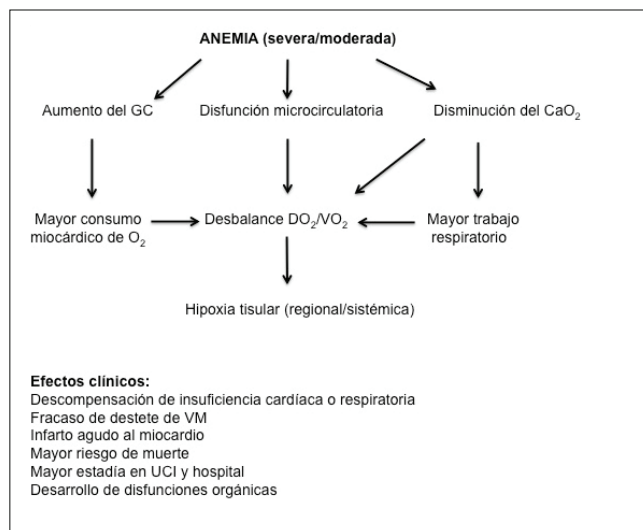
Los GR tienen un rol clave para la mantención de la fisiología y la homeostasis. La Hb contenida dentro de los GR permite el transporte de la gran mayoría del oxígeno ( $O_2$ ) desde la membrana alveolo-capilar a todas las células del cuerpo. En condiciones normales, el contenido arterial de  $O_2$  ( $CaO_2$ ) es aproximadamente 20 mL/dL ( $CaO_2 = (Hb * \text{Saturación arterial } O_2 * 1.39) + (\text{presión arterial } O_2 * 0.0031)$ ), de los cuales solo 0.3 mL/dL se encuentran disueltos en el plasma. El  $CaO_2$  junto con el gasto cardíaco (GC) son los determinantes del transporte de oxígeno ( $DO_2$ ), por lo que una indicación muy frecuente de transfusión de GR en UCI es poder mejorar el  $DO_2$  ( $DO_2 = GC * CaO_2$ ) (Roberson & Bennett-Guerrero, 2012).

Además de su función de transportador de  $O_2$ , los GR tienen otras funciones muy importantes (Ruiz, 2015). El hematocrito es uno de los determinantes de la viscosidad sanguínea y, por lo tanto, de la resistencia vascular, siendo la resistencia directamente proporcional a la viscosidad. La resistencia vascular suele estar alterada en los pacientes críticos debido a hiporreactividad vascular por exceso de óxido nítrico, que se traduce en hipotensión refractaria a fluidos y necesidad de usar vasoactivos. La viscosidad sanguínea, además de tener efectos en la macrohemodinamia, también tiene efectos sobre la microcirculación, donde es uno de los determinantes de la

densidad capilar funcional. Otra función de los GR es participar en la regulación del flujo microcirculatorio. En condiciones de hipoxia, estas células liberan ATP (adenosín trifosfato) y S-nitrosotiol, que producen vasodilatación arteriolar con el consiguiente aumento del flujo. De esta forma, los GR están integrados a la microcirculación, no solo como transportadores de  $O_2$ , sino también como reguladores de flujo. Por último, los GR también tienen efectos sobre la hemostasia, ya que al distribuirse al centro de los vasos (efecto Fahraeus), facilitan el contacto de las plaquetas con el endotelio vascular, favoreciendo la adhesión plaquetaria.

### ¿Por qué transfundir a un paciente crítico?

Se ha reportado que la anemia es deletérea en los pacientes críticos, especialmente con niveles de Hb menores a 9 g/dL (Figura 2), asociándose a mayor morbi-mortalidad (Napolitano, 2004). Sin embargo, hasta ahora no se ha demostrado que las transfusiones de GR eviten estas complicaciones, e incluso algunos autores han planteado que existe mayor mortalidad en los pacientes que se transfunden (Vincent *et al.*, 2002). Es por esto que la decisión de transfundir GR no siempre es clara. Si bien esta puede ser evidente en un paciente con sangrado activo o anemia severa, la mayoría de las veces las transfusiones no se indican por estos criterios. Se ha reportado que en más del 70% de los casos, las transfusiones de GR no se prescriben para corregir pérdidas sanguíneas agudas (Rao *et al.*, 2002).



**Figura 2: Posibles efectos de la anemia en los pacientes críticos.**

Tanto la anemia como sus mecanismos de compensación pueden generar un desbalance en la relación transporte/consumo de oxígeno ( $DO_2/VO_2$ ). Este desbalance puede producir hipoxia tisular sistémica o regional. No existe una concentración determinada de hemoglobina bajo la cual aparecen estos efectos deletéreos en todos los pacientes.

La anemia severa puede producir hipoxia tisular, tanto por disminución del  $CaO_2$  y secundariamente del  $DO_2$ , como por alteraciones microcirculatorias determinadas por la disminución de la densidad capilar funcional y del flujo (Roberson & Bennett-Guerrero, 2012). Esta hipoxia tisular puede manifestarse por acidosis láctica, alteración de la perfusión clínica (prolongación del tiempo de llene capilar, livideces, compromiso de conciencia, etc.), disminución de la saturación venosa (central o mixta), etc. Sin embargo, de no estar presentes estas alteraciones, no es fácil determinar el umbral de Hb bajo el cual el  $DO_2$  es inadecuado para satisfacer las necesidades metabólicas de los distintos órganos. Se ha descrito que sujetos jóvenes, sanos y en reposo, podrían tolerar una Hb de 5 g/dL mientras mantengan una volemia adecuada, sin aumento del lactato a pesar de presentar una disminución del  $DO_2$  (Weiskopf *et al.*, 2000). En pacientes que rechazan transfusiones por motivos religiosos, se han descrito casos de anemia severa con Hb de 2 g/dL y que presentan resultados clínicos favorables (Kulvatunyou & Heard, 2004). Durante los últimos años se han desarrollado tecnologías que permiten evaluar la microcirculación y la oxigenación regional en la "cabecera del paciente". Dentro de estas tecnologías están el SDF (video-microscopía *sidestream darkfield*) y el NIRS (*near-infrared spectroscopy*). Ambas pueden detectar alteraciones secundarias a la anemia en pacientes críticos, pero su rol en definir la necesidad de transfusiones de GR no está establecido aún. (Vincent, 2015).

Los mecanismos compensatorios de la anemia pueden generar la mantención del  $DO_2$ , incluso con niveles de Hb extremadamente bajos, especialmente, en anemia crónica. Estos mecanismos implican un aumento del GC y de la extracción de  $O_2$ , lo que podría generar un mayor estrés fisiológico en un paciente crítico, especialmente si este presenta patología cardíaca o pulmonar crónica (Hayden *et al.*, 2012). Las alteraciones del segmento ST en el electrocardiograma, las arritmias de reciente aparición y difícil manejo, la disminución de la contractilidad miocárdica y la falla de destete de VM podrían considerarse como indicaciones de transfusión, particularmente en pacientes con disfunción pulmonar o cardíaca (Pape *et al.*, 2009).

La anemia podría producir disminución del  $DO_2$  en algunos órganos, a pesar de tener un  $DO_2$  sistémico normal. Esto puede ser relevante en pacientes neurocríticos y en pacientes cardiopatas. Los mecanismos compensatorios de la anemia pueden generar un aumento del consumo miocárdico de  $O_2$ , lo que implica un mayor riesgo de desbalance en la relación transporte/consumo de oxígeno ( $DO_2/VO_2$ ) del corazón. Es por esto que algunos autores han planteado que en estos subgrupos de pacientes, el umbral transfusional debería ser más alto (Nichol, 2008).

## Evidencia sobre las transfusiones de glóbulos rojos en pacientes críticos

Hasta 50% de los pacientes críticos recibirían transfusiones de GR durante su estadía en la UCI, siendo el promedio de Hb pre-transfusional aproximadamente de 8,5 g/dL y el promedio de transfusiones por paciente, de 5 unidades (Rao *et al.*, 2002; Vincent *et al.*, 2008; Shehata *et al.*, 2015). Las transfusiones pueden ser incluso más frecuentes en los pacientes añosos y con estadías prolongadas, pudiendo superar el 70%, si la estadía en UCI es mayor a 1 semana (Vincent *et al.*, 2002). Este alto porcentaje de transfusiones se ha mantenido durante los últimos años, a pesar de que no existe claridad sobre el efecto de las transfusiones en mejorar resultados clínicos. Por el contrario, un meta-análisis de estudios observacionales que incluyó pacientes críticos, quirúrgicos y traumatizados, concluyó que los riesgos de las transfusiones superaban sus beneficios, encontrando un aumento en la mortalidad y en el desarrollo de infecciones, síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA) y falla orgánica múltiple (Marik & Corwin, 2008).

Estudios observacionales en pacientes críticos han reportado que las transfusiones de GR son un factor de riesgo de mayor mortalidad, mayor estadía en la UCI y el hospital, más disfunciones orgánicas y más infecciones (Vincent *et al.*, 2002; Corwin *et al.*, 2004). Estos estudios reportaron que el riesgo de mortalidad era mayor mientras más unidades de GR recibiera el paciente. Sin embargo, los pacientes que se transfundieron en estos estudios eran basalmente más graves y tenían más disfunciones orgánicas. Estudios observacionales más recientes no han corroborado estos resultados negativos. En un estudio realizado en pacientes críticos quirúrgicos se encontró que la mortalidad en la UCI y el hospital fueron similares entre transfundidos y no transfundidos, pero tras realizar un análisis multivariado considerando factores confundentes, los mayores niveles de Hb y las transfusiones de GR se asociaron a menor riesgo de mortalidad, especialmente en pacientes añosos y más graves (Sakr *et al.*, 2010). Un resultado similar tuvo un estudio que evaluó el efecto de las transfusiones de GR en el registro multicéntrico SOAP (*Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients*), encontrando una mayor supervivencia a 30 días en los pacientes que recibieron GR (Vincent *et al.*, 2008). Por último, el grupo ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) network tampoco encontró, en un análisis secundario de un estudio randomizado en pacientes con SDRA y sepsis o *shock*, que existiera relación entre las transfusiones de GR y la mortalidad o los días libres de VM (Parsons *et al.*, 2011).

Existen pocos estudios randomizados y controlados (ERC) que han evaluado el efecto de las transfusiones de GR en pacientes críticos. A fines de 1990, se realizó un ERC en Canadá, el cual reclutó 838 pacientes que fueron asignados a una estrategia transfusional restrictiva (umbral transfusional Hb 7 g/dL) versus una liberal (umbral transfusional Hb 10 g/dL), sin encontrar diferencias en la mortalidad a 30 días (Hebert *et al.*, 1999). Por el contrario, en un análisis de subgrupos, se encontró que en pacientes más jóvenes y menos graves, la estrategia restrictiva podría asociarse a menor mortalidad. Es importante considerar que los pacientes de este estudio eran euolémicos, no presentaban anemia crónica, síndrome coronario agudo (SCA) o sangrado activo.

Hasta ahora, el estudio canadiense ha sido el único ERC publicado que ha evaluado umbrales transfusionales en un grupo indiferenciado de pacientes críticos, por lo que se ha planteado la necesidad de repetir este estudio realizado hace 20 años y que utilizó GR no leucodepletados (Walsh, 2010). Sin embargo, en un ERC más reciente, que evaluó una estrategia transfusional similar en pacientes en *shock* séptico y que utilizó GR leucodepletados, tampoco se encontró diferencia en mortalidad o morbilidad (Holst *et al.*, 2014). Estos resultados no apoyan las recomendaciones para la reanimación inicial de la Campaña de Supervivencia de la Sepsis, que plantea transfundir GR si el hematocrito es inferior a 30% para lograr una saturación venosa central de Hb de 70% y/o normalizar el lactato, pero sí serían acordes a lo que esta guía plantea como umbral transfusional, una vez resuelta la hipoperfusión (Dellinger *et al.*, 2013).

Se han realizado ERC que han evaluado una estrategia transfusional liberal versus restrictiva en condiciones como hemorragia digestiva o cirugía compleja, que si bien *per se* no implican una condición crítica, no es infrecuente que pacientes que las presentan ingresen a UCI. En un meta-análisis que incluyó ERC que evaluaron una estrategia liberal (umbral transfusional de Hb 9 a 10 g/dL) versus restrictiva (umbral transfusional de Hb 7 a 8 g/dL) en pacientes críticos, quirúrgicos complejos, cardioquirúrgicos o post-hemorragia digestiva, tampoco se encontró diferencia en mortalidad o morbilidad (Carson *et al.*, 2016a).

Considerando los resultados descritos, en la actualidad existe relativo consenso de evitar las transfusiones de GR en pacientes críticos que no presenten sangrado activo, si la Hb es mayor a 7 g/dL (Carson *et al.*, 2016b). Sin embargo, varios autores han planteado que un umbral transfusional estricto puede no ser adecuado para todos los pacientes, por lo que también deberían considerarse las alteraciones de la perfusión y la condición cardíaca y respiratoria en la decisión de transfundir GR (Vincent, 2015).

## Transfusiones de glóbulos rojos en condiciones especiales

Existen condiciones en que la anemia podría ser especialmente deletérea, como el SCA, los neurocríticos, los ancianos y los pacientes con destete ventilatorio difícil (Walsh, 2010). Ni el estudio realizado en un grupo indiferenciado de pacientes críticos (Hebert *et al.*, 1999) ni el realizado en pacientes sépticos (Holst *et al.*, 2014) incluyeron pacientes con SCA, por lo que sus resultados pueden no ser aplicables a estos. Un estudio observacional reportó que a mayor anemia mayor mortalidad en pacientes críticos con cardiopatía coronaria, disminuyendo esta al transfundir GR (Hebert *et al.*, 1997). Hasta ahora se han publicado 2 ERC que han evaluado una estrategia liberal versus restrictiva en pacientes con SCA. El primer estudio reclutó 45 pacientes y encontró que una estrategia liberal se asoció a mayor mortalidad (Cooper *et al.*, 2011). El segundo estudio incluyó 110 pacientes y reportó que una estrategia restrictiva se asoció a mayor mortalidad (Carson *et al.*, 2013). Ante estos resultados contradictorios, se requiere la realización de un ERC con un mayor número de pacientes para establecer el mejor umbral transfusional en pacientes con SCA.

En pacientes con injurias cerebrales agudas, la anemia podría asociarse a una disminución del  $DO_2$  cerebral y, por lo tanto, a daño cerebral secundario. Sin embargo, en un ERC en TEC, no se encontró diferencia en la condición neurológica a los 6 meses entre una estrategia transfusional liberal versus restrictiva (Robertson *et al.*, 2014). Ante estos resultados, se ha planteado disminuir el umbral transfusional habitual para los neurocríticos, desde Hb 10 g/dL a Hb 8-9 g/dL (Kramer & Zygun, 2009).

Estudios observacionales sobre transfusiones en UCI han reportado que los adultos mayores se transfunden más (Corwin *et al.*, 2004; Vincent *et al.*, 2002) y que las transfusiones de GR serían un factor protector de mortalidad en mayores de 75 años (Dejam *et al.*, 2014). Considerando estos resultados y la posibilidad de que a mayor edad puedan existir más comorbilidades cardíacas y respiratorias, se ha planteado la posibilidad de que pacientes mayores se beneficien de una estrategia transfusional liberal. Esto fue evaluado en un ERC piloto que comparó una estrategia transfusional restrictiva versus liberal en adultos mayores con más de 4 días de VM, sin encontrar diferencias en disfunciones orgánicas, días de VM, infecciones, complicaciones cardiovasculares, funcionalidad ni mortalidad (Walsh *et al.*, 2013).

Como se señaló previamente, la anemia es un predictor de fracaso de destete de VM y VM prolongada (Khamiees *et al.*, 2001). Por ahora, no existen ERC que hayan evaluado cuál es la mejor

estrategia transfusional en pacientes con destete difícil. En el estudio canadiense (Hebert *et al.*, 1999), de los 838 pacientes randomizados, 219 requirieron VM por más de 7 días, lo que fue considerado como VM prolongada por los autores. En este subgrupo no se encontraron diferencias en morbi-mortalidad entre ambas estrategias.

### ¿Por qué no transfundir a un paciente crítico?

A pesar de lo negativa que puede ser la anemia en un paciente crítico, no se ha logrado demostrar que las transfusiones de GR mejoren resultados clínicos. Por el contrario, las transfusiones se asocian a complicaciones como injuria pulmonar aguda (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*), sobrecarga de volumen (TACO, *transfusion related cardiac overload*), alteraciones inmunológicas (TRIM, *transfusion-related immunomodulation*), etc. Estas complicaciones se traducirían clínicamente en aumento de las infecciones, desarrollo de SDRA, falla orgánica múltiple, etc. Se ha planteado que estas complicaciones podrían ser secundarias a la administración de GR no frescos (transfundidos después de 1 semana de almacenamiento) y/o no leucodepletados (Hayden *et al.*, 2012). En el ERC realizado en pacientes críticos indiferenciados (Hebert *et al.*, 1999) y en los estudios observacionales más antiguos (Vincent *et al.*, 2002; Corwin *et al.*, 2004), los GR eran no leucodepletados y tenían un almacenamiento estándar.

Las unidades de GR pueden transfundirse hasta 42 días después de su obtención, pero se ha descrito que después de 14 días se afecta la capacidad de los GR de entregar  $O_2$  y de deformarse al pasar por la microcirculación. Estos posibles efectos negativos se conocen como "lesión por almacenamiento" (Pape *et al.*, 2009). Un meta-análisis que incluyó fundamentalmente estudios observacionales de trauma y cirugía cardíaca, encontró un aumento del riesgo de muerte asociado al aporte de GR no frescos (Wang *et al.*, 2012). Pero un ERC posterior en pacientes críticos, que comparó el efecto de transfundir GR frescos (almacenados por menos de 8 días) versus GR con almacenamiento habitual, no encontró diferencias en mortalidad ni morbilidad (Lacroix *et al.*, 2015).

La leuco-depleción consiste en filtrar la sangre para remover los leucocitos de las unidades transfusionales y así evitar los efectos immuno-modulatorios asociados a la transfusión de GR. Los beneficios de la leuco-depleción serían disminuir la transmisión de virus, de reacciones febriles no hemolíticas, de aloinmunización, etc. (Nichol, 2008). A pesar de estos efectos positivos, el rol de la leuco-depleción aún no es claro. Estudios de cohorte han reportado disminución de la mortalidad y del desarrollo de SDRA e infecciones tras su implementación (Plurad *et al.*, 2008), pero un ERC en pacientes de trauma no corroboró estos resultados (Watkins *et al.*, 2008).

Además de las posibles complicaciones asociadas a las transfusiones de GR, la efectividad de estas para mejorar la perfusión tisular tampoco es certera. Cuando se ha estudiado el efecto del aporte de GR sobre el  $DO_2$  y  $VO_2$ , se ha encontrado que generalmente mejora el  $DO_2$ , pero infrecuentemente el  $VO_2$ . Esta discrepancia podría explicarse por la disminución del GC, cuyo aumento es uno de los principales mecanismos compensatorios de la anemia. El incremento de la viscosidad secundario a las transfusiones produce un aumento de la resistencia vascular y, por lo tanto, de la poscarga, lo que podría explicar que no aumente el  $VO_2$  a pesar de la mejoría del  $CaO_2$  (Pape *et al.*, 2009).

## Conclusiones

Está claro que la anemia es deletérea, pero en la mayoría de los pacientes críticos, las transfusiones no han demostrado beneficios evidentes y tienen riesgos asociados. En la decisión de indicar una transfusión de GR, deben considerarse los riesgos y beneficios para cada paciente individual. Las transfusiones pueden ser beneficiosas en pacientes que presenten una disminución del  $DO_2$  por alteración del  $CaO_2$  debido a anemia. Un umbral transfusional de Hb 7 g/dL puede ser útil y seguro para orientar la terapia transfusional en pacientes críticos estables, pero no puede constituir un punto de corte absoluto aislado del juicio clínico.

## Referencias

- Carson J, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF & Triulzi DJ. (2013). Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *American Heart Journal* **165**, 964-971.
- Carson J, Stanworth S, Roubinian N, Fergusson D, Triulzi D, Doree C, & Hebert P. (2016a). Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **10**, CD002042
- Carson J, Guyatt G, Heddle N, Grossman B, Cohn C, Fung M, Gernsheimer T, Holcomb J, Kaplan L, Katz L, Peterson N, Ramsey G, Rao S, John D, Roback J, Shander A & Tobian A. (2016b). Clinical Practice Guidelines From the AABB. Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA* **316**, 2025-2035.
- Cooper H, Rao S, Greenberg M, Rumsey M, McKenzie M & Alcorn K. (2011). Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT randomized pilot study). *American Journal of Cardiology* **108**, 1108-1111.
- Corwin H, Gettinger A, Pearl R, Fink M, Levy M, Abraham E, MacIntyre N, Shabot M, Duh M & Shapiro M. (2004). The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* **32**, 39-52.
- Dejam A, Malley B, Feng M, Cismondi F, Park S, Samani S, Samani Z, Pinto D & Celi L. (2014). The effect of age and clinical circumstances on the outcome of red blood cell transfusion in critically ill patients. *Crit Care* **18**, 487.
- Dellinger P, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Steven M. Opal S & Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. (2013). *Crit Care Med* **41**, 580-637.
- Hayden Sh, Timothy A, Watkins T & Swenson R. (2012). Anemia in Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med* **185**, 1049-1057.
- Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, Martin C, Marshall J, Pham B, Blajchman M, Schweitzer I & Pagliarello G. (1997). Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* **155**, 1618-1623.
- Hebert PC, Wells G, Blajchman M, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E & Transfusion Requirements in Critical Care Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group. (1999). A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *N Engl J Med* **340**, 409-417.
- Holst L, Nicolai N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen A, Karlsson S & TRISS Trial Group for the Scandinavian Critical Care Trials Group. (2014). Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock. *N Engl J Med* **371**, 1381-1391.
- Khamiees M, Raju P, De Girolamo A, Amoateng-Adjepong Y & Manthous C. (2001). Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. *Chest* **120**, 1262-1270.
- Kramer A & Zygun D. (2009). Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Critical Care* **13**, R89.
- Kulvatunyou N & Heard S. (2004). Care of the injured Jehovah's Witness patient: case report and review of the literature. *J Clin Anesth* **16**, 548-53.
- Lacroix J, Hébert P, Fergusson D, Tinmouth A, Cook D, Marshall J, Clayton L, McIntyre L, Callum J, Turgeon A, Blajchman M, Walsh T, Stanworth S, Campbell H, Capellier G, Tiberghien P, Bardiaux L, van de Watering L, van der Meer NJ, Sabri E, Vo D & ABLE Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group. (2015). Age of Transfused Blood in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* **372**, 1410-1418.

- Marik P & Corwin L. (2008). Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literatura. *Crit Care Med* **36**, 2667–2674.
- Napolitano L. (2004). Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care. *Critical Care* **8**, S1-S8.
- Nguyen B, Bota D, Melot C & Vincent J. (2003). Time course of hemoglobin concentrations in non bleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med* **31**, 406-410.
- Nichol A. (2008). Restrictive red blood cell transfusion strategies in critical care: does one size really fit all? *Crit Care Resusc* **10**, 323–327.
- Pape A, Stein P, Horn O & Habler O. (2009). Clinical evidence of blood transfusion effectiveness. *Blood Transfus* **7**, 250-258.
- Parsons E, Hough C, Seymour C, Cooke C, Rubenfeld G, Watkins T & NHLBI ARDS Network. (2011). Red blood cell transfusion and outcomes in patients with acute lung injury, sepsis and shock. *Critical Care* **15**, R221.
- Plurad D, Belzberg H, Schulman I, Green D, Salim A, Inaba K, Rhee P, Demetriades D. (2008). Leukoreduction is associated with a decreased incidence of late onset acute respiratory distress syndrome after injury. *Am Surg* **74**, 117–123.
- Prakash D. (2012). Anemia in the ICU. *Crit Care Clin* **28**, 333-343.
- Rao M, Boralessa H, Morgan C, Soni N, Goldhill DR, Brett SJ, Boralessa H & Contreras M. (2002). Blood component use in critically ill patients. *Anaesthesia* **57**, 530-534.
- Roberson R & Bennett-Guerrero. (2012). Impact of red blood cell transfusión on global and regional measures of oxygenation. *Mt Sinai J Med* **79**, 66–74.
- Robertson C, Hannay J, Yamal JM, Gopinath S, Goodman C, Barbara C, Tilley B & the Epo Severe TBI Trial Investigators. (2014). Effect of erythropoietin administration and transfusión threshold on neurological recovery after traumatic brain injury. *JAMA* **312**, 36-47.
- Ruiz C & Andresen M. (2014). Reanimación con fluidos y hemoderivados en trauma. *Rev Med Chile* **142**, 758-766.
- Ruiz C. (2015). Rol de la microcirculación en la sepsis. En *Tratado de Medicina Intensiva 2ª edición*, ed. G Bugedo, pp. 433-441. Editorial Mediterráneo.
- Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S, Esser E, Bauer M, Settmacher U, Dagmar B & Reinhart K. (2010). Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit. *Critical Care* **14**, R92.
- Shehata N, Forster A, Lawrence N, Ducharme R, Fergusson D, Chassé M, Rothwell D, Hébert P, Tinmouth A, & Wilson K. (2015). Transfusion Patterns in All Patients Admitted to the Intensive Care Unit and in Those Who Die in Hospital: A Descriptive Analysis. *PLoS ONE* **10**: e0138427.
- Thomas J, Jensen L, Nahirniak S, & Gibney R. (2010). Anemia and blood transfusion practices in the critically ill: a prospective cohort review. *Heart Lung* **39**, 217–225.
- Vincent J, Baron J, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nolle G & Peres-Bota D & ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators. (2002). Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* **288**, 1499–1507.
- Vincent J, Sakr Y, Sprung CH, Harboe S, Damas P & Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. (2008). Are Blood Transfusions Associated with Greater Mortality Rates? *Anesthesiology* **108**, 31-39.
- Vincent J. (2015). Which carries the biggest risk: Anaemia or blood transfusion? *Transfusion Clinique et Biologique* **22**, 148-150.
- Walsh T. (2010). Red cell transfusion triggers in critically ill patients: time for some new TRICCs? *Critical Care* **14**, 170.
- Walsh T, Boyd J, Watson D, Hope D, Lewis S, Krishan A, Forbes J, Ramsay P, Pearse R, Wallis Ch, Cairns C, Cole S & Wyncoll D. (2013). Restrictive Versus Liberal Transfusion Strategies for Older Mechanically Ventilated Critically Ill Patients: A Randomized Pilot Trial. *Crit Care Med* **41**, 2354-2363.
- Wang D, Sun J, Solomon S, Klein H & Natanson Ch. (2012). Transfusion of older stored blood and risk of death: a meta-analysis. *Transfusion* **52**, 1184-1195.
- Watkins T, Rubenfeld G, Martin T, Nester T, Caldwell E, Billgren J, Ruzinski J, Nathens A. (2008). Effects of leukoreduced blood on acute lung injury after trauma: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* **36**, 1493-1499.
- Weiskopf R, Kramer J, Viele M, Neumann M, Feiner J, Watson J, Hopf HW & Toy p. (2000). Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* **92**, 1646-1652.



## Toxicidad sistémica por anestésicos locales: consideraciones generales, prevención y manejo

Ricardo Fuentes H<sup>1</sup>, Ian Molina P<sup>2</sup>, José Ignacio Contreras C<sup>2</sup>, Claudio Nazar J<sup>1\*</sup>

**Resumen:** La administración de anestésicos locales se lleva a cabo en distintos escenarios clínicos y por diferentes profesionales de la salud, principalmente, médicos y odontólogos. Su uso está asociado a complicaciones de baja frecuencia como edema, urticaria y dermatitis, pero la intoxicación por anestésicos locales puede ser fatal. La presentación clínica de esta complicación es muy variable y abarca un gran espectro de síntomas relacionados principalmente con la toxicidad neurológica y cardiovascular, incluyendo presentaciones atípicas. La prevención de la toxicidad sistémica se basa en considerar los factores de riesgo para su presentación, elegir cuidadosamente el anestésico local y la dosis a administrar, aspirar antes de inyectar, fraccionar la dosis y el uso de marcadores de inyección intravascular. El manejo de la intoxicación por anestésicos locales incluye un manejo de la vía aérea, control de las convulsiones, mantención de la circulación sistémica y el uso de terapia intravenosa con emulsión lipídica.

**Palabras clave:** anestésico local; administración y dosis; efectos adversos; toxicidad; emulsiones grasas intravenosas.

**Abstract:** The administration of local anesthetics is carried out in different clinical settings and by different health professionals, mainly physicians and dentists. Its use is associated with low frequency complications such as edema, urticaria and dermatitis, but poisoning by local anesthetics can be fatal. The clinical presentation of this complication is highly variable and encompasses a large spectrum of symptoms mainly related to neurological and cardiovascular toxicity, including atypical presentations. The prevention of systemic toxicity is based on considering the risk factors for its presentation, carefully choosing the local anesthetic and the dose to be administered, aspirating before injecting, fractionating the dose and the use of intravascular injection markers. Management of local anesthetic poisoning includes airway management, seizure control, systemic circulation maintenance, and intravenous lipid emulsion therapy.

**Keywords:** Anesthetics, local; administration & dosage; adverse effects; toxicity; Fat Emulsions, Intravenous.

Fecha de envío: 07 de agosto de 2017 - Fecha de aceptación: 05 de diciembre de 2017

### Introducción

Los anestésicos locales (AL) son ampliamente utilizados en la práctica médica con el objetivo de inducir anestesia y analgesia para llevar a cabo procedimientos quirúrgicos y para el manejo del dolor postoperatorio. Muchos de estos procedimientos se realizan bajo anestesia local en escenarios fuera de pabellón, donde la infraestructura y el equipamiento necesario para monitorizar y/o reanimar pacientes puede no ser el más adecuado (Lui & Chow, 2010). La administración de AL es llevada a cabo por distintos profesionales del área de la salud (Vasques *et al.*, 2015): médicos anestesistas y no anestesistas, odontólogos, cirujanos plásticos, etc.; quienes deben conocer y tener en cuenta los riesgos potenciales de la intoxicación sistémica por anestésicos locales (ISAL), una complicación que puede llegar a ser fatal.

La ISAL fue descrita poco después de la introducción de la cocaína en la práctica clínica en la década de 1880 (Barrington *et al.*, 2016). En 1928, Mayer describió 40 casos de mortalidad secundaria al empleo de técnicas con AL (Weinberg, 2008). En el año 1979, Prentiss (1979) reportó una reacción tóxica sistémica severa a la etidocaína inyectada en el canal caudal. En el mismo año, Albright (1979) reportó una serie de casos de toxicidad sistémica y paro cardíaco, describiendo una relación entre la lipofiliencia de la droga y el potencial para toxicidad cardíaca. A partir de entonces, el incremento en las medidas de prevención de esta complicación ha permitido ir disminuyendo la incidencia de ISAL. Una estimación de la incidencia de toxicidad clínicamente importante es de 7,5 a 20 casos por cada 10.000 bloqueos de nervios periféricos y aproximadamente 4 casos por cada 10.000 anestésicos peridurales (Dillane & Finucane, 2010).

(1) División de Anestesiología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile  
Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile  
\*Autor de Correspondencia: [cenazar@med.puc.cl](mailto:cenazar@med.puc.cl)



Sin embargo, dado el creciente interés en el uso perioperatorio de AL y el uso de técnicas que utilizan volúmenes relativamente altos de AL, es necesario que todo profesional que use AL esté consciente y pueda manejar esta complicación (El-Boghdadly & Chin, 2016).

En esta revisión se abordan la farmacología de los AL y la fisiopatología, características clínicas, factores de riesgo, prevención y tratamiento de la ISAL; con el objetivo de ayudar a los profesionales a prevenir y manejar esta complicación de una manera efectiva.

## Farmacología

La analgesia producida por los AL se produce por su unión a los canales de sodio voltaje dependientes, ubicados en la cara interna de la membrana celular de los axones, lo que produce una inhibición de la entrada de sodio y un bloqueo del potencial de acción de la neurona aferente nociceptiva.

Los AL son bases débiles y estructuralmente consisten de 3 partes: un anillo aromático lipofílico, una amina terciaria hidrofílica y un enlace éster o amida entre ambos. Este enlace los clasifica en dos grupos: los aminoamidas (lidocaína, bupivacaína, ropivacaína, etc.) y los aminoésteres (procaína, cocaína, etc.). Los tipos ésteres son hidrolizados por esterases tisulares y sanguíneas. Las amidas son metabolizadas primariamente por citocromos hepáticos. Las reacciones alérgicas están asociadas principalmente a los ésteres (Lui & Chow, 2010).

La constante de disociación ( $pK_a$ ) y el pH influyen en el inicio de acción del AL. Los AL con valores de  $pK_a$  cercanos al pH fisiológico, como la mepivacaína y la lidocaína, tienden a presentar un inicio de acción más rápido, al tener un mayor porcentaje de la droga en estado no ionizado, que es la forma que se difunde más rápidamente a través de la membrana celular. Se puede agregar bicarbonato a la solución del AL para aumentar la fracción no ionizada y así disminuir la latencia del inicio de acción de la anestesia (Heavner, 2007).

La liposolubilidad del AL afecta su ingreso a la membrana nerviosa y se relaciona con la potencia y duración de acción. Los AL altamente liposolubles son más potentes que los de baja liposolubilidad. La duración de la acción también se relaciona al porcentaje y solidez de unión a proteínas, y a la vascularidad del sitio de inyección (ver Tabla 1), siendo aquellos con mayor grado de unión a proteínas los que presentan mayor tiempo de acción. La adición de un vasoconstrictor a la solución del AL disminuye la absorción sistémica de este, prolongando la duración de la acción. (Heavner, 2007).

**Tabla 1:** Absorción sistémica de anestésicos locales según sitio de inyección, de mayor a menor. (Heavner, 2007)

Intravenoso
Traqueal
Intercostal
Paracervical
Epidural
Plexo braquial
Región ciática
Subcutáneo

## Mecanismos y presentación clínica

Hay que considerar que la presentación clínica de la ISAL es muy variable, tanto en los síntomas y signos, como en la temporalidad, inicio de acción y duración de estos. En la mayoría de los casos, el inicio de la sintomatología ocurre a los pocos minutos después de la administración del AL, sin embargo, puede comenzar a manifestarse hasta 60 minutos después de la inyección del AL. (Di Gregorio *et al.*, 2010)

Clásicamente, se describe que el compromiso del sistema nervioso central (SNC) precede al compromiso del sistema cardiovascular (SCV). Esto no siempre es así, sobre todo cuando se alcanzan rápidamente concentraciones plasmáticas elevadas, donde las manifestaciones excitatorias del SNC podrían no ocurrir. Además, el hecho de que el paciente esté sedado o bajo anestesia general también afectará significativamente la presentación clínica. (Di Gregorio *et al.*, 2010)

Los factores que inciden en la velocidad de absorción sistémica del AL, su concentración pico y el tiempo para llegar a esta concentración son: masa de droga inyectada y perfusión tisular en el sitio de inyección. La distribución es más rápida a los órganos mejor perfundidos, como son cerebro, corazón, hígado y pulmones, lo cual explica las manifestaciones clínicas de la ISAL en SNC y SCV. (El-Boghdadly & Chin, 2016).

La severidad de la ISAL se relaciona directamente con la concentración plasmática del AL alcanzada. Los efectos del aumento progresivo de la concentración plasmática del AL comienzan con el bloqueo de las vías inhibitorias corticales cerebrales, lo que produce síntomas y signos de excitación del SNC tales como adormecimiento perioral, disgeusia, visión borrosa, nistagmo y tinitus.

A concentraciones mayores pueden aparecer temblores, agitación psicomotora, fasciculaciones (que involucran musculatura facial y parte distal de las extremidades) y convulsiones generalizadas tónico-clónicas. Con niveles plasmáticos aún mayores se bloquean las vías excitatorias y se produce una depresión significativa del SNC, manifestada por alteración de conciencia y paro respiratorio (El-Boghdadly & Chin, 2016).

En el SCV, los AL bloquean también los canales de calcio y potasio, lo que produce 3 efectos fisiopatológicos importantes: arritmias, depresión miocárdica y alteraciones en la resistencia vascular sistémica. A nivel de la conducción cardíaca, al bloquear los canales de sodio y prolongar los intervalos PR, QRS y ST del electrocardiograma, aumentan el riesgo de bradiarritmias y taquiarritmias por circuitos de reentrada. Los efectos sistémicos se producen por supresión del reflejo barorreceptor y reducción del tono vascular. Así entonces, el compromiso del SCV también exhibe un efecto bifásico de excitación y depresión, pudiendo manifestarse inicialmente con hipertensión arterial, taquicardia y arritmias ventriculares; y tardíamente, con bradicardia, bloqueos de rama y auriculoventriculares, disminución de la contractilidad cardíaca y, eventualmente, asistolia y paro cardíaco (El-Boghdadly & Chin, 2016).

### Factores de riesgo

A grandes rasgos, los factores de riesgo para presentar ISAL se pueden dividir en:

- los que aumentan la concentración plasmática de una dosis establecida de AL
- los que aumentan la susceptibilidad del paciente a los efectos sistémicos de AL

Estos factores de riesgo pueden ser los siguientes:

#### Edad

La concentración plasmática de proteínas a las cuales se unen los AL se encuentra marcadamente reducida al nacer, lo que aumenta la fracción libre de la droga plasmática. A ello se suma la inmadurez de los mecanismos enzimáticos hepáticos, lo que disminuye el metabolismo del AL. Por ambos motivos, se recomienda disminuir la dosis de AL en un 15% en lactantes menores de 4 meses (Meunier *et al.*, 2001).

En los adultos mayores, la depuración de los AL se encuentra disminuida, principalmente, por la reducción de la perfusión de los órganos y del metabolismo en general. Además, es frecuente que los ancianos presenten comorbilidades que puedan afectar la susceptibilidad a los efectos sistémicos de los AL. La recomendación es disminuir las dosis de AL en un 10-20% en adultos mayores (Rosenberg *et al.*, 2004).

### Comorbilidades

Se ha descrito que los pacientes urémicos tienen mayor concentración plasmática de AL después de un bloqueo regional, lo que podría deberse a una aumentada absorción hacia la circulación sistémica y a una reducción de la excreción urinaria de sus metabolitos. La concentración de la a1 glicoproteína está aumentada en los pacientes urémicos y al unirse al AL podría ser un factor protector de toxicidad (Pere *et al.*, 2003). En estos pacientes se recomienda una pequeña reducción en la dosis, entre 10-20%, en técnicas en las cuales se usan altas dosis de AL (Rosenberg *et al.*, 2004).

En pacientes con falla cardíaca severa se puede producir una reducción del flujo hepático y renal que disminuya la depuración de los AL, por lo que se recomienda reducir las dosis de estos fármacos en estos casos, pero no así en insuficiencia cardíaca leve y bien controlada (Rosenberg *et al.*, 2004). Las alteraciones de la conducción pueden predisponer el desarrollo de toxicidad del SCV, recomendándose el uso de AL menos cardiotoxicos como la ropivacaína o levobupivacaína (El-Boghdadly & Chin, 2016).

Los pacientes con disfunción hepática presentan una disminución del metabolismo de AL, sin embargo, esto se contrarresta con el aumento del volumen de distribución que tienen estos pacientes, de manera que las concentraciones plasmáticas de AL se mantienen similares a las de sujetos sanos. La proteína a la cual se unen los AL se sigue sintetizando, incluso, en enfermedad hepática terminal. Consecuentemente, no se requiere ajustar dosis para inyectar una dosis única de AL en pacientes con daño hepático aislado. En el caso de pacientes con disfunción hepática avanzada, complicada con falla de algún otro órgano, se recomienda tener máxima precaución con las infusiones continuas y/o dosis repetidas de AL debido al menor metabolismo de la droga (Rosenberg *et al.*, 2004).

### Embarazo

Los cambios fisiológicos del embarazo determinan un mayor riesgo de ISAL. El paulatino incremento del gasto cardíaco aumenta la absorción de AL desde el sitio de inyección. La unión de los AL a las proteínas plasmáticas disminuye progresivamente durante el embarazo, aumentando la concentración de AL libre circulante. Además, los cambios bioquímicos y hormonales aumentan la sensibilidad neuronal a los AL, lo que podría disminuir el umbral convulsivante en el contexto de una ISAL (Tsen *et al.*, 1999; Santos & DeArmas, 2001). Los bloqueos regionales en los cuales se requieren altas dosis de AL deben evitarse durante el primer trimestre del embarazo. Los bloqueos que necesiten dosis menores de AL pueden realizarse, pero reduciendo la dosis originalmente planificada dado el aumento de la sensibilidad a los AL inducido por los cambios hormonales del embarazo (Rosenberg *et al.*, 2004).

### Sitios de bloqueo y técnica

Los sitios de inyección altamente vascularizados presentan un riesgo mayor de desarrollar ISAL, dado que aumenta la absorción sistémica del AL inyectado, así como la probabilidad de inyectarlo de manera inadvertida al intravascular. Ejemplos de estos sitios son el plexo braquial, espacio intercostal, espacio peridural, plexo lumbar y el área del glúteo (para el bloqueo del nervio ciático proximal) (El-Boghdadly & Chin, 2016).

En los últimos años ha aumentado la popularidad de los bloqueos que involucran la administración de grandes dosis de AL en planos intermusculares (por ejemplo, bloqueo del plano transversal abdominal después de cesárea), como también en el lugar de la incisión quirúrgica (por ejemplo, infiltración anestésica local en cirugía de recambio total de rodilla o cadera). Se han reportado casos de ISAL después de estas técnicas. (Fenten *et al.*, 2014; Weiss *et al.*, 2014).

### Prevención

#### Dosis apropiada

Se debe intentar usar la menor cantidad de AL posible como para lograr la extensión y duración deseada de analgesia y/o anestesia (Neal *et al.*, 2010). En relación a la dosis máxima de cada AL, existen recomendaciones basadas en el peso del paciente (Tabla 2). En pacientes obesos, la dosis debiera calcularse basándose en su masa magra y no en su peso corporal total. En el caso de usar combinaciones de AL, se debe asumir que el riesgo de desarrollar ISAL es aditivo y, en consecuencia, se debe disminuir la dosis de cada agente utilizado. De todas maneras, hay que considerar que la ISAL igual puede ocurrir a pesar de seguir estrictamente estas recomendaciones (Mulroy & Hejtmanek, 2010).

**Tabla 2:** Dosis recomendadas de anestésicos locales de uso común. Adaptado de (El-Boghdadly & Chin, 2016)

Agente	Solución simple		Con epinefrina	
	Dosis máxima (mg·kg <sup>-1</sup> )	Dosis máxima (mg)	Dosis máxima (mg·kg <sup>-1</sup> )	Dosis máxima (mg)
Lidocaína	5	350	7	500
Mepivacaína	5	350	7	500
Bupivacaína	2	175	3	225
Levobupivacaína	2	200	3	225
Ropivacaína	3	200	3	250

### Elección del anestésico local

La ropivacaína y la levobupivacaína tienen un mejor perfil de seguridad cardiovascular en comparación a la bupivacaína, por lo que se sugiere preferir usar estos AL cuando se desea un bloqueo de larga duración, se necesiten dosis altas de AL o nos enfrentemos a un paciente con mayor riesgo de toxicidad (El-Boghdadly & Chin, 2016).

En el caso de anestésicos para procedimientos dentales, la elección del agente debe considerar la duración del procedimiento y el uso o no de vasoconstrictores. Para procedimientos prolongados, la bupivacaína sería la recomendación y para procedimientos más cortos, lidocaína o prilocaína. La articaína tiene menor riesgo de toxicidad sistémica cuando se administran dosis adicionales de AL (Becker & Reed, 2012).

### Aspiración previa a la inyección

Antes de administrar la dosis de AL, se debe aspirar la jeringa para detectar una eventual punción intravascular inadvertida. En inyecciones de grandes volúmenes, se debe repetir esta acción. Lamentablemente, existen falsos negativos por lo que esta medida no asegura el estar fuera de la circulación sanguínea (Robards *et al.*, 2008).

### Fraccionamiento de la dosis

Los AL deben inyectarse fraccionadamente en dosis de 3-5 mL del total de la solución preparada, idealmente, separadas por los menos por un tiempo de circulación (30-45 segundos), lo que teóricamente permitiría detectar una inyección intravascular antes de la administración de una dosis excesiva o mayor (El-Boghdadly & Chin, 2016).

### Marcadores de inyección intravascular

Como medida adicional de seguridad, se puede agregar un marcador cardiovascular a la solución que se va a inyectar. El más común es la epinefrina. Una dosis intravascular de epinefrina de 15 µg (3 mL de una solución diluida al 1:200.000) usualmente produce una elevación de la frecuencia cardíaca  $\geq 10$  latidos por minuto y/o una elevación de la presión arterial sistólica  $\geq 15$  mmHg. Sin embargo, esta respuesta hemodinámica se encuentra disminuida en enfermos usuarios de betabloqueadores, ancianos y pacientes bajo sedación o anestesia general (Guay, 2006; Pong *et al.*, 2013). Además de su uso como marcador, la epinefrina disminuye el pico de concentración plasmática de los AL y el tiempo que demora alcanzar tal concentración (Dhir *et al.*, 2007).

## Manejo

En el lugar donde se realiza el procedimiento, deben existir los elementos y el personal con las competencias adecuadas para tratar las complicaciones asociadas a la inyección intravascular de AL. En forma rutinaria y, sobre todo, en pacientes que recibirán una dosis importante de AL, se debe tener un acceso venoso permeable y monitorización del paciente con oximetría de pulso, electrocardiografía continua y toma de presión arterial no invasiva (Merchant *et al.*, 2015). Deben estar disponibles medicamentos y equipamiento para realizar una resucitación cardiopulmonar básica y avanzada, manejo y control de la vía aérea y un sistema de aporte de oxígeno (Anexo 1) (Neal *et al.*, 2012).

El realizar una intervención inmediata al pesquisar los primeros signos y/o síntomas de ISAL es de gran importancia, ya que aumenta la posibilidad de hacer un tratamiento exitoso. Al sospechar un cuadro de ISAL, se debe detener inmediatamente la inyección del AL (si esto aún está ocurriendo) y se debe pedir ayuda para continuar con los siguientes pasos del tratamiento.

La hipoxemia y la acidosis agravan la ISAL, facilitando la progresión a paro cardíaco y dificultando el retorno de la circulación normal, por ello se debe comenzar con realizar un adecuado manejo de la vía aérea, lo que implica administrar oxígeno al 100% y asegurar una ventilación adecuada. Ocasionalmente, esto último puede implicar instalar un tubo endotraqueal o colocar una máscara laríngea, dependiendo de las habilidades del equipo reanimador y los dispositivos disponibles en ese momento (Heavner *et al.*, 1992). Las convulsiones exacerban la acidosis metabólica y deben ser tratadas precozmente. Para el tratamiento de ellas se recomienda el uso de benzodiazepinas, como midazolam en dosis de 0,05 a 0,1 mg x kg<sup>-1</sup> endovenoso. Una alternativa es usar propofol, en dosis de 0,5 a 1 mg x kg<sup>-1</sup> endovenoso, más aún si las convulsiones son refractarias a la terapia con benzodiazepinas. En todo caso, se sugiere evitar el uso de propofol en pacientes que ya presentan signos de inestabilidad cardiovascular, ya que el efecto cardiodepresor del propofol puede promover la progresión a un colapso circulatorio (Dillane & Finucane, 2010; Weinberg, 2010).

Ante la eventualidad de un paro cardíaco, se deben seguir los algoritmos del Soporte Vital Básico (BLS, en inglés) y Soporte Vital Cardiovascular Avanzado (ACLS, en inglés), incluyendo las indicaciones de cardioversión y desplazamiento uterino hacia la izquierda en el caso de las embarazadas. Las compresiones torácicas deben iniciarse de inmediato y ser mantenidas hasta el retorno de la circulación espontánea (Weinberg, 2002). Se puede usar epinefrina para mejorar la resistencia vascular sistémica y la contractilidad miocárdica, teniendo la precaución de administrar

dosis más bajas que las recomendadas para un paro cardíaco por otras causas (< 1 µg x kg<sup>-1</sup>). Dosis mayores se han asociado a taquiarritmias en estudios animales y a peores resultados generales (Weinberg, 2010). Para el tratamiento de las arritmias, se debe evitar el uso de vasopresina, dado que se ha asociado con resultados adversos a nivel pulmonar y metabólico en estudios animales, bloqueadores de canales de calcio, betabloqueadores y AL. De las drogas antiarrítmicas mencionadas en los algoritmos del Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS), se recomienda usar amiodarona como primera elección para controlar taquicardias ventriculares. Esta puede administrarse inicialmente mediante una infusión endovenosa rápida a 15 mg x min<sup>-1</sup> durante los primeros 10 minutos, seguida de una infusión lenta a 1 mg x min<sup>-1</sup> por 6 horas, para luego continuar con una infusión de mantención a 0,5 mg x min<sup>-1</sup> por 18 horas; teniendo la precaución de no sobrepasar una dosis diaria máxima de 2,2 g (American Heart Association, 2016; Neal *et al.*, 2010).

La terapia intravenosa con emulsión lipídica probablemente ha sido el avance más importante en cuanto al manejo de la ISAL en los últimos años, ya que su incorporación terapéutica ha disminuido significativamente la morbimortalidad de la ISAL (Ozcan & Weinberg, 2014). Los mecanismos de acción no se conocen de manera exacta todavía, pero se teoriza que actúa como un depósito de lípidos intravascular que se une a las moléculas de AL inactivándolas, o bien estimulando el metabolismo mitocondrial de ácidos grasos y la síntesis de ATP a nivel miocárdico y como inótropeo directo al aumentar el contenido intracelular de calcio a nivel miocárdico (Picard & Meek, 2006).

Actualmente, no existe evidencia suficiente para concluir que una preparación de emulsión lipídica intravenosa (ELI) es superior a otra (El-Boghdady & Chin, 2016). La mayoría de los reportes se ha basado en la administración de Intralipid® 20%, una emulsión en base a soya aprobada por la FDA como fuente de hiperalimentación. En Chile existen otras emulsiones lipídicas al 20% en base a soya, como Lipovenos® 20% LCT y Lipofundin® 20%, disponibles para usarlas como tratamiento frente a una ISAL.

La ELI tiene un índice terapéutico alto y su administración precoz debe ser considerada ante la sospecha de ISAL para revertir los síntomas de toxicidad del SNC e interrumpir la progresión al colapso cardiovascular (Mirtallo *et al.*, 2010).

Para el tratamiento de la ISAL, la ELI al 20% se debe iniciar con un bolo de 1,5 ml x kg<sup>-1</sup> endovenoso (calculado por masa magra) durante 1 minuto, para luego continuar con una infusión de 0,25 ml x kg<sup>-1</sup> x min<sup>-1</sup>. La reanimación cardiopulmonar debe mantenerse (Neal *et al.*, 2012). Si no se logra estabilidad cardiovascular a los

5 minutos de administrado el fármaco, o en presencia de deterioro hemodinámico progresivo, se puede repetir la administración de 2 bolos similares al inicial, separados por 5 minutos uno del otro. Además, la infusión endovenosa debe aumentarse al doble ( $0,5 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ ). Esta debe mantenerse por al menos 10 minutos luego de lograr estabilidad hemodinámica. Se recomienda un límite superior de  $10 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1}$  durante los primeros 30 minutos de tratamiento (Neal *et al.*, 2012).

Hasta la fecha, los reportes clínicos indican que la terapia con ELI es segura, aunque se recomienda la medición de amilasa o lipasa hasta 48 horas después de la administración para excluir una eventual pancreatitis secundaria (Great & Ireland, 2010). En pacientes alérgicos al huevo o a la soya, el beneficio potencial de revertir un colapso cardiovascular con ELI probablemente pesa más que el riesgo teórico de desarrollar una reacción alérgica. Cabe destacar que los niveles elevados de lípidos plasmáticos pueden interferir con los valores de los electrolitos y/o hemoglobina (Mirtallo *et al.*, 2010; El-Boghdadly & Chin, 2016).

Finalmente, la decisión de continuar con la cirugía o procedimiento planificado después de la recuperación de un evento de ISAL debe evaluarse caso a caso por todo el equipo a cargo del paciente. De todas maneras, los pacientes deben monitorizarse al menos 12 horas desde ocurrido el evento para controlar de manera precoz eventuales recurrencias (Neal *et al.*, 2012).

## Conclusiones

La ISAL es una complicación de la administración de AL que compromete principalmente el SNC y SCV, pudiendo llegar a ser fatal; por lo que todo profesional de la salud que utilice AL debe saber reconocerla precozmente y tratarla apropiadamente. Existen varias medidas preventivas que deben tenerse en cuenta para administrar una dosis de AL de manera segura: considerar los factores de riesgo para desarrollar una ISAL, elegir cuidadosamente el AL y la dosis a administrar, aspirar antes de inyectar, fraccionar la dosis y usar marcadores de inyección intravascular. Es de suma importancia contar con el equipamiento y capacitación necesarios para monitorizar y reanimar a un paciente en los centros donde se utilicen AL; además de un protocolo, idealmente impreso, para poder tratar esta complicación de la manera más efectiva posible. El manejo de la ISAL incluye una ventilación y oxigenación adecuada, control de las convulsiones, mantención de la circulación y estabilidad hemodinámica, y el uso de terapia intravenosa con emulsión lipídica. Después de la recuperación de la intoxicación, se debe monitorizar al paciente de manera continua en una unidad de tratamiento intermedio como mínimo, al menos por 24 horas, recomendándose el uso de electrocardiografía continua,

saturometría de pulso, presión arterial invasiva (línea arterial) y medición de diuresis horaria por catéter vesical (sonda Foley). En caso de ISAL más severas, de difícil manejo durante la crisis, refractaria a tratamiento y/o con requerimientos de ventilación mecánica, el paciente debe trasladarse a una unidad de cuidados intensivos, con la misma monitorización invasiva recomendada anteriormente más, eventualmente, un catéter venoso central o de arteria pulmonar (Swan Ganz).

## Contribuciones y reconocimientos

Los autores contribuyeron en partes iguales a la búsqueda de la información y redacción del texto. El manuscrito no tuvo fuentes de financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Referencias

- American Heart Association. (2016). Soporte Vital Cardiovascular Avanzado, Libro del Proveedor. Edición en español. Texas: Integracolor, p.171.
- Albright GA. (1979). Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* **51**, 285-287.
- Barrington MJ, Weinberg GL & Neal JM. (2016). A call to all readers: educating all surgeons on preventing and treatment of local anaesthetic systemic toxicity. *ANZ J Surg* **86**, 636-637.
- Becker DE & Reed KL. (2012). Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog* **59**, 90-101; quiz 102-103.
- Cave G, Harrop-Griffiths W, Harvey M, Meek T, Picard J, Short T & Weinberg G (2010). Safety Guideline: Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity. The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland. (citado 7 Nov 2017). Disponible en: [https://www.aagbi.org/sites/default/files/la\\_toxicity\\_2010\\_0.pdf](https://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf)
- Dhir S, Ganapathy S, Lindsay P & Athwal GS. (2007). Case report: ropivacaine neurotoxicity at clinical doses in interscalene brachial plexus block. *Can J Anaesth* **54**, 912-916.
- Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW & Weinberg GL. (2010). Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med* **35**, 181-187.
- Dillane D & Finucane BT. (2010). Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anaesth* **57**, 368-380.
- El-Boghdadly K & Chin KJ. (2016). Local anesthetic systemic toxicity: Continuing Professional Development. *Can J Anaesth* **63**, 330-349.

- Fenten MG, Rohrbach A, Wymenga AB & Stienstra R. (2014). Systemic local anesthetic toxicity after local infiltration analgesia following a polyethylene tibial insert exchange: a case report. In *Reg Anesth Pain Med*, pp. 264-265. United States.
- Guay J. (2006). The epidural test dose: a review. *Anesth Analg* **102**, 921-929.
- Heavner JE. (2007). Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* **20**, 336-342.
- Heavner JE, Dryden CF, Jr., Sanghani V, Huemer G, Bessire A & Badgwell JM. (1992). Severe hypoxia enhances central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine in lightly anesthetized pigs. *Anesthesiology* **77**, 142-147.
- Lui KC & Chow YF. (2010). Safe use of local anaesthetics: prevention and management of systemic toxicity. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* **16**, 470-475.
- Merchant R, Chartrand D, Dain S, Dobson G, Kurrek MM, Lagace A, Stacey S & Thiessen B. (2015). Guidelines to the practice of anesthesia--revised edition 2015. *Can J Anaesth* **62**, 54-67.
- Meunier JF, Goujard E, Dubousset AM, Samii K & Mazoit JX. (2001). Pharmacokinetics of bupivacaine after continuous epidural infusion in infants with and without biliary atresia. *Anesthesiology* **95**, 87-95.
- Mirtallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC & Varon J. (2010). State of the art review: Intravenous fat emulsions: Current applications, safety profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother* **44**, 688-700.
- Mulroy MF & Hejtmanek MR. (2010). Prevention of local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* **35**, 177-180.
- Neal JM, Bernardis CM, Butterworth JFt, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW & Weinberg GL. (2010). ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* **35**, 152-161.
- Neal JM, Mulroy MF & Weinberg GL. (2012). American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. *Reg Anesth Pain Med* **37**, 16-18.
- Ozcan MS & Weinberg G. (2014). Intravenous lipid emulsion for the treatment of drug toxicity. *J Intensive Care Med* **29**, 59-70.
- Pere P, Salonen M, Jokinen M, Rosenberg PH, Neuvonen PJ & Haasio J. (2003). Pharmacokinetics of ropivacaine in uremic and nonuremic patients after axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* **96**, 563-569, table of contents.
- Picard J & Meek T. (2006). Lipid emulsion to treat overdose of local anaesthetic: the gift of the glob. In *Anaesthesia*, pp. 107-109. England.
- Pong RP, Bernardis CM, Hejtmanek MR, Slee AE & Batra MS. (2013). Effect of chronic beta-blockade on the utility of an epinephrine-containing test dose to detect intravascular injection in nonsedated patients. *Reg Anesth Pain Med* **38**, 403-408.
- Prentiss JE. (1979). Cardiac arrest following caudal anesthesia. *Anesthesiology* **50**, 51-53.
- Robards C, Clendenen S & Greengrass R. (2008). Intravascular injection during ultrasound-guided axillary block: negative aspiration can be misleading. *Anesth Analg* **107**, 1754-1755.
- Rosenberg PH, Veering BT & Urmey WF. (2004). Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* **29**, 564-575; discussion 524.
- Santos AC & DeArmas PI. (2001). Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* **95**, 1256-1264.
- Tsen LC, Tarshis J, Denson DD, Osathanondh R, Datta S & Bader AM. (1999). Measurements of maternal protein binding of bupivacaine throughout pregnancy. *Anesth Analg* **89**, 965-968.
- Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C & Di Gregorio G. (2015). A Review of Local Anesthetic Systemic Toxicity Cases Since Publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations: To Whom It May Concern. *Reg Anesth Pain Med* **40**, 698-705.
- Weinberg GL. (2002). Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* **27**, 568-575.
- Weinberg GL. (2008). Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg* **106**, 1340-1342.
- Weinberg GL. (2010). Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med* **35**, 188-193.
- Weiss E, Jolly C, Dumoulin JL, Meftah RB, Blanie P, Laloe PA, Tabary N, Fischler M & Le Guen M. (2014). Convulsions in 2 patients after bilateral ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks for cesarean analgesia. *Reg Anesth Pain Med* **39**, 248-251.

**Anexo 1.** Protocolo de manejo de la toxicidad sistémica por anestésicos locales. Adaptado de (Neal JM et al., 2012)

**Tratamiento de la toxicidad sistémica por anestésicos locales**

Adaptado de la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Manejo del Dolor, 2012

- **Pedir ayuda**
- **Enfoque inicial**
  - **Manejo de vía aérea:** ventilar con oxígeno al 100%
  - **Control de convulsiones:** Preferir benzodiazepinas; EVITAR propofol en pacientes con signos de inestabilidad hemodinámica
  - Avisar al centro más cercano con disponibilidad de bypass cardiopulmonar
- **Manejo de arritmias**
  - **Soporte vital cardiovascular básico y avanzado (ACLS)** requerirá ajuste de dosis y eventualmente un esfuerzo prolongado
  - Amiodarona en TV: infusión de 15 mg x min<sup>-1</sup> por 10 min, luego 1 mg x min<sup>-1</sup> por 6 horas, luego 0.5 mg x min<sup>-1</sup> por 18 horas. En **PCR** utilizar las dosis habituales de 300 y 150 mg en bolo para FV/TVSP refractarias.
  - **EVITAR vasopresina, bloqueadores de canales de calcio, betabloqueadores y anestésicos locales**
  - **REDUCIR dosis individuales de epinefrina a < 1 µg/kg**
- **Terapia con emulsión lipídica al 20%** (valores entre paréntesis aproximados para paciente de 70 kg)
  - **Bolo 1.5 mL/kg** (de masa magra) endovenoso a pasar en 1 minuto (100 mL)
  - **Infusión continua 0.25 mL/kg/min** (18 mL/min)
  - Repetir bolo una o dos veces si persiste el colapso cardiovascular
  - Aumentar al doble la infusión (0.5 mL/kg) si la presión arterial persiste baja
  - **Continuar la infusión** al menos 10 minutos luego de lograr estabilidad hemodinámica
  - Límite superior recomendado: aproximadamente 10 mL/kg de emulsión lipídica durante los primeros 30 minutos
- **Registrar eventos de TSAL** en [www.lipidrescue.org](http://www.lipidrescue.org)



## Actualización de las pautas CIOMS

Mauricio Cuello Fredes<sup>1</sup>, Paulina Ramos Vergara<sup>2\*</sup>, Javiera Etcheverry Borges<sup>3</sup>

**Resumen:** Este artículo trata sobre las principales modificaciones introducidas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) el año 2016, a las directrices éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Entre esas, destaca el énfasis en que la aceptabilidad ética de una investigación depende de su valor científico y social; la necesidad de involucrar en la investigación a las personas y comunidades en todo el proceso de investigación; el mandato de incluir adultos incapaces de dar su consentimiento informado en investigaciones relacionadas con su condición; la investigación en situaciones de desastre.

**Palabras clave:** bioética; CIOMS; pautas; ética; investigación.

**Abstract:** This article refers to the main changes introduced by the Council of International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in 2016, to the international ethical guidelines for health-related research involving humans. Among these, the emphasis is on the fact that the ethical acceptability of research depends on its scientific and social value; the need to involve individuals and communities in research throughout the research process; the mandate to include adults unable to give their informed consent in researches related to their condition; research in disaster situations, among others.

**Keywords:** *bioethics; CIOMS; guidelines; ethics; research.*

Fecha de envío: 2 de mayo de 2017 - Fecha de aceptación: 11 de octubre de 2017

### Introducción

La Asociación Médica Mundial (AMM) en 1964 redactó la Declaración de Helsinki, que establece los criterios éticos que deben guiar la investigación biomédica con seres humanos. Esta Declaración fue revisada los años 1975, 1983, 1989, 2000, 2008 y 2013. Dicha Declaración corresponde a una autorregulación de los médicos investigadores "orientados por la búsqueda desinteresada de la verdad para el beneficio universal de los pacientes. (Palacios, 2016)"

Por su parte, el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, en adelante CIOMS, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), elaboró el año 1982 un documento titulado "Propuestas de Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos", que considera el contexto cultural y busca servir de guía para la aplicación en países en desarrollo de los principios establecidos por el Código de Nüremberg y la Declaración de Helsinki.

El año 1993, CIOMS publicó la segunda versión de las pautas éticas. Esta revisión fue efectuada como consecuencia de la pandemia de VIH/SIDA, por lo que reguló ensayos de prevención de gran escala y el tratamiento de enfermedades. También incorporó los estudios multinacionales y la experimentación en grupos vulnerables de la población (CIOMS & WHO, 1993).

El año 2002, CIOMS nuevamente actualiza sus pautas sobre investigación biomédica en seres humanos. Esta revisión dice relación con los ensayos clínicos con patrocinadores externos, que se desarrollan en localidades de bajos recursos (CIOMS & WHO, 2002).

Al respecto, es necesario destacar que las declaraciones y las pautas éticas CIOMS que regulan la investigación biomédica son relevantes, dado que manifiestan los consensos internacionales que permiten la realización de la investigación multicéntrica en diferentes países; además, son referentes en la formulación de las regulaciones nacionales y porque son también utilizados por los

(1) Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile

(2) Centro de Bioética Pontificia Universidad Católica de Chile

(3) Asesoría Jurídica Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile

\*Autor de contacto: [pramosvergara@uc.cl](mailto:pramosvergara@uc.cl)



Comités de Ética de Investigación en la evaluación de estudios biomédicos que estos realizan (Ferrer, 2011).

En cuanto a las pautas para estudios epidemiológicos, las primeras pautas CIOMS datan de 1991, las que fueron modificadas el 2009. Dichas pautas regulan los estudios observacionales y experimentales, e introducen conceptos tales como los bancos de datos (CIOMS & WHO, 2009). Estas pautas también constituyen referente para regulaciones nacionales y para los comités de ética.

## Desarrollo

El CIOMS el año 2011 reunió un equipo de trabajo para revisar sus pautas éticas biomédicas y epidemiológicas integrado por 10 miembros reconocidos internacionalmente. La constitución del grupo buscaba la representación de diversas perspectivas culturales y especialidades. El equipo se reunió tres veces al año desde septiembre de 2012 a septiembre de 2015. (CIOMS & WHO 2016).

Diversos desafíos incitaron a CIOMS a revisar sus pautas éticas, según lo señalado en el prefacio de las mismas. Johannes J.M. van Delden (2016) explica estos desafíos en los siguientes puntos:

1. Orientar la investigación científica hacia materias importantes para mejorar la salud.
2. Aclarar lo que se puede considerar justo beneficio en el desarrollo de investigación en comunidades de bajos recursos. Abordar la creciente necesidad de involucrar a las comunidades desde la planificación hasta la fase de implementación de las investigaciones.
3. Adecuar al cambio de perspectiva global sobre la inclusión de potenciales grupos vulnerables.
4. Advertir que el almacenamiento y uso de material biológico y datos de salud ha cambiado de un estudio de individuos hacia investigaciones centradas en infraestructuras como bancos de datos y biobancos. (Johannes *et al.*, 2016)

Las pautas "CIOMS 2016", en un solo texto funden las directrices éticas internacionales para la investigación biomédica con sujetos humanos de 2002 y las directrices éticas internacionales para estudios epidemiológicos de 2009.

Al efecto, las pautas CIOMS biomédicas del año 2002 comprenden una Declaración de Principios Generales, un preámbulo y 21 directrices que tratan, entre otros, los siguientes temas: justificación ética y validez científica de la investigación biomédica en seres humanos, comités de evaluación ética, consentimiento informado en personas capaces, incapaces, niños y mujeres, incentivos para participar en un investigación, beneficios y riesgos de participar en un estudio.

Las Pautas CIOMS epidemiológicas del año 2009 comprenden una introducción, una declaración de principios éticos generales, 24 pautas éticas y 5 anexos. Se revisan, entre otros temas, los siguientes: conflicto de interés, uso de internet en investigaciones epidemiológicas, uso de datos y muestras biológicas almacenadas, consentimiento informado.

Las "CIOMS 2016" contienen un prefacio y un preámbulo, 25 pautas éticas y 4 anexos, en los que se analizan el valor científico y social de la investigación biomédica en humanos, beneficios de los participantes en la investigación, e incorporaciones tales como bancos de datos y participación de comunidades.

En este cuadro se comparan los cambios incorporados el año 2016 a las pautas CIOMS. (Ver Tabla1 Contenido CIOMS 2016 vs CIOMS 2002 y 2009).

## Pautas CIOMS 2016

De una primera lectura, de las 25 pautas CIOMS 2016 es posible distinguir algunos lineamientos propios de la investigación biomédica, otros propios de los estudios epidemiológicos, y algunas pautas aplicables para ambos estudios. Entre ellos destacan:

### 1. Pautas comunes a estudios biomédicos y estudios epidemiológicos.

Como resultado de la unión de ambas materias en una regulación, se modifica la denominación de "estudio biomédico" ampliándolo a "estudio relacionados con salud", ya que el "término investigación biomédica no incluye la investigación de datos relacionados con salud (Johannes *et al.*, 2016)".

Se establece que la justificación ética para realizar investigaciones con seres humanos es su valor científico y social. Este valor es determinado por la calidad de la información que va a producir; por la relevancia para enfrentar problemas de salud importantes y por la contribución a la creación o evaluación de intervenciones, políticas o prácticas que promuevan la salud individual o pública. (Pauta N° 1) Las pautas anteriores se centraban en la protección de la salud individual de los sujetos de investigación.

Estas pautas obligan a que los investigadores, patrocinadores, autoridades de salud y las instituciones relevantes **involucren a los potenciales participantes y a las comunidades en toda la investigación**. Esto es, en el diseño, desarrollo, implementación y en la comunicación de los resultados. (Pauta N° 7)

Se incorpora la **responsabilidad pública en las investigaciones de salud** obligando a investigadores, patrocinadores, comités de ética, editores y otros a cumplir con pautas reconocidas para realizar las publicaciones

de las investigaciones y de sus respectivos resultados. Esta publicación debe realizarse independientemente de los resultados que se obtengan (positivos, negativos o inconclusos). Junto con eso, la publicación debe indicar qué comité autorizó dicho estudio. (Pauta N° 24)

## 2. Pautas propias de estudios biomédicos

Se refiere a la inclusión de adultos incapaces de dar su consentimiento informado, de niños y de mujeres embarazadas o que se encuentren amamantando, en investigaciones relacionadas con su situación, a menos que exista una razón científica que justifique su exclusión. Sin perjuicio de establecer protecciones para salvaguardar sus derechos. En las pautas anteriores, dichos grupos eran etiquetados *a priori* como vulnerables. (Pautas N°16, 17 y 19)

Esta nueva directriz va en sentido opuesto a lo dispuesto en el artículo 28 de la Ley N°20.584, en cuanto prácticamente excluye de la investigación científica a la persona con discapacidad psíquica o intelectual que no pueda expresar su voluntad. (MINSAL, 2012)

Las CIOMS 2016 establecen una innovación en cuanto a las necesidades de salud de los participantes. Se incorpora la posibilidad de continuar con el tratamiento de los sujetos de investigación una vez concluido el estudio en el caso que sea necesario para la salud de la persona. (Pauta N°6)

En cuanto al valor social, se obliga a los patrocinadores e investigadores a realizar todos los esfuerzos para tener disponible tan pronto como sea posible cualquier intervención o producto desarrollado o conocimiento que se genere para la población o comunidad donde se realizó la investigación. Se justifica con que los países ricos usualmente tienen acceso a estos productos, en tanto los países donde se desarrolló el estudio no tienen la capacidad económica para adquirirlos. (Pauta N°2)

Sobre el reembolso y compensación para los participantes fundada en "que los participantes no deberían pagar por contribuir al bien social de la investigación", propone que los participantes deben ser razonablemente reembolsados por los gastos directos e indirectos en que se incurrió durante la investigación, como los gastos de viaje, los ingresos perdidos y el tiempo transcurrido. Esta pauta es discutible en cuanto puede ser percibida como una inducción indebida para participar en el estudio. (Pauta N°13)

## 3. Pautas propias de estudios epidemiológicos

Las CIOMS 2016 regulan los estudios relacionados con salud en desastres y brotes de enfermedades, materia que no había sido tratada previamente. Al respecto, la investigación en estas circunstancias responde a las necesidades o prioridades sanitarias de las víctimas de desastre y se recomienda tener procedimientos establecidos previamente. (Pauta N° 20)

Además, norma la colección, almacenamiento y uso de materiales biológicos y datos en las investigaciones relacionadas con salud. (Pautas N° 11 y 12)

**Corolario:** este artículo es una breve introducción al análisis de las normas CIOMS 2016.

El texto de las pautas CIOMS 2016 refleja el esfuerzo de asumir los cambios en la práctica de la investigación científica y profundiza los principios éticos universalmente aceptados aplicables a la investigación biomédica y de salud en un mundo multicultural.

Las pautas CIOMS 2016 enfatizan la justificación ética que se otorga a la investigación en razón de su valor científico y social. Este último exige responder a los requerimientos de salud del país anfitrión. También destaca la incorporación de las personas y de las comunidades en todo el proceso de desarrollo de un estudio desde su diseño hasta compartir los resultados de los mismos. Además, plantea un nuevo enfoque del tratamiento de la vulnerabilidad, o más precisamente, la inclusión de grupos potencialmente vulnerables.

Estas pautas éticas obligan en primer término a los investigadores, universidades, patrocinadores, autoridades de salud, también a los potenciales participantes y a la sociedad a promover y realizar investigaciones relevantes para el país.

Además, dichas normas constituyen un referente para la regulación nacional, para la evaluación que realizan los comités de ética de investigación y para los editores de revistas científicas. Estos últimos deberían publicar las investigaciones con independencia de los resultados de las mismas en cumplimiento de su responsabilidad pública.

También las pautas CIOMS 2016 exigen un necesario y urgente estudio temático por los investigadores y centros de estudios que permita determinar su sentido y adecuación a la práctica científica y cultura nacional.

Como Universidad Católica, nos asiste el deber de reflexionar y aplicar las pautas éticas internacionales en las investigaciones que llevamos a cabo que en definitiva contribuyen a la ciencia con conciencia. Tales normas deben ser motivo de reflexión interna, de difusión, de revisión de nuestros estándares, de los protocolos vigentes y futuros. Ello no solo permitirá mejorar la investigación en curso, sino además ser garantes de una docencia coherente con el ideario institucional que considera el derecho a la vida de toda persona humana desde su concepción hasta la muerte natural, la no discriminación, la igualdad, equidad, el respeto y la compasión. Es nuestro compromiso el poder facilitar los medios para que estas pautas y sus valores sean analizados, discutidos e implementados

en nuestro quehacer, el velar por su cumplimiento, y porque los futuros investigadores que se formen con la impronta de la Universidad, hacer ciencia con conciencia, con respeto de los derechos inalienables de toda persona humana.

**Tabla 1:** Contenido CIOMS 2016 vs CIOMS 2002 y 2009

Número de Pauta	Pautas 2016	Pautas 2002 Biomédicas	Pautas 2009 Epidemiológicas
N°1	Valor científico-social y respeto por los derechos	En pauta n° 1	En pauta n°1
N°2	Investigaciones realizadas en sectores de bajos recursos	En pautas n°10, y tangencialmente en pautas n°3 y n° 20	En pauta n°10, y tangencialmente en pautas n°3 y n° 20
N°3	Distribución equitativa de los beneficios y cargas en la selección de los participantes	En pauta n°12	En pauta n°12
N°4	Potenciales beneficios individuales y riesgos de la investigación	En pauta n°8	En pauta n°8
N°5	La opción de control en los ensayos clínicos	En pauta n°11	En pauta n°11
N°6	Preocupación por las necesidades de salud de los participantes		
N°7	Participación de las comunidades		
N°8	Alianzas y capacitaciones para realizar investigaciones y su revisión		
N°9	Individuos con capacidad de dar consentimiento informado	En pauta n°4	En pauta n°4
N°10	Modificación y renuncia del consentimiento informado	En pauta n°4	En pauta n°4
N°11	Colección, almacenamiento y uso de materiales biológicos.		En pauta n°24
N°12	Colección, almacenamiento, y uso de datos en investigaciones relacionadas a la salud		En pauta n°24
N°13	Reembolso y compensación a participantes de las investigaciones	En pauta n° 7	En pauta n°7
N°14	Tratamiento y compensación por daños relacionados a la investigación	En pauta n°19	En pauta n°19
N°15	Investigación que involucra personas y grupos vulnerables	En pauta n°13	En pauta n°13
N°16	Investigaciones que involucran adultos incapaces de dar su consentimiento informado	En pautas n°9 y n°15	En pautas n°9 y n°15
N°17	Investigaciones que involucran niños y adolescentes	En pauta n°14	En pauta n°14
N°18	Mujeres como participantes de investigación	En pauta n°16	En pauta n°16
N°19	Mujeres embarazadas y amamantando como participantes de investigación	En pauta n°17	En pauta n°17
N°20	Investigación en desastres y brotes de enfermedades		
N°21	Ensayos en grupos aleatorizados		
N°22	Utilización de datos obtenidos en internet y herramientas digitales en investigaciones relacionadas a la salud.	En pauta n°18	En pauta n°23
N°23	Requisitos para establecer comités de ética de investigación y revisión de protocolos	En pauta n°2	En pauta n°2
N°24	Responsabilidad pública en investigación relacionada con la salud		
N°25	Conflictos de interés		En pauta n°22

## Referencias

- CIOMS & WHO. (1993). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Retrieved March 13, 2017, from [http://ethicalchoices.info/online texts/CIOMS'93.html](http://ethicalchoices.info/online%20texts/CIOMS'93.html)
- CIOMS & WHO (2002). Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. Retrieved March 22, 2017 from [http://www.ub.edu/rceue/archivos/Pautas\\_Eticas\\_Internac.pdf](http://www.ub.edu/rceue/archivos/Pautas_Eticas_Internac.pdf)
- CIOMS & WHO (2009). International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies. Retrieved March 22, 2017 from [http://cioms.ch/shop/wp-content/uploads/2017/01/International\\_Ethical\\_Guidelines\\_LR.pdf](http://cioms.ch/shop/wp-content/uploads/2017/01/International_Ethical_Guidelines_LR.pdf)
- CIOMS & WHO (2016). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Fourth Edition. 2016. Geneva. Retrieved March 22, 2017 from <http://cioms.ch/ethical-guidelines-2016/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
- Ferrer Lues, M. (2011). CIOMS Guidelines for epidemiological Research 2009 the extension of biomedical paradigm. *Revista Redbioética/UNESCO*, **2**(4), 26–33. Retrieved March 15, 2017 from [http://www.unesco.org.uy/ci/fileadmin/shs/redbioetica/Revista\\_4/Ferrer-RBioetica4-p26.pdf](http://www.unesco.org.uy/ci/fileadmin/shs/redbioetica/Revista_4/Ferrer-RBioetica4-p26.pdf)
- Johannes J. M. van Delden, R. van der G. (2016). Revised CIOMS International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans. *Wiewpoint JAMA*, e1–e2. Retrieved March 5, 2017 from [https://respond.niaid.nih.gov/conferences/ZIKV\\_Ethics2016/Ethics%20Literature%20on%20Challenge%20Studies/Revised%20CIOMS%20International%20Ethical%20Guidelines%20for%20Health-Related%20Research%20Involving%20Humans.pdf](https://respond.niaid.nih.gov/conferences/ZIKV_Ethics2016/Ethics%20Literature%20on%20Challenge%20Studies/Revised%20CIOMS%20International%20Ethical%20Guidelines%20for%20Health-Related%20Research%20Involving%20Humans.pdf)
- MINSAL (2012). Ley N° 20.584 que Regula los Derechos y Deberes que tienen las Personas en Relación con Acciones Vinculadas a su Atención en Salud. 2012. Chile. Artículo N°28. Retrieved March 22, 2017 from [file:///C:/Users/arsmedica/Downloads/LEY-20584\\_24-ABR-2012%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/arsmedica/Downloads/LEY-20584_24-ABR-2012%20(2).pdf)
- Palacios Barrera, A. Z. (2016). Derechos humanos y ensayos clínicos de las multinacionales farmacéuticas. Retrieved March 5, 2017, from <http://objecion.com/2016/10/04/derechos-humanos-y-ensayos-clinicos-de-las-multinacionales-farmaceuticas/>

## Las profesiones de la salud y la petición de un aborto

Mauricio Besio Rollero<sup>1\*</sup>

**Resumen:** Al aprobarse en Chile una ley que permite el aborto en algunas circunstancias y frente a la posibilidad de que en el futuro existan leyes aún más permisivas, surge la necesidad de reflexionar sobre la actitud que debe tener una institución como la nuestra que forma a profesionales de la salud. Tenemos que tener claridad en que nuestra oposición al aborto no es por razones religiosas ni otras particularísimas. Nos oponemos a realizar esas intervenciones porque ellas vulneran principios y valores propios de la profesión médica. Tenemos en una mujer embarazada a dos pacientes, y la medicina siempre debe respetarles la vida y otorgarles los cuidados de su salud. Debemos enseñar a nuestros alumnos a cuidar y acoger a todos nuestros pacientes como siempre lo hemos hecho.

**Palabras clave:** ética médica; acto médico; aborto; profesionalismo; educación médica.

**Abstract:** Once approved in Chile a law that allows abortion in some circumstances and facing the possibility that in the future more permissive laws may exist, the need to think about the attitude that must take an institution as ours that forms health professionals arises. We must be clear that our opposition to abortion is not under religious or other very specific reasons. We oppose these interventions because they violate principles and values of the medical profession. We have two patients in front when we treat pregnant women, and medicine must always respect their lives and give them healthcare. We must teach our students to care for and welcome all our patients as we have always done.

**Keywords:** medical ethics; medical act; abortion; professionalism; medical education.

Fecha de envío: 01 de Febrero de 2017 - Fecha de aceptación: 30 de Diciembre de 2017

### Introducción

La pregunta que debemos responder es: ¿cuál va a ser nuestra actitud como docentes de una facultad dedicada a formar profesionales de la salud, en un escenario con el aborto permitido legalmente? Como todos sabemos, el problema dista mucho de ser fácil para una institución como la nuestra, que tiene un ideario claro y explícito al respecto (PUC, 2016. Escuela de Enfermería, 2017. Escuela de Medicina, 2017). Nuestra Universidad no es una entidad aislada o enquistada, que nos permite enseñar ajenos a los cambios que toda sociedad va sufriendo en el correr de la historia de la humanidad. Más aún, no queremos eso, tenemos un mandato claro y una responsabilidad para ser un instrumento de cambio y perfeccionamiento de la humanidad. *Ex Corde Ecclesiae* nos insta a comunicar a la sociedad de hoy “aquellos principios éticos y religiosos que dan pleno significado a la vida humana”, a ser “instrumento cada vez más eficaz de progreso cultural, tanto

para las personas como para la sociedad” (Juan Pablo II, 1990). Somos parte de nuestra sociedad, no solamente desde el punto de vista institucional, sino que también, cada uno de nosotros que constituimos la Universidad viva, somos miembros activos de nuestra comunidad, tanto como ciudadanos como también como profesionales y referentes sociales.

Tenemos entonces por un lado nuestro ideario y misión institucional, y por otro, nuestra interacción como ciudadanos y profesionales en cada caso particular en el que nos corresponde decidir e intervenir. Tenemos además que interactuar con pacientes, alumnos y otras instituciones asociadas, con maneras distintas de ver los problemas que nos aquejan. Más aún, tenemos leyes surgidas democráticamente que debemos considerar. Para responder entonces a la pregunta inicial de esta exposición, me parece que debemos hacer primero algunas precisiones.

(1) División de Obstetricia y Ginecología, Unidad Docente de Ética de la Salud, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

\*Autor de correspondencia: [besio@med.puc.cl](mailto:besio@med.puc.cl)



## Nuestro campo de responsabilidad

La primera cuestión que debemos responder y aclarar es ¿qué nos corresponde hacer como profesionales de la salud? ¿cuál es nuestro campo de responsabilidad? Como cualquier persona, tenemos muchos roles y responsabilidades; somos madres, padres, hijos, docentes, alumnos y desarrollamos muchas funciones, todas las cuales son en sí mismas nobles, necesarias y respetables. Sin embargo, constatamos dolorosamente muchas veces que estas responsabilidades colisionan en nosotros. ¿Cuántas veces muchos de nosotros hemos sido tensionados al estar trabajando y recibir una llamada por un hijo enfermo? o ¿cuántas veces estando investigando hemos percibido que podemos estar poniendo en riesgo a nuestros pacientes? La manera cómo resolvemos estos dilemas es teniendo claro cuál es, en una jerarquización de nuestras responsabilidades, la responsabilidad que prima respecto a las otras, y esto en las profesiones se resuelve teniendo claro cuál es el objeto de ella. En la actividad médica es entonces necesario tener claro a qué hemos comprometido dedicar nuestros afanes. (Besio, 2003)

Veamos, si somos profesionales de la salud, nos corresponde la salud de nuestros pacientes. Las profesiones de la salud desde tiempos inmemoriales se consideran como actividades que buscan prevenir y curar las enfermedades de los pacientes. Ese es el objeto, fin o meta de toda actividad médica. (The Hastings Center, 1996) A la obstetricia, disciplina protagonista del problema que nos convoca, le corresponde el cuidado de las pacientes durante el embarazo, parto y puerperio, y pesquisar y tratar las patologías de esos procesos. A cada rama o disciplina de las profesiones de la salud le corresponde un aspecto específico de la actividad médica, pero es obvio que todas ellas deben buscar el fin propio de ella, ya que de contrario dejarían de ser profesiones de la salud. Todas ellas entonces buscan la salud de sus pacientes en sus campos más específicos<sup>1</sup>. (Federación Panamericana de profesionales de enfermería, 2017)

Aparece entonces como contrario a cualquier profesión de la salud el atentar contra la vida de un paciente. Cuesta mucho concebir que en una actividad alguien busque un resultado que vaya en contra del objetivo de ella. Así como sería incomprensible que

un profesor busque que un alumno no aprenda, o que un piloto intente no llegar a su destino. También resulta difícil comprender que un profesional de la salud intente afectar la salud o la vida de un paciente a su cargo.

Si nos corresponde entonces como médicos, enfermeras o matronas que una mujer y su hijo terminen su proceso de embarazo, parto y puerperio en las mejores condiciones de salud que nuestro estado del arte nos permite, no podemos permitirnos, y tendríamos que rechazar como contrarios a los principios de nuestra profesión, cualquier intervención que busque intencionalmente atentar contra la integridad de ese ser humano en gestación<sup>2,3</sup>. (OMC, 2017. COLMED,2017)

## A quiénes tenemos a nuestro cargo

La segunda precisión necesaria para responder a la preocupación que nos convoca, es si realmente el embrión o feto es un paciente. Claro, la afirmación "El profesional de la salud respeta la vida del feto", se invalida si se le quita el estatuto de paciente. Si no hay paciente, no hay obligación ética de respetar su integridad ni buscar su salud. No pretendo en estas líneas desarrollar razonamientos de orden científico, filosófico o religioso para justificar que sí es un paciente (La Santa Sede, 1987; Serani, 2000; Langman, 2012). Solamente me referiré a situaciones clínicas de las cuales se puede inferir, con una mínima lógica, que en el embrión o feto tenemos a un paciente. Cuando tratamos a una mujer con amenaza de aborto, ¿estamos tratando a una paciente con una metrorragia por una de las tantas causas de ella? Al vigilar los latidos cardio-fetales en una mujer en trabajo de parto, ¿estamos controlando un cierto tipo extraño de tejido u organismo? Es evidente que nuestra intención al indicar reposo a esa mujer en el primer caso, no es solo inhibir el sangrado, sino que alguien más sobreviva, y en el segundo caso, es también evidente que estamos velando por el bienestar de un sujeto humano, que está en una situación de riesgo. En ambas situaciones entonces, ni la mujer-paciente ni el profesional de la salud se cuestionan sobre si el embrión o feto tiene la calidad de paciente. La conducta normal, habitual, racional, lógica y acorde a los fines de las profesiones de la salud, es tratarlo entonces como tal.

(1) "4.1. En el ejercicio profesional son cuatro los aspectos que reviste la responsabilidad de la enfermera/o: mantener y restaurar la salud, evitar las enfermedades y aliviar el sufrimiento..." Código de ética Federación Panamericana de profesionales de enfermería. Consultado el 1-02-2017 En : <http://instituciones.sld.cu/feppen/files/2013/04/Código-de-ética-FEPPEN.pdf>

(2) Artículo 51,1.-El ser humano es un fin en sí mismo en todas las fases del ciclo biológico, desde la concepción hasta la muerte. El médico está obligado, en cualquiera de sus actuaciones, a salvaguardar la dignidad e integridad de las personas bajo sus cuidados. Código de deontología médica. Guía de ética médica. Organización Médica Colegial de España(OMC), Consejo general de Colegios Oficiales de Médicos España. En [http://www.cgcom.es/sites/default/files/codigo\\_deontologia\\_medica.pdf](http://www.cgcom.es/sites/default/files/codigo_deontologia_medica.pdf). (Consultado el 20-07-2017).

(3) Artículo 8. El respeto de la vida humana desde su inicio y hasta su término constituye el fundamento básico del ejercicio profesional médico. Toda intervención médica realizada durante los nueve meses de gestación, deberá velar siempre por el mejor interés de la madre y del hijo. Código de Ética, Colegio Médico de Chile. A.G. En [http://www.colegiomedico.cl/wp-content/uploads/2015/06/colmed\\_codigo\\_etica\\_2013.pdf](http://www.colegiomedico.cl/wp-content/uploads/2015/06/colmed_codigo_etica_2013.pdf). (consultado el 20-07-2017).

## Nuestro pensamiento

La tercera y última consideración antes de intentar responder a nuestra pregunta tiene que ver con lo que nos pide la sociedad y a lo que tenemos que responder. Se tiende a pensar que los que nos oponemos a cualquier forma de aborto, lo hacemos desde una perspectiva religiosa o, por último, de alguna posición particular o personal subjetiva, que es digna de respeto o de cierta tolerancia por existir, por ejemplo, la "libertad de culto", pero que en definitiva esas razones son ajenas a la actividad médica. Esa dimensión personal o religiosa nos impediría responder a peticiones bajo consideraciones propias de la medicina. Serían entonces consideraciones fuera de los objetivos de las profesiones de la salud, que no contemplan los principios que las guían.

Aceptar lo anterior sería extraño. No parece razonable que códigos de ética de las profesiones de la salud, que buscan establecer normas de conducta a sus miembros, basados en los principios que guían a esas profesiones, permitan que un asociado se niegue a una petición de un paciente, con absoluta prescindencia de los objetivos de la actividad médica.

De hecho, es al contrario. Universalmente, los códigos de ética de las profesiones de la salud apoyan y protegen a sus miembros por negarse a realizar ciertas acciones, pero no lo hacen por respetar razones personalísimas fuera de los fines de la profesión. Lo hacen para proteger a sus miembros de peticiones respaldadas por incluso autoridades legítimas que van en contra de lo profesado. (Besio, 2016)

La oposición entonces de nuestra institución a realizar abortos no se funda en motivos religiosos o propios de un grupo peculiar de personas. Se funda en los principios que guían a las profesiones de la salud. Principios que están consagrados en los códigos de éticas de nuestras profesiones. No podríamos justificar la enseñanza de alguna disciplina, contraviniendo los fines de ella.

## Consideraciones finales

Me parece que ahora estoy en condiciones de aportar ciertos elementos que sirvan de insumo a la discusión que tenemos que hacer en nuestra institución. Sabemos cómo salió la ley aprobada por el Congreso Nacional, pero independientemente de ello, me parece que la reflexión que tenemos que hacer debe considerar todos los escenarios posibles, incluso, en escenarios bajo otras leyes que pudieran establecerse en el futuro.

Al enfrentar a cada paciente embarazada, y así lo entendemos en nuestra institución, tenemos que tener claro que estamos en presencia de dos pacientes. Es perfectamente entendible que eso no es tan fácil de interiorizar. El embrión o feto está en desventaja

para otorgarle ese estatuto: es desemejante a lo que somos actualmente, no lo percibimos como nos percibimos nosotros y no tenemos vivencias de nuestro estado intrauterino, además lo que nos caracteriza como especie (nuestra inteligencia) está recién desplegándose. Debemos hacer un esfuerzo para reconocer en ellos un sujeto personal. Sin embargo, es justamente ese estado de vulnerabilidad, su incapacidad de solicitar ayuda lo que lo convierte en uno de los seres humanos más necesitados de la acción del personal de la salud.

Es por ello que cuando analizamos, por ejemplo, la primera causal de la ley, promulgada el 14 de Septiembre de 2017 (Ley 21.030), y decimos que nos parece lícito que en casos de riesgo vital de la madre se interrumpa el embarazo, no lo decimos porque en esa situación debemos privilegiar a la madre o porque "es la única que se puede salvar". Si lo decimos de esa manera, damos a entender que no lo estamos considerando como paciente o que de alguna manera lo consideramos de menor valor que su madre. Si logramos interiorizar completamente que el feto es una persona con la misma dignidad que su madre, tenemos que tener claridad en sostener que nos parece lícito, y no solamente lícito, sino que obligatorio, interrumpir el embarazo, ya que con esa acción intentamos salvar a nuestros dos pacientes. La única acción que permite darle una oportunidad de sobrevivir a ese paciente es sacándolo del útero materno. La acción es entonces terapéutica para ambos, y no es un aborto, ya que no intentamos la muerte de él, aunque ocurra.

No ocurre lo mismo en las otras dos causales, donde lo intentado es la muerte de un paciente. En el primer caso, si sobrevive el recién nacido, todos estarán felices, en los otros dos casos, no será así.

No tenemos por qué excusar nuestra posición, tenemos que enseñarla a nuestros alumnos, no porque así respetamos las directrices de la Iglesia Católica. Lo enseñamos así, ya que esa es la manera de tratar a los pacientes desde que la actividad médica apareció en la humanidad, y la Iglesia así lo entiende (La Santa Sede, 1987). Además, esa actitud está en plena concordancia con el mensaje cristiano. ¿Cuál debe ser nuestra actitud frente a una paciente que solicita un aborto, amparada en una ley que lo permite y que además lo considera una "prestación de salud"?

En una primera aproximación, esa petición nos debiera provocar un rechazo profundo. ¿Cómo alguien, quienquiera que sea, osa pedirnos una intervención que vulnera radicalmente los principios que guían nuestro quehacer? Un militar honesto, ¿no debiera violentarse si alguien le sugiere ayudar al enemigo? O un profesor íntegro, ¿no debiera rechazar si alguien le pide engañar a sus alumnos? Si alguien nos pide participar en un aborto y somos profesionales de la salud, ¿no debiéramos indignarnos?



La respuesta a esa pregunta debe ser un no rotundo. No debemos indignarnos, no por la razón de que lo pedido no atente gravemente a lo que juramos proteger. La razón es que quien lo está pidiendo también es nuestra paciente. Es una mujer sola o junto a su familia que está en una situación que requiere nuestra atención como agentes sanitarios. Ella necesita de nosotros y debemos ayudarla.

Ahora bien, la ayuda que debemos darle puede que no sea la que ella solicite, no podemos atentar contra la vida de un ser humano inocente, la que debemos resguardar. Me parece que nuestra actitud debe ser de acogida, respeto, de ofrecimiento de ayuda, pero ayuda a proporcionarle los verdaderos cuidados de salud.

Es posible que ella no acepte e insista en la solicitud. ¿Debiéramos romper abruptamente esa relación? Tampoco. Me parece que no puede ser abandonada y nuestra institución tiene que establecer una organización tal, que permita a la paciente acceder a una prestación legitimada. (Salas *et al.*, 2016)

Me parece que una adecuada relación entre un profesional de la salud y un paciente tiene que fundarse en la transparencia y sinceridad. No estaremos habitualmente en presencia de un sujeto que concurre expresamente a violentar nuestros principios, sino frente a una paciente angustiada, desorientada, y muchas veces abandonada. No podemos angustiarla, desorientarla o abandonarla más. Ella seguramente agradecerá nuestra sinceridad y entenderá nuestras razones, como nosotros nos pondremos en su lugar. Por mucho que no aceptemos todo lo que nos pide, sin dudas que no se sentirá abandonada.

## Conclusión

Vendrán tiempos difíciles para nuestra institución, para los profesionales de la salud que trabajamos en ella, para nuestros docentes y alumnos, especialmente, en campos clínicos asociados. Sabemos de las dificultades de la aprobación de esta ley, pero es muy esperable que vengan otros proyectos cada vez más permisivos. La lucha por la defensa de nuestros pacientes más vulnerables recién comienza en nuestro país. Debemos enfrentarla con la fuerza de nuestros argumentos, y los tenemos. Somos y seremos un pilar fundamental para la protección de los valores de nuestras profesiones. No debemos considerarnos como extraños morales y que debemos solo aspirar a que se nos tolere. Tenemos razones fundadas racionalmente y la fuerza de nuestra Fe para mantenernos firmes en nuestras posiciones. Debemos también escuchar las diversas posiciones, ponernos en el lugar de quienes las exponen y practicar un diálogo tolerante e inclusivo.

Debemos, finalmente, comprender y compadecernos por nuestras pacientes que sufren con sus familias embarazos dificultosos, de

mal pronóstico o injustamente provocados. Para ellas y ellos debemos tener una respuesta institucional para acogerlos con todo el respeto que merece su dignidad personal.

## Referencias

Besio M. (2003) Sobre el acto médico. *Cuadernos de Bioética*. 50. **35** (1) 25-38.

Besio M (2016). Objeción de conciencia, profesión médica y proyecto sobre despenalización del aborto en Chile. *Rev Med. Chile* **144**, 377-381.

Colegio Médico de Chile A.G. Código de Ética. (Consultado 20 de Julio, 2017). En: [http://www.colegiomedico.cl/wp-content/uploads/2015/06/colmed\\_codigo\\_etica\\_2013.pdf](http://www.colegiomedico.cl/wp-content/uploads/2015/06/colmed_codigo_etica_2013.pdf).

Escuela de Enfermería, PUC. Misión y visión de la Escuela de Enfermería. (Consultado 20 de julio. 2017). En <http://enfermeria.uc.cl/nuestra-escuela/mision-vision-sello>

Escuela de Medicina, PUC. Propósito de la Escuela de Medicina. (Consultado 20 de Julio, 2017). En <http://medicina.uc.cl/escuela/proposito>

Federación Panamericana de profesionales de enfermería. Código de ética Federación Panamericana de profesionales de enfermería. (Consultado 1 de Feb, 2017). En. <http://instituciones.sld.cu/feppen/files/2013/04/Código-de-ética-FEPPEN.pdf>.

Hastings Center. (1996). The goals of medicine. Setting new priorities. *Hastings Cent Rep*. Nov-Dec; **26**(6): S1-27.

Juan Pablo II. (1990). Constitución apostólica sobre universidades católicas *Ex Corde Ecclesiae*. (Consultado 1 de Feb 2017). Disponible en: [https://w2.vatican.va/content/john-paul-ii/es/apost\\_constitutions/documents/hf\\_jp-ii\\_apc\\_15081990\\_ex-corde-ecclesiae.html](https://w2.vatican.va/content/john-paul-ii/es/apost_constitutions/documents/hf_jp-ii_apc_15081990_ex-corde-ecclesiae.html)

La Santa Sede. Congregación para la Doctrina de la Fe. Instrucción *Donum Vitae*, sobre el Respeto de la Vida Humana Naciente y la Dignidad de la Procreación, 1987. (Consultado 1 de Feb 2017). En: [http://www.vatican.va/roman\\_curia/congregations/cfaith/documents/rc\\_con\\_cfaith\\_doc\\_19870222\\_respect-for-human-life\\_sp.html](http://www.vatican.va/roman_curia/congregations/cfaith/documents/rc_con_cfaith_doc_19870222_respect-for-human-life_sp.html).

Ley 21.030. República de Chile, promulgada el 14 de Sept 2017. (Consultado el 20-11-2017). En: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1108237>

Organización Médica Colegial de España (OMC). Código de Deontología Médica. Guía de ética médica. Consejo general de Colegios Oficiales de Médicos. España. En [http://www.cgcom.es/sites/default/files/codigo\\_deontologia\\_medica.pdf](http://www.cgcom.es/sites/default/files/codigo_deontologia_medica.pdf). (Consultado 20 de Julio, 2017).

Pontificia Universidad Católica de Chile. Declaración de Principios. Versión 21.09.16 (Texto aprobado por la Sagrada Congregación para la Educación Católica mediante Prot. N°302/75/0/6, de fecha 28 de febrero de 1979, y promulgado por Decreto de Rectoría N° 171/1979, de fecha 14 de Septiembre de 1979). (Consultado el 03-11-2017). Disponible en: [http://secretariageneral.uc.cl/images/1.\\_Declaración\\_de\\_Principios\\_PUC\\_actualizado\\_13octubre2017.pdf](http://secretariageneral.uc.cl/images/1._Declaración_de_Principios_PUC_actualizado_13octubre2017.pdf).

Serani A (2000). El viviente Humano. *EUNSA* 2000.

Sadler T.W. (2016) Langman embriología médica. Lippincott Williams &Wilkins. España.

Salas S, Besio M, Bórquez G, Salinas R, Valenzuela C, Micolich C, Novoa F, Bernier L, Montt J, Misseroni A (2016). El médico y la objeción de conciencia. Opinión del Departamento de Ética del Colegio Médico de Chile A. G. *Rev Med Chile*; **144**, 299-304.

## Reflexión sobre el poema "When you come into my room"

Juan Carlos Claro<sup>1\*</sup>

**Palabras clave:** Lectura detallada; Medicina Narrativa; Escritura reflexiva.

*Keywords:* Close Reading; Narrative Medicine; Reflective writing.

Fecha de envío: 25 de julio de 2017 - Fecha de aceptación: 02 de octubre de 2017

El poema (Schmidt, 1996) al que hace referencia este texto fue publicado en 1996 en la sección "A piece of my mind". Esta sección se publica semanalmente en la revista JAMA desde 1980, y muestra historias, ya sean escritas por profesionales de la salud o por pacientes, que muestran un lado más humano, o simplemente distinto, de la relación médico-paciente. Invito a los lectores a pasearse por este escrito con ojos y oídos bien abiertos, dejándose llevar por los sentidos y emociones que transmite. Que nos ayude a entender mejor de dónde vienen la rabia, la pena del autor, y a acompañarle en la búsqueda de esa sanación que refiere en el texto.

En esta ocasión, el poema refleja de manera muy clara la distancia que frecuentemente existe entre la "historia clínica" que como profesionales de la salud vemos o escuchamos (o queremos escuchar), y por otro lado la "historia", el relato, que es lo que define a nuestro paciente, que es mucho más que la enfermedad o enfermedades que padece.

Estamos acostumbrados a definir a un paciente por su enfermedad, encasillarlo en ella, limitándolo a ella, sin darnos cuenta muchas veces de que en realidad esta persona es mucho más que ella. Como leemos en este caso, hay una vida que se está viviendo, con múltiples matices ("**Cuando entras a mi habitación en el hospital, necesitas saber los hechos de mi vida, (...) las pérdidas de mi vida, (...) de mi cuerpo, (...) de mi corazón**") y que se ve afectada por la enfermedad, podríamos decir en este caso que estamos frente al relato de una dolencia (*illness*), más que de solamente una enfermedad (*disease*) y cómo el paciente (la persona) lucha por ser "desencasillado" de esta... aceptarla, sin duda, pero en ningún caso que sea el principal elemento definitorio de su vida.

De hecho, es interesante al observar la estructura del poema que la primera estrofa hace más mención a la vida del paciente, a aspectos más personales, y muy poco a la enfermedad ("**amo la belleza, (...) la ópera, (...) disfruto jardinear**"), y es recién en las estrofas intermedias en que nos describe cómo la enfermedad se ha adueñado de varias dimensiones su vida ("**mi enfermedad ha limitado mi vida, restringiéndola**"), pero a la vez introduciendo un lenguaje, unos términos con los que el lector que es profesional de la salud se siente quizás más familiar (vía venosa, cirugía, prednisona), e incluso podemos identificarnos con los residentes que se dirigen a él ("**si en 5 días no se destapa su intestino tendrá que someterse a cirugía**"), algo así podríamos decir nosotros; sin embargo, su reflexión es lapidaria: "**información ni útil ni provechosa**". Lo que para nosotros es relevante desde el punto de vista clínico, para el "otro", que está frente a nosotros, es todo lo contrario. Sin duda nos hace preguntarnos: ¿qué es lo que a ese "otro" le importa?, ¿qué necesita o qué espera de nosotros?, Volveremos a esta pregunta más adelante.

De forma similar, en las estrofas intermedias, se puede ver incluso la afectación espiritual y psicológica del autor ("**busco significado en el sufrimiento, (...) tengo fe y la pierdo**"). Es en las últimas estrofas, sin embargo, donde se puede observar mejor esa afectación de la enfermedad sobre la persona como un todo y sobre su entorno (la "*illness*" a la que hacíamos mención arriba): "**me enoja por lo injusto de la vida: mi hermano, mayor que yo, come demasiado, bebe demasiado, juega demasiado, y está sano, siempre sano, así también mi esposa y parece que también mis colegas**". Así, acaba en una reflexión acerca de la relación médico-paciente y de

(1) Unidad Docente Asistencial (UDA) Sótero del Río, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, P. Universidad Católica de Chile.

\*Autor de correspondencia: [jclarog@uc.cl](mailto:jclarog@uc.cl)



lo que él como persona enferma espera de uno como médico (“(...) **respalda mi esperanza, (...) mantén la esperanza viva [que] es todo lo que tengo**”).

Mirándolas de forma global, la estructura y el orden de las estrofas nos pueden estar revelando cómo prioriza esta persona los distintos aspectos de su vida. De este modo, nos mostraría que su enfermedad no ocupa el primer lugar en su vida. No solo eso, sino que parece pedir al lector (que presumiblemente somos nosotros, el cuerpo médico, dado que se publicó en una revista médica) un actuar determinado (“**si eres mi médico, escúchame, háblame sinceramente, (...) harás tu mejor esfuerzo**”). No necesita, como veíamos arriba, información técnica, sino presencia, escucha activa, y que, como consecuencia de estas, haya esperanza... ¡pero cuidado! No está pidiendo una cura, lo dice claramente... quiere “**sanación, no una cura**”. Aquí queda también claro que nuestras

agendas, la del paciente y la nuestra, pueden ser distintas, y si ponemos al paciente en el centro de nuestra atención, haremos bien en escucharle, porque lo que nosotros pensamos que necesita no es necesariamente lo que ese “otro” quiere.

Ojalá este texto nos sirva para recordar que la enfermedad del paciente por un lado es una dimensión más dentro de lo complejo de un ser humano doliente, y que no tiene por qué tampoco ser el principal elemento, definitorio, de la persona que tenemos delante a nuestro cargo.

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

### Referencias

Schmidt, S. A. (1996). When You Come Into My Room. *JAMA*. 276(7), 512. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540070008002>



ESCUELA DE MEDICINA  
FACULTAD DE MEDICINA

NUEVO

# Edificio Académico

Escuela de Medicina UC

trece mil setecientos metros  
cuadrados dedicados a la academia

||| 13.700 m<sup>2</sup> | Auditorio para 130 personas | 38 salas de reuniones | 9 salas de trabajo | Oficinas para 1000 personas

Diagonal Paraguay **362** |  
Santiago. Chile



# RED DE SALUD UC CHRISTUS ENTREGANDO MEDICINA DE EXCELENCIA PARA NUESTRO PAÍS



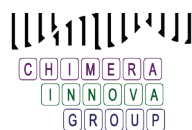
Red de Salud  
**UC • CHRISTUS**



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



DOI: 10.11565/arsmed.v42i1



[www.chimerag.com](http://www.chimerag.com)



FACULTAD DE MEDICINA  
PONTIFICIA UNIVERSIDAD  
CATÓLICA DE CHILE

[www.med.uc.cl](http://www.med.uc.cl)