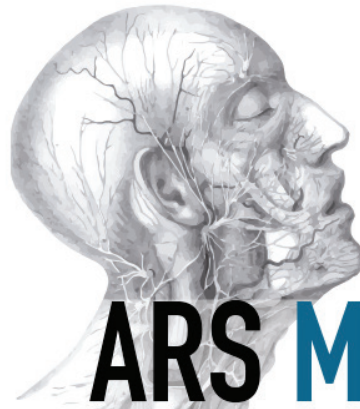




www.arsmedica.cl

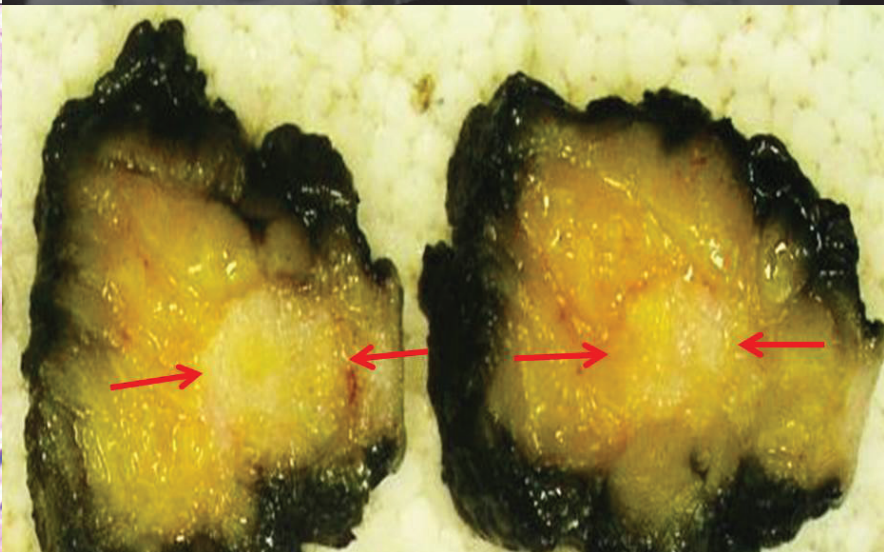
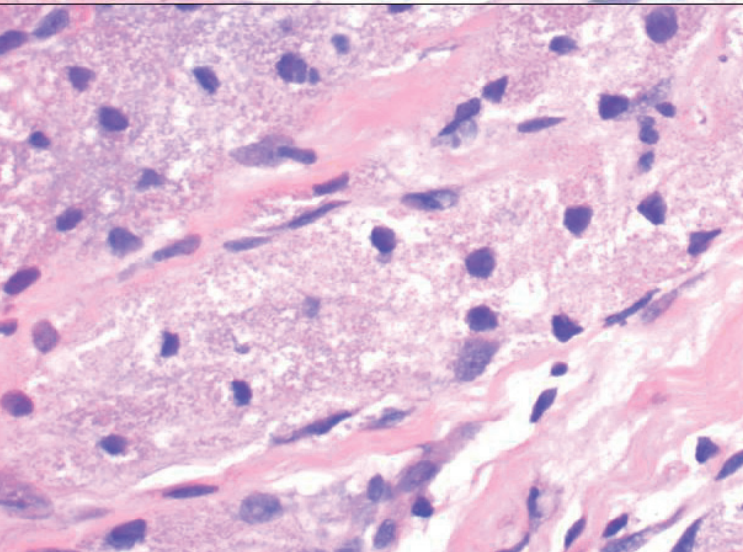
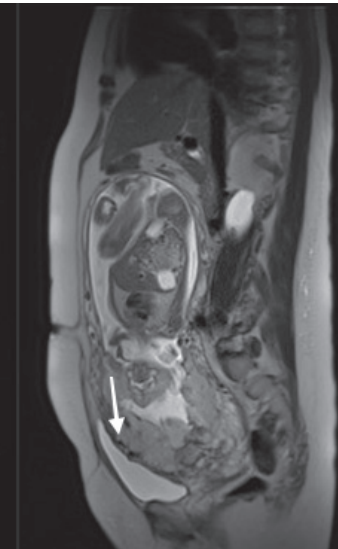
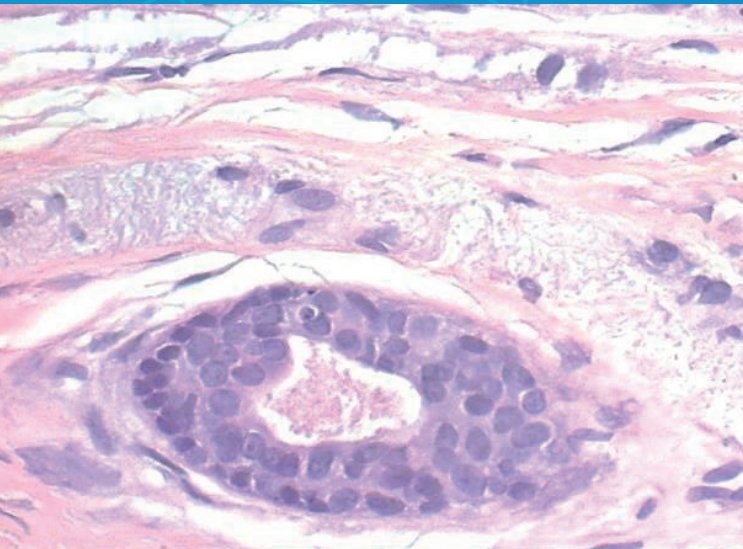
ISSN 0718-1051



ARS MEDICA

revista de ciencias médicas

VOLUMEN 43 | NÚMERO 2 | AÑO 2018





ESCUELA DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA

actualiza

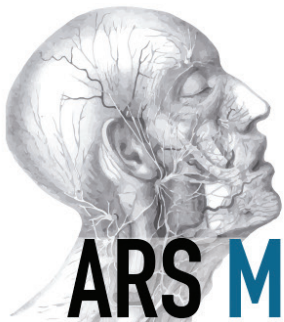
tus conocimientos en salud con
el respaldo de **Medicina UC**

CURSOS Y DIPLOMADOS 2018

PRESENCIAL • SEMIPRESENCIAL • E-LEARNING



medicina.uc.cl •     •



ARS MEDICA

revista de ciencias médicas

VOLUMEN 43, NÚMERO 2, AÑO 2018



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

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

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

Dr. Jaime Cerda Lorca,
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. José Chianale Bertolini,
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Jorge Dagnino Sepulveda,
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dra. María Elvira Balcells,
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr Hernán González Díaz,
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Pedro Jose Herskovic Lax,
Universidad de Chile

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

Dra. Blanca Peñaloza Hidalgo,
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Attilio Rigotti Rivera,
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Arnoldo Riquelme Pérez,
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dra. Claudia Sáez Steeger,
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dra. Paulina Taboada Rodriguez,
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Paul Harris Díez,
Pontificia Universidad Católica de Chile

EDITORES INTERNACIONALES

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

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

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

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

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

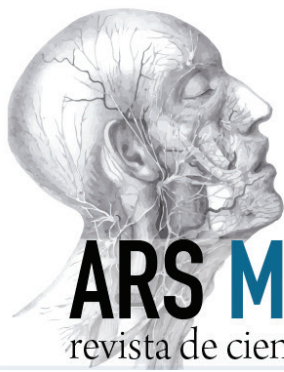
Dra. Claudia Ugarte, Universidad Peruana
Cayetano Heredia, Perú

REFERENCIAS Y HEMEROTECA

Romina Torres
rtorree@uc.cl

ASISTENTE EDITORIAL, LENGUAJE Y REDACCIÓN

Marcela González
arsmedica@uc.cl



ÍNDICE

Editorial: A horcajadas de la IV Revolución Industrial <i>Jalil</i>	3
Artículo de investigación: Utilidad de factores pronósticos antenatales en pacientes con hernia diafragmática congénita aislada <i>Ferrer et al.</i>	5
Artículo de investigación: Identificación de gatillantes de sistema de respuesta rápida en pacientes de unidades de baja complejidad de un hospital universitario <i>Eymin et al.</i>	12
Artículo de investigación: Score genético predice agresividad del cáncer de próstata <i>Rojas et al.</i>	17
Artículo de investigación: Estilo de vida y agresividad del cáncer de próstata <i>Rojas et al.</i>	25
Protocolo de Revisión Sistemática: Restauraciones de lesiones cervicales no cariosas: un protocolo de revisión sistemática para la práctica clínica". <i>Ortuño et al.</i>	33
Caso clínico: Tumor de células granulares de la mama. Presentación de un caso <i>Villaroel et al.</i>	42
Caso clínico: <i>Cell Saver</i> en Obstetricia. Primer caso reportado en Chile <i>Vergara et al.</i>	46
Caso clínico: Hematoma subcapsular hepático asociado a síndrome de HELLP en el puerperio <i>Muñoz et al.</i>	52
Revisión Narrativa: Enseñanza de la atención del parto vaginal utilizando simuladores <i>Rivera et al.</i>	57
Artículos Medicina y Sociedad: Situación socioeconómica familiar y neurodesarrollo de prematuros de muy bajo peso al nacer a los dos años de edad <i>Salinas et al.</i>	64

A horcajadas de la IV Revolución Industrial

En un número de abril de este año, la prestigiosa revista *Astrophysical Journal* publicó un artículo en que investigadores utilizaron inteligencia artificial (IA) para obtener datos de la evolución de una galaxia que probablemente no se habría podido obtener a partir de análisis convencional de imágenes. El *software* utilizado era una derivación de uno de los *softwares* que se utilizan en el reconocimiento de rostros utilizando IA. Este ejemplo nos plantea uno de los elementos centrales de lo que ha emergido con el concepto de la Cuarta Revolución Industrial. Ello constituye un momento evolutivo fundamental en el que todos estamos siendo protagonistas, aún sin saberlo.

Para poner en perspectiva ello, debemos reconocer cuáles han sido las así llamadas “revoluciones industriales previas”, que en realidad han sido la cristalización de cambios científico-tecnológicos concomitantes. Se reconoce como la “Primera Revolución”, la incorporación del uso del vapor a la cadena energética y productiva durante el siglo XVIII. Ello permitió el desarrollo de los motores de vapor que transformaron la industria y el transporte, y que en realidad es consecuencia del desarrollo de la termodinámica. La Segunda Revolución Industrial, durante fines del siglo XIX, incorpora la electricidad a su uso industrial y doméstico, lo que tendría repercusiones gigantescas en la velocidad de los procesos productivos, las telecomunicaciones, el transporte y la vida doméstica, y que en estricto rigor va aparejada en el desarrollo del electromagnetismo. La Tercera Revolución Industrial, en pleno siglo XX está constituida por la electrónica y la informática en la automatización de procesos, con sus tecnologías subsidiarias –computación, telefonía, telecomunicaciones e Internet- que transformaron nuestra perspectiva del mundo de una forma radical. La Cuarta Revolución, en pleno desarrollo actual, está constituida por una fusión sin precedentes entre tecnologías digitales, físicas y biológicas que plantean cambios revolucionarios en la manera en que bienes y servicios serán generados y utilizados. Si bien no se distingue un único cambio tecnológico que la determina, se genera por un progreso concomitante de diversos avances científicos en cuyo corazón se encuentra el desarrollo de la inteligencia artificial, pero que se acompaña de tecnologías simultáneas, como nanotecnología,

edición genética, impresión en 3D, redes de información y la llamada Internet de los objetos.

Esta convergencia tecnológica es la que presagia cambios fundamentales en la forma en la que nos relacionamos con el mundo y entre nosotros mismos. Promete cambios sociales, económicos y ambientales de magnitud sin precedentes con repercusiones en la generación de energía, alimentación, industrialización y salud de una manera que sólo comenzamos a imaginar. Los ejemplos que se pueden citar a este respecto son tan vastos como podemos imaginar.

Desde el punto de vista de la salud, las repercusiones de estas tecnologías serán radicales. Dejando de lado los subproductos de la robótica y su uso en actividades asistidas, debemos considerar que actualmente de la información que se recoge anualmente en todos los ámbitos del conocimiento, la información respecto a salud constituye el 4%. (En la actualidad, continuando con el ejemplo del párrafo inicial una de las principales fuentes de cantidad de información se refiere al desarrollo astronómico). Para el año 2030, se espera que el 40% de toda la información recolectada en un año sea relativa a datos de salud de las personas, lo que en paralelo al desarrollo de algunas de las tecnologías mencionadas permitirá tratamientos más “personalizados” que “estadísticos”, con información que considere progresivamente aspectos genéticos y aplicaciones reales de disciplinas como farmacogenómica y genética entre otras.

Sin embargo, todo este *outbreak* evolutivo no está exento de riesgos. Algunos de los más connotados científicos de nuestro tiempo han advertido iterativamente sobre los riesgos implícitos de generar procesos que tengan desarrollos intelectuales paralelos al cerebro humano. La convergencia de la robótica, nanotecnología, IA, edición genética entre otras nos coloca a las puertas de un destino incierto, equilibrándonos al filo de una navaja en que a un lado está el beneficio social y al otro el riesgo de la humanidad, especialmente con tecnologías que no somos capaces de controlar. La literatura es pletórica de estos augurios, desde la famosa publicación de Mary Shelley del siglo XIX al cine de los siglos XX y XXI.



La Cuarta Revolución, por lo tanto, nos interpela como nunca antes a acompañar los desarrollos tecnológicos con clarísimos principios éticos que pongan al centro de los procesos al ser humano en su totalidad. Asimismo, requiere como nunca antes que investigadores, desarrolladores y estadistas desarrollen prácticas en las que incorporen paradigmas nuevos, incluyendo al menos 3: en primer lugar, que ya no existen desarrollos con

implicancias locales, todos son globales; en segundo lugar que la puesta en marcha de una tecnología no nos permite predecir con precisión sus alcances totales, sólo los iniciales y por último, que los procesos son irreversibles, en el sentido que los caminos recorridos no pueden ser revertidos. Con todo ello, seamos todos bienvenidos a la Cuarta Revolución Industrial...que está en desarrollo pleno.

Dr. Roberto Jalil Milad

Editor en Jefe

ARS Medica, Revista de Ciencias Médicas

Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

Utilidad de factores pronósticos antenatales en pacientes con hernia diafragmática congénita aislada

Fernando Ferrer M.¹, Claudio Vera¹, Guillermo Parrao³, Paula Coronado², Norma Urbano¹, Paula Vargas¹, Mónica Theodor¹, Carolina Robles¹, Ruth Duran¹, Harumi Tsunekawa¹, Matías Luco⁴, Cristian Belmar¹, José Andrés Poblete¹

Resumen

Introducción: La Hernia Diafragmática Congénita (HDC) corresponde a una malformación del diafragma por la cual los órganos abdominales protruyen hacia la cavidad torácica durante el desarrollo intrauterino. Los recién nacidos afectados presentan grados variables de insuficiencia respiratoria e hipertensión pulmonar, asociándose a una alta morbilidad y mortalidad. **Materiales y métodos:** Se revisaron los casos de HDC controlados en los períodos pre y post-natal en el Hospital Clínico UC durante el período 2012-2016. Se analizaron los resultados perinatales según distintos factores pronósticos. **Resultados:** Fueron analizadas 26 embarazadas con diagnóstico de HDC. La sobrevida global fue de un 77% (20/26). La mortalidad global de las pacientes con herniación hepática fue de un 45% (5/11) versus 7% (1/15) en los fetos con hígado no herniado. La mortalidad neonatal fue de un 14% (3/21) en las pacientes con la relación pulmón cabeza (LHR), (observado/ esperado) o/e \geq a 45% y 60% (3/5) cuando el LHR o/e es $<$ 45%. De las pacientes con LHR o/e \geq 45%, la necesidad de ECMO fue de un 33% (8/21) mientras que un LHR o/e $<$ 45% fue de un 20% (1/5). **Conclusión:** La obtención antenatal de un LHR o/e \geq 45% y ausencia de herniación hepática, son buenos predictores de sobrevida neonatal. La medición de LHR o/e no es capaz de discriminar que pacientes desarrollarán morbilidad respiratoria grave, por lo que debemos buscar nuevos y mejores modelos que permitan seleccionar que pacientes requerirán nacer en un centro con disponibilidad de terapias de soporte vital avanzado como el ECMO neonatal.

Palabras clave: Hernia diafragmática congénita; relación pulmón cabeza (LHR); Oxigenación por membrana Extra Corpórea (ECMO); diagnóstico antenatal; morbilidad; mortalidad.

Abstract

Introduction: Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH) is a malformation of the diaphragm muscle in which the abdominal organs protrude into the thoracic cavity during intrauterine development. Affected newborns have varying degrees of respiratory failure and pulmonary hypertension, associated with high morbidity and mortality. **Materials and methods:** Controlled HDC cases were reviewed in the pre and post-natal periods at the Clinical Hospital UC during the period 2012-2016. Perinatal results were analyzed according to different prognostic factors. **Results:** During the 2012-2016 period, 26 pregnant women with a diagnosis of CDH were monitored. The overall mortality of patients with hepatic herniation was 45% (5/11) versus 7% (1/15) in fetuses with a non-herniated liver. Neonatal mortality was 14% (3/21) in patients with o/e (observed/expected) LHR \geq 45% and 60% (3/5) when the o/e LHR $<$ 45%. Of the patients with o/e LHR \geq 45%, the need for ECMO was 33% (8/21), while a LHR o/e $<$ 45% was 20% (1/5). **Conclusion:** An o/e LHR \geq 45% and absence of hepatic herniation are good predictors of neonatal survival. The o/e LHR measurement is not capable of identifying which patients will develop severe respiratory morbidity, so we must explore new and better models that allow us to select patients who need to give birth in centers with available advanced life support therapies, such as neonatal ECMO.

Keywords: Congenital diaphragmatic hernia; Lung to head ratio (LHR); Oxygenation by Extra Corporeal Membrane (ECMO); antenatal diagnosis; morbidity; mortality.

Fecha de envío: 14 de enero de 2018- Fecha de aceptación: 22 de junio de 2018

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

(2) Programa de especialidad en Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

(3) Programa de sub-especialidad Medicina Materno Fetal, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

(4) Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Autor de Correspondencia: faferrer@uc.cl



Introducción

La hernia diafragmática congénita (HDC) ocurre en aproximadamente 1/3000 a 1/5000 de los nacidos vivos, alcanzando una mortalidad de hasta un 60% (Grisaru-Granovsky *et al.*, 2009). Se produce como consecuencia del desarrollo anormal del septo transversal y el cierre incompleto de los canales pleuro-peritoneales que ocurre entre la 6ª y 10ª semana de gestación, lo cual provoca la herniación de las vísceras abdominales a través del defecto diafragmático. La causa es desconocida en la gran mayoría de los casos, sin embargo, ha sido relacionado con más de 50 alteraciones genéticas, la mayoría de ellas esporádicas. Factores ambientales como el consumo de ciertos fármacos, alcohol, déficit de vitamina A y diabetes también han sido reportados como posibles contribuyentes al desarrollo de HDC (Wynn *et al.*, 2014; McAteer *et al.*, 2014). Existen datos en nuestro país publicados el año 2001, en donde se revisaron los casos de pacientes con HDC nacidos en la Pontificia Universidad Católica de Chile entre los años 1991 y 1999. De los 22 casos reportados en esa oportunidad, solo fue posible realizar el diagnóstico prenatal en 8 pacientes (36,4%). La sobrevivencia global en el trabajo anteriormente descrito fue de un 50% (11/22), en parte influido por ausencia de algunas terapias ventilatorias neonatales avanzadas como el ECMO además de una menor experiencia en el manejo específico de estos pacientes en la década de los 90 (Becker *et al.*, 2001).

La presencia de órganos abdominales en el tórax produce grados variables de hipoplasia e hipertensión pulmonar responsables de la mayoría de las muertes neonatales asociadas a la HDC. En algunos casos, poco frecuentes, la hernia diafragmática congénita es consecuencia de una anomalía primaria del desarrollo pulmonar como la hipoplasia pulmonar severa (Grisaru-Granovsky *et al.*, 2009; Harrison MR *et al.*, 1994).

El defecto más frecuente ocurre en la región posterolateral izquierda del diafragma (hernia de Bochdalek), pero puede ser derecha en el 15% de los casos, o bilateral en el 1%. La agenesia completa del diafragma es una manifestación muy poco frecuente (Jani *et al.*, 2007).

El diagnóstico prenatal de la HDC ha mejorado con la ecografía obstétrica y gracias a los programas de tamizaje ecográfico prenatal que incluyen la evaluación sistemática del diafragma alcanzando hasta un 60% de pesquisa (McAteer *et al.*, 2014). Una vez sospechada la malformación, los protocolos de manejo incluyen evaluación en un centro terciario para confirmar el diagnóstico, evaluar la gravedad del compromiso y la asociación con otras alteraciones anatómicas o genéticas (Cruz-Martínez *et al.*, 2010), de esta manera proveer una apropiada consejería sobre el pronóstico y las alternativas de manejo.

La alta mortalidad y morbilidad neonatal de esta malformación ha motivado, el estudio de factores pronósticos antenatales que permitan la estratificación de estos fetos con el fin de seleccionar los casos que puedan beneficiarse de terapias intrauterinas y/o derivación a centros que dispongan de terapias de soporte vital avanzado postnatal como por ejemplo de Oxigenación por membrana Extra Corpórea (ECMO), con el objetivo de lograr que la terapia postnatal definitiva (Cirugía reparadora del defecto diafragmático), sea realizada en las mejores condiciones.

Desde el punto de vista prenatal se ha planteado como alternativa la oclusión traqueal endoluminal fetal (FETO en inglés), para aquellos casos de pronóstico incierto (LHR o/e < 45%) (Sokol *et al.*, 2006). En este subgrupo de fetos, el crecimiento pulmonar fetal puede ser estimulado gracias a la oclusión traqueal endoluminal fetal con un balón. La oclusión evita la salida del líquido pulmonar que distienden las células parenquimatosas del pulmón, promoviendo así el crecimiento, maduración y remodelación de la vasculatura pulmonar. En comparación con los controles históricos de gravedad similar, FETO aparentemente aumenta la tasa de supervivencia de 24% a 49% en los pacientes con hernia diafragmática congénita izquierda, y de 17% a 42% en las hernias diafragmáticas congénitas derechas con LHR o/e < 45%. Si bien, la evidencia sobre su efectividad es limitada, aparentemente el beneficio es consistente en los fetos de mal pronóstico según LHR o/e. Sin embargo, la información sobre las complicaciones y el seguimiento a largo plazo son limitados.

Terapia ventilatoria avanzada y ECMO

El manejo actual de la HDC se enfoca principalmente en el soporte neonatal precoz, que consiste principalmente en ventilación mecánica convencional, ventilación mecánica de alta frecuencia (VAFO) con o sin óxido nítrico y por último la Oxigenación por membrana Extra Corpórea (ECMO). La oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) o "extracorporeal life support" (ECLS), es una terapia que utiliza un "bypass" cardiopulmonar parcial modificado para dar soporte pulmonar y/o cardíaco por un tiempo prolongado, generalmente de 1 a 4 semanas. Es utilizado en pacientes con falla cardiopulmonar reversible a causa de enfermedades pulmonares, cardíacas u otras (Morini *et al.*, 2006). Dado que la terapia ECMO es invasiva, trae riesgos potenciales, por lo que se han diseñado criterios para seleccionar pacientes con una predicción de mortalidad entre un 50% y un 100%. Respecto al uso de ECMO como rescate en hernia diafragmática congénita (HDC) con falla respiratoria grave y mala respuesta a las terapias de soporte ventilatorias convencionales (VM convencional, VAFO con o sin óxido nítrico), la evidencia basado en los estudios prospectivos controlados muestra una reducción solo en la mortalidad (RR 0,60 [0,51 – 0,70]; p < 0,001) (Morini *et al.*, 2006).

Sin embargo, un metaanálisis de los estudios retrospectivos y la experiencia publicada por nuestra unidad de neonatología, muestran una mayor sobrevivencia a largo plazo (de 25 a 77%), para HDC en las unidades que disponen de ECMO (Kattan *et al.*, 2010).

Cuáles son los factores pronósticos y su capacidad predictiva

La relación pulmón cabeza o LHR (*Lung to Head Ratio*), así como la presencia de herniación hepática, se han planteado como los principales determinantes del resultado neonatal, sin embargo, nuevos elementos pronósticos han sido estudiados y se plantean como alternativas útiles para el manejo antenatal de estos pacientes (McAteer *et al.*, 2014; Harrison *et al.*, 1994), como la utilización de marcadores de hipertensión pulmonar como por ejemplo la medición de las arterias pulmonares y diferente índices de vascularización y perfusión pulmonar con *likelihood ratio* positivo (LH +) de 6,8 y *likelihood ratio* negativo (LH -) de 0,12 (Ruano *et al.*, 2012). La búsqueda incesante de nuevos marcadores pronósticos de morbilidad y mortalidad neonatal en los fetos con HDC, se debe principalmente a que la magnitud y el sentido del cambio de la probabilidad *Pre a Post-Test* de los factores utilizados en la actualidad como el del LHR, son más bien moderados (*likelihood ratio* LR (prueba +) de 3,96 y LR (prueba -) de 0,33) (Deprest *et al.*, 2009). Dentro de los nuevos factores pronósticos antenatales que se han estudiados se encuentra el índice de vascularización pulmonar que ha demostrado tener un *likelihood ratio* superior a los otros factores pronósticos utilizados anteriormente (LR (+) de 6,82 y un LR (-) de 0,12) según un estudio prospectivo reciente (Deprest *et al.*, 2009). También se ha utilizado la resonancia nuclear magnética (RNM) como método predictor de sobrevivencia, logrando además el cálculo del volumen pulmonar y la evaluación de malformaciones asociadas.

¿Por qué es importante sistematizar?

Debido a la necesidad de mayor investigación en el tema y la falta de protocolización en el manejo de estos pacientes en Chile, se requiere de un análisis de la realidad local para poder avanzar en propuestas de evaluación pronóstica y tratamiento. Nuestro objetivo fue analizar los resultados neonatales estratificados por factores pronósticos reconocidos en el período antenatal.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal de todos los casos de hernia diafragmática congénita aislada controlados y resueltos en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica durante el periodo 2012 al 2016. Se consignaron los marcadores pronósticos que han sido descritos previamente en la literatura y que en

nuestra unidad son obtenidos sistemáticamente. Para cada caso se extrajo la información de los registros clínicos y bases de datos administrativas.

La edad gestacional fue calculada según ecografía precoz (≤ 14 semanas) en todos los casos analizados. El protocolo local incluye ultrasonografía nivel II realizada por integrantes del equipo de Medicina Materno Fetal y evaluación conjunta con los equipos de neonatología, cirugía infantil, genética clínica y psicología. En esta instancia y en conjunto con la paciente, se realiza la consejería respecto al diagnóstico, evolución, consejo genético y seguimiento de estos pacientes. La realización de RNM fetal fue realizada en forma selectiva principalmente en pacientes con hernias diafragmáticas derechas, hígado ascendido o gran desviación mediastínica.

La evaluación ecográfica incluye evaluación de la anatomía fetal completa, idealmente entre las semanas 20 y 24 de gestación. La ecografía focalizada incluye evaluación de la lateralidad, ubicación hepática, desplazamiento mediastínico y el cálculo de LHR o/e. En la tabla 1 es posible observar las características ecográficas más relevantes para realizar el diagnóstico de HDC según su lateralidad. En la tabla 2 se describen los principales diagnósticos diferenciales más frecuentes de HDC con sus características anatómicas específicas.

Tabla 1: Características ecográficas de la HDC según lateralidad

Lateralidad HDC	Características Ecográficas
Izquierda	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de burbuja gástrica o lóbulo izquierdo del hígado a nivel del corte de cuatro cámaras cardíacas Asas intestinales en tórax fetal izquierdo (imágenes quísticas alargadas que pueden presentar peristaltismo) Corazón y mediastino desplazado a hemitórax derecho Con <i>Doppler</i> color el posible evaluar los vasos intra-hepáticos a nivel torácico.
Derecha	<ul style="list-style-type: none"> Parénquima hepático como una imagen sólida, similar al parénquima pulmonar en región torácica derecha Vesícula biliar y otros órganos abdominales como asas intestinales en tórax derecho Corazón y mediastino desplazado a hemitórax izquierdo Con <i>Doppler</i> color el posible evaluar los vasos intra-hepáticos a nivel torácico.

Tabla 2: Diagnósticos diferenciales más frecuentes de HDC y sus características ecográficas

Diagnósticos Diferenciales más frecuentes de HDC	Características Ecográficas
Malformación adenomatoídea quística	<ul style="list-style-type: none"> Lesión sólido-quística intratorácica (macro-quistes y/o micro-quistes) Comunicación con vía aérea Irrigación desde arteria pulmonar Desplazamiento de órganos torácicos según tamaño
Secuestro pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Lesión homogénea sólida triangular hiperecogénica (tejido pulmonar disfuncional) No comunicado con la vía aérea Irrigación sistémica anómala – Rama directa de la aorta
Otras anomalías pulmonares	<ul style="list-style-type: none"> Quistes Broncogénicos Lesiones quísticas únicas o múltiples con paredes de tejido fibroso Quistes Neuroentéricos Quiste mediastínico asociado a anomalías vertebrales Hernia Hiatal Congénita
Tumores del mediastino	<ul style="list-style-type: none"> Teratoma - Lesión sólido-quística heterogénea, con imágenes puntiformes hiper-refringentes en su interior

En esta revisión las HDC fueron clasificadas según lateralidad y ubicación hepática en relación al diafragma. Se recolectó el LHR o/e obtenidos ecográficamente al momento del diagnóstico del defecto en nuestro centro. El *Lung to Head Ratio* (LHR) fue descrito por Metkus el año 1996 (Mekus *et al.*, 1996). Este marcador pronóstico se obtiene midiendo el pulmón contralateral a la HDC. Este debe quedar próximo al transductor. Se debe obtener un corte axial del tórax a nivel de 4 cámaras cardíacas. Ubicar los marcadores, o *calipers*, de acuerdo con el método de medición del área pulmonar que uno utilizará (diámetros perpendiculares máximos o por trazado). Luego es necesario dividir el área pulmonar (circunferencia pulmonar o la multiplicación de los dos diámetros perpendiculares) en milímetros cuadrados por la circunferencia cefálica (mm²) para obtener así el LHR. Para que este parámetro sea independiente a la edad gestacional, (Peralta *et al.*, 2005), propone la utilización de la relación entre el LHR observado respecto al esperado en un feto normal para la misma edad gestacional (LHR o/e) (Jani *et al.*, 1996). Para obtener el LHR o/e se debe dividir el LHR obtenido por el LHR esperado para la edad gestacional (LHR observado / LHR esperado para la EG) y luego multiplicarlo por 100. La obtención de un LHR o/e < 45% supone un riesgo elevado de mortalidad neonatal (70%) versus un 15% cuando nuestro LHR es mayor o igual a 45% (Ruano *et al.*, 2012).

En conjunto con el equipo de Neonatología de nuestro hospital clínico, fue posible obtener los resultados de sobrevida neonatal junto con la necesidad de soporte neonatal avanzado (ECMO). Estos datos fueron obtenidos a partir de las epicrisis neonatales de nuestra unidad.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de CEI número 15-074.

Resultados

Durante el período entre el 2012-2016, 26 pacientes con HDC fueron controladas en nuestra unidad. La sobrevida global fue de un 77% (20/26) con una mortalidad de un 23% (6/26). La mediana de la edad gestacional al momento del diagnóstico de HDC fue de 26 semanas (entre 18 y 28 semanas de gestación), mientras que la edad gestacional al parto fue de 38 semanas (entre 36 y 41 semanas de gestación). El 77% (20/26) de las HDC fueron izquierdas y 23% (6/26) derechas. En el subgrupo de pacientes con hernia diafragmática izquierda, 40% (8/20) presentaron herniación hepática mientras que en las hernias diafragmáticas derechas fue de un 50% (3/6).

La mortalidad neonatal de los recién nacidos con herniación hepática fue de un 45% (5/11) versus un 7% (1/15) cuando el hígado se encuentra en su posición intra-abdominal (valor $p=0,021$). Al clasificar a los pacientes según el LHR, es posible observar que la mortalidad es significativamente más alta en los pacientes con LHR o/e <45 comparado con las pacientes con LHR o/e <45% (60% vs 14%) (Valor $p=0,029$). La necesidad de terapia ventilatoria avanzada como el ECMO neonatal, fue de un 33% (8/21) en los pacientes con LHR o/e $\geq 45\%$ y de un 20% (1/5) en los pacientes que presentaron un LHR o/e <45 (valor $p=0,56$). (Tabla 3)

En pacientes con un LHR o/e < 45% se obtuvo una sensibilidad de un 50% con una especificidad de un 90% como predictor de mortalidad neonatal con valores predictivos positivo y negativo de un 60% y un 85% respectivamente. El *likelihood ratio* positivo (LR+) calculado fue de 5 con un *likelihood ratio* negativo (LR-) de 0,56.

La unidad de neonatología de nuestro centro dispone de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) para los neonatos que no es posible obtener índices de oxigenación adecuados pese al uso de ventilación mecánica de alta frecuencia en conjunto con óxido nítrico. De las pacientes con LHR o/e $\geq 45\%$, la necesidad de ECMO fue de un 33% (8/21) mientras que un LHR o/e <45, la necesidad de ECMO fue de un 20% (1/5). Al calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en pacientes con un LHR o/e < 45% que necesitaron ECMO en el período neonatal, este fue de un 11%, 76%, 20% y 62% respectivamente con un LR (+) de 0,4 y un LR (-) de 1,2.

Tabla 3: Análisis de resultados.

Análisis de Resultados (n=26)		Valor p
EG al diagnóstico (Mediana)	26 semanas (entre 18 y 28)	
EG de resolución del embarazo (Mediana)	38 semanas (entre 36 y 41)	
Ubicación		0,015*
HDC Derecha	23% (6/26)	
HDC Izquierda	77% (20/26)	
Sobrevida global	77% (20/26)	
Herniación Hepática		0,764
HDC Derecha	50% (3/6)	
HDC Izquierda	40% (8/20)	
Mortalidad neonatal según ubicación Hepática		0,021*
Hígado Ascendido al tórax	45% (5/11)	
Hígado Intra-Abdominal	7% (1/15)	
Mortalidad neonatal según LHR o/e		0,029*
LHR o/e <45%	60% (3/5)	
LHR o/e ≥45%	14% (3/21)	
Necesidad de ECMO según LHR o/e		0,560
LHR o/e >45%	33% (8/21)	
LHR o/e <45%	20% (1/5)	

*valor p estadísticamente significativo

Cuando se utiliza la posición hepática como predictor de mortalidad, se obtuvo una sensibilidad de un 83% con una especificidad de un 70%. El valor predictivo positivo y negativo fue de 45% y 93% respectivamente. El *likelihood ratio* positivo (LR +) calculado fue de 2,8 con un *likelihood ratio* negativo (LR -) de 0,2. (Tabla 4).

Tabla 4: Capacidad predictiva del *lung to head ratio* (LHR) y posición hepática para mortalidad y necesidad de ECMO neonatal. Valor predictivo positivo (VPP), Valor predictivo negativo (VPN), *likelihood ratio* positivo (LR+), *likelihood ratio* negativo (LR-).

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR(+)	LR(-)
Mortalidad Neonatal						
LHR o/e <45%	50%	90%	60%	85%	5	0,56
Hígado intra-torácico	83%	70%	45%	93%	2,8	0,2
Necesidad de ECMO						
LHR o/e <45%	11%	76%	20%	62%	0,4	1,2

Discusión

La Hernia Diafragmática Congénita (HDC) es un defecto congénito donde la herniación de órganos abdominales a través de un defecto diafragmático, se traduce en una hipoplasia pulmonar secundaria,

cuya morbimortalidad dependerá del grado de hipoplasia e hipertensión pulmonar asociada. La edad gestacional al momento del parto, junto al grado de herniación, se plantean como los principales factores de riesgo para la supervivencia neonatal (Wynn *et al.*, 2012; McAteer *et al.*, 2014). Sin embargo, la medición prenatal de este grado de severidad aún plantea un reto para definir los requerimientos de intervenciones *in útero*, debido a una deficiente correlación de los marcadores actualmente estudiados, así como una falta en la protocolización del manejo de estos pacientes a nivel de diferentes centros.

Dentro de los marcadores prenatales más estudiados se encuentran: La relación de la circunferencia pulmonar con la circunferencia craneana (Lung To Head Ratio "LHR"). Para que este parámetro sea independiente a la edad gestacional, es posible utilizar la relación entre el LHR observado, definido como el producto de los diámetros perpendiculares del pulmón contralateral en un corte ecográfico a nivel de la imagen de cuatro cámaras cardíacas, en relación a la circunferencia craneana con el LHR esperado, definido como el LHR normal para la edad gestacional (McAteer *et al.*, 2014; Harrison *et al.*, 1994). Otros marcadores ampliamente utilizados son la presencia de herniación hepática y la lateralidad del defecto. Muchos otros parámetros se han propuesto como por ejemplo el

tamaño pulmonar, resistencia de las arterias pulmonares e índice de perfusión pulmonar, sin embargo aún no hay consenso para la aplicación de éstas técnicas al evaluar la estratificación antenatal y su resultado neonatal (Jani et al., 2007; Cruz-Martinez et al., 2010).

Dentro de los nuevos marcadores estudiados se incluyen la razón entre el volumen pulmonar contralateral observado vs esperado, la razón entre el volumen pulmonar total y el peso fetal, la razón entre el diámetro de la arteria pulmonar contralateral observado versus esperado y el índice de vascularización contralateral, con resultados alentadores, mostrando mejor correlación con el resultado neonatal (Kattan et al., 2010; Knox et al., 2010; Odibo et al., 2010). Un estudio observacional prospectivo realizado el año 2012, evalúa las distintas razones de verosimilitud tanto (+) como (-) para las distintos marcadores predictores de mortalidad neonatal (Ruano et al., 2012). En este trabajo es posible observar que el mejor predictor de mortalidad global es el índice de vascularización pulmonar, superando al LHR o/e. (Ruano et al., 2012) demuestran que evaluar el volumen pulmonar total es más certero que medir el pulmón contralateral por sí sólo (Kattan et al., 2010). La evaluación de la vascularización pulmonar en el período antenatal, es un muy buen predictor de resultado perinatal adverso según un trabajo realizado el año 2009 (Deprest et al., 2009).

Se han de planteado opciones de manejo en países en donde la cirugía fetal es un recurso ampliamente disponible; el manejo convencional postnatal, sin intervención prenatal, para los casos con mejor pronóstico de supervivencia (> 60-70%) y la terapia fetal en aquellos casos con un pronóstico intermedio (mortalidad superior a un 30%) (Ruano et al., 2006). Los datos más recientes muestran que el tratamiento con oclusión traqueal fetal (FETO) incrementa globalmente la supervivencia en un 40-50% respecto al pronóstico inicial (Ruano et al., 2007; Deprest et al., 2009), por lo que es necesario encontrar y utilizar nuevos marcadores ecográficos capaces de discriminar de mejor manera en el período prenatal, los fetos con mal pronóstico por ende susceptibles a la terapia prenatal.

La sobrevida global obtenida en nuestro centro fue de un 77% versus el 40-50% descrito clásicamente en la literatura. Cabe destacar que, a mayor edad gestacional al momento de la interrupción del embarazo, es un factor pronóstico independiente de sobrevida neonatal por lo que es indispensable que los protocolos de manejo de cada centro tiendan a llevar a estos embarazos a edades gestacionales por sobre las 37 semanas como es el caso de nuestra unidad de Medicina Materno Fetal UC (81% de nuestros pacientes).

El objetivo de este estudio es analizar la capacidad predictiva de los marcadores ecográficos utilizados en la actualidad en nuestra unidad y correlacionarlos con los resultados neonatales. Como es

posible observar en este trabajo, la utilización del Lung To Head Ratio (LHR) para predecir mortalidad global fue específica (85%) y poco sensible (50%) a edades gestacionales precoces (< 28 semanas), por lo tanto los pacientes con un LHR o/e menor a un 45%, la posibilidad de morir en el período neonatal inmediato es alta (50%). Es posible demostrar que la utilización del LHR en el periodo antenatal por sí solo, no es capaz de seleccionar a los pacientes que requerirán terapias de soporte respiratorio avanzado como el ECMO, ya que el uso de esta técnica, fue elevada en ambos grupos (LHR o/e > y < al 45%). Ante estos resultados, nos vemos en la necesidad de buscar nuevos factores pronósticos que sean capaces de seleccionar en forma adecuada que neonatos necesitarán de soporte respiratorio avanzado (por ejemplo ECMO) y así estratificar que fetos deben nacer en un centro de alta complejidad con estas terapias disponibles.

Conclusión

En base a este trabajo es posible concluir que los principales factores pronósticos antenatales utilizados en la actualidad como la medición del LHR, lateralidad y posición hepática, son buenos predictores de mortalidad pero no de morbilidad respiratoria grave (Necesidad de ECMO), por lo que es recomendable que todo paciente con diagnóstico de HDC, deba ser trasladado en el período antenatal, a una unidad de Medicina Materno Fetal para completar el estudio y así programar la interrupción del embarazo en una unidad de Neonatología que disponga de terapias ventilatorias avanzadas como el ECMO neonatal.

Referencias

- Al-Maary J, Eastwood MP, Russo FM, Deprest JA & Keijzer R. (2016). Fetal Tracheal Occlusion for Severe Pulmonary Hypoplasia in Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia: A Systematic Review and Meta-analysis of Survival. *Ann Surg* **264**, 929-933. (Parte de introduccion , terapia fetal)
- Becker J, Belmar C, Hernández A, Gonzalez A, Cifuentes J, Zúñiga S, Zavala A & Oyarzún E. (2001). Hernia diafragmática congénita: Nuestra experiencia retrospectiva. *Rev. Chilena Obstetricia Ginecología* **66**, 1-8.
- Cruz-Martinez R, Figueras F, Moreno-Álvarez O, Martinez JM, Gomez O & Hernandez-Andrade E. (2010). Learning curve for lung area to head circumference ratio measurement in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* **36**, 32-6.
- Deprest JA, Hyett JA, Flake AW, Nicolaidis K & Gratacos E. (2009) Current controversies in prenatal diagnosis 4: should fetal surgery be done in all cases of severe diaphragmatic hernia? *Prenat Diagn* **29**,15-9.

- Grisaru-Granovsky S, Rabinowitz R, Ioscovich A, Elstein D & Schimmel MS. (2009). Congenital diaphragmatic hernia: review of the literature in reflection of unresolved dilemmas. *Acta Paediatr* **98**, 1874–81.
- Harrison MR, Adzick NS, Estes JM & Howell LJ. (1994). A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia. *JAMA* **271**, 382–4.
- Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF & Favre R. (2007). Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* **30**, 67–71.
- Jani JC, Nicolaides KH, Gratacós E, Valencia CM, Doné E & Martínez J-M (2009). Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* **34**, 304–10.
- Kattan J, Godoy L & Zavala A (2010). Improvement of survival in infants with congenital diaphragmatic hernia in recent years: effect of ECMO availability and associated factors. *Pediatr Surg Int* **26**, 671–6.
- Knox E, Lissauer D, Khan K & Kilby M. (2010). Prenatal detection of pulmonary hypoplasia in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of diagnostic studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* **23**, 579–88.
- McAteer J, Hecht A, De Roos A & Goldin A. (2014). Maternal medical and behavioral risk factors for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* **49**, 34–8.
- Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR & Adzick NS. (1996). Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* **31**, 151–2, 148–151 discussion.
- Morini F, Goldman A & Pierro A (2006). Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. *Eur J Pediatr Surg* **16**, 385–91
- Mullasery D, Ba'ath ME, Jesudason EC & Losty PD. (2010). Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* **35**, 609–14.
- Odibo A, Najaf T, Vachharajani A, Warner B, Mathur A & Warner B. (2010) Predictors of the need for extracorporeal membrane oxygenation and survival in congenital diaphragmatic hernia: a center's 10-year experience. *Prenat Diagn* **30**, 518–521.
- Peralta CFA, Cavoretto P, Csapo B, Vandecruys H & Nicolaides KH. (2005). Assessment of lung area in normal fetuses at 12–32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* **26**, 718–24.
- Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Mitanchez D, Dumez Y & Benachi A. (2006). Quantitative analysis of fetal pulmonary vasculature by 3-dimensional power doppler ultrasonography in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* **195**, 1720–8.
- Ruano R, De Fátima Yukie Maeda M, Niigaki JI & Zugaib M. (2007). Pulmonary artery diameters in healthy fetuses from 19 to 40 weeks' gestation. *J Ultrasound Med* **26**, 309–16.
- Ruano R, Yoshisaki CT, Da Silva MM, Ceccon ME, Grasi MS & Tannuri U (2012) A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* **39**, 20.
- Ruano R, Takashi E, Da Silva M, Campos JA, Tannuri U & M Zugaib R. (2012) Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* **39**, 42–49.
- Sokol J, Shimizu N, Bohn D, Doherty D, Ryan G & Hornberger LK. (2006). Fetal pulmonary artery diameter measurements as a predictor of morbidity in antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* **195**, 470–7.
- Wynn J, Yu L & Chung W. (2014). Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* **19**, 324–30.

Identificación de gatillantes de sistema de respuesta rápida en pacientes de unidades de baja complejidad de un hospital universitario

Gonzalo Eymin¹, Francisco Ortega¹, Ana Heredia¹, Tatiana Yáñez¹

Resumen

Introducción: Las complicaciones graves de pacientes en unidades de baja complejidad habitualmente son precedidas por alteración en los signos vitales. Los equipos de respuesta rápida (ERR) atienden precozmente a pacientes con alteración de signos vitales que se relacionan con resultados adversos. Nuestro objetivo es determinar la tasa de gatillantes de ERR en pacientes hospitalizados en unidades de baja complejidad y su eventual relación con eventos adversos posteriores. **Métodos:** Observación de registros de una cohorte prospectiva de pacientes mayores de 18 años en unidades de baja complejidad de un hospital universitario. **Resultados:** Se encontraron gatillantes en 50 de 1144 pacientes (4,4%). La edad promedio fue de 58 años, y 58% fueron mujeres. Los gatillantes más frecuentes fueron: Hipotensión (40%), frecuencia respiratoria mayor a 25 por minuto (26%) y Saturación de oxígeno menor a 90% (24%). Presentaron eventos adversos mayores 6 pacientes (12%), 1 de ellos con desenlace fatal y los 6 fueron trasladados a unidad de mayor complejidad. No existió diferencia significativa entre quienes tuvieron 1 o 2 gatillantes en relación a eventos adversos mayores. Los 3 pacientes que presentaron compromiso de conciencia sufrieron eventos adversos mayores incluyendo la muerte de uno. **Conclusión:** Los gatillantes más frecuentes fueron hipotensión y taquipnea. La presencia de dos eventos gatillantes muestra una tendencia a un peor resultado, si bien no alcanza significancia estadística. Dado nuestra eventual tasa de activación de ERR si se justificaría la implementación de estos equipos en nuestro medio.

Palabras clave: Equipo de respuesta rápida del hospital; resucitación; paro cardíaco; incautación; insuficiencia; inconciencia.

Abstract

Introduction: Serious patient complications in low complexity units are usually preceded by impaired vital signs. Rapid Response Teams (RRT) treat patients with impaired vital signs that are related to early adverse outcomes. Our objective is to determine the ERR trigger rates in hospitalized patients in low complexity units and their eventual relationship with subsequent adverse events. **Methods:** Recorded observation of a cohort of prospective patients older than 18 years in a University hospital's low complexity units. **Results:** 50 out of 1.144 patients (4.4%) were found to have triggers. The mean age was 58 years, and 58% were women. The most frequent triggers were: Hypotension (40%), respiratory rate greater than 25 per minute (26%) and oxygen saturation less than 90% (24%). Major adverse events were in six patients (12%), one of them had a fatal outcome and six patients were transferred to a more complex unit. There was no significant difference between those who had one or two triggers and the relation to their major adverse events. The three patients who had compromised consciousness experienced major adverse events including death to one of them. **Conclusion:** The most frequent triggers were hypotension and tachypnea. The presence of two triggering events shows a tendency to a worse result, although it does not reach statistical significance. Considering our RRT's eventual activation rate, the implementation of RRT teams would be justified in our environment.

Keywords: hospital rapid response team; mortality; respiration; artificial; cardiopulmonary resuscitation; thromboembolism; heart arrest; length of stay.

Fecha de envío: 05 de abril de 2018 - Fecha de aceptación: 26 de junio de 2018

(1) Departamento de Medicina Interna. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Autor de Correspondencia: geymin@med.puc.cl



Introducción

Los eventos adversos graves intrahospitalarios son situaciones de riesgo vital inesperadas que generan morbilidad, aumentan los costos y aumentan la probabilidad de morir en la hospitalización (Walston *et al.*, 2016). Habitualmente son resultado de cuidados médicos insuficientes, incorrectos o inoportunos. En general, un evento adverso serio se produce posteriormente a una "falla en el rescate", es decir, a la incapacidad de detectar y tratar a tiempo las condiciones precipitantes de tal evento (Devita *et al.*, 2006). El paro cardio-respiratorio constituye la consecuencia más grave con una mortalidad hospitalaria de hasta 83% (Peberdy *et al.*, 2003). Un estudio multicéntrico reciente mostró que la activación del ERR pasados los 15 minutos de detectado el signo gatillo aumenta el traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la mortalidad (Chen *et al.*, 2015). Se ha establecido en diversos estudios que la alteración de signos vitales precede en minutos a horas, incluso en más de 24 horas a la aparición de un evento adverso grave o un paro cardio-respiratorio (Jones *et al.*, 2011; Alam *et al.*, 2014; Watson *et al.*, 2016). Algunos de los eventos que se han asociado a "falla en el rescate" son la insuficiencia respiratoria y cardíaca aguda, el edema pulmonar agudo, las arritmias y la sepsis (Peberdy *et al.*, 2003; Jones *et al.*, 2011; Alam *et al.*, 2014; Watson *et al.*, 2016). Las deficiencias en identificar y responder a las necesidades de un paciente en crisis es la motivación para implementar equipos de respuesta rápida (ERR) (Devita *et al.*, 2010). Los ERR son equipos diseñados para proveer una red de seguridad a los pacientes que repentinamente alteran su condición, muchas veces de manera sutil. Al ser activado por criterios subjetivos, plenamente avalados en una institución, se evita retrasos derivados de respetar las jerarquías del equipo médico. El objetivo del ERR es prevenir la ocurrencia de paro cardio-respiratorio u otros eventos con riesgo vital en pacientes hospitalizados en servicios clínicos de baja complejidad. Los gatillantes para los ERR pueden ser criterios objetivos o subjetivos. Los criterios objetivos habitualmente son signos vitales que dan cuenta del sistema cardiovascular y respiratorio, o una alteración en el nivel de conciencia. El criterio subjetivo generalmente es la apreciación clínica de un médico, enfermera e incluso en algunos centros de familiares (Alam *et al.*, 2014). En la tabla 1 se describen los gatillantes más comúnmente utilizados a nivel mundial. Los ERR habitualmente están compuestos por médicos y enfermeras especialistas en cuidados críticos, médicos internistas y terapeutas respiratorios (Jones *et al.*, 2011). A diferencia de los equipos de código azul que se activan ante episodios con riesgo de muerte inminente (Cese de respiración, paro cardio-respiratorio, asfixia, sofocación, convulsiones y compromiso de conciencia) a tasas del orden de entre 0,5 a 5 activaciones por 1000 ingresos, los ERR se activan a tasas entre 20 y 40 por 1000 ingresos ante alteraciones como sepsis, edema pulmonar, arritmias e insuficiencia respiratoria.

La mortalidad de los pacientes asistidos por el equipo tradicional de código azul va de 70 a 90%, a diferencia de los atendidos por el ERR que va de 0 a 20% (Jones, *et al.* 2011). Estos sistemas han sido implementados en países como el Reino Unido, Australia y otros, sin embargo la eficacia de los equipos de respuesta rápida es controvertida. Los ERR han mostrado reducir la re-admisión a unidades de paciente crítico, sin embargo, existen resultados controvertidos con respecto a la mortalidad (Chan *et al.*, 2010; McNeill & Bryden 2013; Tirkkonen *et al.*, 2017). El estudio MERIT (Uno de los pocos multicéntrico, randomizado y controlado) no mostró que los equipos de emergencias médicas reduzcan las muertes y los paros, sin embargo si lo mostró cuando el análisis incorporó a los pacientes tratados efectivamente más que al análisis por intención de tratar (Winters *et al.*, 2013). Un meta-análisis llevado a cabo por Chan *et al.* (2010) no demostró que los ERR reduzcan efectivamente la mortalidad en adultos hospitalizados, al igual que la revisión sistemática Tirkkonen *et al.* (2017), lo cual se contrapone con los resultados de McNeill & Bryden (2013) en una revisión sistemática narrativa, y los de Winters *et al.*, (2013) y Maharaj *et al.*, (2015) en sus revisiones sistemáticas, quienes concluyeron que la implementación de estos equipos sí disminuiría la mortalidad hospitalaria. Un estudio reciente publicado por Brunsveld-Reinders *et al.* (2016) demostró reducción de la mortalidad en hospitales con ERR cuando se excluían del análisis pacientes con orden de no reanimar. Otros beneficios del ERR es que contribuyen a una mejor toma de decisiones en pacientes en condición terminal (Jones *et al.*, 2007). Pese a esta controversia, los ERR forman parte de la campaña por las 100000 vidas lanzada por el Institute for Healthcare Improvement, que busca salvar 100000 vidas de pacientes hospitalizados a través de mejoras en la seguridad y efectividad en los cuidados de salud (Berwick *et al.*, 2006). Los potenciales efectos secundarios de los ERR incluyen un aumento de los costos, una desensibilización a la emergencia, una disminución en la sensación de responsabilidad de los pacientes por parte del equipo médico de turno y podría amenazar la seguridad de los pacientes en UCI, si el equipo es liderado por intensivistas de turno (Jones *et al.*, 2011). En Chile no hay experiencia respecto a los ERR. El Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile es un hospital académico que cuenta con un equipo de respuesta de emergencia vital inminente por medio del código azul, el cual se activa ante cese de respiración, asfixia, paro cardíaco, convulsiones y compromiso de conciencia, sin embargo no cuenta con un equipo de respuesta rápida. El objetivo de este estudio es determinar de manera prospectiva la tasa de signos vitales fuera de rango potencialmente gatillantes de ERR en pacientes hospitalizados en unidades de baja complejidad de nuestro centro con el fin de evaluar si se justifica la implementación de ERR. Estudios sugieren que con tasas de 25/1000 se justificaría su implementación, y que a mayor tasa de activación más paros se evitarían (Jones *et al.*, 2011).

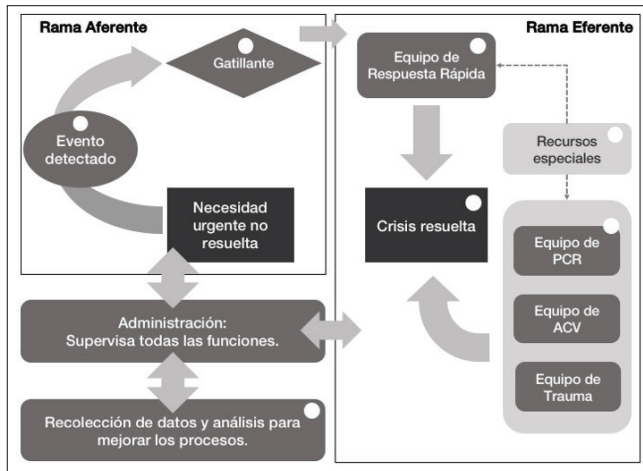


Figura 1: Representación esquemática del funcionamiento global de un Sistema de Respuesta Rápida. Tras la detección de una necesidad no resuelta de un paciente, se genera un evento en el cual se identifica algún gatillante. Esto activa el Equipo de Respuesta Rápida, para dar solución al evento. Pueden incluirse ERR especializados en la respuesta. Una unidad de administración supervisa todo el proceso, y entrega las herramientas necesarias para que se lleve a cabo. El sistema cuenta con una unidad de recolección de datos y análisis. Los círculos blancos señalan puntos de recolección de información y retroalimentación. PCR, paro cardiopulmonar. ACV, accidente cerebrovascular. Figura adaptada de DeVita *et al.* (2006).

Materiales y métodos

El diseño del estudio es una cohorte prospectiva, observacional. La muestra incluye pacientes mayores de 18 años hospitalizados en unidad de baja complejidad de nuestro hospital desde el 01 de enero del 2014 hasta el 20 de marzo del mismo año. Como criterios gatillantes de ERR se utilizaron los signos clínicos descritos en la literatura (tabla 1).

Tabla 1: Gatillantes habituales de ERR. FR: frecuencia respiratoria. FC: frecuencia cardiaca. PAS: presión arterial sistólica. GCS: Escala de Coma de Glasgow, lpm: latidos por minuto, rpm: respiraciones por minuto

Tipo de criterio	Definición del criterio			
Vía aérea (VA)	Obstrucción de VA	Estridor	Problemas con traqueostomía	VA amenazada
Respiratorio	Dificultad respiratoria	FR <5 rpm FR <8 rpm	FR >25 rpm FR >36 rpm	SpO2 <90%
Circulatorio	FC <40 lpm	FC >120 lpm FC >140 lpm	PAS <90 mmHg	Diuresis <50 mL/h por 4 horas
Conciencia	Cambio súbito en estado de conciencia	Deterioro en GCS >2 puntos	Paciente no adquiere vigilia	Crisis convulsiva prolongada o repetida

Criterios más frecuentemente aceptados como gatillantes de equipos de respuesta rápida

La recolección de datos fue realizada por un médico residente de medicina interna (no tratante del paciente), observando los registros de signos vitales y la evolución médica en la ficha clínica de las últimas 24 horas. Se recogieron datos desde los distintos pisos de los servicios médico-quirúrgicos durante el tiempo definido, estimándose un promedio de 100 observaciones semanales. Se realizó seguimiento de toda la cohorte hasta el alta y se consignaron los siguientes datos: estadía total, desenlaces desfavorables mayores definidos como necesidad de traslado a una unidad de mayor complejidad, activación de código azul y deceso, eventos adversos menores definidos como necesidad de oxígeno domiciliario, complicación tromboembólica, estadía prolongada, u otros efectos adversos no vitales pero que alteran funcionalidad en forma transitoria o permanente. Para el cálculo de tasa de eventos gatillantes se consideró la totalidad de la población analizada durante el estudio. El análisis se realizó en base de datos excel. Se obtuvieron resultados en número absoluto, porcentaje, DS y promedio. Se realizaron análisis de subgrupo en relación a la presencia adversos mayores y número de gatillantes con pruebas de significancia estadísticas *t student*.

Resultados

Se encontraron eventos gatillantes en 50 de 1144 pacientes observados, lo que corresponde a una tasa de 4,4%. La edad promedio fue de 58 años (DS 21,3) y el 58% era de sexo femenino. En relación a la patología de ingreso de aquellos pacientes en que se encontró gatillante, la etiología infecciosa y cardíaca fueron las más frecuentes con 11 casos cada una (22%), seguidas por la patología neoplásica en 7 casos (14%). El promedio de estadía hospitalaria observado fue de 12,6 días (DS 15,6). De los 50 pacientes, 20 (40%) fueron sometidos procedimientos quirúrgicos durante su estadía. Los gatillantes de respuesta rápida más frecuentemente encontrados fueron hipotensión 20 casos (40%), seguido de frecuencia respiratoria (FR) mayor a 25 en 13 casos (26%) y saturación arterial de oxígeno (SaO2) menor a 90% en 12 casos (24%). Compromiso de conciencia y diuresis menor a 50 mL/hora sólo se encontraron en 3 y 2 casos respectivamente.

Durante el seguimiento 6 pacientes (12%) presentaron eventos adversos mayores, 1 de ellos con desenlace fatal y 6 fueron trasladados a unidades de mayor complejidad. En el grupo de eventos adversos mayores se encuentran los 3 pacientes que presentaron compromiso de conciencia (50% de los pacientes con eventos adversos mayores. Uno de ellos falleció). 4 pacientes (7,8%) presentaron eventos adversos menores tales como trombosis venosa profunda (2), necesidad de oxígeno domiciliario (1) y diarrea de alto volumen (1).

De los 50 pacientes, 6 (12%) presentaron 2 gatillantes dentro de las 24 horas previas a la observación. De ellos, 4 (66,6%) presentaron eventos adversos, 2 (33%) mayores y 2 (33%) menores. De los 44 pacientes que presentaron sólo 1 gatillante, sólo 4 experimentaron un evento adverso (9%) siendo esta diferencia no significativa.

Al hacer el análisis de subgrupo de los pacientes con eventos adversos mayores: la edad promedio fue de 67 años, y 2 pacientes (33%) presentaron 2 o más gatillantes. En el subgrupo de paciente que no presentaron eventos adversos mayores la edad promedio fue de 55 años, y la presencia de dos o más gatillantes se encontró en 5 pacientes (11%), siendo esta diferencia no significativa.

Discusión

La literatura señala que con tasas 25 por 1000 pacientes que experimenten gatillantes de ERR durante su estadía en servicios clínicos de baja complejidad se justifica la implementación de un ERR (Jones *et al.*, 2011). La tasa de eventos pesquisada en nuestra cohorte de 44 por 1000 justificaría el funcionamiento de estos equipos en nuestra institución. Los gatillantes más frecuentes en nuestro estudio fueron una presión arterial sistólica menor a 90 mm Hg, taquipnea y saturación menor a 90%, semejante a lo reportado en el estudio de Buist *et al.* (1999). En dicho estudio el deterioro del nivel de conciencia otorgó un OR de 6,4 para mortalidad, lo cual concuerda con que los 3 pacientes que tuvieron compromiso de conciencia en nuestro estudio sufrieron eventos adversos mayores, incluyendo la muerte de uno de ellos. La falta de registro de signos clínicos tales como nivel de conciencia y diuresis dificulta la pesquisa de eventos, lo cual potenciaría las fallas en el rescate precoz. Es muy probable que este estudio haya subestimado la presencia de gatillantes de ERR en nuestra cohorte dado que la medición estricta de diuresis horaria no se realiza en los servicios de baja complejidad médica, y la falta de seguimiento de los pacientes sin gatillantes de ERR hace dificultoso sacar conclusiones respecto al valor predictivo de los gatillantes. Sin embargo este estudio está destinado a evaluar la tasa de gatillantes de ERR en pacientes en unidades de baja complejidad en nuestro centro para evaluar la factibilidad de implementación de estos equipos. La presencia de dos o más eventos gatillantes podría ser un mejor predictor de mal resultado clínico, pese a no demostrarse diferencia significativa probablemente por lo reducido de la muestra. Un aumento del tamaño de la muestra podría ayudar a aclarar este punto.

Conclusiones

Los datos obtenidos en este estudio, y en base a lo expuesto en la literatura, avalan la implementación de un ERR en nuestro centro. En un nuevo estudio se podría evaluar si los pacientes con repetición

de signos vitales fuera de rango tendrían o no un peor pronóstico. A la luz de los resultados analizados los autores recomiendan establecer algún sistema de vigilancia para aquellos pacientes que presenten signos vitales potencialmente gatillantes de los ERR. Dado que uno de los potenciales efectos negativos de los ERR sea el descuidar a los pacientes de unidades de alta o mediana complejidad es aconsejable que estos equipos sean comandados por personal no de turno en esas unidades.

Referencias

- Alam N, Hobbelink E, van Tienhoven A, van de Ven P, Jansma E & Nanayakkara P. (2014). The impact of the use of the Early Warning Score (EWS) on patient outcomes: a systematic review. *Resuscitation* **85**, 587-94.
- Berwick D, Calkins D, McCannon C & Hackbarth A. (2006). The 100.000 Lives Campaign. Setting a Goal and a Deadline for Improving Health Care Quality. *JAMA* **295**, 324-7.
- Brunsveld-Reinders A, Ludikhuizen J, Dijkgraaf M, Arbous M, de Jonge E & COMET study group. (2016). Unexpected versus all-cause mortality as the endpoint for investigating the effects of a Rapid Response System in hospitalized patients. *Crit Care* **20**, 168.
- Buist M, Jarmolowski E, Burton P, Bernard S, Waxman B & Anderson J. (1999). Recognizing clinical instability in hospital patients before cardiac arrest or unplanned admission to intensive care: a pilot study in a tertiary-care hospital. *Med J Aust* **171**, 22-5.
- Chan P, Jain R, Nallmothu B, Berg R & Sasson C. (2010). Rapid Response Teams. A systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med* **170**, 18-26.
- Chen J, Bellomo R, Flabouris A, Hillman K, Assareh H & Ou L. (2015). Delayed Emergency Team Calls and Associated Hospital Mortality: A Multicenter Study. *Crit Care Med* **43**, 2059-65.
- DeVita M, Bellomo R, Hillman K, Kellum J, Rotondi A, Teres D, Auerbach A, Chen W, Duncan K, Kenward G, Bell M, Buist M, Chen J, Bion J, Lighthall G, Ovreveit J, Braithwaite R, Gosbee J, Millbrandt E, Peberdy M, Savitz L, Young L, Harvey M & Galhotra S. (2006). Findings of the first consensus conference on medical emergency teams. *Crit Care Med* **34**, 2463-78.
- DeVita M, Smith G, Adam S, Adams-Pizarro I, Buist M, Bellomo R, Bonello R, Cerchiari E, Farlow B, Goldsmith D, Haskell H, Hillman K, Howell M, Hravnak M, Hunt EA, Hvarfner A, Kellett J, Lighthall GK, Lippert A, Lippert FK, Mahroof R, Myers JS, Rosen M, Reynolds S, Rotondi A, Rubulotta F & Winters B. (2010). Identifying the hospitalised patient in crisis, a consensus conference on the afferent limb of rapid response systems. *Resuscitation* **81**, 375-82.

- Hillman K, Chen J, Cretikos M, Bellomo R, Brown D, Doig G, Finfer S, Flabouris A & MERIT study investigators. (2005). Introduction of the medical emergency team (MET) system: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* **365**, 2091-7.
- Jones D, McIntyre T, Baldwin I, Mercer I, Kattula A & Bellomo R. (2007). The medical emergency team and end-of-life care: a pilot study. *Crit Care Resusc* **9**, 151-6.
- Jones D, DeVita M & Bellomo. (2011). Rapid Response Teams. *N Engl J Med* **365**, 139-46.
- Maharaj R, Raffaele I & Wendon J. (2015). Rapid response systems: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* **19**, 254.
- McNeill G & Bryden D. (2013). Do either early warnings systems or emergency response teams improve hospital patients survival? A systematic review. *Resuscitation* **84**, 1652-1667.
- Peberdy M, Kaye W, Ornato J, Larkin G, Nadkarni V, Mancini M, Berg RA, Nichol G & Lane-Trullt T. (2003). Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: A report of 14720 cardiac arrest from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* **58**, 297-308.
- Tirkkonen J, Tamminen T & Skrifvars M. (2017). Outcome of adult patients attended by rapid response teams: A systematic review of the literature. *Resuscitation* **112**, 43-52.
- Walston J, Cabrera D, Bellew S, Olive M, Lohse C & Bellolio M. (2016). Vital Signs Predict Rapid-Response Team Activation Within Twelve Hours of Emergency Department Admission. *West J Emerg Med* **17**, 324-30.
- Winters B, Weaver S, Pfoh E, Yang T, Pham JC & Dy S. (2013). Rapid-response systems as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med* **158**, 417-25.

Score genético predice agresividad del cáncer de próstata

Pablo Rojas¹, Paola Viviani², Viviana Montecinos³, Yu Ting Zhou⁴, Claudio Morales⁵, Alejandro Godoy^{6,7}, Ignacio San Francisco¹

Resumen

Introducción: Establecer un score genético utilizando los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) del gen que codifica para Ribonucleasa L (RNASEL) y regiones cromosómicas 8q24 y 17q12-24 en combinación con el antígeno específico de la próstata (PSA) para predecir la agresividad del cáncer de próstata (CaP). **Pacientes y métodos:** hombres con CaP tratados con prostatectomía radical. Se analizaron variables clínicas y patológicas: edad al diagnóstico, PSA al diagnóstico, el volumen tumoral (TV) y extensión extracapsular (ECE) según el TNM (*tumour, node and metastasis*) (ECE \geq T3) y score de Gleason. Desarrollamos un modelo de puntaje genético usando regresión logística multivariable. **Resultados:** se incluyeron 86 pacientes sometidos a prostatectomía radical. Edad promedio fue de $62 \pm 7,5$ años. El promedio de PSA fue de $11,3 \pm 10,6$ ng/mL. Treinta y un pacientes (36%) tuvieron ECE. La mediana del TV fue de 3,8 cc. Un PSA ≥ 10 ng/mL se asoció con una mayor tasa de ECE ($p < 0,05$) y TV más alto ($p = 0,032$). En el análisis univariable, los pacientes con > 1 SNP tienen mayor riesgo de ECE que los pacientes con ≤ 1 SNP (42% vs. 10,5%, $p = 0,01$), y los pacientes con ≥ 3 SNP tienen más TV que los pacientes con < 3 SNP (60% vs. 32%, $p = 0,015$). Se crearon dos modelos de riesgo usando el número de SNP y PSA \geq o < 10 ng/mL para predecir ECE (sensibilidad 67% y especificidad 84%) y TV (sensibilidad 59% y especificidad 70%). **Conclusiones:** El score genético presentado en este estudio es una herramienta novedosa para predecir indicadores de agresividad del CaP, como ECE y TV.

Palabras clave: score genético; cáncer de próstata; antígeno prostático específico; SNPs; volumen tumoral.

Abstract

Introduction: To establish a genetic score using SNPs (from *RNASEL* and chromosomal regions 8q24 and 17q12-24) in combination with Prostate Specific Antigen (PSA) at diagnosis to predict aggressiveness of PCa (tumor volume (TV) and extracapsular extension (ECE)). **Patients and methods:** Men with PCa diagnosed by needle biopsy and treated with radical prostatectomy (RP). Clinical and pathological variables such as age at diagnosis, PSA at diagnosis, TV, extension of tumor according TNM (ECE \geq T3) and Gleason score were analyzed. We developed a genetic score model using Multivariate Logistic Regression. **Results:** We included 86 patients who underwent RP. Mean age 62 ± 7.5 years. Mean PSA was 11.3 ± 10.6 ng/mL. Thirty-one patients (36%) had ECE. Median TV was 3.8 cc. PSA ≥ 10 ng/mL was associated with increased rate of ECE ($p < 0.05$) and higher TV ($p = 0.032$). In univariate analysis, patients with more than 1 SNP had a greater risk of ECE than patients with ≤ 1 SNP (42% vs. 10.5%, $p = 0.01$), and patients with ≥ 3 risk SNPs had more TV than patients with < 3 SNPs risk (60% vs. 32%, $p = 0.015$). Two models of risk using the number of SNPs and PSA \geq or < 10 ng/mL to predict ECE (sensitivity 67% and specificity 84%) and TV (sensitivity 59% and specificity 70%) were created. **Conclusions:** Genetic score using described SNPs and preoperative PSA can predict aggressiveness of PCa, which would be useful to define a management with more information at diagnosis especially in localized cancers.

Keywords: genetic score; prostate cancer; Prostate Specific Antigen; SNPs; tumor volume.

Fecha de envío: 1 de marzo de 2018 - Fecha de aceptación: 17 de julio de 2018

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

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

(3) Departamento de Hemato-Oncología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

(4) Escuela de Medicina, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

(5) Hospital Félix Bulnes.

(6) Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(7) Department of Urology, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo NY, 14263.

Autor de correspondencia: isanfrancisco@med.puc.cl



Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es uno de los cánceres más comunes en los hombres. En USA se diagnosticaron 137,9 por 100000 hombres por año entre 2008 y 2012 y se estima que 1 de cada 7 hombres serán diagnosticados con CaP a lo largo de su vida (Siegel *et al.*, 2014). En Chile, el CaP es el cáncer más común en los hombres, con una tasa de incidencia ajustada de 50,6 por 100000 hombres y una tasa de mortalidad de 22,7 por 100000 hombres en 2010 (Ministerio de Salud de Chile, 2012).

Se han asociado diversas variables genéticas y ambientales con la patogénesis del CaP. Se ha descrito que muchos factores ambientales, incluida la dieta grasa (Zhou *et al.*, 1997) y la obesidad (Giovanucci *et al.*, 2003), están involucrados en el desarrollo del CaP. Por otro lado, se sabe que los antecedentes familiares, la edad y la raza son factores de riesgo para CaP (Steinberg *et al.*, 1990). Además, estudios de asociación de todo el genoma o GWAS (Genome-Wide Association Studies) han identificado múltiples polimorfismos de nucleótido único (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) asociados con la presencia de CaP (Hindorff *et al.*, 2009), y recientemente, estos SNPs se han asociado con la agresividad del CaP. Por ejemplo, El Gammal *et al.*, (2010) mostró que SNPs del cromosoma 8q se asociaron con un aumento de la recurrencia bioquímica en análisis univariable, pero no en el análisis multivariable. Chan *et al.*, (2013) demostraron que el genotipo A/A del SNP rs4430796 del cromosoma 17q tenía mayor nivel de Antígeno Prostático Específico (PSA) y del puntaje de Gleason en el momento del diagnóstico, ambos parámetros de mal pronóstico del CaP.

Recientemente, hemos demostrado una asociación entre varios SNPs y la presencia de CaP en la población hispana (Rojas *et al.*, 2014; San Francisco *et al.*, 2014). En estos estudios observamos, además, que algunos SNP del gen *RNASEL* y de las regiones cromosómicas 18q24 y 17q12-24 se asociaron con parámetros clínicos de agresividad del CaP (PSA, TV y ECE).

En nuestros estudios previos, establecemos que cada SNP se ha asociado independientemente con diferentes resultados. Sin embargo, algunos SNPs podrían tener un fuerte efecto acumulativo (Hindorff *et al.*, 2009) y podrían usarse en combinaciones con PSA, aumentando su función predictiva (Nam *et al.*, 2009; Aly *et al.*, 2011). Por esta razón, podría ser útil agrupar los SNPs y otras variables en los perfiles de riesgo de agresividad del CaP. El objetivo del presente estudio es establecer un modelo de *score* genético utilizando los SNPs de riesgo descritos en nuestros estudios previos en combinación con variables pre-quirúrgicas para predecir parámetros de agresividad histológicos del CaP, que se evidencian en el espécimen operatorio y que como consecuencia se pudieran relacionar, a largo plazo, con recidiva bioquímica y mortalidad específica por CaP.

Metodología

Pacientes

La muestra de este estudio incluyó a hombres chilenos diagnosticados con CaP en dos Centros: el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile y el Hospital Sótero del Río, ambos de Santiago de Chile. Los pacientes fueron reclutados entre 2010 y 2014. El estudio fue aprobado por el comité de ética de ambas instituciones y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado previo a los procedimientos. Los pacientes con CaP fueron diagnosticados mediante biopsia transrectal y tratados con prostatectomía radical (RP). En este estudio se analizaron variables clínicas y patológicas como la edad al momento del diagnóstico, el PSA en el momento del diagnóstico, el TV, extensión del tumor según TNM descrito por American Joint Committee on Cancer (AJCC) (órgano confinado: T ≤ T2c, y no-órgano confinado: ECE ≥ T3) y Gleason Score de la pieza quirúrgica.

Extracción y cuantificación de ADN

El ADN se extrajo del *buffycoat*, utilizando el kit de extracción de QIAGEN (QLAamp DNA Mini Blood Kit) (QIAGEN, Valencia, CA) de acuerdo con nuestro estudio anterior (San Francisco *et al.*, 2014). La cuantificación del ADN extraído se realizó usando el sistema espectrofotométrico de microvolúmenes Epoch de BioTek (QIAGEN, Valencia, CA).

Análisis genético

Los polimorfismos del gen *RNASEL* (Arg462Gln y Asp541Glu) y los de las regiones cromosómicas 8q24 (rs620861, rs1447295, rs6983267, rs7837328 y rs921146) y 17q12-24 (rs1859962 y rs4430796) se analizaron mediante pruebas de genotipado utilizando sondas Taqman. Las siguientes composiciones se usaron para cada prueba: 20 ng de ADN genómico, 1X de *TaqMan Genotyping Master Mix* y 1X *TaqMan® SNP Genotyping Assays* prediseñados. Los análisis de qPCR se realizaron usando el equipo *StepOne* (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Análisis estadístico y puntaje genético

Las variables numéricas se presentan como media y desviación estándar (DE) o como medianas y mínimo/máximo cuando no hay distribución normal. Las variables categóricas se presentan como número de casos y porcentajes.

Para asociar los órganos confinados (-) con variables independientes de tipo categórico, se utilizó la prueba de *chi* cuadrado. Para asociar variables numéricas, se usaron la prueba *t* de Student o la prueba de *Mann Whitney*.

Se usó la curva ROC para encontrar el mejor corte del número de SNPs con genotipos de riesgo descritos en nuestros estudios previos (Rojas *et al.*, 2014; San Francisco *et al.*, 2014). Finalmente, para construir un puntaje de riesgo para el volumen tumoral y la enfermedad no órgano confinada, se utilizó regresión logística multivariable. Se consideró una significancia de $p < 0,05$.

Resultados

Un total de 205 pacientes diagnosticados con CaP en el período de estudio fueron reclutados. De estos, 86 pacientes fueron sometidos a RP, y, por lo tanto, corresponden a la muestra del estudio. La Tabla 1 muestra las características de los pacientes: la edad media fue de $62 \pm 7,5$ años, el PSA promedio fue de $11,3 \pm 10,6$ ng/mL. Cincuenta y cuatro pacientes (63%) tenían PSA < 10 ng/mL. Cincuenta y cinco pacientes (64%) tenían enfermedad órgano- confinada en el espécimen, mientras que el 36% restante presentó ECE, sólo con extensión microscópica sin comprometer las vesículas seminales ni

otros órganos (T3a de acuerdo al TNM). Trece pacientes (15%) tenían un puntaje de Gleason $\leq 6,56$ (65%) tenían un puntaje de Gleason 7 y 14 (16%) tenían un puntaje de Gleason ≥ 8 . El volumen tumoral mediano fue de 3,8 cc (DE 4,89) con un rango de 0,17 a 22 cc. Las frecuencias de los genotipos de SNPs se muestran en la Tabla 1.

El análisis univariable mostró que el PSA ≥ 10 ng/mL se asoció con una mayor probabilidad de tener ECE ($p < 0,0001$). Ni la edad ni los SNPs individuales mostraron asociación con este resultado. En un segundo análisis univariable, PSA ≥ 10 ng/mL y genotipo T/T del SNP rs921146 se asoció con un mayor volumen tumoral ($p = 0,015$ y $0,037$, respectivamente) (Tabla 2).

Tabla 1: Características de los pacientes incluidos y distribución de los genotipos Arg462Gln y Asp541Glu del gen que codifica para *RNASEL* y los SNP rs620861, rs1447295, rs6983267, rs7837328, rs921146 de la región cromosómica 8q24, y rs1859962 y rs4430796 de la región cromosómica 17q24-17q12.

Características	Número (%)
Edad media (años)	$62 \pm 7,5$
PSA media (ng/mL)	$11,3 \pm 10,6$
PSA < 10 (ng/mL)	54 (63)
≥ 10 (ng/mL)	32 (37)
CaP Organo-confinado	55 (64)
Gleason espécimen ≤ 6	13 (15)
7	56 (65)
≥ 8	14 (16)
TV media (mL)	3,8 (0,17-22)
Asp541Glu A/A, A/C, C/C n(%)	30 (35), 39 (45), 17 (20)
Arg462Gln C/C, C/T, T/T	41 (57), 31 (36), 6 (7)
rs7837328 A/A, A/G, G/G	12 (14), 41 (48), 33 (38)
rs921146 G/G, G/T, T/T	9 (10), 30 (35), 47 (55)
rs1447295 A/A, A/C, C/C	4 (5), 20 (23), 62 (72)
rs620861 A/A, A/G, G/G	5 (6), 36 (42), 45 (52)
rs6983267 G/G, G/T, T/T	32 (37), 34 (40), 19 (22)
rs4430796 A/A, A/G, G/G	43 (50), 36 (42), 6 (7)
rs1859962 G/G, G/T, T/T	24 (28), 45 (52), 17 (20)

Luego, para relacionar los SNPs con ECE, agrupamos los genotipos según su asociación con agresividad en nuestros estudios previos, considerando los genotipos de riesgo como: Asp541Glu = A/A, Arg462Gln = C/C, rs7837328 = G/G, rs921146 = G/G, rs1447295 = A/A, rs620861 = G/G, rs6983267 = T/T, rs4430796 = G/G, rs1859962 = T/T. Se observó que los pacientes con CaP órgano-confinado tenían una

mediana de 2 SNPs de riesgo en comparación con los hombres con ECE que tenían una mediana de 3 SNPs de riesgo ($p = 0,035$, datos no mostrados). A su vez, los pacientes con >1 SNP de riesgo (curva ROC; no mostrado) tienen significativamente más ECE que los pacientes con ≤ 1 SNP de riesgo (42% vs 10,5%, $p = 0,01$) (Tabla 3).

Tabla 2: Asociación del PSA y SNP (Arg462Gln y Asp541Glu del gen *RNASEL* codifica para ribonucleasa L, y los SNP rs620861, rs1447295, rs6983267, rs7837328, rs921146 de la región cromosómica 8q24, y rs1859962 y rs4430796 de la región cromosómica 17q24-17q12) con ECE (extensión extraprostática) y TV (volumen tumoral).

	Órgano-confinado (%)	No órgano-confinado (ECE, %)	P	TV $\leq 3,8$	TV $> 3,8$	P
PSA < 10 (ng/mL) ≥ 10 (ng/mL)	42 (79) 13 (41)	11 (21) 19 (59)	<0,0001	31 9	20 19	0,015
Edad < 70 (años) ≥ 70 (años)	45 (62,5) 10 (77)	27(37,5) 3 (23)	0,317	33 7	34 5	0,56
Asp541Glu A/A A/C C/C	16 (55) 27 (69) 12 (71)	13 (45) 12 (31) 5 (29)	0,415	14 18 8	14 17 8	0,992
Arg462Gln C/C C/T T/T	30 (63) 21 (68) 4 (67)	18 (37) 10 (32) 2 (33)	0,888	24 13 3	19 17 3	0,576
rs7837328 A/A A/G G/G	9 (75) 26 (65) 20 (61)	3 (25) 14 (35) 13 (39)	0,67	7 17 16	4 20 15	0,582
rs921146 G/G G/T T/T	5 (56) 23 (77) 27 (59)	4 (44) 7 (23) 19 (41)	0,23	2 20 18	5 9 25	0,037
rs1447295 A/A A/C C/C	2 (50) 15 (75) 38 (62)	2 (50) 5 (25) 23 (38)	0,481	1 10 29	1 10 28	0,998
rs620861 A/A A/G G/G	4 (80) 24 (69) 27 (60)	1 (20) 11 (31) 18 (40)	0,555	3 19 18	2 14 23	0,46
rs6983267 G/G G/T T/T	23 (72) 20 (60) 11 (58)	9 (28) 13 (40) 8 (42)	0,513	17 14 9	11 18 9	0,42
rs4430796 A/A A/G G/G	30 (70) 23 (66) 2 (33)	13 (30) 12 (34) 4 (67)	0,213	21 18 1	18 16 4	0,35
rs1859962 G/G G/T T/T	18 (75) 29 (64) 9 (53)	6 (25) 16 (36) 8 (47)	0,339	16 17 7	6 23 10	0,051

Tabla 3: Análisis univariable con el número de SNP (Arg462Gln y Asp541Glu del gen que codifica para *RNASEL*, y los SNP rs620861, rs1447295, rs6983267, rs7837328, rs921146 de las regiones cromosómicas 8q24, y rs1859962 y rs4430796 de la región cromosómica 17q24-17q12) y ECE (extensión extraprostática).

	Órgano-confinado (%)	ECE (%)	P
SNP ≤1	17 (89,5)	2 (10,5)	0,01
SNP >1	38 (58)	28 (42)	

Para relacionar los SNPs con TV, agrupamos los genotipos según su asociación con agresividad en nuestros estudios previos considerando los siguientes genotipos de riesgo: Asp541Glu = A/A o C/C, Arg462Gln = C/T, rs7837328 = A/G, rs921146 = G/ G, rs1447295 = A/A o A/C, rs620861 = G/G, rs6983267 = G/T, rs4430796 = G/G, rs1859962 = T/T. Se observó que los pacientes con TV ≤3,8 tenían una mediana de 2 SNPs de riesgo, mientras que los pacientes con TV por encima de 3,8 tenían 3 SNPs de riesgo (p = 0,053, datos no mostrados). Además, se encontró que los pacientes con más de 2 SNPs de riesgo (curva ROC; no mostrado) tenían un volumen tumoral por encima de la mediana (3,8 cc) en comparación con los hombres que tenían 2 o menos SNPs (60% vs 32%, p = 0,015) (Tabla 4).

Tabla 4: Análisis univariable con el número de SNP (Arg462Gln y Asp541Glu del gen que codifica para *RNASEL*, y los SNP rs620861, rs1447295, rs6983267, rs7837328, rs921146 de las regiones cromosómicas 8q24, y rs1859962 y rs4430796 de la región cromosómica 17q24-17q12) y TV (volumen tumoral).

	TV ≤3,8	TV >3,8	P
SNP ≤2	21 (68)	10 (32)	0,015
SNP >2	19 (40)	29 (60)	

Se realizaron 2 análisis multivariables, el primero con PSA <10 ng/mL o ≥ 10 ng/mL y el número de SNPs de riesgo. Establecimos una puntuación genética (probabilidad entre 0 y 1) para presentar ECE (Tabla 5). Este modelo tiene una sensibilidad del 67% y una especificidad del 84%. El segundo análisis multivariable se realizó para el volumen de tumor de resultado, considerando la mediana de 3,8 cc como punto de corte. Utilizando este análisis multivariable y considerando PSA <10 ng/mL o ≥10 ng/mL y el número de SNPs de riesgo, establecimos una puntuación genética (probabilidad entre 0 y 1) para TV > 3,8 cc (Tabla 6). Este modelo tiene una sensibilidad del 59% y especificidad del 70%.

En ambos modelos (es decir, para tener ECE o TV más alta que la mediana) se consideraron un máximo de 6 SNPs de riesgo ya que ningún paciente tenía más de 6 SNP presentes.

Tabla 5: Modelo score genético para predecir ECE. Los casilleros muestran probabilidad, p. e. un paciente con PSA <10 ng/mL y 3 SNP de riesgos, tiene un 24% aproximadamente de presentar extensión extraprostática.

	Nº SNP ECE						
	0	1	2	3	4	5	6
PSA <10	0,0817	0,1194	0,1714	0,2398	0,3248	0,4231	0,5280
PSA >10	0,3261	0,4246	0,5295	0,6318	0,7235	0,7996	0,8589

Tabla 6: Modelo de score genético para predecir TV. Los casilleros muestran probabilidad, p. e. un paciente con PSA <10 ng/mL y 4 SNP de riesgos, tiene un 48% aproximadamente de presentar volumen tumoral > 3,8 mL.

	Nº SNP TV >3,8						
	0	1	2	3	4	5	6
PSA <10	0,1436	0,2041	0,2818	0,375	0,4785	0,584	0,6822
PSA >10	0,4007	0,5056	0,61	0,7052	0,7854	0,8484	0,8954

Discusión

Según nuestro conocimiento, este es el primer modelo que usa diferentes SNP de riesgo junto con el nivel de PSA en el momento del diagnóstico, estableciendo una probabilidad de riesgo para parámetros de agresividad del PCa. Estudios previos establecieron la asociación de SNPs y PSA en un puntaje genético con presencia de CaP (Nordström *et al.*, 2014). Para Eeles & Ni-Raghallaigh (2018), en una reciente revisión del tema, el uso en conjunto de información genética y PSA podría significar un gran avance en el screening del CaP. Nuestro trabajo se basa en el análisis de SNPs en suero, utilizando el nivel de PSA en el momento del diagnóstico para predecir criterios histológicos de agresividad del PCa, como TV y ECE, predictores históricos y avalados por la literatura de recidiva bioquímica y finalmente, mortalidad específica por CaP, indicadores que no fueron evaluados en el presente estudio debido al diseño y objetivo de éste.

La selección de los SNPs analizados se basa en una amplia literatura que respalda la asociación de ciertos genes con CaP. El gen *RNASEL* codifica para una endorribonucleasa con un papel importante como gen supresor de tumores (Álvarez-Cubero *et al.*, 2015). Por su parte, los SNPs del 8q24 pueden interactuar con el locus MYC (un factor transcriptor) e influir en su regulación (Reinhardt *et al.*, 2014). De forma similar, los cromosomas 17q12 están presente en la región no codificante del gen HNF1B, que podría modular la relación entre los andrógenos y las células cancerosas (Hu *et al.*, 2014).

Uno de los primeros hallazgos de nuestro actual estudio es que el PSA en el momento del diagnóstico se asoció con más ECE y a un mayor volumen tumoral en la biopsia final, resultados ampliamente descritos previamente (Caire *et al.*, 2010). Tanto el TV

como la extensión de CaP más allá de la cápsula ($T \geq 3$ de acuerdo a *American Joint Committee on Cancer*) son factores de riesgo para la recurrencia bioquímica y la mortalidad específica del CaP (Chung *et al.*, 2011). D'Amico *et al.*, (1998) describieron grupos de riesgo para la recidiva bioquímica, mostrando que los pacientes con PSA > mayor a 10 tenían un riesgo relativo mayor a 3 veces de recurrencia bioquímica. Este modelo de predicción también incluye la edad al momento del diagnóstico y el tacto rectal. En el estudio actual, la edad no se asoció con los resultados estudiados y el tacto rectal no se consideró en el momento del desarrollo del reclutamiento prospectivo.

Una de las principales desventajas en la utilidad de los SNPs como biomarcadores ha sido que los diferentes genes implicados se consideran de baja penetrancia (Kashyap *et al.*, 2014) y, por lo tanto, deben analizarse en conjunto. De acuerdo a Benaff *et al.*, (2016) y Eeles & Ni-Raghallaigh (2018) las variaciones genéticas pueden conferir un riesgo bajo, sin embargo, ante varias alteraciones se puede lograr un efecto genético más potente y de significancia clínica. Es por esta razón que realizamos el análisis de los SNPs considerando la cantidad de genotipos de riesgo. Por lo tanto, observamos que tener más de 1 SNP se asoció con ECE ($p = 0,01$, Tabla 3). Del mismo modo, tener más de 2 SNP de riesgo se asoció con un aumento del volumen tumoral ($p = 0,015$, tabla 5).

Una vez establecidos los primeros análisis, y luego, utilizando el análisis multivariable, creamos tablas que predicen parámetros de agresividad, utilizando PSA en el momento del diagnóstico y la cantidad de SNPs de riesgo. Por lo tanto, observamos que no tener genotipos de riesgo más PSA <10 ng/mL presenta un riesgo de 8% de tener ECE, en comparación con pacientes con el mismo rango de PSA, pero cuatro SNPs, que presentan más del 30% de probabilidad de tener ECE. Si analizamos pacientes con PSA > 10 ng/mL y con los mismos 4 genotipos de riesgo, la probabilidad de ECE aumenta dos veces, llegando a más del 70%. De manera similar, al establecer un puntaje para predecir TV mayor a 3,8 mL, notamos que en pacientes con PSA <10 ng/mL y sin genotipos de riesgo, la probabilidad de TV es cercana al 10%. En el mismo tipo de pacientes, pero con 4 SNPs de riesgo, la probabilidad de TV >3,8 mL es cercana al 50%, quintuplicando el riesgo de TV mayor de 3,8 mL. Si los pacientes presentan PSA > 10 ng/mL sumado a 4 SNPs de riesgo, la probabilidad fue del 78%. Por lo tanto, la suma del PSA elevado en el momento del diagnóstico asociado con un mayor número de SNPs de riesgo, aumenta la probabilidad de ECE y TV más alto.

Respecto a la sensibilidad y especificidad de los modelos, vemos que para extensión fuera de la próstata el score genético construido es capaz de detectar a un 67% de los pacientes con ECE, y es capaz

de descartar correctamente a un 84% de los pacientes sin ECE. Lo anterior refleja que es un modelo perfectible, sin embargo, tendría utilidad principalmente en descartar ECE, y por lo tanto, sería confiable a la hora de predecir si un tumor se encuentra confinado (localizado) en la próstata. De la misma manera, el modelo para TV >3,8 mL es capaz de detectar a un 59% de los pacientes con TV sobre el punto de corte, y de descartar volumen sobre los 3,8 mL en un 70% de los pacientes, presentando una capacidad media de descartar a los pacientes con volúmenes tumorales más elevados.

Actualmente se han desarrollado una serie de test genéticos, principalmente en tejido prostático (ya sea obtenido de la biopsia, como del espécimen operatorio) que buscan precisar cuál es el mejor tratamiento, predecir mortalidad y presencia de metástasis, es decir agresividad del tumor (Cucchiara *et al.*, 2018), de tal manera que sea posible predecir cáncer clínicamente significativo y ofrecer tratamientos radicales tempranos a los pacientes con los perfiles de mayor riesgo (Eeles & Ni-Raghallaigh, 2018). Es en este contexto, donde nuestros actuales hallazgos podrían ser útiles. La vigilancia activa (AS) es un tratamiento alternativo para pacientes con bajo riesgo de recurrencia según lo determina D'Amico: PSA <10 ng/mL, Gleason ≤ 6 y tacto rectal T1-T2c. El objetivo de la AS es retrasar el tratamiento definitivo en pacientes con bajo riesgo de recurrencia, sin embargo, hasta el 30% de las cohortes estudiadas presentan progresión de la enfermedad a etapas de mayor riesgo y por lo tanto requieren tratamiento definitivo (RP, radioterapia o terapia de privación de andrógenos). Por esta razón, se requieren nuevos biomarcadores de agresividad del CaP para seleccionar los candidatos más adecuados para el monitoreo. Entonces, al aplicar nuestro puntaje propuesto, un paciente que cumple con criterios de bajo riesgo, es decir, PSA <10 ng/mL, pero con un mayor número de SNPs de riesgo tendrá una mayor probabilidad de mayor TV o mayor extensión del tumor, y por lo tanto, el paciente no sería un buen candidato para diferir el tratamiento definitivo. Recientemente, a propósito de la utilidad de los SNPs en AS, Kearns *et al.*, (2016) mostraron los resultados de los SNP en una cohorte de pacientes en AS, observando que un SNP específico (rs11568818 en el cromosoma 11q22) se asocia con *upgrading* (progresión) de los pacientes.

Nuestro trabajo tiene limitaciones. En primer lugar, el número de pacientes incluidos es una debilidad del trabajo, sin embargo, de acuerdo a nuestra realidad no es un número despreciable. Evidentemente se encuentra pendiente la validación de los actuales resultados con un mayor número de pacientes, de tal manera que el modelo pueda tener una aplicación real en la clínica. Otra limitación del presente manuscrito hace referencia a la poca relación del Gleason score del espécimen con las variables preclínicas. Es conocido que el Gleason de la biopsia operatoria es, sin duda, el mayor predictor de recidiva

y mortalidad específica por CaP, sin embargo en nuestra cohorte la mayoría de los pacientes presentó un puntaje Gleason igual a 7 por lo que no fue posible realizar comparaciones significativas en este aspecto. Ciertamente, una debilidad del trabajo es que no se ha completado seguimiento oncológico de los pacientes y por lo tanto el objetivo a medir no puede ser recidiva propiamente, sin embargo, como se menciona previamente tanto el TV como la ECE son predictores indiscutidos de recidiva y por tanto son reflejo de la agresividad del CaP (Chung *et al.*, 2011). Finalmente, un factor limitante es la posible influencia genética de los SNPs en los niveles de PSA, de hecho, de acuerdo con nuestros estudios previos, hay una asociación de algunos SNPs con niveles de PSA más altos en el diagnóstico (Rojas *et al.*, 2014; San Francisco *et al.*, 2014)). Esta pregunta se resolverá a medida que se comprenda mejor la influencia de los SNPs en la patogénesis del CaP, para que pueda determinarse si ambos marcadores (PSA y SNP) tienen diferentes formas de interacción y, por lo tanto, se pueden usar combinados formando un puntaje "genético", como se propuso en el estudio actual.

Conclusiones

Como conclusión, creemos que nuestro *score* genético es una herramienta novedosa para predecir parámetros de agresividad del CaP, como ECE y TV, variables que se relacionan de acuerdo a la evidencia con mayor recidiva bioquímica, y finalmente, mortalidad.

Contribuciones y reconocimientos

Contribuciones: P Rojas participó del diseño del estudio, análisis genético, análisis estadístico y redacción del manuscrito. P Viviani participó del análisis estadístico y redacción del manuscrito. V Montecinos participó del diseño del estudio, análisis genético. YT Zhou y C Morales participaron del análisis genético. A Godoy participó del diseño del estudio y redacción y revisión del manuscrito. I San Francisco participó del diseño del estudio, análisis estadístico y redacción del manuscrito y es el Investigador principal del estudio. **Agradecimientos:** Los autores agradecen a los pacientes que participaron en el estudio desinteresadamente. El estudio fue apoyado por FONDECYT n° 11110334; División de Cirugía de la Pontificia Universidad Católica, Departamento de Urología y VRI UC.

Conflictos de interés: Ninguno.

Referencias

Aly, M., Wiklund, F., Xu, J., Isaacs, W. B., Eklund, M., D'Amato, M., Adolfsson, J., & Grönberg, H. (2011). Polygenic risk score improves prostate cancer risk prediction: results from the Stockholm-1 cohort study. *European urology* **60**, 21-28.

Álvarez-Cubero, M. J., Martínez-González, L. J., Saiz, M., Carmona-Saez, P., Alvarez, J. C., Pascual-Geler, M., & Cozar, J. M. (2015). Prognostic role of genetic biomarkers in clinical progression of prostate cancer. *Experimental & molecular medicine* **47**, e176.

Benafif, S. & Eeles, R. (2016). Genetic predisposition to prostate cancer. *British Medical Bulletin* **120**, 75-89.

Caire, A. A., Sun, L., Lack, B. D., Lum, K., Tang, P., Stackhouse, D. A., & Moul, J. W. (2010). Predicting non-organ-confined prostate cancer in men diagnosed after 2000. *Prostate cancer and prostatic diseases* **13**, 248-251.

Chan, J. Y., Li, H., Singh, O., Mahajan, A., Ramasamy, S., Subramaniyan, K., & Chia, S. E. (2013). 8q24 and 17q prostate cancer susceptibility loci in a multiethnic Asian cohort. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* **31**, 1553-1560.

Chung, B. I., Tarin, T. V., Ferrari, M., & Brooks, J. D. (2011). Comparison of prostate cancer tumor volume and percent cancer in prediction of biochemical recurrence and cancer specific survival. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* **29**, 314-318.

Cucchiara, V., Cooperberg, M. R., Dall'Era, M., Lin, D. W., Montorsi, F., Schalken, J. A., & Evans, C. P. (2018). Genomic Markers in Prostate Cancer Decision Making. *European Urology* **73**, 572-582.

D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G. A., & Wein, A. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* **280**, 969-974.

Eeles, R., & Ni-Raghallaigh, H. (2018). Men with a susceptibility to prostate cancer and the role of genetic based screening. *Translational Andrology and Urology* **7**, 61-69.

El Gammal, A. T., Brüchmann, M., Zustin, J., Isbarn, H., Hellwinkel, O. J., Köllermann, J., & Bokemeyer, C. (2010). Chromosome 8p deletions and 8q gains are associated with tumor progression and poor prognosis in prostate cancer. *Clinical cancer research* **16**, 56-64.

Giovannucci, E., Rimm, E. B., Liu, Y., Leitzmann, M., Wu, K., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (2003). Body mass index and risk of prostate cancer in US health professionals. *Journal of the National Cancer Institute* **95**, 1240-1244.

Hindorf, L. A., Sethupathy, P., Junkins, H. A., Ramos, E. M., Mehta, J. P., Collins, F. S., & Manolio, T. A. (2009). Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **106**, 9362-9367.

- Hu, Y. L., Zhong, D., Pang, F., Ning, Q. Y., Zhang, Y. Y., Li, G., & Mo, Z. N. (2013). HNF1b is involved in prostate cancer risk via modulating androgenic hormone effects and coordination with other genes. *Genet Mol Res* **12**, 1327-1335.
- Kashyap, A., Kluźniak, W., Wokołorczyk, D., Gołąb, A., Sikorski, A., Słojewski, M., & Antczak, A. (2014). The presence of prostate cancer at biopsy is predicted by a number of genetic variants. *International journal of cancer* **134**, 1139-1146.
- Kearns, J. T., Lapin, B., Wang, E., Roehl, K. A., Cooper, P., Catalona, W. J., & Helfand, B. T. (2016). Associations between iCOGS single nucleotide polymorphisms and upgrading in both surgical and active surveillance cohorts of men with prostate cancer. *European urology* **69**, 223-228.
- Nam, R. K., Zhang, W. W., Trachtenberg, J., Seth, A., Klotz, L. H., Stanimirovic, A., Punnen, S., Venkateswaran, V., Toi, A., Loblaw, D.A., Sugar, L., Siminovitch, K.A., & Sugar, L. (2009). Utility of incorporating genetic variants for the early detection of prostate cancer. *Clinical Cancer Research* **15**, 1787-1793.
- Nordström, T., Aly, M., Eklund, M., Egevad, L., & Grönberg, H. (2014). A genetic score can identify men at high risk for prostate cancer among men with prostate-specific antigen of 1–3 ng/ml. *European urology* **65**, 1184-1190.
- Partin, A. W., Kattan, M. W., Subong, E. N., Walsh, P. C., Wojno, K. J., Oesterling, J. E., Scardino, P.T., & Pearson, J. D. (1997). Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *Jama* **277**, 1445-1451.
- Reinhardt, D., Helfand, B. T., Cooper, P. R., Roehl, K. A., Catalona, W. J., & Loeb, S. (2014). Prostate cancer risk alleles are associated with prostate cancer volume and prostate size. *The Journal of urology* **191**, 1733-1736.
- Rojas, P. A., Torres-Estay, V., Cerda-Infante, J., Montecinos, V. P., Domínguez, J., Arenas, J., Godoy, A.S., & San Francisco, I. F. (2014). Association of a single-nucleotide polymorphism from chromosome 17q12 with the aggressiveness of prostate cancer in a Hispanic population. *Journal of cancer research and clinical oncology* **140**, 783-788.
- San Francisco, I. F., Rojas, P. A., Torres-Estay, V., Smalley, S., Cerda-Infante, J., Montecinos, V. P., Hurtado, C., & Godoy, A. S. (2014). Association of *RNASEL* and 8q24 variants with the presence and aggressiveness of hereditary and sporadic prostate cancer in a Hispanic population. *Journal of cellular and molecular medicine* **18**, 125-133.
- Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., & Jemal, A. (2014). Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians* **64**, 9-29.
- Ministerio de Salud de Chile. (2012). Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile. Quinquenio 2003-2007. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile, pp. 8-12. Accedido en https://www.paho.org/chi/index.php?option=com_docman&view=download&alias=174-informe-rpc-chile-2003-2007&category_slug=cancer&Itemid=1145 el 15 de octubre de 2017.
- Steinberg, G. D., Carter, B. S., Beaty, T. H., Childs, B., & Walsh, P. C. (1990). Family history and the risk of prostate cancer. *The prostate* **17**, 337-347.
- Zhou, J. R., & Blackburn, G. L. (1997). Bridging animal and human studies: what are the missing segments in dietary fat and prostate cancer?. *The American journal of clinical nutrition* **66**, 1572S-1580S.

Estilo de vida y agresividad del cáncer de próstata

Pablo A. Rojas¹, Claudia Hurtado², Viviana P. Montecinos³, Alejandro S. Godoy^{4,5}, Ignacio F. San Francisco¹

Resumen

Introducción: el objetivo de este estudio fue establecer una asociación entre diversas variables demográficas y epidemiológicas con la agresividad del cáncer de próstata (CaP). **Métodos:** pacientes diagnosticados con CaP respondieron una encuesta que incluye el nivel de educación, los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), los antecedentes familiares (HF) de CaP, consumo de alcohol, tabaquismo y otros. Se utilizó análisis univariado y multivariado (AMV) para establecer si los factores mencionados anteriormente afectan las variables asociadas con la agresividad del CaP, como la edad al momento del diagnóstico, el índice de Gleason, los márgenes positivos (MP) y las metástasis óseas (MO), entre otras. **Resultados:** se incluyeron ciento setenta y dos hombres en el análisis. Los pacientes con HF fueron diagnosticados a edades más tempranas que los pacientes sin HF (55,73 vs 66,45 años, $p = 0,0001$). Los pacientes que beben tienen un mayor número de MP que los pacientes que no (15 vs 4 pacientes, $p = 0,04$). El AMV mostró que los pacientes que consumen alcohol y los que fuman (activos o suspendidos) tuvieron un mayor riesgo de MP (OR = 4,45 y 4,1, IC 95% 1,16-17,07 y 1,14-14,72, respectivamente, ambos $p < 0,05$). Los pacientes con mayor nivel de educación presentaron un mayor riesgo de CaP confinado (OR = 3,42, IC 95% 1,392-8,434, $p = 0,007$). **Conclusiones:** los pacientes que consumen alcohol, fuman y tienen un menor nivel de educación presentaron un mayor riesgo de desarrollar CaP agresivo.

Palabras clave: cáncer de próstata; tabaco; alcohol; encuesta.

Abstract

Introduction: The aim of this study was to establish an association between various demographic and epidemiological variables with aggressiveness of prostate cancer (PCa). **Methods:** Patients diagnosed with PCa, answered a survey that include level of education, cardiovascular risk factors (CVRF), family history (FH) of PCa, alcohol intake, smoke and others. Univariate and multivariate analysis (MVA) were used to establish whether the factors mentioned above affect variables associated with aggressiveness of PCa such as: age at diagnosis, Gleason score, positive margins (PM), and bone metastasis (BM). **Results:** One hundred and seventy two men were included in the analysis. Patients with FH had cancer diagnosed at younger ages (55.73 years to FH vs 66.45 years to no FH, $p = 0.0001$). Patients who drink had higher number of PM than patients who did not (15 vs 4 patients, $p = 0.04$). MVA showed that patients who consumed alcohol and patients who smoked (active or suspended) had an increased risk of PM (OR= 4.45 and 4.1, 95% CI 1.16-17.07 and 1.14-14.72, respectively, both $p < 0.05$). Patients with higher level of education presented an increased risk of confined PCa (OR= 3.42, 95% CI 1.392-8.434, $p = 0.007$). **Conclusions:** Patients who consume alcohol, smoke and have lower level of education presented a higher risk of developing aggressive PCa.

Keywords: prostate cancer; tobacco; alcohol; survey.

Fecha de envío: 1 de marzo de 2018- Fecha de aceptación: 1 de agosto de 2018

Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es uno de los cánceres más comunes en los hombres. En EE. UU., se diagnosticaron 137,9 hombres con CaP por 100000 habitantes por año entre 2008 y 2012, y se estima

que a 1 de cada 7 hombres se le diagnosticará CaP durante su vida (Siegel *et al.*, 2014). En Chile, el CaP es el cáncer más común, con una tasa de incidencia ajustada de 50,6 por 100000 habitantes y una tasa de mortalidad bruta de 22,7 por 100000 hombres en 2010 (Ministerio de Salud, 2012).

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

(2) Laboratorio de Oncología y Genética Molecular, Clínica Las Condes.

(3) Departamento de Hemato-Oncología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(4) Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(5) Department of Urology, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo NY, 14263.

*Autor de correspondencia: isanfrancisco@med.puc.cl.



Variables genéticas y ambientales se han asociado con la patogénesis del CaP. Está demostrado que los antecedentes familiares, la edad y la raza son factores de riesgo para CaP (Steinberg *et al.*, 1990). Recientemente, hemos demostrado una asociación entre varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y la presencia / agresividad del CaP en la población hispana (Rojas *et al.*, 2014; San Francisco *et al.*, 2014). Además, se ha observado que los hombres afroamericanos tienen un mayor riesgo de CaP agresivo, mientras que los pacientes asiáticos tienen una menor mortalidad por cáncer (Bunker *et al.*, 2002).

Se ha descrito que muchos factores ambientales, que incluyen dieta rica en grasas (Zhou *et al.*, 1997), ingesta de calcio y productos lácteos (Gao *et al.*, 2005), la obesidad (Giovannucci *et al.*, 2003) y exposición al cadmio (encontrado en baterías y cigarrillos) y la dioxina (un herbicida) (Fingerhut *et al.*, 1991) están involucradas en el desarrollo de CaP. Sin embargo, la mayoría de estas asociaciones se han descrito en la población caucásica. Hasta donde sabemos, no hay estudios centrados en describir una asociación entre los factores ambientales y el desarrollo y la agresividad del CaP en la población hispana.

Fumar es un factor de riesgo ambiental en múltiples cánceres; sin embargo, su papel en el CaP es controvertido. Existen varios estudios que relacionan fumar con mayor progresión y mortalidad en CaP (Cerhan *et al.*, 1997; Giovannucci *et al.*, 1999; Platz *et al.*, 2006; Ferris-Tortajada *et al.*, 2011; Kenfield *et al.*, 2011). En estos estudios, se ha indicado que los fumadores duplicarían el riesgo de morir por CaP en comparación con los no fumadores (Ferris-Tortajada *et al.*, 2011). Además, se ha descrito que los pacientes que fuman un mayor número de cigarrillos (más de 20 cigarrillos por día) tienen un mayor riesgo de muerte por CaP, que alcanza el 30% en comparación con los no fumadores (Huncharek *et al.*, 2010). El objetivo de nuestro estudio fue establecer una asociación entre diversas variables demográficas y epidemiológicas, como el estado civil, el nivel de educación, los factores de riesgo cardiovascular, el ejercicio, la ingesta de alcohol y el tabaquismo, con características de agresividad del CaP, como extensión extraprostática (EEP), márgenes positivos (MP) e invasión de vesículas seminales (IVS), entre otros factores que se relacionan con recidiva bioquímica (Kasibhatla *et al.*, 2005, Stephenson *et al.*, 2014), e incluso, en el caso de los MP, hasta un 50% de los pacientes puede presentar recidiva bioquímica (Sooriakumaran *et al.*, 2016).

Materiales y métodos

Pacientes

En este estudio, incluimos pacientes que fueron diagnosticados con CaP, utilizando biopsia transrectal de próstata, entre los años 2011

y 2013 en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica y en el Hospital Sótero del Río en Santiago de Chile. El estudio fue aprobado por el comité de ética de ambas instituciones. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar del estudio y responder la encuesta.

Encuesta

Se diseñó una encuesta de variables demográficas para el estudio genético de casos y controles realizado en nuestro centro (Rojas *et al.*, 2014; San Francisco *et al.*, 2014). La encuesta tiene varios ítems en los que solicitamos la información del paciente con respecto a: estado civil (soltero, viudo, casado, divorciado), nivel de educación (grado de escuela secundaria o menos y estudios universitarios, técnicos o estudios de posgrado), enfermedades pasadas (viral, transmisión sexual, cardiovascular), antecedentes familiares (HF) de CaP (familiares de primer grado con CaP), origen de los antepasados, actividad física (aeróbica, 3 veces por semana en los últimos 5 años), consumo de alcohol (frecuencia), tabaquismo (suspendido/activo, paquetes / año), actividad sexual (frecuencia), exposición a radiación y productos químicos.

Análisis estadístico

Se realizó una comparación entre pacientes, con y sin el posible factor de riesgo, mediante la prueba t de Student (variables continuas) o x² (variables categóricas) para establecer si el factor de riesgo afecta las siguientes variables clínico-patológicas de agresividad: edad al diagnóstico, antígeno prostático específico (APE) en el momento del diagnóstico, extensión del tumor según TNM descrito por American Joint Committee on Cancer (AJCC) (órgano confinado: T ≤ T2c, y no-órgano confinado: EEP ≥ T3), índice de Gleason, volumen tumoral, MP, IVS y metástasis ósea (MO). Se realizó análisis multivariado (AMV) para establecer predictores de progresión / agresividad mediante regresión logística binaria. Las comparaciones se consideraron significativas cuando los valores de p fueron <0,05.

Resultados

Durante el período de estudio (2011-2013), se reclutaron 244 pacientes diagnosticados con CaP. Las encuestas de variables demográficas estuvieron disponibles para 172 pacientes, siendo este grupo de pacientes el grupo de estudio. De los pacientes incluidos, un 59% (102/172) fueron reclutados del Hospital UC, el restante 41% (70/172) del Hospital Sótero del Río. La edad media fue 65 años (DE 8,67), mientras que la mediana del nivel de APE en el momento del diagnóstico fue 10 ng/mL. Además, según la clasificación de riesgo de D'Amico (1998), 27 pacientes (16%) tenían bajo riesgo en el momento del diagnóstico, 58 pacientes (34%) tenían riesgo intermedio, 60 pacientes (35%) tenían CaP de alto riesgo y 27 pacientes (15%) no fueron clasificados. Setenta pacientes (40%)

tenían CaP órgano confinado, mientras el 60% restante (102/172) presentaron tumor localmente avanzado (EEP \geq T3); sólo 8 pacientes (4%) tenían MO. En cuanto al tipo de tratamiento primario, 49 pacientes (28%) fueron tratados con prostatectomía radical, 46 pacientes (27%) requirieron terapia de privación de andrógenos, y 28 (20%) pacientes fueron tratados con radioterapia. Entre los pacientes que se sometieron a cirugía, 18 pacientes (37%) tenían MP, solo 2 pacientes (4%) tenían IVS, y la media del volumen del tumor fue de 4,4 cc (DE 3,9).

El ochenta y cuatro por ciento (144 pacientes) de los pacientes estaban casados, mientras que el 16% de los pacientes eran solteros, viudos o divorciado. Al comparar el estado civil de los pacientes, no se observaron diferencias en edad, nivel de APE, puntuación de Gleason, MP, IVS, CaP órgano-confinado o MO, sin embargo, los pacientes casados tenían menos volumen tumoral en comparación con los pacientes solteros, viudos o separados 4,2 cc vs 8,3 cc, $p = 0,07$ (Tabla 1), aunque no alcanza la significancia estadística.

Con respecto al nivel de educación, 57 pacientes (33%) cursaron estudios universitarios, técnicos o estudios de postgrado. Los pacientes restantes no tienen estudios o tenían estudios básicos/media. La Tabla 1 muestra que los pacientes con estudios universitarios, estudios técnicos o de posgrado fueron diagnosticados a edades más tempranas que los pacientes con estudios medio-básicos, aunque no alcanza la significancia estadística (63,52 vs 66,23 años, $p = 0,06$). Curiosamente, los pacientes con mayor número de años de estudio tienen menos EEP y menos MO que los pacientes con menos educación (12/44 vs 40/75 pacientes para EEP, $p = 0,007$ y 1/38 vs 7/35 pacientes para MO, $p = 0,02$, respectivamente).

Solo 15 pacientes (9%) tenían antecedentes familiares de CaP. Observamos que estos pacientes tenían cáncer diagnosticado a edades más jóvenes que los pacientes sin antecedentes familiares (55,73 vs 66,45 años, $p = 0,0001$). Los antecedentes familiares no mostraron ninguna asociación con otras características del CaP (Tabla 1).

Tabla 1: Comparación entre los grupos de riesgo de acuerdo a estado civil, nivel educacional, consumo de alcohol, historia familiar de CaP, FRCV y ejercicio, para establecer su asociación con variables de agresividad como edad al diagnóstico, APE al diagnóstico entre otros (columnas).

	Edad * (años)	APE * (ng/mL)	Volumen Tumoral * (cc)	Gleason ≤ 6 (n°)	MP (n°)	IVS (n°)	MO (n°)	Órgano- confinado (n°)
Casado	64,87	132,13	4,2	26	16	1	8	59
Soltero/ viudo/ divorciado	67,81	150,56	8,32	6	3	0	0	9
Valor P	0,14	0,92	0,07	0,77	0,32	1,00	0,58	0,79
Educación media completa o menos	66,23	185,56	5,52	18	9	1	7	35
Educación universitaria/ técnica/ postgrado	63,52	52,99	3,67	12	10	1	1	32
Valor P	0,06	0,33	0,12	0,82	0,38	1,00	0,02	0,05
Con HF	55,73	62,55	4,38	29	3	1	1	8
Sin HF	66,45	140,48	4,51	3	16	1	7	62
Valor P	0,0001	0,71	0,93	1,00	1,00	0,26	1,00	1,00
Con FRCV	69,51	287,81	2,45	12	6	1	6	18
Sin FRCV	62,55	50,16	5,06	47	13	1	2	38
Valor P	0,0001	0,12	0,27	0,0009	1,00	0,53	0,06	0,09
Ejercicio	65,58	151,63	4,56	17	15	1	6	40
Sin ejercicio	64,88	107,2	4,28	14	4	1	2	28
Valor P	0,62	0,74	0,84	0,4	0,14	1,00	0,7	0,7
Consumo de alcohol	66,14	212,45	4,6	16	15	1	4	38
Sin consumo de alcohol	64,84	44,01	5,04	13	4	1	4	18
Valor P	0,4	0,28	0,75	0,37	0,04	1,00	0,45	0,41

Abreviaciones: APE: antígeno prostático específico, MO: metástasis óseas, IVS: invasión vesículas seminales, MP: márgenes positivos, HF: historia familiar, FRCV: factores de riesgo cardiovascular
*valores corresponden a medias

Sesenta y siete pacientes (39%) tenían factores de riesgo cardiovascular (FRCV), principalmente hipertensión arterial y diabetes. Observamos que los pacientes sin FRCV fueron diagnosticados a una edad más temprana que los pacientes con FRCV (62,55 vs 69,51 años, $p = 0,0001$). Además, los pacientes sin FRCV tenían una tasa más alta de índice de Gleason ≤ 6 , más CaP órgano-confinado y menos MO que los pacientes con FRCV, aunque no alcanza la significancia estadística (47/94 vs 12/55 pacientes, $p = 0,0009$; 38/60 vs 18/40 pacientes, $p = 0,09$; y 2/43 vs 6/31 pacientes, $p = 0,06$, respectivamente).

Al analizar el nivel de la variable de intensidad del ejercicio, el 59% (102 pacientes) informaron actividad física al menos 3 veces a la semana, siendo la caminata el ejercicio más común. De acuerdo con nuestros resultados, el ejercicio no mostró ninguna asociación con las características del CaP (Tabla 1).

Noventa y seis pacientes (56%) informaron consumir alcohol al menos una vez a la semana. Observamos que aquellos pacientes que beben tenían un mayor número de MP (15/34 vs 4/23 pacientes, $p = 0,04$). Las otras variables no se vieron afectadas por el consumo de alcohol (Tabla 1).

Con respecto al tabaquismo, solo quince pacientes (9%) informaron fumar activamente en el momento de la encuesta y 74 pacientes (43%) dejaron de fumar. Entre los dos grupos, 43 pacientes (25%) eran fumadores pesados (más de 20 paquetes / año). En la Tabla 2, al comparar fumadores (activos o suspendidos) con pacientes que nunca fumaron, observamos que los pacientes que nunca fumaron tenían menos MP (14/31 vs 5/26 pacientes, $p = 0,05$), aunque no alcanza la significancia estadística. No se observaron diferencias entre fumadores activos, fumadores suspendidos o fumadores pesados (Tabla 2).

Tabla 2: Comparación de grupos de riesgo de acuerdo a tabaquismo y número de paquetes/año para establecer su asociación con variables de agresividad como edad al diagnóstico, APE al diagnóstico entre otros (columnas).

	Edad* (años)	APE* (ng/mL)	Volumen tumoral* (cc)	Gleason ≤ 6 (n°)	MP (n°)	IVS (n°)	MO (n°)	Órgano- confinado (n°)
Tabaquismo activo	64,27	167,82	5,15	2	1	0	1	7
Tabaquismo suspendido	66,09	52,83	508	12	13	2	3	24
Valor P	0,13	0,43	0,97	0,66	1,00	1,00	0,35	0,5
Tabaquismo activo/ suspendido	65,76	70,99	5,1	14	14	2	4	31
Nunca tabaquismo	64,88	205,78	4,0	17	5	0	4	37
Valor P	0,53	0,3	0,36	0,4	0,05	0,49	1,00	0,14
<20 paquetes/año	64,71	69,81	4,39	7	6	1	4	18
≥ 20 paquetes/año	66,55	74,19	5,9	7	8	1	0	13
Valor P	0,29	0,93	0,4	1,00	0,28	1,00	0,27	0,79

Abreviaciones: PSA: antígeno prostático específico, BM: metástasis óseas, SVI: invasión vesículas seminales, PM: márgenes positivos, FH: historia familiar, FRCV: factores de riesgo cardiovascular

*valores corresponden a medias

Las variables enfermedades pasadas, la actividad sexual, la exposición a radiación y productos químicos y el origen de los antepasados, fueron similares entre los hombres con diferentes características del CaP y, por lo tanto, no se incorporaron en el análisis posterior.

Realizamos un AMV para establecer la utilidad de los factores de riesgo para predecir la progresión/agresividad del CaP (Tabla 3). En el AMV para predecir MP incluimos las siguientes variables: consumo de alcohol y tabaquismo. En el AMV para predecir MO, incluimos las

variables: nivel de educación y FRCV. Finalmente, en el AMV para predecir CaP órgano-confinado, incluimos las variables: nivel de estudio y FRCV. Todas las variables se seleccionaron de acuerdo con los resultados previos del análisis univariado.

Es importante resaltar que en el AMV los pacientes que consumieron alcohol y los pacientes que fumaron (activos o suspendidos) tenían un mayor riesgo de MP (OR = 4,45 y 4,1, IC 95%

1,16-17,07 y 1,14-14,72, respectivamente, ambos $p < 0,05$). Del mismo modo, los pacientes con estudios universitarios, estudios técnicos o estudios de postgrado tenían un mayor riesgo de cáncer confinado a la próstata (OR = 3,42, IC 95% 1,392-8,434, $p = 0,007$). Finalmente, los pacientes con estudios básico y medio, mostraron un mayor riesgo de MO, sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo (OR = 6,98, IC 95% = 0,78-62,57, $p = 0,08$).

Tabla 3: Análisis multivariado para márgenes positivos, metástasis óseas y CaP órgano-confinado utilizando las variables asociados en análisis univariado para cada resultado (filas).

	OR	95% CI	Valor P
Márgenes positivos			
Consumo de alcohol	4,45	1,16-17,07	0,03
Tabaquismo suspendido/activo	4,10	1,14-14,72	0,03
Metástasis óseas			
Educación media completa o menos	6,98	0,78-62,57	0,08
Con FRCV	0,31	0,55-1,77	0,19
CaP órgano-confinado			
Estudios universitarios/ técnicos/ postgrado	3,42	1,39-8,43	0,007
Sin FRCV	0,62	0,26-1,48	0,28

Discusión

Creemos que este trabajo es un paso inicial en el estudio de la patogénesis del CaP en las poblaciones hispanas. Existe abundante literatura sobre factores ambientales y su influencia en el desarrollo del CaP, sin embargo, la mayoría de estos estudios se han desarrollado en población caucásica y asiática (Cerhan *et al.*, 1997; Giovannucci *et al.*, 1999; Huncharek *et al.*, 2010; Kenfield *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2011). Además, una de las fortalezas del estudio, es el reclutamiento de pacientes tanto de un centro de salud privado, como de un hospital público, lo que aumenta la heterogeneidad de la muestra y permite establecer la asociación con diferentes resultados.

La encuesta utilizada en este estudio se diseñó en el contexto de un estudio genético realizado en nuestra Institución, que se centró en la asociación entre diferentes SNP y la incidencia y agresividad del CaP (Rojas *et al.*, 2014; San Francisco *et al.*, 2014). La información proporcionada por los pacientes en la encuesta no fue necesariamente requerida en la consulta con el urólogo, y por lo tanto, no influyó en el pronóstico del CaP. Entonces, parece razonable hacer esfuerzos para validar y mejorar ésta, u otras encuestas, para predecir las características del CaP y definir la influencia del ambiente en el desarrollo de esta enfermedad. Sin embargo, según nuestro conocimiento, actualmente no hay encuestas diseñadas para este propósito en la literatura.

Uno de los primeros hallazgos que se destacan, que es consistente con la literatura, es la relación entre la historia familiar y el diagnóstico temprano de CaP: el CaP hereditario se caracteriza por su presentación a una edad más temprana y por ser potencialmente más agresivo (Carter *et al.*, 1993; Lynch *et al.*, 2016; Steinberg *et al.*, 1990). Mientras tanto, la relación entre el nivel de educación y el diagnóstico de CaP a una edad más temprana parece razonable, principalmente porque los hombres más informados (probablemente con mayores niveles de ingresos y mejor acceso al sistema de salud o acceso a programas de *screening* privados) comienzan a controlarse a edades más tempranas que los hombres con niveles de educación más bajos. Del mismo modo, el nivel de educación se asoció con etapas menos agresivas (cáncer órgano-confinado) del CaP. Aparentemente, la educación y el nivel socioeconómico no influyen en el diagnóstico de CaP, sin embargo, estas variables se relacionaron con la detección temprana (Ferrís-Tortajada *et al.*, 2011). De manera similar, los pacientes con niveles más altos de educación tenían EEP y MO más bajas, lo que se relacionó con un diagnóstico más temprano, lo que suponemos previno la progresión del CaP a etapas más avanzadas. Además, el mayor nivel de educación se relacionó con una mayor tasa de enfermedad órgano-confinada (Tabla 3). Un breve estudio realizado en nuestro país mostró que el 76,4% de los pacientes con estudios universitarios o de posgrado se sometieron al chequeo de próstata, en comparación con solo el 52,2% de los pacientes con estudios básicos y medios ($p < 0,05$) (Novoa-Brunet *et al.*, 2013).

Con respecto a los FRCV, nuestros resultados mostraron que los pacientes con FRCV tuvieron un diagnóstico a edades más tardías de CaP ($p = 0,0001$) y el cáncer a menudo era de grado más alto (índice de Gleason) ($p = 0,0009$). Por otra parte, los hombres con FRCV tenían una tendencia a presentar una tasa menor de CaP órgano-confinado, es decir, mayor EEP ($p = 0,09$) y un mayor número de MO ($p = 0,06$). Aunque no encontramos publicaciones que relacionen directamente con FRCV y CaP, se conoce que la obesidad está relacionada con enfermedades cardiovasculares y recientemente, se han publicado varios estudios que relacionan la obesidad con la presencia, agresividad e incluso mortalidad del CaP (Haque *et al.*, 2014; Park *et al.*, 2014; Moller *et al.*, 2015). Desafortunadamente, no tenemos el IMC de los pacientes incluidos para corroborar esta hipótesis; sin embargo, nuestros resultados parecen apuntar en esa dirección.

Con respecto al ejercicio, nuestros resultados no mostraron diferencias entre los pacientes que realizan ejercicio aeróbico al menos 3 veces por semana en comparación con los hombres que no lo hacen. Destaca que más del 50% de los pacientes incluidos refiere realizar actividad física 3 veces por semana, sin embargo, en esta muestra lo más frecuente es la caminata, que podría ser considerada de baja intensidad y no vigorosa, que es el tipo de ejercicio que se ha relacionado con CaP (Kenfield *et al.*, 2011). Burton *et al.*, (2012) observó que los pacientes que hacían ejercicio tenían menos niveles de APE a los 50 años y menores aumentos en el APE después del diagnóstico de CaP. Además, se ha descrito que los hombres que realizan actividad física vigorosa más de 3 horas a la semana tienen un riesgo 61% menor de morir por CaP en comparación con los hombres que ejercitan menos de 1 hora por semana (HR 0,39; IC 95%: 0,18 a 0,84, $p = 0,03$) (Kenfield *et al.*, 2011). El ejercicio aumenta la sensibilidad a la insulina y tiene un efecto antiinflamatorio general (Burton *et al.*, 2012). El ejercicio también influye en los niveles de testosterona, lo que evitaría la progresión del CaP (Giovannucci *et al.*, 2005). Teniendo esto en cuenta, es sorprendente que nuestros resultados no muestren ningún efecto protector del ejercicio sobre la agresividad del CaP. Probablemente un mayor número de pacientes y considerar distintos niveles de actividad física (vigorosa o no) podrían demostrar algún efecto protector del ejercicio sobre la progresión y la agresividad del CaP.

Con respecto al consumo de alcohol, nuestros resultados mostraron que los pacientes que consumieron al menos una bebida de alcohol a la semana tienen un número mucho mayor de MP ($p = 0,04$). Además, según el AMV, el consumo de alcohol, de al menos una bebida por semana, aumentó el riesgo de MP (OR = 4,45, IC 95%: 1,16-17,07, $p = 0,03$). Estos hallazgos fueron concordantes con datos previos de McGregor *et al.*, (2013), quienes postularon que la ingesta de alcohol, especialmente la cerveza, aumenta el

riesgo de CaP agresivo (índice de Gleason ≥ 8 , OR 2,00, IC 95%: 1,19-3,36). Del mismo modo, Sawada *et al.* (2014) observaron que un mayor nivel de ingesta de alcohol se asocia con PCa avanzado, por ejemplo, entre 0 y 150 gr de alcohol por semana presentaron un HR de 1,23 (IC 95%: 0,83-1,82), mientras que el consumo de más de 300 gramos mostró un HR de 1,41 (IC 95%: 0,97- 2,05).

Hay varias teorías que explican la influencia del tabaquismo en la agresividad del CaP, ya que el tabaquismo puede causar: 1) cambios genéticos en K-RAS y p53, lo que favorecería la progresión del CaP (Kudahetti *et al.*, 2009), 2) supresión de la función inmune y reducción de la activación de las células natural killer, que puede aumentar el crecimiento tumoral (Mehta *et al.*, 2008; Hickey *et al.*, 2011), mejorar la angiogénesis (Davis *et al.*, 2009) y promover metástasis, 3) un efecto antiestrógeno que puede aumentar el crecimiento del CaP, y 4) acumulación de cadmio y nitrosaminas (Waalke *et al.*, 1994) que promueve la transformación maligna de las células epiteliales prostáticas. Observamos que los pacientes que fumaban en cualquier momento (activo o suspendido) tenían más MP que los pacientes que nunca fumaron. El tabaco fue un predictor de MP, de acuerdo con el AMV (OR = 4,1, IC 95%: 1,14-14,72, $p = 0,03$). Moreira *et al.*, (2010) demostraron una asociación entre tabaquismo y presencia de CaP más avanzado en hombres sometidos a prostatectomía radical, observándose más EEP (22% de fumadores frente a 17% de no fumadores, $p = 0,028$) y más IVS (46% de fumadores frente a 41 % de no fumadores, $p = 0,012$), pero no MP (10% de fumadores frente a 6% de no fumadores, $p = 0,064$). Además, varios estudios relacionaron el tabaquismo con una mayor recidiva bioquímica (Joshua *et al.*, 2011), menos tiempo para que el CaP se volviera resistente a la castración (Oefelein *et al.*, 2004) y un mayor riesgo de metástasis y mortalidad general en pacientes sometidos a prostatectomía radical (Moreira *et al.*, 2014).

En conclusión, de acuerdo con nuestros resultados, los pacientes que consumen alcohol, fuman y tienen un menor nivel de educación presentaron un mayor riesgo de desarrollar CaP agresivo. Desarrollar y validar nuevas encuestas, como la que aplicamos en este estudio, puede ayudarnos a comprender la patogénesis de la enfermedad y probablemente a prevenir la agresividad del CaP.

Contribuciones y reconocimientos

Agradecimientos: Los autores agradecen a los pacientes que participaron desinteresadamente en el estudio y a la VRI UC. Financiamiento: este estudio fue financiado por Fondecyt de Inicio 11110334.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Contribuciones: P Rojas participó del diseño del estudio, recolección de datos, análisis estadístico y confección

del manuscrito. C Hurtado participó de la recolección y análisis de datos. V Montecinos participó del diseño del estudio y recolección de datos. A Godoy participó de la confección y corrección del manuscrito. I San Francisco participó del diseño del estudio, análisis de datos y supervisión del manuscrito.

Referencias

- Bunker CH., Becich MJ, Brufsky AM, Dhir R, Konety BR, Kuller LH, Patrick AL, Trump DL & Vivas CA. (2002). High prevalence of screening-detected prostate cancer among Afro-Caribbeans: the Tobago Prostate Cancer Survey. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* **11**, 726-729.
- Burton AJ, Martin RM, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Hamdy FC, Neal DE & Tilling K. (2012). Associations of lifestyle factors and anthropometric measures with repeat PSA levels during active surveillance/monitoring. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* **21**, 1877-1885.
- Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB & Walsh PC. (1993). Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *The Journal of urology* **150**, 797-802.
- Cerhan JR, Torner JC, Lynch CF, Rubenstein LM, Lemke JH, Cohen MB, Lubaroff DM & Wallace RB. (1997). Association of smoking, body mass, and physical activity with risk of prostate cancer in the Iowa 65+ Rural Health Study (United States). *Cancer Causes & Control* **8**, 229-238.
- D'amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ & Wein A. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* **280**, 969-974.
- Davis R, Rizwani W, Banerjee S, Kovacs M, Haura E, Coppola D & Chellappan S. (2009). Nicotine promotes tumor growth and metastasis in mouse models of lung cancer. *PLoS one* **4**, e7524.
- Ferrís-I-Tortajada J, Berbel-Tornero O, García-i-Castell J, López-Andreu JA, Sobrino-Najul, E & Ortega-García JA. (2011). Non-dietary environmental risk factors in prostate cancer. *Actas Urológicas Españolas* **35**, 289-295.
- Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA, Piacitelli LA, Honchar PA, Sweeney MH, Greife AL, Dill PA, Steenland K & Suruda AJ. (1991). Cancer mortality in workers exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *New England journal of medicine* **324**, 212-218.
- Gao X, LaValley MP & Tucker KL. (2005). Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* **97**, 1768-1777.
- Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Colditz GA, Spiegelman D, Stampfer MJ & Willett WC. (1999). Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* **8**, 277-282.
- Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Leitzmann M, Wu K, Stampfer MJ, & Willett WC. (2003). Body mass index and risk of prostate cancer in US health professionals. *Journal of the National Cancer Institute* **95**, 1240-1244.
- Giovannucci EL, Liu Y, Leitzmann MF, Stampfer MJ, & Willett WC. (2005). A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. *Archives of internal medicine* **165**, 1005-1010.
- Haque R, Van Den Eeden SK, Wallner LP, Richert-Boe K, Kallakury B, Wang R & Weinmann S. (2014). Association of body mass index and prostate cancer mortality. *Obesity research & clinical practice* **8**, e374-e381.
- Hickey K, Do KA & Green A. (2001). Smoking and prostate cancer. *Epidemiologic reviews* **23**, 115-125.
- Huncharek M, Haddock KS, Reid R & Kupelnick B. (2010). Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *American journal of public health* **100**, 693-701.
- Joshu CE, Mondul AM, Meinhold CL, Humphreys EB, Han M, Walsh PC & Platz EA. (2011). Cigarette smoking and prostate cancer recurrence after prostatectomy. *Journal of the National Cancer Institute* **103**, 835-838.
- Kasibhatla M, Peterson B & Anscher MS. (2005). What is the best postoperative treatment for patients with pT3bN0M0 adenocarcinoma of the prostate? *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* **8**, 167-173.
- Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, & Giovannucci E. (2011). Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *Jama* **305**, 2548-2555.
- Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, & Chan JM. (2011). Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *Journal of Clinical Oncology* **29**, 726.
- Kudahetti S, Fisher G, Ambroisine L, Foster C, Reuter V, Eastham J, Møller H, Kattan MW, Cooper CS, Scardino P, Cuzick J & Cuzick J. (2009). p53 immunohistochemistry is an independent prognostic marker for outcome in conservatively treated prostate cancer. *BJU international* **104**, 20-24.

- Li Y, Yang H, & Cao J. (2011). Association between alcohol consumption and cancers in the Chinese population—a systematic review and meta-analysis. *PLoS one* **6**, e18776.
- Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, D'Amico AV, Buxbaum S, Isaacs WB, Loeb S, Moul JW & Powell I. (2016). Screening for familial and hereditary prostate cancer. *International Journal of Cancer* **138**, 2579-2591.
- McGregor SE, Courneya KS, Kopciuk, KA, Tosevski C, & Friedenreich CM. (2013). Case-control study of lifetime alcohol intake and prostate cancer risk. *Cancer Causes & Control*, **24**, 451-461.
- Mehta H, Nazzari K & Sadikot RT. (2008). Cigarette smoking and innate immunity. *Inflammation Research* **57**, 497-503.
- Ministerio de Salud de Chile. (2012). Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile. Quinquenio 2003-2007. Ministerio de salud. Gobierno de Chile, pp. 8-12. Accedido en https://www.paho.org/chi/index.php?option=com_docman&view=download&alias=174-informe-rpc-chile-2003-2007&category_slug=cancer&Itemid=1145 el 15 de septiembre de 2017.
- Møller H, Roswall N, Van Hemelrijck M, Larsen SB, Cuzick J, Holmberg L, Overvad K & Tjønneland A. (2015). Prostate cancer incidence, clinical stage and survival in relation to obesity: a prospective cohort study in Denmark. *International journal of cancer* **136**, 1940-1947.
- Moreira DM, Antonelli JA, Presti JC, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL & Freedland SJ. (2010). Association of cigarette smoking with interval to biochemical recurrence after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Urology* **76**, 1218-1223.
- Moreira DM, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Boffetta P & Freedland SJ. (2014). Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy. *Cancer*, **120**, 197-204.
- Novoa-Brunet C, Aliaga-de la Fuente A, Badilla-Ortega S, Reyes-Osorio D, Leyton-Naranjo R & Acuña-Madrid JI. (2013). Nivel educacional como determinante del inicio de controles prostáticos. En XXXV Congreso Chileno de Urología. La Serena. Chile.
- Oefelein MG, & Resnick MI. (2004). Association of tobacco use with hormone refractory disease and survival of patients with prostate cancer. *The Journal of urology* **171**, 2281-2284.
- Park J, Cho SY, Lee SB, Son H. & Jeong H. (2014). Obesity is associated with higher risk of prostate cancer detection in a biopsy population in Korea. *BJU international* **114**, 891-895.
- Platz EA. & Giovannucci E. (2006) Prostate Cancer. In *Cancer Epidemiology and Prevention*, pp 1128-503.a ed. Oxford.
- Rojas PA, Torres-Estay V, Cerda-Infante J, Montecinos VP, Domínguez J, Arenas J, Godoy AS, & San Francisco IF. (2014). Association of a single-nucleotide polymorphism from chromosome 17q12 with the aggressiveness of prostate cancer in a Hispanic population. *Journal of cancer research and clinical oncology* **140**, 783-788.
- San Francisco IF, Rojas PA, Torres-Estay V, Smalley S, Cerda-Infante J, Montecinos VP, Hurtado C & Godoy AS. (2014). Association of RNASEL and 8q24 variants with the presence and aggressiveness of hereditary and sporadic prostate cancer in a Hispanic population. *Journal of cellular and molecular medicine* **18**, 125-133.
- Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Yamaji T, Shimazu T, & Tsugane S. (2014). Alcohol and smoking and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: The Japan Public Health Center-based prospective study. *International journal of cancer* **134**, 971-978.
- Siegel R, Ma J, Zou Z. & Jemal A. (2014). Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians* **64**, 9-29.
- Sooriakumaran P, Dev HS, Skarecky D, & Ahlering T. (2016). The importance of surgical margins in prostate cancer. *Journal of Surgical Oncology* **113**, 310-315.
- Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B & Walsh PC. (1990). Family history and the risk of prostate cancer. *The prostate* **17**, 337-347.
- Stephenson AJ, Eggener S, Hernandez AV, Klein EA, Kattan, MW, Wood DP, Rabah D M, Eastham JA. & Scardino PT. (2014). Do Margins Matter? The Influence of Positive Surgical Margins on Prostate Cancer-Specific Mortality. *European Urology* **65**, 675-680.
- Waalkes MP & Rehm S. (1994). Cadmium and prostate cancer. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues* **43**, 251-269.

Restauraciones de lesiones cervicales no cariosas: un protocolo de revisión sistemática para la práctica clínica

Daniel Ortuño^{1*}, Beatriz Mellado¹, Sebastián Prado¹, Juan Pablo Vargas¹, Gabriel Rada^{2,3}

Resumen

Introducción: Las lesiones cervicales no cariosas son condiciones patológicas no bacterianas localizadas en el límite amelocementario de los dientes. Los principales biomateriales descritos para el tratamiento restaurador de estas lesiones son: vidrios ionómeros, vidrios ionómeros modificados con resinas, compómeros y resinas compuestas. El objetivo de este protocolo, consiste en establecer los elementos metodológicos de una revisión sistemática que evaluará el comportamiento clínico de restauraciones cervicales realizadas con estos biomateriales. **Métodos:** El protocolo fue diseñado, y será reportado, en línea con Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P 2015). Se realizará una búsqueda sensible en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials y ClinicalTrials.gov, sin restricción por lenguaje o publicación, para identificar ensayos controlados aleatorizados que comparen dos o más tratamientos restauradores en lesiones cervicales no cariosas. Los desenlaces a evaluar serán la retención de las restauraciones y caries secundaria, según criterios RYGE/USPHS. Al menos dos investigadores realizarán de manera independiente la selección de los ensayos y la extracción de los datos. El riesgo de sesgo será evaluado utilizando la herramienta recomendada por la colaboración Cochrane. Si es posible, se realizará un metanálisis y los datos serán presentados en tablas de resúmenes de resultados mediante el método Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). **Fortalezas y debilidades:** Esta revisión sistemática entregará evidencia actualizada sobre el comportamiento de cuatro biomateriales en el tratamiento de lesiones cervicales no cariosas. La principal limitación proviene de la baja cantidad o deficiencias metodológicas de los estudios primarios. Número de registro (PROSPERO): CRD42017071114.

Palabras clave: lesiones cervicales no cariosas; vidrio ionómero; vidrio ionómero modificado con resina; resinas compuestas; compómeros; metaanálisis.

Abstract

Background: Non-carious cervical lesions constitute a group of non-bacterial pathological conditions of the dental structure located at amelocementary junction. The main dental materials that have been described for the restorative treatment of these lesions are: ionomer glass, resin modified ionomer glass, compomers and composite resins. The objective of this protocol, is to establish the methodological elements of a systematic review, that will evaluate the clinical behavior of cervical restorations performed with four dental biomaterials. **Methods:** The protocol was designed, and will be reported, in line with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P 2015). We will conduct a sensitive search in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and ClinicalTrials.gov, without language or publication restrictions, in order to identify randomized controlled trials comparing two or more restorative treatments in non-carious cervical lesions. The evaluated outcomes will be retention of restorations and secondary caries, according to RYGE/USPHS criteria. At least two reviewers will independently select studies and extract data. The risk of bias will be assessed using the tool recommended by the Cochrane Collaboration. If possible, a meta-analysis will be performed and the data will be presented in summary tables of results using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach. **Strength and Limitations:** This systematic review will provide updated evidence on the behavior of four different dental biomaterials in the treatment of non-carious cervical lesions. The main limitation might arise from the low number or methodological limitations of primary studies. Register number (PROSPERO): CRD42017071114.

Keywords: non-carious cervical lesions; conventional glass ionomer; resin modified glass ionomers; compomers; composite resins; meta-analysis.

Fecha de envío: 4 de enero de 2018 - Fecha de aceptación: 5 de julio de 2018

(1) Escuela de Odontología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

(2) Proyecto Epistemonikos.

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

*Autor de correspondencia: drortuno@uc.cl



I. Introducción

Las lesiones cervicales no cariosas (LCNC) son un grupo de condiciones patológicas no bacterianas, que consisten en la pérdida progresiva de la estructura dentaria localizada en el límite amelocementario, lo cual afecta el pronóstico de la pieza en boca (Cuniberti de Rossi & Rossi, 2009). Las LCNC aparecen en la cara vestibular del cuello de los dientes permanentes (Sutalo & Tarle, 1997; Sneed, 2011). Esto se relaciona con que en la zona cervical la capa de esmalte es más delgada, los prismas del esmalte tienen una dirección recta y vertical en relación a la superficie de unión amelocementaria y la unión esmalte-dentina es más débil (Goel *et al.*, 1991). Por otra parte, el esmalte cervical es más poroso, con mayor contenido proteico y menor estructura mineral en comparación al esmalte oclusal (Hammadeh & Rees, 2001). Adicionalmente, investigaciones sobre la carga horizontal que actúa sobre dientes en movimientos mandibulares de laterotrusión, han demostrado que la torsión ocurre en la región cervical del diente (Lukas & Spranger, 1973), contribuyendo al desgaste dentario en esta zona.

En cuanto a la etiología de las LCNC, históricamente se identificó al cepillado dental como la principal causa, definiendo a ésta como abrasión dentífrica (Miller, 1907). A su vez, Black planteó el rol de los ácidos en las LCNC, las que denominó erosiones (Black, 1907). La clasificación actual de las LCNC considera cuatro categorías: (atrición), entendida como el desgaste de sustancia dentaria resultante del contacto de los dientes durante la actividad normal o parafuncional, (abrasión) asociada a procesos biomecánicos de fricción, (erosión) del tejido por disolución ácida de origen intrínseco o extrínseco y (abfracción), atribuyendo el desgaste del tejido dentario a la acción de fuerzas de carga biomecánicas, donde la flexión del diente durante la carga conduce a la fatiga del esmalte y la dentina cervical (Grippio, 1991). Otros autores consideran en la etiología el rol de una interacción dinámica y compleja, entre el estrés (abfracción), la biocorrosión (degradación química) y la fricción (abrasión) sobre los dientes (Spranger *et al.*, 1973).

Las LCNC son condiciones asociadas a múltiples factores, dentro de los cuales se han descrito: características del diente, propiedades de la saliva, oclusión, hábitos parafuncionales, dieta de la persona, condición de salud sistémica del paciente y características de las fuerzas que actúan sobre el diente, en cuanto a magnitud, dirección, frecuencia, sitio de acción y duración (Radentz *et al.*, 1976; Grippo *et al.*, 2012).

La literatura ha mostrado una gran variabilidad en la prevalencia de las LCNC; de hecho, una revisión de quince estudios mostró un amplio rango, entre un 5 al 85% (Levitch *et al.*, 1994). Sin embargo, hay consenso en que la frecuencia de LCNC aumenta con la

edad de los individuos (Bergstrom & Eliasson, 1988) y en que los dientes más afectados son los premolares, seguido de los caninos e incisivos (Borsic *et al.*, 2004).

Para el tratamiento restaurador de las LCNC, los cuatro principales biomateriales dentales que se han descrito son: vidrios ionómeros, vidrios ionómeros modificados con resina, compómeros o resinas modificadas con poliácido y resinas compuestas. Estos difieren en la forma de unirse al diente, lo cual incide en la retención de la restauración y en la probable aparición de lesiones de caries secundaria. También difieren en la adaptación marginal, en los resultados estéticos que logran y en la forma de reproducir la anatomía perdida (Kuroe *et al.*, 2000).

Actualmente no existe evidencia concluyente respecto a cuál es el tratamiento restaurador más efectivo en el manejo de LCNC. Por lo tanto, el objetivo de este protocolo, consiste en establecer los elementos metodológicos de una revisión sistemática que evaluará el comportamiento clínico de restauraciones realizadas con cuatro tipos de biomateriales dentales, en cuanto a retención, caries secundaria y otros desenlaces clínicos según criterios RYGE/USPHS (Anexo 1). La revisión sistemática propuesta responderá a la siguiente pregunta: ¿Cómo es el comportamiento clínico, evaluado según parámetros RYGE/USPHS, de cuatro biomateriales dentales utilizados para restaurar LCNC en pacientes mayores de 18 años?

II. Métodos

El protocolo fue elaborado y será reportado, de acuerdo a *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols, PRISMA-P*, (Moher *et al.*, 2015).

1. Criterios de elegibilidad

Los estudios que se incluirán en esta revisión sistemática serán seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios:

1. a) Tipo de estudios

Exclusivamente ensayos controlados aleatorizados (Lazcano *et al.*, 2004).

1. b) Tipo de participantes

Ensayos que incluyan hombres y mujeres mayores de 18 años, sin enfermedad periodontal y que presenten al menos dos lesiones cervicales no cariosas, diagnosticadas según criterios clínicos establecidos en los ensayos seleccionados.

1. c) Tipo de intervenciones

Ensayos que comparen biomateriales en restauraciones de lesiones cervicales no cariosas restauraciones tipo clase V según clasificación

operatoria Black (1917), utilizando al menos dos de los siguientes en un mismo individuo: vidrio ionómero, vidrio ionómero modificado con resina, compómeros y resinas compuestas.

1. d) Tipo de desenlace

Ensayos en los cuales las restauraciones de LCNC se evalúen según los criterios Ryge/USPHS (Ryge *et al.*, 1981) o criterios FDI para evaluación de restauraciones directas (Hickel *et al.*, 2010). Se establecerán los desenlaces primarios y secundarios, como variables dicotómicas o continuas, según cómo estén reportados en los estudios incluidos.

Desenlaces primarios:

- Retención de la restauración
- Caries secundaria

Desenlaces secundarios:

- Integridad marginal
- Decoloración del margen cavo-superficial
- Igualdad de color
- Forma anatómica: Contorno o pérdida de sustancia
- Textura superficial

1. e) Tiempo de seguimiento

Ensayos que reporten al menos un año de seguimiento clínico desde que se realizan las restauraciones en los dientes de los individuos.

III. Métodos de búsqueda para identificar estudios

La estrategia de búsqueda de los artículos científicos se realizará siguiendo las recomendaciones del "Manual para revisores", versión 5, de la Colaboración Cochrane (Higgins *et al.*, 2011a), sin restricciones de fecha, estado de publicación, ni de idioma. El detalle de la estrategia de búsqueda se encuentra descrito en el Anexo 2.

Para complementar la búsqueda realizada inicialmente en bases de datos electrónicas (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* y *ClinicalTrials.gov* by U.S. National Library of Medicine), se revisarán otras fuentes de búsqueda de información para identificar artículos que pudieran no haber sido detectados, o que no se encuentren en dichas bases de datos, considerando de esta manera literatura gris, estudios no publicados y estudios en curso.

Por tanto, se incluirán además las siguientes fuentes de información:

1. Conferencias y congresos odontológicos registrados en *International Association for Dental Research*, IADR, desde el año 2001 hasta el 2017. (www.iadr.org)
2. Ensayos incluidos en otras revisiones sistemáticas relevantes, para lo cual utilizaremos la base de datos Epistemonikos (Rada *et al.*, 2013) (www.epistemonikos.org)
3. Revisión manual de referencias mencionadas en las listas bibliográficas de todos los estudios incluidos, así como en las revisiones no sistemáticas y guías de práctica clínica más relevantes relacionadas con el tema.
4. Contacto con expertos vía correo electrónico, registrados como autores de los estudios incluidos, para solicitar cualquier información adicional publicada o no publicada.
5. Otros artículos utilizando la referencia de los estudios incluidos a través de las herramientas *related articles* de Pubmed (www.pubmed.com), además de la base de datos *Scopus* (www.scopus.com) y *Google Scholar* (www.google.com/scholar).
6. Estudios en curso o no publicados, disponibles en registros prospectivos de ensayos, los cuales serán accedidos a través de la plataforma de la Organización Mundial de la Salud (www.who.int/ictrp).

IV. Análisis y recolección de los datos

a) Selección de los estudios

El título y resumen de cada artículo obtenido en la búsqueda será evaluado de forma individual por dos revisores: Beatriz Mellado (BM) y Sebastián Prado (SP). Se revisará el texto completo de los artículos elegibles, por al menos dos autores de manera independiente: BM, SP y Juan Pablo Vargas (JV). Los desacuerdos serán resueltos por consenso, y en caso de perdurar, se consultará a un revisor que actuará como árbitro: Duniel Ortuño (DO). Si faltase información para decidir sobre la elegibilidad, se contactará a los autores vía correo electrónico. La búsqueda y selección de los estudios será actualizada hasta la finalización de la revisión sistemática en curso.

b) Extracción y manejo de los datos

Tres autores (BM, SP, JV) extraerán la información de los ensayos de manera independiente utilizando una planilla de extracción de datos desarrollada para esta revisión sistemática. Durante la selección y extracción de información los revisores serán ciegos en cuanto a los títulos de la revista e instituciones del estudio.

Se registrará la siguiente información:

Información general: identificador de autores, año de publicación, revista y referencia.

Métodos del estudio: criterios según nivel de sesgo de los estudios primarios, método de aleatorización, método de ocultamiento de la secuencia fortuita, cegamiento, análisis por intención de tratar y seguimiento en cuanto a pérdidas o abandonos.

Características de los participantes: edad, sexo, salud periodontal, niveles de higiene bucal y diagnóstico de al menos dos lesiones cervicales no cariosas.

Intervenciones: restauraciones de LCNC con resinas compuestas, vidrio ionómeros, vidrios ionómeros modificados con resina y resinas modificadas con poliácidos o compómeros, así como los protocolos de restauración y la frecuencia de seguimiento de las restauraciones realizadas en boca.

Desenlaces: comportamiento clínico según los parámetros incluidos en los criterios RYGE/USPHS o FDI para evaluar restauraciones. Además, se describirán los criterios utilizados, naturaleza dicotómica o continua del desenlace, número de restauraciones y número de pacientes en cada grupo, medidas de variabilidad y tiempo.

Otros registros incluirán: fuente de apoyo financiero de los estudios, el estado de publicación y otros elementos metodológicos de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

c) Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

El riesgo de sesgo será evaluado en duplicado por dos de los siguientes tres revisores: BM, SP, JV. Cada evaluador aplicará de manera independiente la herramienta de riesgo de sesgo del "Manual para revisores", versión 5, de la Colaboración Cochrane (Higgins *et al.*, 2011b). Los desacuerdos entre los revisores serán resueltos por consenso, pero en caso de persistir se incluirá un tercer evaluador (DO). La herramienta de riesgo de sesgo evalúa los siguientes parámetros: generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes, del personal y evaluadores del resultado, manejo de datos incompletos, notificación selectiva de cada desenlace primario y otras fuentes de sesgo. Los estudios serán clasificados en tres categorías según riesgo de sesgo: bajo, alto y poco claro. Se elaborará una tabla de riesgo de sesgo, un gráfico de riesgo de sesgo y una figura de resumen del riesgo de sesgo, utilizando el *software* Rev Man 5.3 (The Cochrane Collaboration, 2014)

d) Medidas de efecto del tratamiento

Para las variables dicotómicas, el efecto de tratamiento será expresado como riesgo relativo, RR, considerando intervalos de confianza del 95%. Para las variables continuas, el efecto de tratamiento será referido como diferencia de medias, DM, pero, en caso de escalas numéricas distintas, se utilizará la diferencia de medias estandarizada, DME, considerando intervalos de confianza del 95%. También se considerará el uso de estadística descriptiva, incorporando parámetros muestrales, gráficos y tablas.

V. Aspectos relacionados con la unidad de análisis

La unidad de análisis es el individuo en un diseño paralelo convencional, mientras que en un diseño de cuerpo dividido o *split body* (*split mouth*) son las piezas dentarias de un sujeto (Lessaffre *et al.*, 2009).

Considerando que por la naturaleza de las intervenciones en evaluación existe un bajo riesgo de *carry-over effect*, intentaremos, en la medida de lo posible, calcular los estimadores de efecto para el total de los ensayos combinados, independiente de si se trata de un diseño paralelo o *split mouth*. (Smail-Faugeron *et al.*, 2014). Se seguirán recomendaciones publicadas sobre la metodología de este asunto en particular. (Elbourne *et al.*, 2002; Lessaffre *et al.*, 2009).

VI. Estrategias para manejar los datos faltantes

Se realizará un análisis primario, utilizando los datos completos disponibles y, seguidamente, un análisis de sensibilidad. Igualmente, para disminuir el riesgo de sesgo y aumentar la potencia del estudio, en caso de estudios primarios con datos incompletos, se contactará a los autores (Akl *et al.*, 2015). Si una vez enviadas dos solicitudes de datos no se recibe respuesta, se utilizará un método de imputación para los valores faltantes, el cual consistirá en una evaluación estadística de acuerdo con el peor escenario, a través del módulo de STATA para datos faltantes (comando "*metamiss*") (Chaimani *et al.*, 2014). El impacto de esto se evaluará en la sección discusión del manuscrito de la revisión sistemática.

VII. Evaluación de la heterogeneidad

Se realizará un análisis de heterogeneidad considerando la variabilidad atribuible al tipo de pacientes, tipo de intervención, tiempo de seguimiento y factores asociados al diseño tales como la forma aleatoria, cegamiento, pérdidas y abandonos, co-intervenciones, entre otros.

Para la evaluación cuantitativa se utilizará el estadístico Q y el índice I^2 (0% a 40%: heterogeneidad no relevante, 30% a 60% heterogeneidad moderada, 50% a 90%: heterogeneidad substancial, 75% a 100% heterogeneidad considerable) (Higgins *et al.*, 2011a). Si existen altos niveles de heterogeneidad en los estudios ($I^2 > 50\%$ o valor $p < 0,1$), utilizando el test chi cuadrado de Mantel-Haenszel, se analizarán las posibles fuentes a través de análisis por subgrupo y análisis de sensibilidad (Higgins *et al.*, 2011a).

VIII. Evaluación del sesgo de publicación o reporte

Se utilizarán dos métodos: test de Egger y un análisis visual a través del gráfico de embudo o *funnel plot*, en caso de contar con más de 10 estudios disponibles para la revisión (Higgins *et al.*, 2011a). En el *funnel plot* consideraremos como evidencia de asimetría un valor p menor a 0,1. Además, utilizaremos el método *trim and fill* para imputación de valores simétricos en el *funnel plot* y estimación del número de estudios ausentes (existentes, pero no publicados) (Rothstein *et al.*, 2000).

IX. Síntesis de datos

Combinaremos los resultados de cada estudio incluido en la revisión sistemática en un metaanálisis a través del sistema *RevMan* 5.1, de acuerdo con las guías estadísticas establecidas en el "Manual para revisores", versión 5, de la Colaboración Cochrane (Higgins *et al.*, 2011a). Se realizarán varios metaanálisis que permitan comparar los tipos de restauraciones de LCNC, según los desenlaces definidos. Para dicho método de análisis se elegirá el modelo de efectos aleatorios, método de *DerSimonian-Laird*.

X. Análisis de subgrupo e investigación de la heterogeneidad

Se investigarán los siguientes subgrupos para explorar posibles fuentes de heterogeneidad: sexo del paciente (hombre o mujer), edad del paciente (18-24, 25-44, 45-64, 65 y más años) y períodos de seguimiento (entre uno y cinco, cinco o más años de seguimiento).

XI. Análisis de sensibilidad

Usaremos un análisis de sensibilidad para evaluar cómo impactan en los resultados los siguientes elementos:

- Los efectos de tratamiento al incluir estudios que no presenten análisis por intención de tratar o aquellos que presenten elevados niveles de atrición.
- Ensayos con diseño paralelo versus ensayos con diseño *split mouth*.
- Riesgo de sesgo al analizar resultados obtenidos al omitir ensayos que fueron clasificados con alto riesgo de sesgo.

XII. Graduación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para cada desenlace será evaluada mediante el método GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, Atkins *et al.*, 2004). El juicio de la certeza de evidencia se efectuará en los dominios de riesgo de sesgo, consistencia, precisión, evidencia directa o indirecta y posibilidad de sesgo de publicación. La certeza será clasificada como alta (es muy improbable que la estimación del efecto cambie con futura evidencia), moderada (eventualmente la estimación del efecto podría cambiar con futura evidencia), baja (existe una alta probabilidad de que futura evidencia cambie la estimación del efecto) y muy baja (la estimación del efecto no es confiable).

Elaboraremos tablas resumen de resultados (*Summary of Findings, SoF*) con el *software GRADEpro* (McMaster University, 2014) y prepararemos tablas *SoF* interactivas, *iSoF* (DECIDE Consortium, 2015).

XIII. Fortalezas y limitaciones

Esta revisión sistemática entregará evidencia actualizada sobre el comportamiento de cuatro diferentes biomateriales dentales en el tratamiento de LCNC, lo cual podría mejorar la decisión de los clínicos en la determinación del material restaurador a utilizar y con esto hacer tratamientos más predecibles en el tiempo. La principal limitación podría provenir de la baja cantidad o deficiencias metodológicas de los estudios primarios sobre este tema, debido a la complejidad de estudiar al mismo tiempo los cuatro biomateriales.

XIV. Contribuciones y reconocimientos

Contribuciones: DO, BM, JV y SP iniciaron y diseñaron el protocolo. DO y GR revisaron y mejoraron el protocolo. Todos los autores aprobaron la versión final del protocolo.

Fuentes de financiamiento: Interno.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación al tema revisado en el estudio.

Referencias

- Akl EA, Kahale LA, Agoritsas T, Brignardello-Petersen R, Busse JW, Carrasco-Labra A, Ebrahim S, Johnston BC, Neumann I, Sola I, Sun X, Vandvik P, Zhang Y, Alonso-Coello P & Guyatt G. (2015). Handling trial participants with missing outcome data when conducting a meta-analysis: a systematic survey of proposed approaches. *Syst Rev* **4**, 98.
- Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, Liberati A, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann H, Edejer TT, Vist GE, Williams JW, Jr. & Group GW. (2004). Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC health services research* **4**, 38.
- Bergstrom J & Eliasson S. (1988). Cervical abrasion in relation to toothbrushing and periodontal health. *Scandinavian Journal of Dental Research* **96**, 405-11.
- Black GV. (1907) A work on operative dentistry. Pathology of hard tissues of the teeth. Vol. 1. 1st ed. Chicago (IL): *Medico-Dental Publishing*, 39-59.
- Black GV. (1917). A work on operative dentistry: The technical procedures filling teeth. *Chicago: Medico-Dental publishing* 5.
- Borsic J, Anic I, Urek M & Ferreri S. (2004). The prevalence of non-carious cervical lesions in permanent dentition. *Journal of Oral Rehabilitation* **31**, 117-123.

- Chaimani A, Mavridis D & Salanti G. (2014). A hands-on practical tutorial on performing meta-analysis with Stata. *Evid Based Ment Health* **4**, 111-116.
- Cuniberti de Rossi, N. (2009). *Lesiones Cervicales no Cariosas*. 1st ed. Editorial Médica Panamericana. Pp 1-7.
- DECIDE Consortium. (2015). Interactive Summary of Findings (iSoF) [Software]. Version August 2017. <https://isof.epistemonikos.org>
- Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV & Vail A. (2002). Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol* **31**, 140-149.
- Epistemonikos Foundation (2016). Collaboratron [Software]. Versión 1.0 Accedido en <https://collaboratron.epistelab.com> el 18 de Agosto 2017.
- Goel VK, Khera SC, Ralston JL & Chang KH. (1991). Stresses at the dentinoenamel junction of human teeth – a finite element investigation. *J Prosthet Dent* **66**, 451.
- Grippio JO. (1991). Abfraction: a new classification of hard tissue lesions of teeth. *J Esthet Dent* **3**, 14-8.
- Grippio J, Simring M & Coleman TA. (2012). Abfraction, Abrasion, Biocorrosion, and the enigma of Noncariou Cervical Lesions: A 20-Year Perspective. *J EsthetRestorDent* **24**, 10-23.
- Hammadeh M & Rees J.S. (2001). The erosive susceptibility of cervical versus occlusal enamel. *European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry* **9**, 13-17.
- Hickel R, Peschke A, Tyas M, Martin J, Mjor I, Bayne S, Peters M, Hiller K, Randall R, Vanherle G & Heintze S. (2010). FDI World Dental Federation - Clinical Criteria for the evaluation of direct and indirect restorations. Update and Clinical examples. *J Adhes Dent* **12**, 259-272.
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA, Cochrane Bias Methods G & Cochrane Statistical Methods G. (2011b). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ* **343**, d5928.
- Higgins JP & Green S. (2011a). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, vol. 5. Wiley Online Library.
- International Association for Dental Research: Accedido en <http://www.iadr.org/IADR/Meetings/Past-Meetings> el 05 de Agosto de 2017.
- Kuroe T, Caputo A & Konuma M. (2000). Biomechanics of cervical tooth structure lesions and their restoration. *QuintessenceInt* **3**, 267-274.
- Lazcano E, Salazar E, Gutiérrez P, Ángeles A, Hernández A & Viramontes J. (2004). Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México* **46**, 559-584.
- Lessafre E, Philstrom E, Needleman I & Worthington H. (2009). The design and analysis of split-mouth studies: What statisticians and clinicians should know. *Statistics in Medicine* **28**, 3470-3482.
- Levitch LC, Bader JD, Shugars DA & Heymann HO. (1994) Non-cariou cervical lesions. *Journal of Dentistry* **22**, 195-207.
- Lukas D. & Spranger H. (1973). Experimentelle Untersuchungen uber die Auswirkungen unterschiedlich gemessener Gelenkbahn und Benetwinkel auf die Horizontalbelastung des Zahnes bie definierten Unterkiefer Lateralbewegungen. *Dtsch Zahnarztl Z* **28**, 755-8.
- McMaster University. (2014) GRADEpro [Computer program] Version August 2016. www.grade.pro
- Miller WD. (1907). Experiments and observations on the wasting of tooth tissue variously designated as erosion, abrasion, chemical abrasion, denudation, etc. *Dental Cosmos* **49**, 1-23.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P & Stewart LA. (2015) Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews* **4**, 1.
- Rada G, Perez D & Capurro D. (2013). Epistemonikos: a free, relational, collaborative, multilingual database of health evidence. *Studies in health technology and informatics* **192**, 486-490.
- Radentz WH, Barnes GP & Cutright DE. (1976). A survey of factors possibly associated with cervical abrasion of tooth surfaces. *Journal of Periodontology* **47**, 210-3.
- Rothstein H, Sutton A & Borenstein M. (2000). Publication Bias in Meta-analysis: Prevention, Assessment and Adjustments. John Wiley, Chichester.
- Ryge G. (1980). Clinical Criteria. *International Dental Journal* **30**, 347-58.
- Smail-Faugeron V, Fron-Chabouis H, Courson F & Durieux P. (2014). Comparison of intervention effects in split-mouth and parallel-arm randomized controlled trials: a meta-epidemiological study. *BMC Med Res Methodol* **14**, 64.
- Sneed, W.D. (2011). Noncariou cervical lesions: Why on the facial? A theory. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* **23**, 197-200.

Spranger H Weber G & Kung YS. Untersuchungen die Atitologie. (1973) Pathogeneses un therapiekonsequenzen der zervialaen Zahnartsbstanzdefekte. *Der Hessische Zahnartz Separatum Otto-Loos Preis* 328–41.

Sutalo J & Tarle Z. (1997) Noncarious destructive lesions of dental hard tissues. *Acta Stomatol Croati* 31-43.

The Cochrane Collaboration. (2014) Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre. Accedido en <http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman-5> el 17 de Agosto de 2017.

World Health Organization. (2016). International Clinical Trials Registry Platform [Computer program]. Version 3.5. Accedido en <http://apps.who.int/trialsearch/> el 17 de Agosto de 2017.

Anexo 1: Criterios Ryge del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (USPHS) modificados para la evaluación clínica directa de la restauración.

Criterio	Alpha (A)	Bravo (B)	Charlie (C)
Igualdad de color	La restauración iguala el matiz y translucidez de los tejidos dentarios adyacentes	Ligera diferencia en el matiz o translucidez de la restauración	La restauración es diferente en matiz y translucidez respecto a los tejidos dentarios adyacentes
Textura superficial	Textura superficial lisa, similar a la del esmalte pulido al explorar con sonda	Ligeramente rugosa o arenosa	Superficie con poros lo suficientemente grosero como para impedir el movimiento continuo con un explorador
Contorno o pérdida de sustancia (desgaste)	La restauración es una continuación de la forma anatómica existente.	Evidente concavidad en la superficie. La dentina o la base no se encuentran expuestas.	Pérdida de sustancia de la restauración, evidente concavidad de la superficie. Base y/o dentina expuesta
Decoloración del margen cavo-superficial	No hay evidencia visual de decoloración marginal	Hay evidencia visual de decoloración marginal en la unión de la estructura dentaria y la restauración, pero esta decoloración no penetra la restauración en dirección a la pulpa	Hay evidencia visual de decoloración marginal, la cual penetra la restauración en dirección pulpar.
Integridad marginal	No existen hendiduras al explorar con sonda, o, si esta se engancha, no existe fisura evidente a lo largo de la periferia de la restauración	El explorador se engancha y hay una fisura evidente, la cual es penetrada por el explorador, indicando que el borde de la restauración no se adapta íntimamente al diente. La dentina y/o base no están expuestas. La restauración no es móvil	El explorador penetra la fisura que se extiende hasta la unión amelodentinaria
Caries secundaria	La restauración es una continuación de la forma anatómica existente adyacente a ella. No hay caries secundaria.	Hay evidencia de decoloración oscura adyacente a la restauración correspondiente a caries secundaria.	
Retención de la restauración	La restauración está intacta y completamente retenida	La restauración se encuentra parcialmente retenida, con una porción de ella todavía intacta	La restauración se encuentra completamente perdida

Anexo 2: Estrategia de Búsqueda “Restauraciones de lesiones cervicales no cariosas: un protocolo de revisión sistemática para la práctica clínica”. Número de registro de revisión sistemática (PROSPERO): CRD42017071114.

COMPONENTE LESIONES CERVICALES NO CARIOSAS 476 hits

- #1 “Tooth Cervix”[Mesh]
- #2 (“non carious” OR non-cariouS OR noncarious) AND cervical
- #3 NCCL[title/abstract]
- #4 abfraction
- # 5 cementoenamel OR CEJ[title/abstract]
- # 6 OR /1-5
- #7 “Composite Resins”[Mesh]
- #8 “Glass Ionomer Cements”[Mesh]
- # 9 (ionomer AND (glass OR cement*)) OR glass-ionomer
- #10 composite AND resins
- #11 compomer OR ((resin* OR composite) AND (polyacid OR polyacid-modified))
- #12 OR /7-11
- #13 randomized controlled trial [pt]
- #14 controlled clinical trial [pt]
- #15 randomized [tiab]
- #16 placebo [tiab]
- #17 drug therapy [sh]
- #18 randomly [tiab]
- #19 trial [tiab]
- #20 groups [tiab]
- #21 OR/13-20
- #22 (animals [mh] NOT humans [mh])
- #23 #21 NOT #22
- #24 #6 AND #12 AND #23

EN UNA LÍNEA

(“Tooth Cervix”[Mesh] OR (“non carious” OR non-cariouS OR noncarious) AND cervical) OR NCCL[title/abstract] OR abfraction OR (cementoenamel OR CEJ[title/abstract]) AND (“Composite Resins”[Mesh] OR “Glass Ionomer Cements”[Mesh] OR (ionomer AND (glass OR cement*)) OR glass-ionomer) OR (composite AND resins) OR (compomer OR ((resin* OR composite) AND (polyacid OR polyacid-modified)))) AND ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))

EMBASE 128 hits

- 1 exp tooth cervix/ or Tooth Cervix.mp
- 2 ((non carious or non-cariouS or noncarious) and cervical).mp
- 3 NCCL.mp
- 4 abfraction.mp
- 5 (cementoenamel or CEJ).mp.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 composite resins.mp.
- 8 Glass Ionomer Cements.mp.or exp glass ionomer/
- 9 ((ionomer and (glass or cement*)) or glass-ionomer).mp.
- 10 (composite and resins).mp.
- 11 (compomer or ((resin* or composite) and (polyacid or polyacid-modified))).mp
- 12 7 or 8 or 9 or 10 or 11
- 13 crossover-procedure/
- 14 double-blind procedure/
- 15 randomized controlled trial/
- 16 single-blind procedure/
- 17 (random* or factorial* or crossover* or cross over* or placebo* or (doubl* adj blind*) or (singl* adj blind*) or assign* or allocat* or volunteer*).tw.
- 18 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17
- 19 6 AND 12 AND 18

CENTRAL 238 hits

- 1 MeSH descriptor: [Tooth Cervix] explode all trees
- 2 (“non carious” or non-cariouS or noncarious) and cervical
- 3 NCCL
- 4 Abfraction
- 5 (cementoenamel or CEJ)
- 6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
- 7 MeSH descriptor: [Composite Resins] explode all trees
- 8 MeSH descriptor: [Glass Ionomer Cements] explode all trees
- 9 ((ionomer and (glass or cement*)) or glass-ionomer)
- 10 composite and resins
- 11 (compomer or ((resin* or composite) and (polyacid or polyacid-modified)))
- 12 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
- 13 #6 AND #12

Tumor de células granulares de la mama. Presentación de un caso

Alejandra Villarroel¹, M. Elena Navarro², Dravna Razmilic², Mauricio Camus³, David Oddó^{1*}

Resumen

El tumor de células granulares (TCG) es una neoplasia muy infrecuente y usualmente benigna, que afecta preferentemente a la lengua. En sólo un 6% de los casos publicados ha sido primario de la mama. Desde el punto de vista clínico e imagenológico, se plantea el diagnóstico diferencial con un carcinoma mamario invasor. Por ende, el examen anatomopatológico de muestras por punción o quirúrgicas, es crucial para establecer el diagnóstico e intentar subclasificarlo para predecir su conducta biológica. Se presenta el caso de una mujer chilena de 54 años con un TCG de la mama izquierda.

Palabras clave: tumor de células granulares; mama; inmunohistoquímica.

Abstract

Granular cell tumor (GCT) is an uncommon and usually benign neoplasm that mostly occurs on the tongue. In only 6% of all published cases, GCT has been primary of the breast. From a clinical and radiological point of view, a differential diagnosis with an invasive breast carcinoma is considered. Therefore, the anatomopathological examination of core biopsy or surgical samples is crucial to establish a diagnosis and try to subclassify it in order to predict its biological behavior. We present the case of a 54-year-old Chilean woman with a GCT in her left breast.

Keywords: Granular cell tumor; breast; immunohistochemistry.

Fecha de envío: 16 de enero de 2018- Fecha de aceptación: 25 de junio de 2018

Introducción

El tumor de células granulares (TCG) es una neoplasia infrecuente que fue descrita por primera vez por Abrikossoff (Abrikossoff, 1926). Su localización habitual es la lengua, pero es ubicuo y puede desarrollarse teóricamente en casi cualquier otro órgano o tejido (Lack *et al.*, 1980). Su ubicación en la mama es rara y representa un 5-6% de todos los TCG (Adeniran *et al.*, 2004). La mayor parte de los casos tienen un comportamiento benigno, sin embargo, se han descrito casos infrecuentes con características malignas (Singh *et al.*, 2015). El TCG de la mama puede tener un aspecto radiológico que sugiere carcinoma invasor, por lo cual el examen anatomopatológico es crucial (De Simone *et al.*, 2011). Desde su primera descripción se han reportado casos aislados y pequeñas series de casos en Norteamérica, Europa y Asia (Billeret – Lebranchu, 1999). En Latinoamérica son muy pocos los casos autóctonos comunicados (Bravo *et al.*, 2009; Castro *et al.*, 2010; De Armas *et al.*, 2011; Quintero *et al.*, 2013; Mayoral *et al.*, 2014). De acuerdo a nuestra información, en Chile se han publicado algunos casos de tumor de células granulares, pero ninguno de localización mamaria (Priego *et al.*, 2007). Se presenta un caso anátomo - clínico de TCG de la mama, con su correlación de imágenes.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 54 años de edad, con antecedentes de tabaquismo y una lesión intraepitelial de alto grado del cuello uterino, que fue tratada con histerectomía. Consultó por nódulo indoloro en la unión de los cuadrantes externos de la mama izquierda, detectado por autopalpación; al examen físico, se constató una masa tumoral redondeada y móvil. Se solicitaron estudios de imágenes mamarias, las cuales informaron un nódulo mamario de 17 mm, de bordes espiculados en la mamografía, BI- RADS 5 y contornos poco definidos con vasos al *Doppler* en la ecotomografía (Figura 1). Se realizó una biopsia *core*, que concluyó que la lesión era compatible con un TCG del tejido mamario. Posteriormente se realizó una mastectomía parcial, en cuyo análisis macroscópico se encontró tejido mamario con un tumor ovoideo sólido, no capsulado y de límites irregulares, correspondiente a un TCG sin signos histológicos de malignidad y con bordes de sección quirúrgicos libres de tumor (Figuras 2a, 2b y 2c). A los 4 años y medio de seguimiento, la paciente no ha presentado recurrencia tumoral ni evidencias de metástasis.

(1) Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

(2) Departamento de Radiología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

(3) Departamento de Cirugía Oncológica. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

*Autor de correspondencia: doddo@med.puc.cl



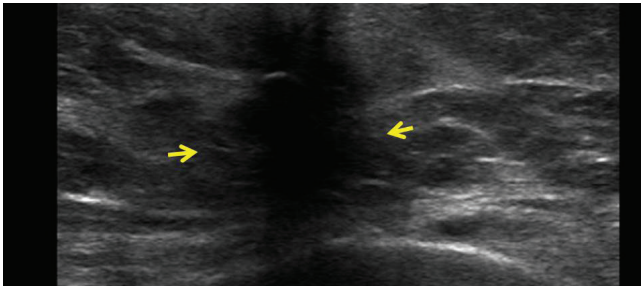


Figura 1: Tumor células granulares de la mama. Aspecto radiológico. Nódulo hipoeogénico espiculado, mal delimitado, con discreta sombra posterior y de 1,7 cm, en la unión de los cuadrantes externos de la mama izquierda (ecotomografía mamaria).

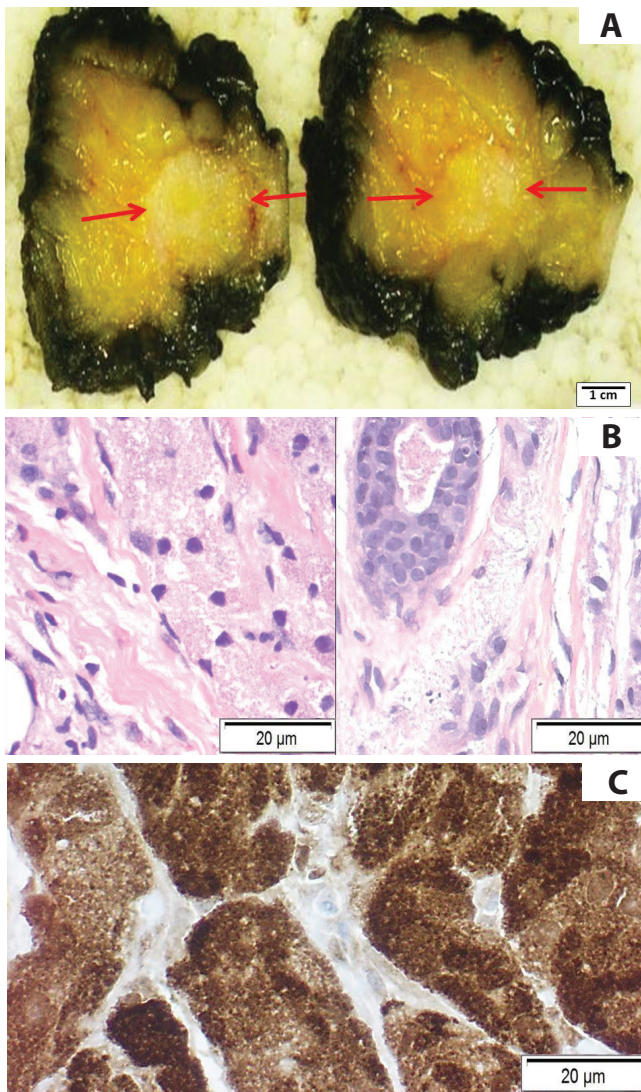


Figura 2: Tumor de células granulares de la mama. Características anatomopatológicas. (a) Fotografía macroscópica. Tejido mamario con un tumor ovoide sólido de límite irregular y finamente espiculado (examen macroscópico). (b) Fotografía microscópica. Tejido mamario infiltrado por células grandes de citoplasma granular eosinófilo y núcleos paracentrales pequeños (izquierda), en partes de distribución periductal (derecha) (hematoxilina & eosina X 400, aumento original). (c) Fotografía microscópica. Tejido mamario infiltrado por células grandes con inmunotinción positiva intensa para la proteína S-100, a nivel nuclear y citoplasmático (inmuno-histoquímica X 400, aumento original).

Discusión

El TCG ha sido una neoplasia muy infrecuente. En el primer caso comunicado por A. Abrikossoff en 1926, de ubicación lingual, se sugirió un origen miogénico, por lo cual fue llamado “mioma mioblástico” (1926). Desde entonces su histogénesis se ha considerado incierta hasta hoy, en que nuevos estudios inmunohistoquímicos y moleculares han apuntado a una génesis neural o neuroectodérmica (Adeniran *et al.*, 2004). Por lo anterior, la teoría más aceptada es que su origen y diferenciación son de tipo neural, más específicamente ligada con las células de Schwann, tanto por la positividad inmunohistoquímica para la proteína S-100 como por hallazgos con microscopía electrónica (Ordóñez & Mackay, 1999). De acuerdo, a la última clasificación de tumores de tejido blando y hueso de la Organización Mundial de la Salud, el tumor de células granulares fue incluido en el grupo de las neoplasias de vaina nerviosa (Fletcher *et al.*, 2013).

La edad de los pacientes con TCG tiene un rango muy amplio, aunque es infrecuente en adolescentes (menos del 1% de los casos). Puede afectar a mujeres y hombres (Mariscal *et al.*, 1995) e incluso se ha reportado en una mujer lactante (Qian *et al.*, 2014). Cuando el TCG comprometió la mama, se presentó como una masa firme, indolora y móvil; habitualmente en el cuadrante superior interno, a diferencia de los carcinomas mamarios que se han ubicado con mayor frecuencia en el cuadrante superior externo (De Simone *et al.*, 2011).

Los hallazgos radiológicos descritos en los TCG de la mama han resultado inespecíficos y suelen simular otras lesiones. En la mamografía el aspecto es variado, desde lesiones redondeadas, lobuladas y bien circunscritas, hasta lesiones mal delimitadas y espiculadas (Jagannathan, 2015). El ultrasonido muestra habitualmente lesiones sólidas con ecogenicidad heterogénea y con sombra acústica posterior. El diagnóstico diferencial clínico-radiológico es vasto e incluye, de forma particular, a carcinomas y tumores fibroepiteliales (Escudero *et al.*, 2014).

El estudio anatomopatológico es fundamental para establecer el diagnóstico de TCG, para asegurar una adecuada resección quirúrgica, intentar predecir su conducta biológica y descartar su eventual asociación a otras neoplasias.

La mayor parte de TCG descritos como benignos fueron pequeños (promedio de 1 a 2 cm), bien delimitados y no capsulados (Adeniran *et al.*, 2004). Histológicamente se caracterizaron por la presencia de células grandes y poligonales, con un citoplasma amplio eosinófilo y granular, con escasos a abundantes cuerpos de Milian (Papalas *et al.*, 2011); con núcleos pequeños regulares, redondeados a ovales,

casi siempre centrales y/o excéntricos con nucléolo inconspicuo. El estudio inmunohistoquímico ha evidenciado consistentemente positividad nuclear y citoplasmática para proteína S-100, vimentina y enolasa neuronal específica (Fanburg-Smith *et al.*, 1998); también, se ha descrito positividad para CD57, CD68 e inhibina alfa (Le BH *et al.*, 2004). Ultraestructuralmente, se ha descrito que los gránulos citoplasmáticos eosinófilos podrían corresponder a invaginaciones de la membrana celular en el citoplasma, las cuales serían fagocitadas por lisosomas, de forma similar a lo que se aprecia en las células de la vaina nerviosa en la producción de mielina (Nasser *et al.*, 2011).

A pesar de que el aspecto histológico del TCG es muy característico y no debería implicar un desafío diagnóstico mayor, siempre es necesario realizar técnicas inmunohistoquímicas complementarias, para descartar parte del diagnóstico diferencial y en los casos de TCG atípicos. El diagnóstico diferencial histopatológico incluye lesiones histiocitarias y neoplasias de aspecto histiocitario, como carcinoma con células espumosas, carcinomas apocrinos y neoplasias oncócicas, entre otras; también, deben considerarse siempre las lesiones metastásicas bien diferenciadas (Escudero *et al.*, 2014).

Los TCG malignos, han sido extremadamente raros y correspondieron a sólo el 1 a 2% del total de casos publicados de TCG (Fanburg-Smith *et al.*, 1998). Si bien no existen criterios histológicos categóricos de malignidad, se han descrito en TCG de partes blandas, ciertas características que podrían predecir un comportamiento potencialmente agresivo, como lo son: necrosis tumoral, áreas con células fusadas, núcleos vesiculosos con nucléolo prominente, actividad mitótica aumentada (> 2 mitosis/10 campos de aumento mayor), aumento de la relación núcleo-citoplasma y pleomorfismo; las neoplasias con 3 o más de estas características tendrían un comportamiento potencialmente virulento, semejante a un sarcoma; los TCG con 1 o 2 de estos criterios se consideran como "atípicos", y los TCG que no presentan ninguna de las peculiaridades anotadas se clasifican como benignos. En los casos comunicados de TCG atípicos y benignos, no se han relatado recurrencia ni metástasis. El índice de proliferación celular medido con anticuerpos para Ki-67, puede ayudar en casos difíciles (Nasser *et al.*, 2011) y el valor de corte recomendado para sugerir un potencial comportamiento maligno de un TCG es de un 10% o más (Fanburg-Smith *et al.*, 1998). Los TCG malignos de la mama, han sido aún menos frecuentes. En la literatura en inglés hemos encontrado menos de 10 casos aislados, que afectaron principalmente a mujeres mayores de 50 años y sólo uno a un hombre; todos con un tamaño tumoral mayor a 3-4 cm, recurrencia local, metástasis a linfonodos axilares ipsilaterales, y metástasis óseas, pulmonares y hepáticas (Akahane *et al.*, 2015). El tratamiento de elección de TCG de la mama, ha correspondido a la resección quirúrgica completa, con márgenes libres de tumor. Aunque existen pocos estudios de seguimiento de series de casos,

estos han sugerido que el riesgo de recurrencia es muy bajo, incluso con márgenes quirúrgicos muy cercanos o afectados por el tumor (Papalas *et al.*, 2011).

Conclusión

El tumor de células granulares es una neoplasia muy infrecuente, más aún en la mama, en la cual la gran mayoría de los casos tiene un comportamiento benigno. Su aspecto radiológico, en la glándula mamaria, en algunas ocasiones puede hacer sospechar una lesión maligna, por lo cual el estudio histopatológico es perentorio para su adecuado diagnóstico y tratamiento.

Conflictos de interés

Los autores no tenemos conflictos de interés respecto al caso presentado.

Referencias

- Abrikossoff A. (1926). Uber Myome ansgehend yon der guerges-treit'ten willkuerlichen muskulamr. *Virchows Archiv. A, Pathological anatomy and histology* **260**, 215–233.
- Adeniran A, Al-Ahmadie H, Mahoney MC & Robinson-Smith TM. (2004). Granular cell tumor of the breast: A series of 17 cases and review of the literature. *The Breast Journal* **10**, 528–531.
- Akahane K, Kato K, Ogiso S, Sakaguchi K, Hashimoto M, Ishikawa A, Kato T, Fuwa Y, Takahashi A & Kobayashi K. (2015). Malignant granular cell tumor of the breast: case report and literature review. *Breast Cancer* **22**, 317–23.
- Billeret – Lebranchu V. Granular cell tumor. (1999). Epidemiology of 263 cases. *Archives D'Anatomie Et De Cytologie Pathologiques* **47**, 26 – 30.
- Bravo Y, Martínez Y, Palencia H, Sandoval M, Vivas C & Socorro G. (2009). Tumor de células granulares de la mama. Reporte de un caso. *Revista Venezolana de Oncología* **21**, 40 – 45.
- Castro M, Corrao F & Sarquis A. (2010). Tumor de células granulares de la mama. Presentación de un caso. *Revista Argentina Mastología* **29**, 205 – 209.
- De Armas MC, Alfonso C, Madrigal G, González M, Ugarte D & Miñoso Y. (2011). Tumor de células granulares de la mama. Presentación de un caso. *Investigaciones Medicoquirúrgicas* **3**, 51 – 54.
- De Simone N, Aggon A & Christy C. (2011). Granular cell tumor of the breast: Clinical and pathologic characteristics of a rare case in a 14-year-old girl. *Journal of Clinical Oncology* **29**, 22.

- Escudero R, Gómez S, Cabello G & Yáñez P. (2014). Tumor de células granulares de mama. Un diagnóstico que se debe considerar. *Radiología* **56**, 84-8.
- Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R & Kindblom LG. (1998). Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *American Journal of Surgical Pathology* **22**, 779-794.
- Fletcher CD, Hogendoorn P, Mertens F, Bridge J. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2013.
- Jagannathan DM. (2015). Benign granular-cell tumor of the breast: Case report and literature review. *Radiology Case Reports* **10**, 1116.
- Lack EE, Worsham GF, Callihan MD, Crawford BE, Klappenbach S, Rowden G & Chun B. (1980). Granular cell tumor: a clinicopathologic study of 110 patients. *Journal of Surgical Oncology* **13**, 301-16.
- Le BH, Boyer PJ, Lewis JE & Kapadia SB. (2004). Granular cell tumor: immunohistochemical assessment of inhibin-alpha, protein gene product 9.5, S100 protein, CD68, and Ki-67 proliferative index with clinical correlation. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine Jul* **128**, 771-5.
- Mariscal A, Perea RJ, Castellá E & Rull M. (1995). Granular cell tumor of the breast in a male patient. *American Journal of Roentgenology* **165**, 63-64.
- Mayoral V, Guirola JA, Padrón N, Fernández JA, Sainz JM & Morós M. (2014). Tumor de células granulares de la mama: todo un reto diagnóstico. *Revista Argentina de Radiología* **78**, 93 - 95.
- Nasser H, Ahmed Y, Szpunar SM & Kowalski PJ. (2011). Malignant granular cell tumor: a look into the diagnostic criteria. *Pathology, Research and Practice* **207**, 164-8.
- Ordóñez NG & Mackay B. (1999). Granular cell tumor: a review of the pathology and histogenesis. *Ultrastructural Pathology Jul-Aug* **23**, 207-22.
- Papalas J, Wylie JD & Dash RC. (2011). Recurrence Risk and Margin Status in Granular Cell Tumors of the Breast: A Clinicopathologic Study of 13 Patients. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* **135**, 890-895.
- Priego P, Rodríguez G, Lisa E, Cabañas J, Peromingo R, Carda P & Fresneda V. (2007). Tumor de células granulares. *Revista Chilena de Cirugía* **59**, 379 - 381.
- Qian X, Chen Y & Wan F. (2014). Granular cell tumor of the breast during lactation: A case report and review of the literature. *Oncology Letters* **8**, 2565-2568.
- Quintero E, Duque JC, Quintero C & Quintero S. (2013). Miofibroblastoma del seno: tumor de Abrikossoff, un tumor infrecuente. *Revista Colombiana de Cirugía* **28**, 154 - 160.
- Singh VA, Gunasagaran J & Pailoor J. (2015). Granular cell tumour: malignant or benign? *Singapore Medical Journal* **56**, 513-517.

Cell Saver en Obstetricia. Primer caso reportado en Chile

Carolina Vergara¹, Diego Soto¹, Camila Fernández², Detlef Balde¹, Jorge Brañes², Hector J. Lacassie¹

Resumen

La hemorragia obstétrica representa un desafío para el equipo médico, aportando con importante morbilidad y mortalidad a las pacientes embarazadas.

El manejo adecuado, precoz y expedito beneficia el logro de resultados favorables para la madre e hijo; es por esto que debemos reconocer activamente aquellas pacientes en riesgo de presentar un sangrado obstétrico significativo.

Presentamos el primer caso reportado en Chile de una paciente embarazada con mala inserción placentaria, sometida a cesárea y de cómo se realizó el manejo del sangrado intraoperatorio, con énfasis en el uso de *Cell Saver* como técnica ahorradora de sangre.

Palabras clave: hemorragia; cesárea; placenta percreta; transfusión sanguínea autóloga.

Abstract

Obstetric hemorrhage is a challenge for the medical team, contributing with significant morbidity and mortality to the pregnant patient. An appropriate, early, and expeditious management eases the achievement of favourable results for mother and son. We must recognize actively those patients at risk of a significant obstetric bleeding.

We present the first case report in Chile of a pregnant patient with abnormal placentation, undergoing a caesarean section and how bleeding was handled during the surgery, with emphasis on the use of a *Cell Saver* device as a blood-saving technique.

Keywords: hemorrhage; cesarean section; placenta percreta; autologous blood Transfusion

Fecha de envío: 2 de marzo de 2018 - Fecha de aceptación: 3 de agosto de 2018

Introducción

Una de las principales causas de mortalidad materna a nivel mundial es la hemorragia obstétrica, que representa 27,1% de todas las muertes maternas, seguido por patologías hipertensivas del embarazo y causas infecciosas (Say *et al.*, 2014). En Chile, la hemorragia obstétrica es la tercera causa de muerte y la primera en morbilidad materna grave (Departamento de Estadísticas e Información de Salud).

Su incidencia ha aumentado los últimos años, especialmente en países desarrollados, influido probablemente por trabajos de parto más prolongados, el uso más frecuente de oxitocina durante éstos, pero principalmente por el incremento en la tasa de cesáreas (Kramer *et al.*, 2013). En Chile, esta situación no es diferente. De acuerdo a un informe sobre gastos en la salud, de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), Chile con 47,1 cesáreas por cada 100 nacimientos, es ahora el segundo país con más cesáreas detrás de Turquía (51,1%) y por delante de México (45,2%) (Yáñez 2017).

Un enfrentamiento apropiado frente a situaciones clínicas como éstas comprende la preparación en los casos anticipados, así como del manejo precoz y rápido intraoperatorio para aquellos no previstos.

Notoria importancia han adquirido en los últimos años los métodos ahorradores de sangre para disminuir o evitar el uso de sangre heteróloga. Uno de ellos es el dispositivo *Cell Saver*, cuyo uso ha sido ampliamente descrito en casos de alto riesgo de sangrado, (Goucher *et al.*, 2015), sin embargo, en obstetricia su uso es limitado y no hay reportes hasta la fecha de su empleo en nuestro país.

El objetivo del presente reporte es describir el uso de *Cell Saver* en una paciente obstétrica cursando un embarazo con mala inserción placentaria, sometida a una operación cesárea de urgencia.

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

(2) División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Autor de correspondencia: lacassie@med.puc.cl



Caso clínico

La paciente dio su consentimiento por escrito para ser publicado.

Paciente de 35 años, ASA II, con antecedente de trastorno del ánimo en tratamiento, multipara de dos, con doble cicatriz de cesárea anterior. La paciente no declaraba alergias conocidas.

Al examen físico destacaba un peso de 78 kg y estatura 157 cm. Su grupo sanguíneo era O-IV Rh (+).

Se realizó el diagnóstico de mala inserción placentaria mediante una ecografía obstétrica, con alta sospecha a partir de las 16 semanas de edad gestacional. Dentro de los hallazgos ecográficos destacaba una placenta anterior, previa, oclusiva, que se insertaba en el labio posterior ocluyendo completamente el orificio cervical interno, con pérdida de la interfaz miometrial en región de cicatriz anterior. Al estudio *doppler* se observaban lagunas placentarias y vasos sanguíneos desde la placenta que sobrepasaban el límite vesical.

Se realizó seguimiento ecográfico ambulatorio, estricto, con alta sospecha de percretismo placentario. A las 22 semanas, además se pesquisó un cuello uterino corto (15 mm) por lo que se inició progesterona vaginal y se hospitalizó por dos semanas para reposo. Se mantuvieron seguimientos ambulatorios hasta las 26 semanas cuando presentó metrorragia moderada por lo que ingresó nuevamente. Luego de completar tres semanas hospitalizada y dada una buena evolución clínica se decidió el alta. Reingresó al hospital cursando un embarazo de 32⁺⁴ semanas en espera de interrupción electiva a las 34⁺¹ semanas.

Dentro de los exámenes contaba con una resonancia de abdomen y pelvis, realizada a las 25 semanas de gestación, que mostraba una placenta previa de inserción central, con signos de mala inserción placentaria, asociado a pérdida del plano de clivaje en el aspecto antero inferior del útero con la vejiga, lo que podía estar en contexto de infiltración de la serosa, sin demostración de lesiones vesicales endoluminales y sin compromiso de otras estructuras vecinas (Figura 1).

Dada la complejidad del caso, se planificó en conjunto con los equipos de urología, radiología intervencional, obstetricia, neonatología y anestesiología para realizarse en orden secuencial la instalación de catéteres doble J intraureterales, balones intraarteriales en arterias ilíacas internas y finalmente, cesárea con histerectomía.

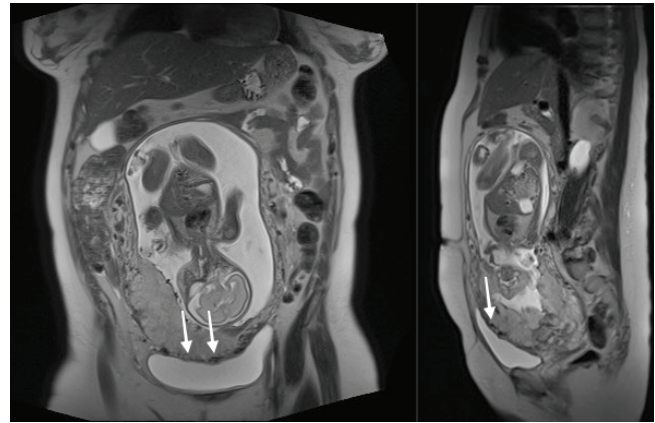


Figura 1: Resonancia nuclear magnética a las 25 semanas de gestación. Corte coronal y sagital en línea media, en secuencia T2. Se observa la invasión de la placenta hacia anterior al techo de la vejiga (flechas).

Cuatro días previos a lo programado, presentó dinámica uterina y metrorragia escasa, por lo que se decidió adelantar el procedimiento.

La paciente ingresó a pabellón central con hemodinamia estable, sin sangrado activo, con dos vías venosas periféricas gruesas (n°14 y n°16) y sin dispositivos de monitorización invasiva.

Se realizó el primer procedimiento de posicionamiento de catéteres ureterales doble J para facilitar su identificación en el intraoperatorio. Esto se realizó bajo anestesia neuroaxial combinada espinal epidural, con dosis intratecal de bupivacaína 0,75% 1 mL (7,5 mg) y fentanyl 20 mg, sin incidentes, asociado a sedación con midazolam 1 mg ev, utilizando monitorización estándar. Posteriormente, se trasladó a la paciente al centro de terapia endovascular, aún bajo el efecto de la anestesia neuroaxial, para el posicionamiento de balones intraarteriales, con el objetivo de inflarlos (después de la extracción fetal) y lograr control vascular de producirse un sangrado intraoperatorio, como ha sido descrito previamente (Feng *et al.*, 2017). Su instalación se realizó sin incidentes.

Ingresó por segunda vez a pabellón central para realizarse la cirugía de cesárea e histerectomía, bajo anestesia general. Se realizó una inducción en secuencia rápida, con intubación orotraqueal e instalación de línea arterial concomitantemente, sin incidentes. Se posicionó un tubo endotraqueal n° 6,5, fijo a 21 cm de la arcada dental, con parámetros ventilatorios en volumen control, con volumen corriente de 350 mL y frecuencia 14 min⁻¹.

En la inducción se usó remifentanil 2,5-5 ng mL⁻¹ a sitio efecto (TCI, Minto), propofol 1,5 mg kg⁻¹ en bolo y succinilcolina 1 mg kg⁻¹. La mantención anestésica fue a base de gases halogenados con una fracción espirada de sevoflurano 1-1,2%, infusión de fenilefrina 0,2-0,4 mg kg⁻¹ min⁻¹ y co-hidratación con solución ringer lactato para mantener la hemodinamia materna en rangos similares a la basal. En la vía venosa más gruesa se instaló un calentador de fluidos (Hotline Level 1®, Smiths Medical, MA), se cubrió a la paciente con un calentador de aire forzado (Warm Touch®, Covidien, MA) y se instaló un termómetro esofágico para medición de temperatura central.

En esas condiciones y previo al inicio de la cesárea, se evidenció un sangrado masivo por vagina, estimándose en al menos 2000 mL, por lo que se realizó una cesárea de emergencia y luego, control vascular, incluyendo el inflado de los balones en las arterias ilíacas internas y compresión aórtica manual para detener el sangrado. Se sospechó como probable etiología un desprendimiento placentario. Nace un recién nacido poco reactivo, que requirió apoyo ventilatorio no invasivo con oxígeno y reversión del efecto opiáceo con naloxona, recuperándose de manera satisfactoria. El grupo sanguíneo fetal fue O-IV Rh (+).

Se inició la transfusión de glóbulos rojos, previamente disponibles en pabellón para su utilización. Simultáneamente, se administró ácido tranexámico 1 g endovenoso como terapia antifibrinolítica para reducir el sangrado perioperatorio (Shakur *et al.*, 2017). Posteriormente se evidenció sangrado del sitio quirúrgico a nivel vesical y los hallazgos quirúrgicos fueron compatibles con placenta percreta al techo vesical. Se realizó histerectomía y reparación vesical, con buen manejo hemostático. El equipo quirúrgico utilizó el aspirador del equipo *Cell Saver* (Autolog® Medtronic, Suiza) (Figura 3) luego del nacimiento y de la aspiración del líquido amniótico con el aspirador central. Durante el procedimiento fue posible aspirar 3580 mL de sangre, recuperándose 960 mL para ser devueltos a la paciente previo paso por un filtro leucorreductor (Sepacell®, Fresenius Kabi). Se calculó un sangrado total de 5500 mL, transfundiéndose cuatro unidades de glóbulos rojos heterólogos, siete unidades de plaquetas, siete unidades de crioprecipitado, 2500 mL de suero ringer lactato y 1000 mL de hidroxil etil almidón 6% (130/0,4) (Voluven®, Fresenius Kabi), además de la sangre recuperada con el *Cell Saver*.

Al término de la cirugía la paciente estaba estable hemodinámicamente (presión arterial media 60-65 mmHg, frecuencia cardiaca 80/min, satO₂ 99%, conectada a ventilación mecánica). Al examen físico presentaba murmullo pulmonar simétrico y sin ruidos agregados. Considerando la estabilidad hemodinámica y el buen control gasométrico y bioquímico post reanimación

(tabla 1), se decidió despertar a la paciente y extubar la tráquea. Se entregó a la unidad de cuidados intensivos, despierta, con adecuada mecánica ventilatoria, sin apoyo de drogas vasoactivas, sin dolor y hemodinamia estable. Se administró 3 mg de morfina epidural como analgesia postoperatoria.

La paciente tuvo una buena recuperación y fue dada de alta al 5° día post operatorio. El recién nacido permaneció hospitalizado hasta cumplir las 35 semanas post conceptuales, dándose de alta posteriormente, en buenas condiciones.

Tabla 1: Exámenes de control intra y postoperatorios.

	Intraoperatorio	Postoperatorio
pH	7,30	7,34
Bicarbonato (mEq L ⁻¹)	18,6	18,6
p (mmHg)	31,3	35,3
BE	-7,2	-6,6
Na (mEq L ⁻¹)	138,5	139
K (mEq L ⁻¹)	3,9	3,6
Lactato (mEq L ⁻¹)	1,5	2,4
Hematocrito (%)	29,7	21,3
Calcio (mEq L ⁻¹)	4,3	4,0
Fibrinógeno (mg dL ⁻¹)	-	190

Discusión

Hemorragia obstétrica se define como la pérdida sanguínea en las primeras 24 horas de 500 mL de sangre en caso de parto vaginal o 1000 mL de sangre en caso de cesárea. Hemorragia obstétrica masiva, a su vez, está definida por la pérdida de >2500 mL de sangre o disminución ≥ 4 g/dL de hemoglobina o la transfusión de ≥ 5 unidades de glóbulos rojos o la presencia de coagulopatía clínica o de laboratorio. Su incidencia es de 1:6.000 nacimientos. (Collis *et al.*, 2017)

La hemorragia obstétrica constituye un desafío importante para todo el equipo quirúrgico, por la premura con la cual debe realizarse el manejo médico y porque de nuestros resultados dependerán la madre y el niño por nacer, en caso de una hemorragia ante o intraparto vaginal o cesárea.

El enfrentamiento apropiado consiste en una valoración previa adecuada, la preparación de insumos, drogas y derivados sanguíneos, la coordinación con el resto de los participantes y de un adecuado entrenamiento de los profesionales involucrados. En este caso, la paciente tenía doble cicatriz de cesárea asociado a una placenta previa oclusiva total, lo que le condicionaba basalmente un riesgo de 40% de mala inserción placentaria (Silver *et al.*, 2006), con alto riesgo de sangrado intraoperatorio.

Frente a una hemorragia obstétrica, las herramientas con las que contamos son el uso de agentes uterotónicos, el taponamiento de la cavidad uterina (balón de Bakri o similar), procedimientos de radiología intervencional, maniobras quirúrgicas como la sutura de B-Lynch, ligadura de arterias e histerectomía. Lo anterior va frecuentemente acompañado de transfusión de hemocomponentes, uso de agentes antifibrinolíticos y técnicas de ahorro de sangre como por ejemplo, el uso de *Cell Saver*. En este caso, la decisión terapéutica inicial fue la histerectomía obstétrica, por lo que no se utilizaron las primeras medidas mencionadas tendientes a evitar una histerectomía (uterotónicos, taponamiento o sutura uterina), aunque si utilizamos antifibrinolíticos en forma precoz (antes de 3 h de iniciado el sangrado), ya que ha demostrado que disminuye el sangrado, la necesidad de transfusión sanguínea y la mortalidad (Shakur *et al.*, 2017). Si bien nuestro plan era lograr un procedimiento sin requerir transfusión sanguínea heteróloga, el inesperado sangrado al inicio de la cirugía hizo modificar lo planeado y requirió de la adaptación al nuevo escenario. Dado que todo estaba preparado, fue expedita y rápida la compensación, evitando períodos de hipotensión arterial, hipotermia y acidosis, que son los principales factores responsables de una coagulopatía intraoperatoria y la perpetuación del sangrado (Cannon 2018).

El *Cell Saver* no goza de un uso más generalizado en obstetricia por el temor a la embolia de líquido amniótico, a la aloinmunización materna y el costo. Sin embargo, el uso de filtros reductores de leucocitos disminuye considerablemente el conteo de glóbulos blancos en la sangre recuperada, involucrados en el potencial proceso de aloinmunización y una eventual reacción transfusional febril no hemolítica (RTFNH) que se busca evitar. Los filtros de reducción de leucocitos actuales (de "tercera generación") pueden lograr una reducción de cuatro unidades logarítmicas (99,9% a 99,99%), dejando recuentos leucocitarios residuales por debajo de $5 \cdot 10^6$ y generalmente por debajo de $1 \cdot 10^6$ (Silvergleid *et al.*, 2018).

En nuestro caso, como la madre era de grupo sanguíneo O-IV Rh (+), no tenía riesgo de aloinmunización Rh. Por otra parte, la paciente no desarrolló una RTFNH, que podría ser en parte por el filtrado. Además, los filtros han demostrado disminuir el nivel de contaminantes, como cuerpos lamelares, fosfolípidos, células fetales escamosas y el factor tisular derivado del líquido amniótico

(Sreelakshmi *et al.*, 2010). Estos filtros están disponibles en todo banco de sangre y son los habitualmente utilizados para filtrar glóbulos rojos y evitar aloinmunización de pacientes politransfundidos. El factor tisular derivado del líquido amniótico funciona como potente activador de la coagulación y ha sido considerado como probable responsable de la coagulación intravascular diseminada que acompaña a la embolia de líquido amniótico, siendo eliminado completamente por estos filtros (Collis *et al.*, 2015).

Recientemente, se han reportado 1498 casos en que se ha utilizado *Cell Saver* en pacientes obstétricas sin haber generado embolia de líquido amniótico, lo que es una señal positiva a favor de su uso en esta población (Khan *et al.*, 2018). Ha habido reportes de casos sobre efectos adversos asociados al uso del *Cell Saver* tales como: coagulopatía dilucional secundaria a grandes volúmenes de transfusión, contaminación bacteriana, hipotensión y hemólisis (Sreelakshmi *et al.*, 2010), sin embargo, son casos anecdóticos y aislados.

Las indicaciones para el uso de *Cell Saver* en obstetricia pudiesen ser casos de mala inserción placentaria (placenta acreta, increta o percreta (Figura 2), rotura uterina y desprendimiento de placenta (Goucher *et al.* 2015), todos escenarios donde se anticipa una posible hemorragia significativa. A lo anterior se agrega la imposibilidad de contar con productos sanguíneos compatibles, o bien, al rechazo de uso de sangre heteróloga por objeción de conciencia.

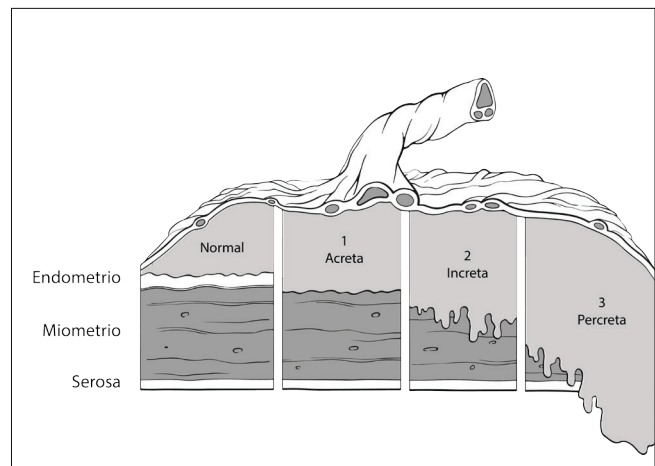


Figura 2: Grados de infiltración placentaria anormal. 1. Placenta acreta: se adhiere al miometrio. 2. Placenta increta: invade el miometrio. 3. Placenta percreta: atraviesa la serosa y puede invadir otros órganos. Modificado de Reitman *et al.* (2011).



Figura 3: Cell Saver (Autolog® Medtronic, Suiza).

A la fecha, no existen grandes estudios controlados aleatorizados que investiguen el impacto de esta técnica en pacientes con mala inserción placentaria, principalmente por la incidencia relativamente baja de ésta en la población obstétrica. Sin embargo, existen estudios pequeños que han demostrado que el uso del *Cell Saver* es efectivo en reducir la necesidad de transfusiones alogénicas en embarazadas con placentación anómala. En uno de ellos, conducido prospectivamente en pacientes con diagnóstico de acretismo placentario, se utilizó un *Cell Saver* en aquellas pacientes que tenían indicación de histerectomía obstétrica. De las 18 pacientes en que se utilizó esta técnica de ahorro de sangre, más de 85% no requirió transfusión de glóbulos rojos alogénicos (Elagamy *et al.*, 2013).

Consideración aparte merece el costo asociado. El análisis es complejo ya que se requiere incorporar múltiples aspectos de difícil cálculo. Los términos de “ahorro de costos” *cost-savings* y “costo efectividad” *cost-effective* son términos no intercambiables. Si bien las estrategias de ahorro de costos son aquellas que

disminuyen los costos independientemente de los beneficios, las estrategias costo efectivas son aquellas en que los beneficios son suficientemente grandes en relación a los costos, aunque no se ahorre dinero (Lim *et al.*, 2018). Para el caso del uso de *Cell Saver* en obstetricia, se ha demostrado que es una medida costo efectiva para casos de alto riesgo, y no se justificaría para casos rutinarios o en los cuales el riesgo de sangrado es bajo (Khan *et al.*, 2018; Lim *et al.*, 2018).

En nuestro caso, el uso de *Cell Saver* no previno la transfusión de sangre heteróloga, principalmente por la urgencia de la reposición de hemocomponentes. Esto podría ser considerado como un fracaso de la técnica, sin embargo, no fue interpretado así ya que permitió evitar la transfusión de al menos dos unidades de sangre heteróloga, con los riesgos asociados que esto tiene, dado que cada unidad supone un riesgo propio independiente de las unidades previas.

En resumen, presentamos el caso de una paciente con diagnóstico prenatal de percreta placentaria, con indicación de cesárea programada e histerectomía obstétrica, en la que se plantean múltiples técnicas de ahorro de sangre, incluyendo el uso de *Cell Saver*, que hasta el momento no había sido reportado en nuestro país. Si bien no se evitó por completo la transfusión de productos sanguíneos alogénicos, la técnica permitió un ahorro de glóbulos rojos sin asociarse a efectos adversos, presentándose como una alternativa válida y potencialmente útil.

Fuente de financiamiento: fondos Divisionales.

Referencias

- Cannon JW. (2018). Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med* **378**, 370-379.
- Collis R & Guasch E. (2017). Managing major obstetric haemorrhage: Pharmacotherapy and transfusion. *Best practice & Research Clinical Anaesthesiology* **31**, 107-124.
- Collis RE & Collins PW. (2015). Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* **70**, 78-86.
- Elagamy A, Abdelaziz A & Ellaithy M. (2013). The use of cell salvage in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation. *Int J Obstet Anesth* **22**, 289-293.
- Feng S, Liao Z & Huang H. (2017). Effect of prophylactic placement of internal iliac artery balloon catheters on outcomes of women with placenta accreta: an impact study. *Anaesthesia* **72**, 853-858.
- Goucher H, Wong CA, Patel SK & Toledo P. (2015). Cell Salvage in Obstetrics. *Anesth Analg* **121**, 465-468.

- Khan KS, Moore P, Wilson M, Hooper R, Allard S, Wrench I, Roberts T, McLoughlin C, Beresford L, Geoghegan J, Daniels J, Catling S, Clark VA, Ayuk P, Robson S, Gao-Smith F, Hogg M, Jackson L, Lanz D & Dodds J. (2018). A randomised controlled trial and economic evaluation of intraoperative cell salvage during caesarean section in women at risk of haemorrhage: The salvo (cell salvage in obstetrics) trial. *Health Technol Assess* **22**, 1-87.
- Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A & Joseph KS. (2013). Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* **209**, 449e441-447.
- Lim G, Melnyk V, Facco F, Waters JH & Smith K. (2018). Cost-effectiveness Analysis of Intraoperative Cell Salvage for Obstetric Hemorrhage. *Anesthesiology* **128**, 328-337.
- Ministerio de Salud de Chile. Departamento de Estadísticas e Información de Salud. "Defunciones y Mortalidad materna. Chile, 2000 a 2011." Accedido en <http://www.deis.cl/defunciones-y-mortalidad-por-causas/> el 26-06-2018.
- Reitman E, Devine PC, Laifer-Narin SL & Flood P. (2011). Case scenario: Perioperative management of a multigravida at 34-week gestation diagnosed with abnormal placentation. *Anesthesiology* **115**, 852-857.
- Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Metin Gülmezoglu A, Temmerman M & Alkema L. (2014). Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health* **2**, e323-e333.
- Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, Moawad AH, Caritis SN, Harper M, Wapner RJ, Sorokin Y, Miodovnik M, Carpenter M, Peaceman AM, O'Sullivan MJ, Sibai B, Langer O, Thorp JM, Ramin SM, Mercer BM & National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network (2006). Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* **107**, 1226-1232.
- Silvergleid AJ. (2018). Leukoreduction to prevent complications of blood transfusion. Accedido en <http://www.uptodate.com> el 26 de febrero de 2018.
- Sreelakshmi TR & Eldridge J. (2010). Acute hypotension associated with leucocyte depletion filters during cell salvaged blood transfusion. *Anaesthesia* **65**, 742-744.
- WOMAN Trial Collaborators. (2017). Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet* **389**, 2105-2116.
- Yáñez C (2017) "Chile es el segundo país de la OCDE con más partos por cesáreas." La Tercera. Accedido en <http://www2.latercera.com/noticia/chile-segundo-pais-la-ocde-mas-partos-cesareas/> 26 de junio de 2018.

Hematoma subcapsular hepático asociado a síndrome de HELLP en el puerperio

Camila Muñoz López¹, Valentina Luco López¹, María Victoria Pérez²

Resumen

El hematoma subcapsular hepático es una complicación grave del embarazo, asociada a preeclampsia severa o síndrome de HELLP. Al ser poco frecuente se requiere un alto índice de sospecha para realizar el diagnóstico precozmente, lo que determinará su pronóstico. A pesar de los avances en cirugía y medicina intensiva es una patología que sigue teniendo una elevada morbimortalidad materno fetal. Damos a conocer el caso de una paciente que cursó un embarazo sin incidentes hasta el parto, posterior a lo cual presenta síndrome de HELLP y un hematoma subcapsular hepático, que evolucionó favorablemente con tratamiento conservador.

Palabras clave: síndrome de HELLP; hematoma subcapsular hepático

Abstract

A hepatic subcapsular hematoma is a serious complication of pregnancy, associated with severe preeclampsia or HELLP syndrome. Due to the low frequency of this presentation, a high suspicion index is required for early diagnosis, which it will determine its prognosis. Despite the advances in surgery and intensive medicine, it still has high maternal-fetal morbidity and mortality. In the present work, we report the case of a patient who had a physiological pregnancy until labor. Subsequently, the patient developed HELLP syndrome and hepatic subcapsular hematoma, which evolved favorably with conservative treatment.

Keywords: HELLP syndrome; subcapsular hepatic hematoma.

Fecha de envío: 26 de junio de 2018 - Fecha de aceptación: 8 de agosto de 2018

Introducción

El hematoma subcapsular hepático es una complicación infrecuente del embarazo, potencialmente mortal. Fue descrita por primera vez por Abercrombie *et al.*, (1844). Tiene incidencia que va desde 1/45000 a 1/225000 embarazos (Marsh *et al.*, 2009). En Chile entre los años 1993 y 2004 se encontró una incidencia de 1/30. 863 partos (Vera *et al.*, 2004). Se asocia casi exclusivamente a preeclampsia y síndrome de HELLP, presentándose en el 1-2% de las pacientes esta última patología, siendo excepcionales los casos descritos en embarazos fisiológicos (Shaw *et al.*, 2005).

Se presenta con mayor frecuencia en pacientes mayores de 30 años, multíparas, principalmente durante el tercer trimestre del embarazo, aunque en un 30% se manifiesta durante el puerperio, principalmente las primeras 48 h (González *et al.*, 2017). El cuadro clínico se caracteriza por epigastralgia y dolor en hipocondrio derecho, náuseas y vómitos, aunque en ciertos casos la única

manifestación puede ser colapso circulatorio por shock hipovolémico secundario a la ruptura y hemorragia activa del hematoma (Haram *et al.*, 2009).

La sospecha clínica es esencial para el diagnóstico precoz, que se realiza mediante exámenes de imágenes o exploración quirúrgica. A pesar de los avances en reanimación, medicina intensiva y técnicas quirúrgicas, la morbimortalidad materna y fetal es elevada, reportándose una tasa de mortalidad materna del 22,2% que ha disminuido en la última década a 16,4% y una mortalidad perinatal de 30% (Vigil & Ortega, 2012).

Por ello, consideramos importante dar a conocer un caso de esta rara, pero grave complicación, en el que afortunadamente la paciente y el recién nacido tuvieron una buena evolución, y realizar una breve revisión de los elementos más relevantes para un realizar el diagnóstico y manejo oportuno.

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

(2) Departamento de Ginecología y Obstetricia, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Autor de correspondencia: cfmunoz11@uc.cl



Caso clínico

Primigesta de 29 años con antecedentes de hipertensión crónica en tratamiento con metildopa y diabetes gestacional en tratamiento con dieta. Cursa embarazo sin incidentes, con presiones arteriales y proteinurias de 24 horas en rangos normales en los controles prenatales. Ingresa a la unidad de preparto del hospital Dr. Sotero del Río cursando embarazo de 37 semanas y 5 días, en trabajo de parto con 3 cm de dilatación. Destaca que se encontraba hipertensa (PA 143/93), pero asintomática y con albuminuria cualitativa negativa; sin embargo, dado cifras tensionales persistentemente elevadas y sospecha preeclampsia sobreagregada, se inicia sulfato de magnesio endovenoso a 1g/h, además de conducción oxitócica. A las 12 horas desde su ingreso presenta dolor en epigastrio e hipocondrio derecho irradiado a hombro ipsilateral y cifras tensionales en rango de crisis hipertensiva (PA 162/ 91). Se realiza ecografía abdominal portátil que no evidencia signos de hematoma hepático o líquido libre en cavidad peritoneal. El hemograma, pruebas hepáticas y LDH se encontraban en rango normal (Tabla 1, columna A)

Tabla 1: Evolución de los exámenes de laboratorio al inicio y a las 2 horas postparto.

Parámetro	Preparto	Postparto
Hematocrito	42,7%	33,4%
Hemoglobina	14,7	11,2
Plaquetas	221.000	149.000
GOT	28	314
GPT	17	301
FA	124	225
GGT	10	103
Bilirrubina total	0,61	1,11
LDH	216	816

Se realiza tacto vaginal que evidencia falla en la progresión de dilatación, por lo que se realiza cesárea de urgencia mediante incisión de Pfannenstiel con el diagnóstico de desproporción céfalo - pélvica y crisis hipertensiva. Se recibe recién nacido de sexo femenino, peso 3435 g, Apgar 9-9. En intraoperatorio se observa borde hepático sin signos de rotura o hematoma subcapsular, asociado a ascitis citrina de escasa cuantía. En el puerperio inmediato se controlan exámenes de severidad (Tabla 1, columna B), destacando elevación significativa de pruebas hepáticas y LDH asociado una disminución del recuento plaquetario, hallazgos sugerentes de hemólisis y disfunción hepática, compatibles con Síndrome de HELLP (*Haemolysis, Elevated liver enzymes, Low Platelet count*). La proteinuria de 24 horas recolectada en ese periodo fue de 0,11 g. A las 24 horas postparto la paciente evoluciona con reaparición del dolor en hipocondrio derecho, asociado a una disminución

abrupta y sostenida del hematocrito desde 33,4% hasta 21%, sin alteraciones hemodinámicas. Se transfunden 2 unidades de glóbulos rojos y se realiza tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen (Figura 1 y 2), que evidencia rotura hepática asociado a gran hematoma subcapsular en lóbulo derecho, con un volumen aproximado de 600 cc.



Figura 1: TAC abdomino - pélvico, corte transversal mostrando en domo hepática hematoma subcapsular (*) de 14,7 x 16,7 x 4,6 cm.



Figura 2: TAC abdomino - pélvico, corte coronal mostrando hematoma subcapsular que comprime y deforma los contornos del hígado asociado a hemoperitoneo leve.

La paciente es trasladada a unidad de cuidados intensivos y evaluada por el equipo de cirugía, quienes en conjunto con el equipo médico tratante deciden mantener una conducta expectante, con monitorización clínica y de laboratorio seriada. Evoluciona favorablemente, sin necesidad de exploración quirúrgica, con recuperación del hematocrito y normalización de pruebas hepáticas, normotensa con el uso de antihipertensivos orales. Es trasladada a maternidad al séptimo día postparto y dada de alta junto al recién nacido a los 12 días desde su ingreso con indicación de seguimiento ecográfico del hematoma de forma ambulatoria.

Discusión

La fisiopatología del hematoma subcapsular hepático aún no se comprende por completo. Dentro de ésta un factor esencial es el daño endotelial asociado a la preeclampsia. Hallazgos histológicos en biopsias de hígado de estas pacientes muestran necrosis hepatocelular con áreas de hemorragia periportal y depósitos intravasculares de fibrina (Fagan, 2009). Los trombos intravasculares obstruyen los sinusoides hepáticos, lo que sumado a un estado de hipovolemia relativa genera zonas de isquemia, infartos y focos hemorrágicos que al confluir disecan la cápsula de Glisson formando el hematoma subcapsular, con el riesgo de rotura (Williams, 2011). Los factores descritos asociados a este último evento son expansión continua del hematoma, la palpación abdominal, traslados de la paciente, remoción manual de la placenta, contracciones uterinas, vómitos y convulsiones en eclampsia (Dessole *et al.*, 2007).

Dado su baja incidencia se debe tener una alta sospecha clínica para realizar el diagnóstico, basándose en los antecedentes de la paciente y el cuadro clínico. En pacientes con el antecedente de preeclampsia y síndrome de HELLP se debe estar alerta sobre la aparición de esta complicación. Es interesante notar que en nuestro caso la paciente había cursado un embarazo a término sin complicaciones, a excepción del antecedente de hipertensión crónica y diabetes gestacional, sin embargo, se manejó como una paciente con preeclampsia sobreagregada debido a las presiones arteriales elevadas durante el trabajo de parto. Posteriormente se obtuvo el resultado de la proteinuria de 24 horas que fue normal (<300mg). Esta presentación atípica de síndrome de HELLP sin evidencia de proteinuria ha sido descrita también en otros reportes de casos (Caroline *et al.*, 2008).

Las manifestaciones clínicas y su severidad son variadas (Tabla 2). El síntoma más frecuentemente reportado es el dolor en epigastrio e hipocondrio derecho (80%) debido a la distensión de la cápsula de Glisson (González *et al.*, 2017). La omalgia, náuseas y vómitos, se deben a irritación del peritoneo visceral. Otras manifestaciones incluyen signos de anemia aguda y, en casos de rotura, shock hipovolémico (Ditisheim *et al.*, 2017).

Tabla 2: Presentaciones clínicas del hematoma subcapsular

- Dolor en hipogastrio y/o hipocondrio derecho
- Omalgia o dolor cervical
- Distensión abdominal, náuseas o vómitos
- Shock hipovolémico
- Ascitis o derrame pleural masivos
- Hemoperitoneo
- Cambio súbito en frecuencia cardíaca fetal

Si bien ningún síntoma o signo es específico para el diagnóstico de hematoma, la epigastralgia en especial si se irradia a hombro, es un síntoma al que se debe prestar atención y cuya relevancia se debería evaluar considerando contexto clínico y los antecedentes de la paciente, dado que fue lo que permitió en nuestro caso sospechar el diagnóstico.

Los exámenes de laboratorio pueden mostrar alteraciones compatibles con síndrome de HELLP: elevación de enzimas hepáticas, LDH y trombocitopenia, asociado a una disminución del hematocrito. Sin embargo, puede que se encuentren normales al momento del inicio de los síntomas, y evidenciar dichas alteraciones horas después, en general, una vez que la rotura hepática y el hematoma ya se han producido (Miguelote *et al.*, 2009). Como ocurrió en el caso clínico presentado. Por otra parte, el nivel de elevación de las pruebas hepáticas no es predictor de la existencia ni tamaño del hematoma, por lo que pueden orientar sobre la presencia del síndrome de HELLP, pero no son útiles para diagnosticar el hematoma subcapsular (Barton & Sibai, 1996). Dado la imprevisibilidad de esta complicación es importante realizar seguimiento clínico cercano a la paciente que presente síntomas compatibles con este cuadro, de modo de realizar un examen de imagen de manera oportuna, que es lo que permitirá confirmar o descartar el diagnóstico.

No existe consenso sobre la modalidad de examen imagenológico más adecuado para diagnosticar el hematoma subcapsular, sin embargo, dado su gravedad, es crucial que se realice precozmente. En el caso clínico se realizó una ecografía abdominal portátil al momento del dolor que no mostró evidencia de hematoma o líquido libre intraperitoneal en ese momento. Al respecto se ha descrito que la ecografía es útil como primera aproximación, sobre todo en casos de inestabilidad hemodinámica, dado su rapidez y disponibilidad, sin necesidad de mover a la paciente (Chan & Gersovich, 1999). Su desventaja es ser operador dependiente y menos sensible para detectar hemoperitoneo. Posteriormente, dado que la paciente persiste con dolor durante el puerperio, se realiza una nueva valoración mediante TAC que confirmó el diagnóstico. Este examen, al igual que la resonancia nuclear

magnética (RNM) tiene una excelente sensibilidad para detectar el hematoma y hemoperitoneo, con la ventaja del primero de requerir menos tiempo para su realización y estar más disponible, por lo que debiese ser el examen de elección (Ditisheim *et al.*, 2017). El abordaje quirúrgico mediante laparotomía también se ha descrito como método diagnóstico, especialmente en pacientes inestables hemodinámicamente (Carazo *et al.*, 2013)

El manejo de estas pacientes debe realizarse en la unidad de paciente crítico. La decisión de optar por un tratamiento conservador versus un tratamiento quirúrgico encuentra determinada por la estabilidad hemodinámica de la paciente, el tamaño del hematoma y su integridad. El manejo de pacientes estables, sin evidencia de hemorragia activa es de preferencia conservador, mediante reposición de fluidos, hemoderivados y monitorización (González & Ávila, 2010). En nuestro caso la paciente se manejó conservadora, con lo que tuvo una buena evolución. Pacientes inestables hemodinámicamente, con signos de rotura o aumento de volumen del hematoma requieren intervención quirúrgica urgente. Las técnicas utilizadas van desde embolización percutánea de la arteria hepática, *packing* con compresas, lobectomía. En caso de hemorragia refractaria a tratamiento quirúrgico o rápido empeoramiento de la falla hepática aguda debe considerarse el trasplante hepático (Reck *et al.*, 2001)

La mortalidad asociada a esta complicación ha disminuido durante la última década, probablemente debido a los avances en cuidados intensivos, reanimación, cirugía y nuevas técnicas como embolización, sin embargo, sigue siendo una complicación con pronóstico ominoso.

Conclusión

El elemento más relevante para el diagnóstico hematoma subcapsular hepático es el cuadro clínico caracterizado por la epigastralgia persistente, asociado a o no al diagnóstico previo de preeclampsia o síndrome de HELLP. Los exámenes de laboratorio pueden orientar a la presencia de esta complicación, pero no son diagnósticos, por lo que en caso de alta sospecha debe realizarse un examen de imagen para confirmar el hematoma. Es una complicación conlleva una importante mortalidad materna y fetal, que puede disminuir con el diagnóstico precoz y manejo oportuno.

Referencias

- Abercrombie J (1884). Haemorrhage of the liver. *London Medical Gazette* **34**, 792-794.
- Barton J & Sibai B. (1996). Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **6**, 1820-1827.
- Carazo B, Romero M, Puebla C, Sanz A & Rojas B. (2013). Hematoma hepático subcapsular en el puerperio. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* **78**, 451-454.
- Stella C, Malik K & Sibai B. (2008). HELLP syndrome: an atypical presentation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **198**, 6-8.
- Chan A & Gerscovich E. (1999). Imaging of subcapsular hepatic and renal hematomas in pregnancy complicated by preeclampsia and the HELLP syndrome. *Journal of Clinical Ultrasound* **27**, 35-40.
- Dessole S, Capobianco G, Viridis P, Rubattu G, Cosmi E & Porcu A. (2007). Hepatic rupture after cesarean section in a patient with HELLP syndrome: a case report and review of the literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics* **276**, 189-192.
- Ditisheim A & Sibai B. (2017). Diagnosis and Management of HELLP Syndrome Complicated by Liver Hematoma. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **60**, 190-197.
- Fagan E (2008). Chapter 9: Disorders of the liver. En *Medical Disorders in Obstetric Practice*, ed De Swiet, pp 282-339. Blackwell, London.
- Gonzales O, Llanos C & De la Peña W. (2017). Hematoma hepático subcapsular en síndrome HELLP en un hospital de referencia de Lima. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* **63**, 171-181.
- González Y & Ávila J. (2010). Morbimortalidad materna asociada a ruptura hepática o hematoma subcapsular por preeclampsia-eclampsia y síndrome de HELLP. *Archivos de Investigación Materno Infantil* **2**, 61-65.
- Haram K, Svendsen E & Abildgaard U. (2009). The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth* **9**, 8.
- Marsh F, Kaufmann S & Bhabra K. (2009). Surviving hepatic rupture in pregnancy-a literature review with an illustrative case report. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* **23**, 109-113.
- Miguelote R, Costa V, Vivas J, Gonzaga L & Alpoim C. (2009). Postpartum spontaneous rupture of a liver hematoma associated with preeclampsia and HELLP syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics* **279**, 923-92.
- Reck T, Bussenius-Kammerer M, Ott R, Müller V, Beinder E & Hohemberg W. (2001). Surgical treatment of HELLP syndrome-associated liver ruptured-an update. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **99**, 57-65.

Shaw C, Fattah N, Lynch D & Stokes M. (2005). Spontaneous rupture of the liver following a normal pregnancy and delivery. *Irish Medical Journal* **98**, 27-28.

Vera E, Pérez A, Lattus J, Barrera V, Gonzalo C, Kattan M & Papic F. (2004). Rotura hepática asociada a pre-eclampsia severa y síndrome HELLP: manejo y tratamiento con taponamiento intrabdominal temporal de compresas. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* **69**, 319-327.

Williams J, Leveno K, Cunningham F & Bloom S. (2011). *Williams obstetricia*. McGraw-Hill Interamericana, México, D.F.

Xavier P, Melo R & Amândio V. (2002). Subcapsular hepatic hematoma in an otherwise uncomplicated pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics* **266**, 44-45.

Enseñanza de la atención del parto vaginal utilizando simuladores

Fernanda P. Rivera ¹, María T. Valenzuela ¹, Jorge A. Carvajal ²

Resumen

Introducción: La simulación en docencia en ciencias de la salud, permite integrar conocimientos y desarrollar habilidades previo a la práctica clínica, logrando competencias complejas. Además, permite a los estudiantes implementar un cuidado personalizado, pensar críticamente y mejorar la confianza en sus capacidades. **Objetivo:** evaluar la contribución de la simulación de la atención del parto, en la adquisición de una habilidad esencial para alumnos que optan a desempeñarse en el área obstétrica. **Materiales y métodos:** se realizó una búsqueda bibliográfica basada en datos PubMed que incluyó las palabras claves *simulation*, *labor* y *education* y sus equivalentes en español. Se excluyeron los títulos relacionados con “anestesia en obstetricia” y “hemorragia postparto”. Se revisaron investigaciones observacionales, descriptivos, revisiones narrativas y sistemáticas, ensayos controlados, estudios cuasi experimentales y prospectivos. **Resultados:** Se seleccionaron 50 artículos que contenían al menos una de las palabras clave y estaban relacionados con “obstetricia” o “parto”, logrando acceder a 46 de ellos. La simulación de parto es una estrategia educativa exitosa, que permite a los alumnos sentirse más confiados, mejora el trabajo en equipo, incrementa el grado de conocimiento, mejora habilidades y permite cuidar a las usuarias sin riesgos. **Conclusiones:** la simulación es un método educativo que permite a los estudiantes practicar lo aprendido en clases antes de iniciar la experiencia clínica, disminuyendo el riesgo de la atención de pacientes por alumnos. Se recomienda el uso de la simulación en la docencia de atención del parto vaginal como una herramienta exitosa que contribuye en la adquisición de habilidades clínicas.

Palabras clave: simulación; fantoma; parto; parto vaginal; educación; estrategia educativa.

Abstract

Introduction: simulation in health sciences education allows knowledge integration and skills development before clinical practice, achieving complex skills. Also, simulation enhances students personalized care attitude, think critically and gain confidence. **Objective:** we aim to attest to the contribution of childbirth simulation in the acquisition of essential proficiency for midwifery students. **Materials and methods:** we conducted a bibliographic search in the PubMed database, using the keywords: simulation, labor, and education, either in English or Spanish. We excluded articles related to obstetric anesthesia and postpartum hemorrhage. We reviewed observational, descriptive, narrative and systematic reviews, controlled trials, quasi-experimental and prospective studies. **Results:** we select fifty articles, obtaining access to 46 of them. Childbirth simulation educational strategy, improving student's self-confidence, teamwork, knowledge, clinical skills and lowering patient's risks. **Conclusions:** simulation is an educational method that allows students to practice what they have learned in class before starting the clinical experience, decreasing the risk of patient care by students. The use of simulation in teaching vaginal delivery care is recommended as a successful tool in the acquisition of clinical skills.

Keywords: simulation; simulator; labor; vaginal delivery; education; education strategy.

Fecha de envío: 06 de abril de 2018 - Fecha de aceptación: 9 de agosto de 2018

Introducción

La Pontificia Universidad Católica de Chile otorga el Título de Enfermera/o Matrona/ón hace más de 40 años, siendo la atención del parto vaginal una de las competencias esenciales del egresado. La atención del parto vaginal requiere de habilidades y destrezas

que el estudiante adquiere, en la actualidad, en la ejecución de procedimientos clínicos directos con las usuarias. Sin embargo, la educación en pregrado en carreras de la salud conlleva el desafío de poner en práctica el conocimiento teórico, sin poner en riesgo la seguridad del usuario. No parece una situación difícil de sostener cuando se trata de una anamnesis o ejecución de prácticas

(1) Departamento de Salud de la Mujer. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

(2) Unidad de Medicina Materno Fetal. División de Obstetricia y Ginecología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Autor de Correspondencia: fprivera@uc.cl



clínicas de baja complejidad. En contraste, cuando se trata de un proceso complejo, que involucra riesgos difíciles de controlar (ej. procedimientos quirúrgicos), las posibilidades de ensayo son difíciles de conseguir.

Dando respuesta a esta falta de oportunidades de ensayo y error, las nuevas técnicas docentes ofrecen como alternativa, la simulación. Es una herramienta que permite preparar a los estudiantes para enfrentar situaciones de emergencia o poco comunes con un nivel bajo de competencias y pocas horas de práctica (Kainer, 2014).

Distintos estudios han demostrado que la simulación mejora el grado de conocimiento, la actitud sobre la seguridad, habilidades comunicativas, percepción de autoeficacia de los alumnos (Grable & Ochoa, 2011), habilidades prácticas y desempeño en situaciones de emergencia (Merién *et al.*, 2010). Es un método que se utiliza en paralelo con las clases teóricas del proceso y atención del parto vaginal y reporta un alto nivel de satisfacción de los estudiantes en relación a aquellos que tuvieron clases solamente (Tyer-Viola *et al.*, 2012).

En el área de la salud, los pioneros en utilizar la simulación fueron los anestesiólogos, quienes decidieron entrenar a sus residentes con esta estrategia para evitar errores que pudieran llevar a la muerte del usuario (Cates, 2011). La simulación puede ser útil para practicar condiciones poco comunes pero importantes, como también aquellas situaciones del día a día que requieren de gran habilidad en el manejo (Simonelli & Gennaro, 2012).

Aunque la mayoría de los estudios sobre simulación en emergencias obstétricas miden autoconfianza, conocimiento o habilidades más que el impacto en resultados clínicos (Calvert *et al.*, 2013), en Reino Unido se reportó una mejora en los resultados clínicos luego de instaurar este tipo de entrenamiento (Crofts *et al.*, 2011).

En el ámbito de la enfermería, la simulación permite también a los estudiantes valorar, crear un plan de cuidados e implementarlo. Es un método educativo con alto nivel de aceptación por parte de los académicos y estudiantes, porque les permite poner en práctica lo aprendido en clases (Robertson, 2006). Además, brinda situaciones realistas de aprendizaje y les posibilita planificar y efectuar un cuidado personalizado, interactuar con otros miembros del equipo de salud, pensar críticamente y reflexionar sobre la importancia de sus acciones (Simonelli & Gennaro, 2012).

Pese a su uso frecuente, se desconoce el impacto que la simulación tiene en lograr las competencias relativas a la atención del parto vaginal. El propósito de esta revisión bibliográfica de tipo narrativa es evaluar la contribución de la simulación, como una metodología innovadora para la adquisición de la competencia de atención del

parto vaginal, habilidad esencial para los estudiantes que optan a desempeñarse como un profesional en el área obstétrica.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed (Figura 1). Los resultados se limitaron a artículos de investigación y otros que aportaran elementos relevantes al tema, publicados desde el año 2005 en adelante, cuyo texto completo fuera accesible. Las palabras claves utilizadas fueron "simulation"[AllFields] AND "labor"[AllFields] AND "education"[AllFields] y sus equivalentes en español. La búsqueda arrojó 129 trabajos, de los cuales se seleccionaron 50 títulos que contenían al menos una de las palabras clave y estaban relacionados con "obstetricia" o "parto". Además, se incluyeron los títulos que contenían una palabra clave y mencionaban "emergencia" o "preeclampsia" o "descenso fetal" o "estrategias innovadoras" o "distocia de hombros" o "contracciones uterinas" o "modificaciones cervicales". Se excluyeron los títulos relacionados con "anestesia en obstetricia" y "hemorragia postparto" por estar fuera del objetivo de la presente revisión.

Se logró acceder a 46 artículos, debido a que uno de ellos no estaba disponible, dos estaban escritos en idioma alemán y uno en francés.

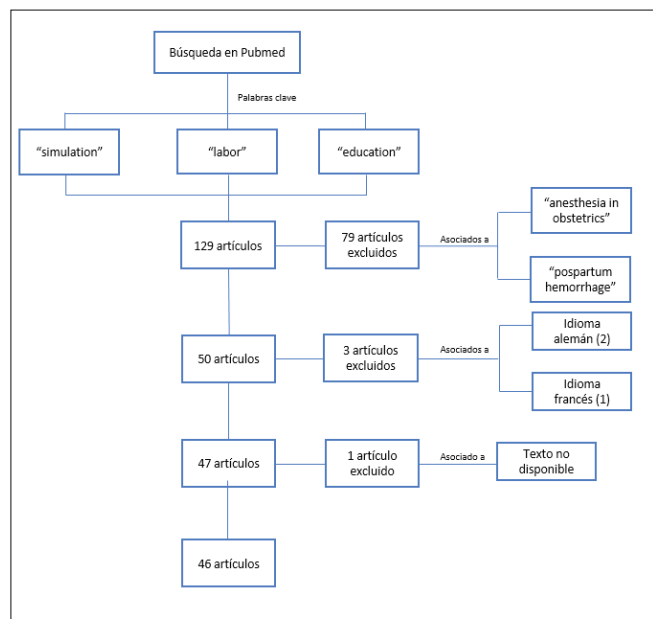


Figura 1: Resumen de búsqueda bibliográfica realizada en la base de datos PubMed.

Entre los artículos revisados (n=46), se obtuvieron estudios descriptivos (n=15), observacionales (n=7), ensayos controlados (n=6), prospectivos (n=4), cuasi-experimentales (n=2), revisiones narrativas (n=8), revisiones sistemáticas (n=1), protocolo de estudio para ensayo randomizado (n=1), editorial (n=1) y carta al editor (n=1) (Figura 2).

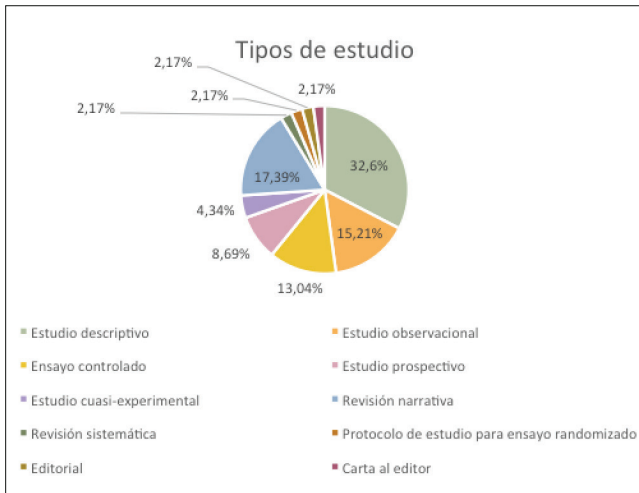


Figura 2: Descripción gráfica de artículos revisados según tipo de estudio.

Resultados

Observamos que la simulación en atención del parto ha sido introducida en la práctica docente, sin embargo, la real utilidad de su uso no ha sido establecida; adicionalmente, la evaluación de las competencias adquiridas en simulación apunta a diferentes dimensiones del trabajo clínico, de modo no uniforme, haciendo difícil una sistematización. En este manuscrito, reportamos los resultados detectados en ocho categorías: confianza, comunicación, trabajo en equipo, conocimiento, habilidades, seguridad del usuario, retroalimentación (*debriefing*), simulación y parto, debilidades y/o comentarios negativos, ambiente y costos.

Para representar la atención del parto vaginal, los simuladores más utilizados hoy en día son Noelle Simulator® (laboratorio GaumardScientific), PROMPT Birthing Simulator® (laboratorio Laerdal) y Simone Childbirth Birthing Simulator® (American 3B Scientific) (Grale & Ochoa, 2011).

La simulación de parto con Noelle® permite practicar no sólo la atención del parto vaginal, sino también añadir complicaciones a éste (Robertson, 2006). Un estudio que evaluó la percepción de los alumnos sobre el impacto de la simulación con Noelle® en el manejo de emergencias obstétricas (hemorragia posparto, distocia de hombros, hipoxia fetal aguda y eclampsia) mostró que, en la vida real, los estudiantes que realizaron simulación calificaron mejor su desempeño que aquellos que no la experimentaron (Reynolds *et al.*, 2011).

Confianza

En general, la simulación permite a los alumnos sentirse más confiados y apreciar la oportunidad de practicar antes de la experiencia clínica real (Pilkenton *et al.*, 2015). Un estudio que utilizó dos tipos de

simuladores (MammaNatalie® y Noelle®) para la atención del parto vaginal y donde participaron 110 alumnos de medicina, mostró que la simulación previa a la práctica clínica fue considerada “útil” por la mayoría de los estudiantes (52,1% utilizó MammaNatalie® y 61,7% utilizó Noelle®). Luego de los talleres de simulación, el grupo que empleó MammaNatalie® se sintió notablemente más confiado que el que ocupó a Noelle®, en su capacidad de controlar la cabeza y la salida de abdomen y piernas del feto (DeStephano *et al.*, 2015).

La simulación en emergencias obstétricas permite a los estudiantes tener más experiencia y confianza en atención de distocia de hombros, hemorragia posparto, parto instrumental, paro cardíaco materno, eclampsia, entre otros (Simonelli & Gennaro, 2012).

Estudiantes de medicina que participaron de la simulación en la atención del parto vaginal, previo a la experiencia clínica en obstetricia, se sintieron más confiados en sus habilidades y en la atención del parto sin supervisión, que quienes no la realizaron. Además, sintieron más confianza en la determinación de la etapa del parto, control en la extracción de la cabeza, de hombros y de placenta (Jude *et al.*, 2006).

El incremento en el grado de confianza también ha sido reportado por alumnos de enfermería obstetricia de segundo año que participaron de escenarios de simulación prenatal, parto y posparto (Kim & Shin, 2013). También se reportó un aumento en el nivel de autoconfianza de médicos que participaron de escenarios simulados, luego de repetir el taller de simulación un año después (Vadnais *et al.*, 2012).

Un estudio cuasi experimental donde participaron 28 enfermeras de un posgrado en obstetricia, comparó la simulación de alta fidelidad con la de baja fidelidad en distocia de hombros y hemorragia posparto, concluyó que la simulación de alta fidelidad aumenta de forma significativa ($P < .01$) el nivel de confianza de los estudiantes para el manejo de estas situaciones (Andrighetti *et al.*, 2012). Otra investigación, que contó con 60 estudiantes de enfermería, evaluó la simulación de parto de pretérmino y utilizó un cuestionario de 4 puntos en escala de Likert para conocer la percepción de los estudiantes. Estos concluyeron que les ayudó a sentirse más confiados en la atención clínica (3,7 puntos en promedio) y que las habilidades obtenidas son útiles para la práctica clínica (3,8 puntos en promedio) (Schoening *et al.*, 2006).

Comunicación y trabajo en equipo

Se considera que las habilidades necesarias para el trabajo en equipo no se pueden enseñar en una sala de clases (Daniels *et al.*, 2010). La evidencia es consistente en que la simulación es un buen ambiente para aprender y practicar habilidades de equipo, porque

fomenta el trabajo en equipo colaborativo e interdisciplinario, donde se incluyan a todos los miembros del personal de salud (Simonelli & Gennaro, 2012; Austin *et al.*, 2016).

La simulación en emergencias obstétricas permite a los equipos de trabajo practicar líneas de comunicación y roles de cada profesional para luego, en una emergencia real, desempeñarse de forma ordenada y con calma (Goffman *et al.*, 2008; Dickinson, 2013). Se ha demostrado que la simulación logra aumentar la consciencia del rol que cada miembro del equipo debe desempeñar (Calvert *et al.*, 2013).

Conocimiento y habilidades

La simulación es efectiva como método para incrementar conocimiento y habilidades, permite practicar de una manera segura y sin riesgo de comprometer la vida de la usuaria (Calvert *et al.*, 2013; Chichester *et al.*, 2014). Puede mejorar la precisión del estudiante en la realización del tacto vaginal, por lo tanto, debiera incluirse antes de iniciar las rotaciones en que se deberá efectuar este procedimiento (Arias *et al.*, 2016).

Un estudio evaluó la implementación de simulación en el entorno hospitalario donde trabajaban los participantes (simulación *in situ*), demostrando que enfermeras matronas y médicos percibieron mejoras en su nivel de conocimiento y habilidades técnicas durante emergencias obstétricas reales (Reynolds *et al.*, 2011).

En otro estudio, a pesar de considerar adecuado su nivel de conocimiento teórico, más de la mitad de los alumnos que participaron de escenarios de simulación obstétrica creía, previo a los ejercicios, que actuaría de forma competente durante alguna de las emergencias, aunque la mayoría no había presenciado alguna de ellas en la vida real. Luego de haber participado de los ejercicios, la mayoría se retractó de esto y refirió no sentirse capacitado en la toma de decisiones de las emergencias simuladas, cuyo objetivo era identificar los errores más frecuentes durante las urgencias obstétricas (Maslovitz *et al.*, 2004).

Seguridad del usuario

La simulación mejora la calidad en la atención hospitalaria y reduce el error en la práctica clínica (Cates, 2011). Ha sido difícil demostrar a través de métodos rigurosos la efectividad de la simulación en mejorar los resultados clínicos de los usuarios (Grable & Ochoa, 2011).

No se ha comprobado que el entrenamiento en equipo mejore la seguridad del usuario, pero muchos autores recomiendan su uso (Birnback & Salas, 2008).

Hubo una importante disminución en los eventos adversos durante los seis trimestres posteriores al programa de simulación *in situ* en un servicio de parto y parto en comparación a los previos a éste. El estudio muestra una correlación clínica y estadística en la disminución de eventos obstétricos adversos luego de la implementación de un programa de simulación de alta fidelidad, así como también percepción del personal de salud sobre mayor seguridad del usuario (Phipps *et al.*, 2012).

Los ejercicios de simulación también son útiles para mejorar la seguridad organizacional y de la usuaria durante una emergencia obstétrica (Austin *et al.*, 2016), siendo una herramienta útil en mejorar el cuidado del usuario y disminuir los efectos adversos de la atención (Dickinson, 2013).

Retroalimentación (*debriefing*)

Se ha demostrado que la retroalimentación *debriefing*, efectuada al término del proceso de simulación, es la principal herramienta de aprendizaje que tiene la simulación y permiten que el conocimiento adquirido se mantenga en el tiempo (Calvert *et al.*, 2013). Es fundamental que la simulación vaya seguida de retroalimentación inmediata, pues sólo con ella se logra un cambio en el aprendizaje (Cates, 2011).

Luego de la simulación, la retroalimentación permite a los participantes identificar sus debilidades, fortalezas y reflexionar sobre la importancia de su rol en la atención médica (Austin *et al.*, 2016). Los estudiantes destacaron la importancia de esta discusión y la retroalimentación del profesor para reafirmar la autoconfianza (Pilkenton *et al.*, 2015). Una retroalimentación eficaz fomenta el aprendizaje en los alumnos y la confianza en sí mismos (Simonelli & Gennaro, 2012).

Se recomienda la grabación en video de los escenarios de simulación y realizar una categorización de los errores identificados para dirigir la retroalimentación de los participantes (Grable & Ochoa, 2011). Sin embargo, la evidencia es limitada al comparar la eficacia de video-retroalimentación versus retroalimentación oral (Austin *et al.*, 2016).

Simulación y parto

La adición de un bloque de simulación a las clases teóricas sobre parto y parto mejora el conocimiento a corto plazo y la satisfacción de los estudiantes, en comparación con el complemento de un bloque de estudio personal (Reynolds *et al.*, 2011). Sin embargo, pocos programas poseen un sistema integrado de simulación en obstetricia para profesionales de la salud (Lipman *et al.*, 2011). A

pesar del uso de la simulación en el lugar para el entrenamiento de equipos de trabajo, la evidencia disponible es inconclusa en relación a la efectividad de la simulación en la sala de parto *in situ* como herramienta de aprendizaje (Austin *et al.*, 2016).

Un estudio que comparó el desempeño de los estudiantes en el manejo de la hemorragia posparto y preeclampsia mostró que aquellos que realizaron simulación obtuvieron puntajes significativamente más altos que el grupo que sólo realizó lectura teórica sobre ambos temas (Magee *et al.*, 2013).

Un ensayo randomizado controlado que comparó el desempeño de estudiantes de medicina en la atención del parto vaginal utilizando dos simuladores diferentes (Noelle® y MammaNatalie®) reveló que el promedio de partos simulados necesarios por estudiante fue de 1, en ambos grupos, para lograr el desempeño esperado, y que no hubo diferencia significativa entre ambos grupos de intervención, en relación con el puntaje de desempeño asignado por el evaluador. La maniobra que menos requirió de apoyo del profesional fue la salida de la placenta, mientras que la maniobra que más lo requirió fue el control de la cabeza (DeStephano *et al.*, 2015).

Dos estudios evaluaron el uso de la simulación para adquirir habilidad en la realización del tacto vaginal y no encontraron diferencia estadísticamente significativa en la precisión entre aquellos estudiantes que realizaron 10 tactos vaginales simulados versus aquellos que hicieron 30. Los autores concluyen que 10 tactos vaginales simulados son suficientes para que el estudiante mejore significativamente su técnica (Nitsche *et al.*, 2015; Arias *et al.*, 2016).

Se ha observado una mejora en las capacidades de los residentes para atender partos vaginales simulados en podálica luego de practicar con un simulador, además de mejor manejo de distocia de hombros y la comunicación (Goffman *et al.*, 2008; Crofts *et al.*, 2011).

Debilidades y comentarios negativos

Los comentarios negativos de los estudiantes estuvieron relacionados con la falta de preparación, falta de seguridad al comunicarse con el otro miembro del equipo de salud, petición de tener a más familiares o una *doula* en el escenario de simulación y la sensación de sentirse observados en cada momento (Pilkenton *et al.*, 2015). Una de las principales barreras que se reporta para participar de la simulación es la vergüenza y el miedo a hacer el ridículo (Calvert *et al.*, 2013).

En nuestra experiencia, solo es posible evitar estos problemas llevando a un "acuerdo" con los estudiantes para asumir que se trabaja en un escenario simulado, pero pensando que se trata de algo real.

Ambiente y costos

La mayoría de los participantes comentaron que la simulación fue sumamente útil y que se disfruta bastante. Una de las ventajas es que permite a los estudiantes practicar en un ambiente seguro y sin riesgos (Magee *et al.*, 2013; Shea & Rovera, 2015).

El simulador de bajo costo es equivalente al de alta fidelidad al enseñar a los alumnos de medicina cómo atender un parto vaginal espontáneo. Los estudiantes de ambos grupos evaluaron de forma similar el realismo de los simuladores MamaNatalie® y Noelle® (DeStephano *et al.*, 2015). Es posible llevar a cabo una exitosa simulación con métodos de baja fidelidad, bajo costo, y con un equipo multidisciplinario lleno de creatividad (Chichester *et al.*, 2014).

El costo del material utilizado en la simulación es asequible para países de bajo y mediano ingreso que usualmente invierten en programas teóricos de formación que tienen poca evidencia que los sustente (Walker *et al.*, 2014).

Conclusiones

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva para evaluar el aporte de la simulación en la enseñanza de la atención del parto vaginal. Gran parte de los artículos muestra escasa información respecto de un buen diseño metodológico y la mayoría no deriva de estudios clínicos randomizados, sin embargo, consideramos que la información es contundente para recomendar la introducción rutinaria de la simulación como herramienta docente en la enseñanza de la atención del parto vaginal (término o pretérmino).

La simulación permite mejorar la confianza de los alumnos en el desempeño del procedimiento antes de ingresar a la experiencia clínica. El ambiente seguro de aprendizaje permite a los estudiantes practicar sus habilidades sin poner en peligro la vida del usuario, lo que admite cometer errores, identificarlos y encontrar la forma de no repetirlos.

En el transcurso del escenario de simulación en la atención del parto, se estimula en los estudiantes el desarrollo de habilidades de trabajo en equipo (matrona, técnico paramédico, neonatólogo, etc.) y toma de decisiones, lo que permite hacer más eficiente la comunicación con el equipo e identificar errores frecuentes de la práctica derivados de estas situaciones, generando mayor responsabilidad y conciencia del rol, habilidades difíciles de adquirir a través de clases teóricas.

Por otro lado, se han observado mejoras significativas en los puntajes de pruebas de conocimiento, percepción de habilidades y actitudes asociadas a la atención del parto vaginal. Para esto se

recomienda grabar los escenarios de simulación, como una herramienta objetiva que apoya la retroalimentación con material audiovisual, aunque la literatura es inconclusa respecto a la ventaja de esta modalidad versus la puramente oral. Además, uno de los aspectos más valorados por los estudiantes es la discusión guiada o *debriefing* luego de la simulación, ya que fomenta el pensamiento crítico y la capacidad resolutoria de los estudiantes al ponerse en el lugar del compañero que participó en el escenario.

Son aspectos claves de la simulación la seriedad, realismo del contexto y respeto, pues de lo contrario, los beneficios pueden verse afectados si el estudiante no considera fidedigno el rol que desempeña. Para la actividad son utilizados distintos simuladores, pudiendo ser de alta o baja fidelidad. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el realismo de Noelle® o MammaNatalie®, siendo ambos utilizados para desarrollar habilidad en el procedimiento. La creatividad de los docentes y el uso de libretos de escenarios estandarizados permiten mejorar el realismo de la escena usando los recursos disponibles.

Previo a la simulación, se recomienda entregar material teórico a los estudiantes, para que tengan una sólida base teórica, pudiendo así poner a prueba sus conocimientos a través del ejercicio de simulación. Una de las principales barreras que reportaron los estudiantes para participar de esta modalidad fue la vergüenza (Calvert *et al.*, 2013). Algunos se sintieron incómodos al saber que eran observados durante el procedimiento y otros refrieron sentir falta de confianza y preparación para enfrentar el escenario.

La simulación en la atención del parto vaginal es una herramienta exitosa para la docencia, con alto nivel de aceptación por parte de los académicos y estudiantes, ya que complementa la educación teórica de pregrado y, probablemente, reduce los riesgos asociados a la atención del parto por estudiantes que optan a desempeñarse en el área obstétrica.

No se ha demostrado su efectividad en disminuir la morbimortalidad, pero sí en mejorar la percepción del personal de salud sobre la seguridad del usuario al reducir el error en la praxis y con ello la cantidad de eventos adversos.

Referencias

Andrighetti TP, Knestruck JM, Marowitz A, Martin C & Engstrom JL. (2012). Shoulder dystocia and postpartum hemorrhage simulations: student confidence in managing these complications. *J Midwifery Womens Health* **57**, 55-60.

Arias T, Tran A, Breaud J, Fournier JP, Bongain A & Delotte J. (2016). A prospective study into the benefits of simulation training in teaching obstetric vaginal examination. *Int J Gynaecol Obstet* **133**, 380-384.

Austin N, Goldhaber-Fiebert S, Daniels K, Arafeh J, Grenon V, Welle D & Lipman S. (2016). Building Comprehensive Strategies for Obstetric Safety: Simulation Drills and Communication. *Anesth Analg* **123**, 1181-1190.

Birnbach DJ & Salas E. (2008). Can medical simulation and team training reduce errors in labor and delivery? *Anesthesiol Clin* **26**, 159-168, viii.

Calvert KL, McGurgan PM, Debenham EM, Gratwick FJ & Maouris P. (2013). Emergency obstetric simulation training: how do we know where we are going, if we don't know where we have been? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* **53**, 509-516.

Cates LA. (2011). Simulation training: a multidisciplinary approach. *Adv Neonatal Care* **11**, 95-100.

Crofts JF, Winter C & Sowter MC. (2011). Practical simulation training for maternity care--where we are and where next. *BJOG* **118 Suppl 3**, 11-16.

Chichester M, Hall NJ, Wyatt TL & Pomilla R. (2014). A cost-effective approach to simulation-based team training in obstetrics. *Nurs Womens Health* **18**, 500-507.

Daniels K, Arafeh J, Clark A, Waller S, Druzin M & Chueh J. (2010). Prospective randomized trial of simulation versus didactic teaching for obstetrical emergencies. *Simul Healthc* **5**, 40-45.

DeStephano CC, Chou B, Patel S, Slattery R & Hueppchen N. (2015). A randomized controlled trial of birth simulation for medical students. *Am J Obstet Gynecol* **213**, 91 e91-97.

Dickinson JE. (2013). Simulation training in obstetric practice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* **53**, 507-508.

Goffman D, Heo H, Pardanani S, Merkatz IR & Bernstein PS. (2008). Improving shoulder dystocia management among resident and attending physicians using simulations. *Am J Obstet Gynecol* **199**, 294 e291-295.

Grable IA & Ochoa P. (2011). Simulations in obstetrics. *Dis Mon* **57**, 763-774.

Jude DC, Gilbert GG & Magrane D. (2006). Simulation training in the obstetrics and gynecology clerkship. *Am J Obstet Gynecol* **195**, 1489-1492.

Kainer F. (2014). Simulation-based training in obstetrics. *Arch Gynecol Obstet* **289**, 703-704.

Kim M & Shin M. (2013). Development and evaluation of simulation-based training for obstetrical nursing using human patient simulators. *Comput Inform Nurs* **31**, 76-84.

- Lipman SS, Daniels KI, Arafeh J & Halamek LP. (2011). The case for OBLs: a simulation-based obstetric life support program. *Semin Perinatol* **35**, 74-79.
- Magee SR, Shields R & Nothnagle M. (2013). Low cost, high yield: simulation of obstetric emergencies for family medicine training. *Teach Learn Med* **25**, 207-210.
- Maslovitz S, Pazner D, Lessing JB, Ziv A, Kupfermanc M & Many A. (2004). Recurrent obstetric management mistakes identified by simulation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **191**, S128.
- Merién AE, Van de Ven J, Mol BW, Houterman S & Oei SG. (2010). Multidisciplinary team training in a simulation setting for acute obstetric emergencies: a systematic review. *Obstet Gynecol* **115**, 1021-1031.
- Nitsche JF, Shumard KM, Fino NF, Denney JM, Quinn KH, Bailey JC, Jijon R, Huang C, Kesty K, Whitecar PW, Grandis AS & Brost BC. (2015). Effectiveness of Labor Cervical Examination Simulation in Medical Student Education. *Obstet Gynecol* **126 Suppl 4**, 13S-20S.
- Phipps MG, Lindquist DG, McConaughy E, O'Brien JA, Raker CA & Paglia MJ. (2012). Outcomes from a labor and delivery team training program with simulation component. *Am J Obstet Gynecol* **206**, 3-9.
- Pilkenton D, Collins MR & Holley S. (2015). Teaching Labor Support: An Interprofessional Simulation. *J Midwifery Womens Health* **60**, 699-705.
- Reynolds A, Ayres-de-Campos D & Lobo M. (2011). Self-perceived impact of simulation-based training on the management of real-life obstetrical emergencies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **159**, 72-76.
- Robertson B. (2006). An obstetric simulation experience in an undergraduate nursing curriculum. *Nurse Educ* **31**, 74-78.
- Schoening AM, Sittner BJ & Todd MJ. (2006). Simulated Clinical Experience Nursing Students' Perceptions and the Educators' Role. *Nurse Educ* **31**, 253-258.
- Shea KL & Rovera EJ. (2015). Vaginal Examination Simulation Using Citrus Fruit to Simulate Cervical Dilatation and Effacement. *Cureus* **7**, e314.
- Simonelli MC & Gennaro S. (2012). Innovative strategies for 21st century perinatal nursing education. *MCN Am J Matern Child Nurs* **37**, 373-378.
- Tyer-Viola L, Zulu B, Maimbolwa M & Guarino A. (2012). Evaluation of the use of simulation with student midwives in Zambia. *Int J Nurs Educ Scholarsh* **9**.
- Vadnais MA, Dodge LE, Awtrey CS, Ricciotti HA, Golen TH & Hacker MR. (2012). Assessment of long-term knowledge retention following single-day simulation training for uncommon but critical obstetrical events. *J Matern Fetal Neonatal Med* **25**, 1640-1645.
- Walker D, Cohen S, Fritz J, Olvera M, Lamadrid-Figueroa H, Cowan JG, Hernandez DG, Dettinger JC & Fahey JO. (2014). Team training in obstetric and neonatal emergencies using highly realistic simulation in Mexico: impact on process indicators. *BMC Pregnancy and Childbirth* **14**, 1-11.

Situación socioeconómica familiar y neurodesarrollo de prematuros de muy bajo peso al nacer a los dos años de edad

Viviana Salinas^{1*}, Ivonne D'Apremont^{2,3}, Patricia Mena^{2,3}, Enrica Pittaluga²

Resumen

Introducción: La relación entre neurodesarrollo y contexto social ha sido poco estudiada. Este artículo buscó caracterizar a las familias donde crecen los prematuros de muy bajo peso al nacer con nivel socioeconómico bajo y medio bajo y explorar la posible asociación entre las características socio-familiares y el neurodesarrollo a los dos años.

Métodos: Prematuros en seguimiento de un hospital público de Santiago de Chile nacidos entre 2009 y 2012 con encuestas retrospectivas sobre aspectos familiares y sociales, y datos de la evolución clínica fueron analizados. Se evaluó la relación entre los datos biológicos y sociales con neurodesarrollo normal o en déficit. **Resultados:** 162 casos fueron analizados, 32% fueron considerados con déficit de neurodesarrollo. Las variables biológicas asociadas con el déficit de neurodesarrollo fueron peso al nacer menor a 1000 g. ($p < 0,001$), uso de ventilación mecánica ($p < 0,001$), oxígeno dependencia a las 36 semanas edad corregida (EC) ($p < 0,001$), sepsis tardía ($p < 0,001$), hemorragia intra-cerebral ($p < 0,05$), leucomalacia ($p < 0,05$), hidrocefalia ($p < 0,05$), convulsiones en período neonatal ($p < 0,01$) y enterocolitis necrotizante ($p < 0,01$). Los padres contaban con educación media y superior y se mantuvieron como parejas estables durante el período evaluado. El problema de consumo de alcohol a nivel familiar se asoció con déficit de neurodesarrollo ($p < 0,05$).

Conclusiones: Las familias en general tienen los recursos socioeconómicos y de estructura relacionados con desarrollo infantil. Los determinantes biológicos pesaron más que los sociales para el desarrollo infantil.

Palabras clave: Prematuros; características familiares; neurodesarrollo.

Abstract

Introduction: Research is scarce on the association between neurodevelopment and social context. This paper aimed to characterize the families of children born preterm, with very low birthweight and of low socioeconomic status, and to explore the relation between socio-familial variables and neurodevelopment when children were two years old. **Methods:** We used a sample of infants who attended the well-child visits at a public hospital in Santiago de Chile, who were born between 2009 and 2012. Data came from the medical register and a retrospective survey applied to the children's primary caregivers, which covered the social variables. We analyzed the relation between biological and social characteristics of children and their neurodevelopmental deficit. **Results:** Out of 162 cases, 2% were considered to have neurodevelopmental deficit. The biological variables related to neurodevelopmental deficit were extreme low birthweight ($p < 0.001$), mechanic ventilation ($p < 0.001$), oxygen therapy at week 36 ($p < 0.001$), late-onset sepsis ($p < 0.001$), intraventricular hemorrhage ($p < 0.05$), leukomalacia ($p < 0.05$), hydrocephalus ($p < 0.05$), seizures ($p < 0.01$) and necrotising enterocolitis ($p < 0.01$). Most parents had at least complete secondary education and remained and as stable couple during the observed period. Problematic alcohol use by any member of the family was negatively related to the children's neurodevelopmental deficit ($p < 0.05$). **Conclusion:** Most families have the socioeconomic resources and the family structure typically related with child development. The biological determinants of child development were more important than its social determinants.

Keywords: premature infants; family characteristics; neurodevelopment.

Fecha de envío: 14 de marzo de 2018 - Fecha de aceptación: 22 de junio de 2018

(1) Instituto de Sociología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

(2) Servicio de Neonatología, Complejo Asistencial Dr. Sotero del Río, Santiago, Chile.

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

*Autor de correspondencia: vmsalina@uc.cl



Introducción

En Chile, a nivel público se controla la evolución de los niños prematuros de muy bajo peso al nacer (MBPN=menores de 32 semanas o nacidos con menos de 1500 gramos), egresados de unidades de cuidado intensivo neonatal. El MBPN presenta alto riesgo de muerte y patologías que pueden producir secuelas neurológicas, sensoriales y de crecimiento (Vohr *et al.*, 2000). El nivel socioeconómico es un determinante clave del desarrollo infantil (Duncan *et al.*, 1994; Hurt & Betancourt, 2015). A menores recursos económicos hay mayor probabilidad de presentar trastornos de salud y desarrollo (Bukatko *et al.*, 2011; Blackwell *et al.*, 2001) y peores resultados escolares (absentismo, repetición de curso, deserción escolar) (Boardman *et al.*, 2002). La población de MBPN de nivel socioeconómico bajo suma riesgos biológicos y sociales, por lo que buscamos caracterizar a las familias donde crecen los MBPN e indagar de manera exploratoria en la asociación entre características socio-familiares y déficit de neurodesarrollo a los dos años.

Pacientes y método

La población correspondió a prematuros MBPN nacidos entre 2009 y 2012 controlados en el Policlínico de Seguimiento del Hospital Dr. Sótero del Río en Santiago de Chile, con información a los dos años de edad corregida (EC). Los datos provinieron de una encuesta y la sistematización de sus fichas.

La encuesta versaba sobre las familias durante el embarazo y los primeros años de vida y se aplicó el primer semestre del 2014, por estudiantes universitarios capacitados. No se calculó tamaño muestral, la intención fue evaluar a toda la población (excluyendo menores que no residían con sus familias o en domicilios no localizables). Se obtuvo consentimiento informado firmado, aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Instituto de Sociología de la Pontificia Universidad Católica de Chile y del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente.

Para describir nivel socioeconómico se usó el nivel educacional de la cuidadora principal (CP) y el jefe de hogar (media incompleta o menos, media completa o superior, incompleta o completa) y la situación laboral de la CP (nunca ha trabajado, volvió o empezó a trabajar, o abandonó el trabajo después del nacimiento del prematuro). Para describir la estructura familiar se consideró el número de integrantes al llegar el prematuro al hogar, quién cumple el rol de jefe de hogar y de CP del prematuro, la relación entre CP y el padre del prematuro y el consumo problemático de alcohol de algún miembro del hogar (aquel que generaba dificultades en quehaceres del hogar, problemas en el trabajo o estudios, ponía en peligro su integridad física, o causaba problemas con la familia o con la autoridad), reportado por la CP. Se averiguó si cambió la persona encargada de ser CP y

la relación entre la CP y el padre. La información se recolectó de manera retrospectiva, para los primeros dos años EC.

Las características biológicas se obtuvieron de la información médica de la hospitalización y las fichas clínicas hasta los dos años EC, con control pediátrico, neurológico, fonoaudiológico y de enfermería; la Escala de Desarrollo Infantil Bayley 2^o edición (BSID-II) fue aplicada alrededor de los 24 meses EC. Se clasificó el compromiso neurológico a los dos años EC como normal y en déficit, considerándose si tenían: retraso de desarrollo psicomotor bajo 84 puntos, BSID-II bajo 85 puntos o alteración al examen neurológico. Como características biológicas se incluyeron sexo, edad gestacional, longitud y peso al nacer, edad de la madre, peso menor a 1000 gramos, días de ventilación mecánica, oxígeno a las 36 semanas, sepsis tardía, hemorragia intra-cerebral (HIC), leucomalacia periventricular, hidrocefalia, convulsiones y enterocolitis quirúrgica.

La descripción bivariada comparó variables biológicas y variables sociales con el déficit de neurodesarrollo, a través de tests de diferencias de medias o proporciones. El análisis multivariado estableció un modelo de regresión logística para la probabilidad de neurodesarrollo en déficit a los dos años EC. Se incluyeron como covariables sexo, edad de la madre, nivel socio-económico, estructura familiar y consumo problemático de alcohol. Para tratar la no respuesta y no reducir más el tamaño de la muestra, se utilizó imputación múltiple, específicamente, imputación múltiple *by chained equations*, usando 10 iteraciones. Los análisis se realizaron en el paquete estadístico Stata 14.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 162 casos que tuvieron controles multiprofesional y corresponde al 40% de la población objetivo. Se comparó la muestra obtenida con la población a la que no se pudo reclutar, con el objetivo de detectar posibles diferencias significativas. No hubo diferencias significativas en ninguno de los indicadores biológicos ni sociales (comuna de residencia, edad y nivel educacional de la madre) de los cuales había información por las fichas clínicas.

La Tabla 1 describe el nivel socioeconómico y la estructura del hogar. El consumo de alcohol no fue problema en la mayoría de los hogares, pero fue la única característica socio-familiar asociada con déficit del neurodesarrollo: el consumo problemático de alcohol alcanzaba 3,7% en los hogares de prematuros con neurodesarrollo normal, pero 11,5% entre menores con déficit de neurodesarrollo ($p < 0,1$). Un 57% de los jefes de hogar (algo superior en las CP) tenían educación media completa o más. Un 30% de las CP nunca había trabajado, 20% trabajaba antes del nacimiento del prematuro, pero no volvió a hacerlo dos años después y 50% volvió o empezó a trabajar en algún punto de sus primeros dos años de vida.

Tabla 1: Distribución porcentual de la muestra. Características socio-familiares (n=162)

Variables	Normal	Alterado	Valor p
N	110	52	
Alteración neurodesarrollo (%)	67,9	32,1	
Nivel socioeconómico			
Educación jefe de hogar			0,977
Media incompleta o menos	43,0	44,2	
Media completa	38,3	36,5	
Superior	18,7	19,2	
Vive en casa	83,6	86,5	0,633
Casa propia	27,3	25,0	0,953
Hogar con beneficios sociales	54,6	61,5	0,405
Hacinamiento	22,7	25,0	0,752
Estructura del hogar			
Número integrantes promedio (desv. est.)	5,0(1,6)	5,0(1,7)	0,971
Jefe de hogar			0,434
Padre biológico	54,2	44,2	
Madre biológica	16,8	17,3	
Abuelo/a u otro	29,0	38,5	
CP es la madre biológica	91,8	92,3	0,801
Cambia el cuidador principal	4,6	3,9	0,839
Relación cuidadora principal-padre			0,535
Casados	32,7	22,9	
Conviven	39,3	39,6	
Pololean	14,0	16,7	
Separados/sin relación	14,0	20,8	
Cambio en la relación CP-padre	25,2	25,0	0,976
Cambios en la situación laboral del CP			0,723
Nunca ha trabajado	28,7	26,0	
Trabajaba/Vuelve a trabajar	52,8	50,0	
Trabajaba/Dejó de trabajar	18,5	24,0	
Alguien en el hogar con problemas alcohol	3,7	11,5	0,054

CP=cuidadora principal

La Tabla 2 describe las características biológicas de la muestra. Un 32% presentó déficit del neurodesarrollo. El neurodesarrollo se asoció con todos los factores de riesgo médico considerados.

La Tabla 3 presenta los resultados del modelo multivariado. Los resultados van en línea de la descripción univariada, indicando

que, después de controlar por el sexo, edad de la madre y los indicadores de nivel socioeconómico y estructura familiar, el consumo problemático de alcohol en el hogar se asoció a chances casi cinco veces más altas de que el prematuro presentara neurodesarrollo alterado, comparado con menores en cuyos hogares no ocurría ($p < 0,05$).

Tabla 2: Distribución porcentual de la muestra. Características biológicas

	Normal	Alterado	Valor p
N	110	52	
Alteración neurodesarrollo (%)	67,9	32,1	--
Proporción mujeres	0,482	0,481	0,990
Peso promedio al nacer (desv.est.)	1.350 (29)	1.077 (50)	0,000
Longitud promedio al nacer (desv.est.)	38,9 (0,3)	35,7 (0,5)	0,000
Edad gestacional promedio en semanas (desv.est.)	29,9 (0,2)	28,0 (0,3)	0,000
Edad madre promedio en años (desv.est.)	28,6 (0,7)	27,0 (0,9)	0,206
Factores de riesgo médico			
Prop. extremo bajo peso	0,136	0,500	0,000
Prop. ventilación mecánica	0,356	0,694	0,000
Días promedio ventilación mecánica (desv.est.) ^a	7,1 (1,6)	17,51 (2,7)	0,001
Prop. oxígeno dependencia a los 28 semanas	0,196	0,596	0,000
Prop. oxígeno dependencia a los 36 semanas	0,131	0,404	0,000
Prop. sepsis tardía	0,191	0,500	0,000
Prop. HIC	0,292	0,489	0,023
Prop. leucomalacia	0,019	0,098	0,023
Prop. convulsiones	0,046	0,250	0,000
Prop. ECN	0,047	0,192	0,003
Prop. hidrocefalia	0,000	0,038	0,041

a=en base a quienes tuvieron ventilación mecánica. Propr.=proporción. HIC=hemorragia intracerebral, ECN=enterocolitis quirúrgica. Las siguientes variables tienen valores perdidos: ventilación mecánica (12), oxígeno dependencia a las 28 y 36 semanas (3), sepsis tardía (1), HIC (26), convulsiones (2), ECN (3), leucomalacia (4) y Score Neocosur (4)

Tabla 3: Resumen análisis de regresión para la probabilidad de presentar neurodesarrollo alterado a los dos años (n=162).

VARIABLES	OR	IC OR	Valor p
Mujer	0,88	(0,42-1,83)	0,731
Edad maternal al parto	0,95	(0,91-1,00)	0,077
Educación CP (ref=media incompleta o menos)			
Media completa	2,07	(0,86-4,97)	0,105
Superior completa o incompleta	1,95	(0,61-6,23)	0,260
Actividad laboral CP (ref= nunca trabajó)			
Volvió o empezó a trabajar	0,84	(0,33-2,13)	0,720
Abandonó el mercado laboral	1,26	(0,43-3,65)	0,670
Casada o conviviente al parto	0,73	(0,34-1,59)	0,432
Cambió su relación con el padre	0,77	(0,31-1,91)	0,568
Algún miembro del hogar con problemas de alcohol al parto	5,25	(1,22-22,65)	0,026
Familia recibe beneficios sociales actualmente	1,37	(0,65-2,89)	0,408
Constante	1,12		

CP=cuidadora principal; OR= odds ratio; IC= intervalo de confianza

Discusión

En este trabajo se caracterizó a las familias de los prematuros MBPN con seguimiento en un hospital público y se estudió la relación entre las características socio-familiares y déficit de neurodesarrollo a los dos años, variables habitualmente no consideradas en el estudio del desarrollo infantil desde las ciencias médicas. El 32% de déficit neurológico en esta muestra es similar a resultados previos (Alegria *et al.*, 2002).

Dado la creciente información sobre la relevancia de la crianza en la niñez temprana y su efecto fisiológico y epigenético sobre el desarrollo cerebral, el entorno familiar cobra importancia, especialmente en una población de alto riesgo biológico y contexto socio-económico bajo y medio bajo. Este tipo de población tiene mayores problemas de aprendizaje y conducta en la etapa escolar, un menor nivel educativo en la vida adulta, menor coeficiente intelectual y mayor discapacidad neurosensorial (Hack *et al.*, 2002; Hutchinson *et al.*, 2013). Por otra parte, el hijo con déficit puede ser un factor desestabilizador de la familia (Reichman *et al.*, 2004)

Las familias estudiadas, en general, tienen los recursos descritos como relacionados con el desarrollo infantil: mayoritariamente son biparentales, constituidas por matrimonio o convivencia, y la estabilidad familiar es relativamente alta, con solo 25% de cambio en la relación conyugal. Como referencia, en Estados Unidos, donde la estabilidad familiar es baja, la mitad de las parejas que conviven cambian de relación después de un año (Kennedy *et al.*, 2008) y el riesgo de divorcio entre las parejas casadas es de 50% (Copen *et al.*, 2012). Un hallazgo consistente en la investigación social es que los niños que crecen junto a ambos padres (estructura familiar intacta) tienen un mejor desarrollo que los que crecen en familias no intactas (Fomby & Cherlin, 2007). Las familias intactas tienen más recursos humanos para el cuidado y en general un mejor nivel socioeconómico, porque teóricamente podría haber dos salarios disponibles. Hay consenso sobre la influencia de la educación materna en el desarrollo infantil (Voss *et al.*, 2012). El nivel educativo de las CP en la muestra es relativamente alto, dada la expansión educativa en Chile. La estabilidad en la estructura familiar y la educación de los padres es potencialmente un recurso favorable para el desarrollo de los prematuros. En la mitad de los casos la CP está inserta en el mercado laboral, cifra similar a la participación laboral de las mujeres chilenas (Instituto Nacional de Estadísticas, 2017).

Al observar la relación de las características socio-familiares con el neurodesarrollo, solo el consumo problemático de alcohol de algún miembro del hogar resultó significativo. Este hallazgo está en línea con investigación reciente sobre el impacto del alcohol en otros miembros del hogar (Florenzano *et al.*, 2015). La literatura

describe claramente asociación entre adicción de la madre a drogas y problemas de desarrollo físico y emocional en niños (Mena *et al.*, 2000; Barnard *et al.*, 2004), lo que no solo podría explicarse por razones congénitas o genéticas, sino también por capacidades de crianza disminuidas entre padres adictos (Florenzano *et al.*, 2015). Estos factores suelen darse en conjunto, conformando ambientes de crianza es perjudiciales para los menores (Guinosso *et al.*, 2015; Santander *et al.*, 2008).

Las características biológicas resultaron ser los predictores más relevantes del neurodesarrollo a los dos años, es decir, a menor edad gestacional (EG), peso de nacimiento (PN) y mayor morbilidad, mayor efecto deletéreo sobre el neurodesarrollo a los dos años EC. Revisiones sistemáticas muestran que se asocian a menor desarrollo cognitivo en MBPN a los 5 años: sexo masculino, menor PN y EG y menor educación parenteral (Guinosso *et al.*, 2015). Hemorragia intracraneana y leucomalacia están fuertemente asociados a problemas neuromotores, con influencia de la EG y el sexo masculino (Voss *et al.*, 2012).

La falta de significancia estadística de las variables socio-familiares puede relacionarse con el pequeño tamaño de la muestra (162 casos), que implica un menor poder estadístico para encontrar diferencias que existen en la población (Banerjee *et al.*, 2009). Por otra parte, a los dos años, las variables biológicas todavía pueden importar más que las variables sociales como determinantes del desarrollo. Las variables sociales podrían cobrar peso más adelante, a medida que los prematuros desarrollan más el lenguaje verbal o comienzan la etapa escolar. Sin embargo, la literatura previa al respecto es escasa y no es concluyente. Una investigación previa sugiere que el efecto de las variables biológicas en el desarrollo podría reducirse a medida que los niños crecen, mientras que el nivel socioeconómico, la estructura familiar y un ambiente de riesgo en el hogar, podrían aumentar (Boardman *et al.*, 2002). Otro estudio encuentra que, al menos hasta la adolescencia, el efecto perjudicial de los determinantes biológicos se mantiene en el tiempo, mientras que las variables sociales aumentan su influencia en el desarrollo cognitivo y los resultados académicos a medida que los niños crecen, pero sin superar en importancia a los determinantes biológicos (Doyle *et al.*, 2015). También debe considerarse que es probable que las variables socio-familiares estén relacionadas con el neurodesarrollo, pero que la muestra sea muy homogénea en ellas, por lo que no emergen más relaciones significativas con el neurodesarrollo.

Así, el tamaño de la muestra y la ausencia de un diseño probabilístico es una debilidad del estudio. Sin embargo, la muestra obtenida no difiere significativamente de la población no participante en las características biológicas, ni sociales de las que había

información, por lo que podría reflejar adecuadamente a la población activa en el programa. Pese a las debilidades, los resultados expuestos son una primera aproximación a la investigación de la relación entre características socio-familiares y desarrollo de prematuros con MBPN.

Conclusiones

El estudio establece las características sociales de las familias de prematuros en control hasta los dos años de EC y una primera aproximación con su asociación con el neurodesarrollo precoz, primando las determinantes biológicas. Continuar con esta línea de investigación interdisciplinaria, superando las debilidades, permitirá conocer los factores asociados al desarrollo en el contexto familiar.

Agradecimientos

Las autoras agradecen al profesor Guillermo Wormald por sus consejos en el diseño de esta investigación y la intención de aportar al trabajo multidisciplinario. También agradecen a la Vicerrectoría de Investigación Pontificia Universidad Católica de Chile por el otorgamiento de fondos para realizar el trabajo de campo (Concurso Fondo de Investigación Interdisciplinaria N° 6/2012).

Referencias

Alegría O, Pittaluga P, Mena P, Schlack L, Díaz M, Vergara M, D'Aprémont I & Jimenez E. (2002). Evolución neurosensorial en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento a los 2 años de edad corregida. *Revista Chilena de Pediatría* 73, 348-356.

Barnard M & McKeganey N. (2004). The impact of parental problem drug use on children: what is the problem and what can be done to help? *Addiction* 99, 552-559.

Banerjee A, Chitnis UB, Jadhav SL, Bhawalkar JS, & Chaudhury S. (2009) Hypothesis testing, type I and type II errors. *Industrial Psychiatry Journal* 18, 127-131.

Blackwell D, Hayward M & Crimmins E. (2001). Does childhood health affect chronic morbidity in later life? *Social Science & Medicine* 52, 1269-1284.

Boardman J, Powers D, Padilla Y & Hummer R. (2002) Low birth weight, social factors, and developmental outcomes among children in the United States. *Demography* 39, 353-368.

Bukatko D & Daehler M. (2011). *Child development: A thematic approach*. Wadsworth Publishing, Belmont.

Copen CE, Daniels K, Vespa J, & Mosher WD. (2012). *First Marriages in the United States: Data From the 2006–2010 National Survey of Family Growth*. National Health Statistics Report.

Doyle LW, Cheong JL, Burnett A, Roberts G, Lee KJ, & Anderson PJ. (2015). Biological and social influences on outcomes of extreme-preterm/low-birth weight adolescents. *Pediatrics*, 136, e1513-e1520.

Duncan GJ, Brooks-Gunn J & Klebanov PK. (1994). Economic deprivation and early childhood development. *Child Development* 65, 296-318.

Florenzano R, Guzmán E, Sieverson C, Castillo-Carniglia A, Fernández MA, Echeverría A, & Barr M. (2015). Daño a terceros producido por el alcohol: resultados de un estudio poblacional en Chile. *Revista Médica de Chile* 143: 1242-1251.

Fomby P & Cherlin A. (2007) Family instability and child well-being. *American Sociological Review* 72, 181-204.

Guinosso S, Johnson S & Riley A. (2015). Multiple adverse experiences and child cognitive development. *Pediatric Research* 79, 220-226.

Hack M, Flanner D, Schluchter M, Cartar L, Borawski E & Klein N. (2002). Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine* 346, 149-157.

Hurt H & Betancourt L. (2015). Effect of socioeconomic status disparity on child language and neural outcome: how early is early? *Pediatric Research* 79, 148-158.

Hutchinson EA, De Luca CR, Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ & Victorian Infant Collaborative Study Group. (2013). School-age outcomes of extremely preterm or extremely low birth weight children. *Pediatrics* 131, e1053-e1061.

Instituto Nacional de Estadísticas. (2017). Situación de la fuerza de trabajo: niveles y tasas, abril-mayo-junio 2017, accedido en <http://ine.cl/estadisticas/laborales/ene?categoria=Situación%20de%20Fuerza%20de%20Trabajo>, el 08-08-2017.

Kennedy S & Bumpass L. (2008) Cohabitation and Children's Living Arrangements: New Estimates from the United States. *Demographic Research* 17, 1663-1692.

Mena M, Navarrete P, Corvalan S & Bedregal P. (2000). Drogadicción embriofetal por abuso de pasta base de cocaína durante el embarazo. *Revista Médica de Chile* 128, 1093-1100.

Reichman N, Corman H, & Noonan K. (2004). Effects of child health on parents' relationship status. *Demography* 41, 569-584.

Santander S, Zubarrew T, Santelices L, Argollo P, Cerda J & Bórquez M. (2008). Influencia de la familia como factor protector de conductas de riesgo en escolares chilenos. *Revista Médica de Chile* 136, 317-324.





Vohr B, Wright L, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, Simon NP, Wilson DC, Broyles S, Bauer CR, Delaney-Black V, Yolton KA, Fleisher BE, Papile LU, & Kaplan MD. (2000). Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics* **105**, 1216-1226.

Voss W, Jungmann T, Wachtendorf M, & Neubauer A. (2012). Long-term cognitive outcomes of extremely low-birth-weight infants: The influence of the maternal educational background. *Acta Paediatrica* **101**, 569-573.

DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO CON FILMARRAY®

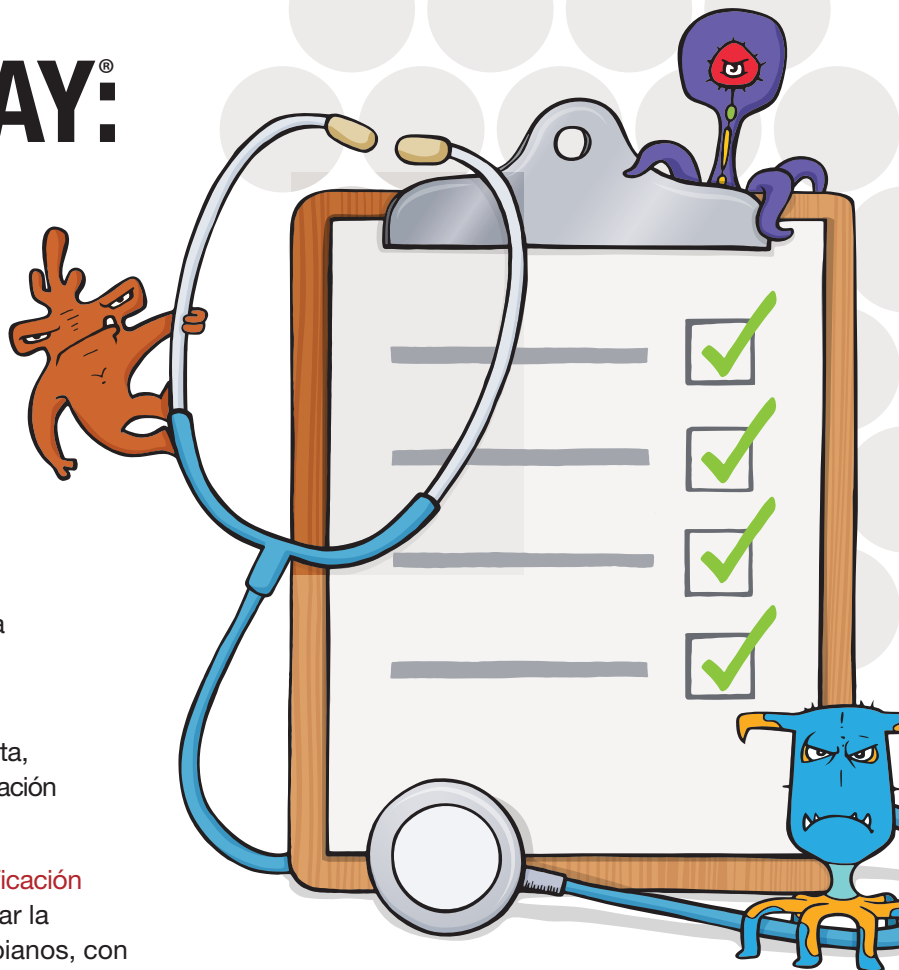
Mejora el Resultado del Paciente y Apoya su Programa de Gestión de Antimicrobianos.

El diagnóstico síndromico rápido del FilmArray de BioFire le permite identificar rápidamente el agente infeccioso que produce síntomas similares en el paciente. Su innovadora tecnología de PCR provee respuestas en tiempo clínicamente relevante, que se ha demostrado, reduce la duración de terapia antibiótica y la estancia en el hospital.¹

-  **Respiratory Panel (Panel Respiratorio):** Permite un diagnóstico más rápido y con información completa, que puede reducir el uso, la duración en la administración de antibióticos y disminuir la estancia hospitalaria.
-  **Blood Culture Identification Panel (Panel de Identificación en Hemocultivos):** Reduce el tiempo para instaurar la terapia efectiva y la de-escalación de antimicrobianos, con lo cual se podría mejorar las tasas de supervivencia de los pacientes.
-  **Gastrointestinal Panel (Panel Gastrointestinal):** Confirmando o descartando rápidamente un patógeno entérico, puede mejorar el cuidado del paciente previniendo errores diagnósticos o de tratamiento.
-  **Meningitis/Encephalitis Panel (Panel Meningitis/Encefalitis):** La rápida identificación y diferenciación de las infecciones del sistema nervioso central (SNC) como virales, bacterianas o fúngicas puede reducir la mortalidad del paciente.

Para conocer sobre el diagnóstico síndromico rápido de BioFire, como puede ayudarle a mejorar el resultado del paciente y apoyar su programa de gestión de antimicrobianos, visite biofiredx.com/latam-filmarray

¹ Datos archivados en BioFire Diagnostics



Diagnóstico Síndromico: La Prueba Correcta desde la Primera Vez.

Respiratorio • Identificación en Hemocultivos • Gastrointestinal • Meningitis/Encefalitis

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



Red de Salud
UC • CHRISTUS



ArsMedica 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: <http://dx.doi.org/10.11565/arsmed.v43i1>



www.chimerag.com



FACULTAD DE MEDICINA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CHILE

www.med.uc.cl