

# ARS MEDICA

revista de ciencias médicas

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

ISSN 0718-1051

VOLUMEN 44 | NÚMERO 3 AÑO 2019



90 años

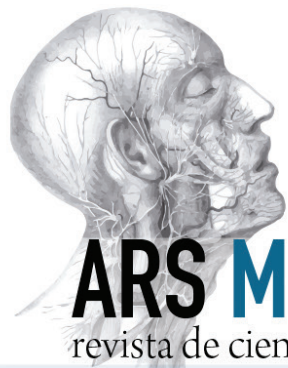
de *medicina UC*  
*al servicio*  
*del país*



FACULTAD DE MEDICINA  
PONTIFICIA UNIVERSIDAD  
CATÓLICA DE CHILE

[facultadmedicina.uc.cl](http://facultadmedicina.uc.cl)





**ARS MEDICA**  
revista de ciencias médicas

VOLUMEN 44, NÚMERO 3, AÑO 2019

---

## EDITOR JEFE

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

## COEDITORA

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

---

## EDITORES NACIONALES

**Dr. Leopoldo Ardiles A.,**  
Laboratorio de Nefrología, Instituto de Medicina,  
Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

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

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

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

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

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

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

**Dra. Tatiana Cevo,**  
Clínica ISV, Clínica Ciudad del Mar, Chile

**Dr. Paul Harris Diez,**  
Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile

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

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

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

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

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

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

**Dr. Rodrigo Valenzuela,**  
Departamento de Nutrición,  
Universidad de Chile, Santiago, Chile

---

## EDITORES INTERNACIONALES

**Dr. Horacio Yulitta,**  
Universidad de Buenos Aires, Sociedad Argentina  
de Investigación y Desarrollo en Educación Médica  
(SAIDEM), Argentina

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

**Dra. María 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

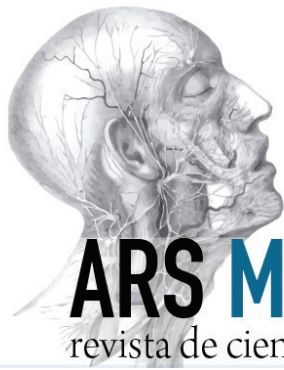
**Dr. Luiz F. Onuchic,**  
University of São Paulo, Brasil

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

---

## ASISTENTE EDITORIAL, LENGUAJE Y REDACCIÓN

**Marcela González**  
arsmedica@uc.cl



## ÍNDICE

<b>Editorial:</b> Aumento de casos de infección por VIH en Chile <i>Pérez</i> .....	3
<b>Artículo de investigación:</b> El uso del análisis de caracterización de variables cualitativas en datos del programa de control de las helmintiasis Intestinales en Amazonas, Venezuela <i>Gómez et al.</i> .....	4
<b>Artículo de investigación:</b> Miastenia gravis ocular: caracterización de una serie de pacientes <i>Nazar et al.</i> .....	14
<b>Caso clínico:</b> Lymphadenitis "As rosary beads" - a diagnostic challenge <i>Modesto Dos Santos et al.</i> .....	20
<b>Revisión narrativa:</b> Hemorragia digestiva alta <i>Chuecas et al.</i> .....	24
<b>Revisión narrativa:</b> Braquiterapia para el cáncer de próstata. Una revisión actualizada de su historia, sus indicaciones, la evidencia que la sustenta y sus controversias <i>Merino et al.</i> .....	35
<b>Revisión narrativa:</b> Estrategias de prevención de infecciones tardías en unidades de cuidados intensivos neonatales <i>Urzua &amp; Toso</i> .....	44
<b>Revisión narrativa:</b> Histeropexia vs histerectomía para el tratamiento quirúrgico del prolapso genital: revisión sistemática <i>Romero et al.</i> .....	54
<b>Revisión narrativa:</b> Diseño, aplicación y control de calidad de un examen OSCE de competencias de cirugía en la revalidación práctica del título de médico cirujano <i>Celedón et al.</i> .....	62
<b>Artículo de práctica clínica:</b> Rectorragia en el lactante: diagnóstico diferencial <i>Arancibia</i> .....	69



## Aumento de casos de infección por VIH en Chile

### Increase in cases of HIV infection in Chile

El primer paciente con Infección por VIH en Chile fue atendido en el Hospital Clínico UC en 1984. Desde esa época, más de 72000 personas han sido diagnosticadas y cerca de 10000 han fallecido a consecuencia de esta enfermedad. De acuerdo al reporte 2019 de ONUSIDA, a diciembre del 2018 vivían en Chile 71000 personas portadoras del virus, de las cuales 61000 estarían ya diagnosticadas. Según el mismo informe, en el 2018 se reportaron 5000 nuevas infecciones, cifra que ha ido en aumento desde el 2010, año en que se confirmaron 3700 casos. Por otra parte, de acuerdo a información entregada por el Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile, el 2018 se confirmaron 6948 nuevas infecciones, mientras que en el año 2010 se diagnosticaron 3218 pacientes. Esta diferencia entre los datos nacionales y de ONUSIDA se debería a que este último organismo efectúa una estimación basada en los casos reportados oficialmente por el Ministerio de Salud (MINSAL) y la predicción que efectúa el software Spectrum y no considera necesariamente todas las confirmaciones de laboratorio que efectúa el ISP. En cualquiera de los dos escenarios, no cabe duda que el número de nuevos diagnósticos en Chile ha crecido de manera exponencial en los últimos años, en contraste con el descenso que se observa en la mayoría de los países. Ello nos sitúa entre las diez naciones con mayor aumento en la infección por VIH/SIDA a nivel global.

¿A qué se debe este aumento en los casos de Infección por el VIH en Chile? En los últimos años ha aumentado de manera significativa el número de personas que se efectúan el examen para la detección del virus tanto en el sistema público como privado y recientemente se incorporó la realización de test rápido en la atención primaria, lo que ha permitido diagnosticar a muchas personas que desconocían su condición de infectados por el VIH. La mayoría de los nuevos casos corresponde a hombres jóvenes y un tercio de todos los diagnosticados son personas nacidas en otros países. Sin embargo, el aumento en los casos de Infección por el VIH no sólo se debe al aumento en la realización de test diagnósticos, sino que también a que siguen ocurriendo nuevos contagios. Las razones para ello están ampliamente desarrolladas en el informe que elaboró recientemente una Comisión especial del Congreso encargada de analizar el origen de la crisis en el tratamiento del

VIH/SIDA y donde fueron invitados a participar autoridades del MINSAL, Ministerio de Educación, especialistas de la Sociedad Chilena de Infectología, ONGs y otros expertos. Se identificaron entre las causas más importantes a la deficiente conducción del estado en lo referente a la educación sexual y prevención de la adquisición de las infecciones de transmisión sexual (ITS), a campañas educativas y comunicacionales de bajo impacto, a una disminución de los recursos destinados a la prevención, diagnóstico e investigación en este campo, a la descentralización de las facultades de CONASIDA que culminó en el año 2010 con su derogación (y que condujo a cierta desconexión entre los distintos actores involucrados en la prevención y control del VIH) y a la falta de estrategias combinadas de prevención. Se observa también en algunos jóvenes, una disminución del temor a adquirir el virus, lo que ha llevado a un aumento en conductas de riesgo muchas veces favorecidas por el consumo exagerado de alcohol o de drogas de abuso.

¿Qué medidas podrían reducir el número de nuevos contagios del VIH? Sin duda es necesario enfrentar este grave problema de salud pública con estrategias combinadas, que deberían incluir una mejoría en los programas de educación sexual y prevención de ITS desde la infancia, campañas comunicacionales permanentes, una mejoría en el acceso al test diagnóstico con eliminación de barreras para su realización como la necesidad de consentimiento informado previo al examen, el uso de profilaxis pre y post-exposición, el fortalecimiento del programa de control del VIH/SIDA en MINSAL y un aumento de los recursos destinados a investigación en esta materia. Adicionalmente, es sabido que el tratamiento antirretroviral permite controlar de manera muy efectiva la replicación del virus. Ello evita complicaciones, muertes y el contagio del virus, por lo que el diagnóstico y tratamiento temprano de todas las personas infectadas, es también un componente muy importante de las estrategias de prevención del VIH.

**Dr. Carlos Pérez**  
**Profesor Titular**

Departamento de Enfermedades Infecciosas del adulto  
Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile



## El uso del análisis de caracterización de variables cualitativas en datos del programa de control de las helmintiasis Intestinales en Amazonas, Venezuela

### The use of qualitative variables characterization analysis in data from the control program of Intestinal helminthiasis in Amazonas, Venezuela

Jesús Gómez <sup>1,2</sup>, Juan Carlos Trabucco <sup>2</sup>, Tibusay Rangel <sup>3</sup>, Carlos Botto <sup>4,5</sup>

#### Resumen

**Introducción:** en este artículo se presenta un método original y poco conocido, que permite caracterizar una variable respuesta a partir de un conjunto de variables explicativas de tipo categórica. **Métodos:** el procedimiento consiste en realizar comparaciones entre proporciones para hallar las variables explicativas relacionadas, permite diferenciar grupos de la variable que se desea caracterizar, en base a las distintas categorías de las variables que se usan como explicativas. Esta técnica estadística se realizó con el apoyo del *software* SPAD, paquete estadístico empleado para realizar análisis de tipo multivariante. **Resultados:** se analizaron datos del programa de control de helmintos intestinales del estado Amazonas Venezuela, donde se evaluaron las prevalencias de los principales helmintos intestinales (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y anquilostomídeos). **Conclusiones:** el interés de usar esta metodología para la caracterización de las infecciones por helmintos intestinales, es que estas siguen siendo un serio problema de salud pública. Los resultados obtenidos, permitieron caracterizar los distintos niveles de prevalencia de estos helmintos, en función de las variables explicativas de tipo categórico usadas en el análisis.

**Palabras clave:** análisis de caracterización; variables cualitativas; prevalencia; programa de control; helmintiasis; Amazonas.

#### Abstract

**Introduction:** this article presents an original and little-known method that allows characterizing a response variable from a set of categorical explanatory variables. **Method:** the procedure consists of making comparisons between proportions in order to find the related explanatory variables; it allows differentiating groups of the variable to be characterized, based on the different categories of variables that are used as explanatory variables. This statistical technique was carried out with the support of the SPAD software, statistical package used to carry out multivariate analysis. **Results:** data from the intestinal helminth control program of the state of Amazonas Venezuela were analyzed, where the prevalence of the main intestinal helminths (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* and hookworm) was evaluated. **Conclusions:** the interest in using this methodology for the characterization of intestinal helminth infections is that they continue to be a serious public health problem. The results obtained allowed characterizing the different levels of prevalence of these helminths, depending on the categorical explanatory variables used in the analysis.

**Keywords:** characterization analysis; qualitative variables; prevalence; control program; helminthiasis; Amazonas.

Fecha de envío: 20 de abril de 2019 - Fecha de aprobación: 24 de septiembre de 2019

#### Introducción

Caracterizar una variable es describir su comportamiento en una población, según parámetros establecidos y el tipo de variable

(cualitativa o cuantitativa), con el objetivo de estudiar las posibles relaciones entre las diferentes variables a nuestra disposición, y explicar su comportamiento en función de estas. Una manera fácil de

(1) Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

(2) Universidad Metropolitana, Caracas, Venezuela.

(3) Cátedra de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

(4) Centro Amazónico para Investigación y Control de Enfermedades Tropicales "Simón Bolívar" (CAICET), Puerto Ayacucho, estado Amazonas, Venezuela.

(5) Instituto de Medicina Tropical "Félix Pifano", Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia: [jalbgomez@gmail.com](mailto:jalbgomez@gmail.com)



lograrlo, es comparar los valores de los parámetros de las variables en toda la población (la muestra inicial) y en la subpoblación (el grupo con la categoría). Cuando la variable es cuantitativa, por lo general, comparamos las medias, mientras que cuando es cualitativa, lo más común es comparar las proporciones (Bécue & Valls, 2005).

En los últimos años, el uso de métodos específicos para explorar grandes matrices de datos, que permitan descubrir relaciones, patrones, perfiles y tendencias significativas, se han convertido en técnicas de gran utilidad para la toma de decisiones, ya que permiten confrontar información mediante nuevas estrategias analíticas, mucho más ricas, que mediante análisis separados (Sánchez-Martí & Ruiz-Bueno, 2018).

El hecho de poder disponer de representaciones simplificadas de grandes tablas de datos, genera un instrumento de síntesis altamente relevante, debido a su capacidad para reducir la dimensionalidad de los datos, de este modo, permiten extraer cuáles son las tendencias más destacadas, jerarquizarlas y a su vez, eliminar los efectos marginales que perturben, la percepción global de los hechos recogidos en los datos (Bécue & Valls, 2005).

Entre los métodos específicos para explorar grandes matrices de datos, se cuentan las técnicas descriptivas, las cuales parten del hecho que todas las variables, tienen el mismo *status* y es a partir del reconocimiento de patrones, que se puede llegar a la creación de modelos. Dentro de estas técnicas, nos interesan las técnicas de formación de grupos, que son en cierta manera exploratoria, donde se trata de encontrar el conjunto de “individuos” más “explicativos” de las modalidades de una variable cualitativa y/o cuantitativa, considerada de antemano. El principio del cálculo, es buscar la dicotomía inducida por una variable, más relacionada con la variable que hay que segmentar o tomada como criterio de clasificación.

Tomando todos estos elementos en consideración, este análisis es interesante por dos motivos: por un lado, facilita la toma de decisiones óptimas, en el contexto en el que se encuentra a la luz de toda la información y datos de los que dispone. Por el otro, permite estudiar de forma integrada un conjunto muy grande de datos, que a partir de un análisis estadístico de tipo unidimensional o bidimensional, sería muy costoso. Por tanto, responde a un tipo de análisis para la exploración de los datos, que no pretende buscar relaciones entre las variables analizadas (lo que daría lugar a un análisis exploratorio tradicional), sino centrar la atención en la generación de soluciones que conduzcan a predicciones útiles, que puedan ser analizadas bajo una óptica clasificatoria y de ordenación, de todas las variables o categorías de mayor a menor asociación entre ellas (Sánchez-Martí & Ruiz-Bueno, 2018).

El estudio o caracterización de una categoría de una variable categórica respuesta, a partir de las categorías (A, B, C,...) de una variable explicativa, se puede completar con el análisis sistemático de las asociaciones con todas las variables explicativas, ordenando las variables y categorías por orden de importancia de la asociación. La variable categórica define tantos grupos como categorías de respuesta tiene. Se pueden caracterizar cada uno de estos grupos por las variables y las categorías con las que tiene mayor asociación (Bécue & Valls, 2005).

Una categoría de la variable respuesta va a definir implícitamente un subgrupo de la muestra global.

Una categoría de una variable explicativa, será característica de un grupo (definido por la categoría a caracterizar de la variable respuesta) si es más abundante en este grupo que en la muestra global. Para detectar las categorías más específicas, se comparan las proporciones que presentan las categorías A, B, C,... de la variable explicativa dentro del subgrupo de la variable respuesta o a caracterizar, respecto las proporciones en la muestra global (Grande & Abascal, 2005).

El análisis descriptivo de los cruces de variables y sus categorías, conlleva a extraer los resultados más significativos que diferencian unas características de otras.

La caracterización de la variable respuesta, permite detectar aquellas categorías de la variable explicativa, que tienen una proporción muy diferente a la de la muestra global. Para cada categoría, se calcula el estadístico de contraste y el p-valor correspondiente a la hipótesis de que no hay diferencias entre la proporción de la categoría en el grupo y la proporción en la muestra global.

Esta caracterización permite detectar cuales son las variables categóricas más relacionadas con la variable estudiada.

## Metodología

Se analizan datos del estado Amazonas y Venezuela, de prevalencias de los principales helmintos intestinales (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y anquilostomídeos), tanto en zonas rurales, comunidades cercanas a la ciudad de Puerto Ayacucho, capital del estado, como en localidades de esta ciudad. Estos datos son parte del programa nacional de control de la anquilostomiasis y otras helmintiasis intestinales, diseñado por el Dr. Arnoldo Gabaldón en 1959, el cual se inició en el año 1926, con los primeros estudios sistemáticos para el control de la anquilostomiasis en el país (Benarroch, 1966; Gabaldón, 1967).

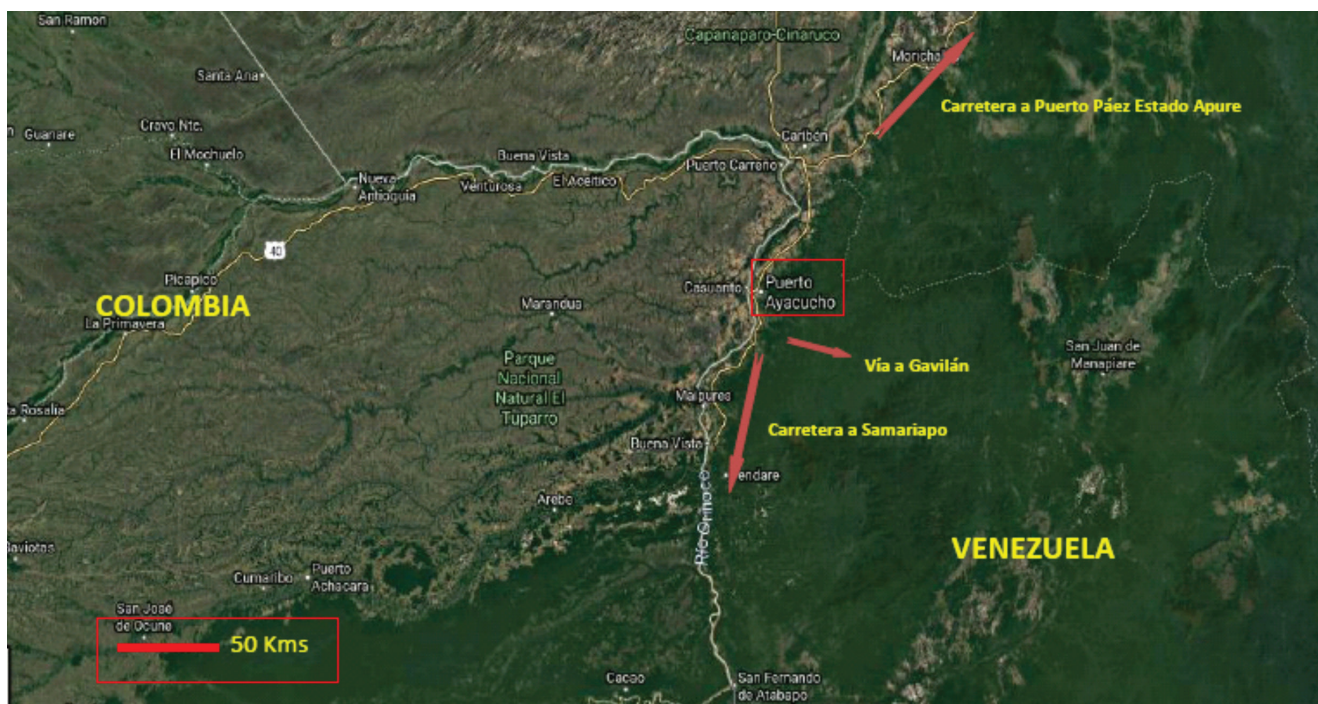


Este programa se aplicó progresivamente a todo el país, sin embargo, las complejidades de tratar y monitorear a una población de millones de niños, y población rural a nivel nacional, así como manejar y analizar la cantidad de datos que generaba el programa, a medida que el país crecía y sufría cambios, hicieron muy difícil su sostenimiento y evaluación. En los últimos años (1992-2010), la falta de asignaciones económicas, la carencia de recursos humanos, la escasa formación y capacitación de personal, el fallo de coordinación entre el nivel central y la red de salud, trajo como consecuencia un funcionamiento esporádico del programa. Este fue retomado durante el período 2011-2014 y a pesar de las dificultades, se ha mantenido en el tiempo. Sin embargo, las infecciones por helmintos intestinales, siguen siendo

un problema de salud pública en Venezuela (Sociedad Parasitológica Venezolana, 2010).

Los datos lo conforman 231 registros de intervenciones realizadas entre los años 1985 a 1998, donde se quiere evaluar, mediante la "caracterización de una variable categórica respuesta a partir de las categorías (A B, C, ...) de una variable explicativa, su utilidad para describir las prevalencias de estas helmintiasis en función de algunas variables categóricas de interés.

Los 231 registros corresponden a evaluaciones realizadas en 137 localidades, 81 de esas evaluaciones hechas en Puerto Ayacucho, 105 en comunidades indígenas, 20 y 25 en escuelas de Puerto Ayacucho y de comunidades indígenas, respectivamente (Figura 1).



**Figura 1:** Ubicación de las localidades donde se realizaron las evaluaciones del programa de control de anquilostomiasis y otras helmintiasis intestinales en el Estado Amazonas, Venezuela.

El uso de esta metodología, permitiría la implementación de una técnica original y poco conocida, que facilitaría saber qué características diferencian a los distintos grupos de helmintos y sus niveles de prevalencia.

Para este tipo de análisis, usamos el programa estadístico SPAD (*Système Portable pour l'Analyse de Donne*), en su versión 5.5.

Se quieren caracterizar las prevalencias de helmintos (porcentaje de individuos que presentan una determinada especie de estos parásitos) en las comunidades evaluadas. Para esto, la prevalencia se clasifica en tres categorías: (1) baja prevalencia (0% - < 20%);

(2) mediana prevalencia ( $\geq 20\% \leq 49,99\%$ ) y (3) alta prevalencia ( $\geq 50,00\%$ ) (OMS, 2006).

Se caracterizará esta variable, la prevalencia, en función de las mencionadas a continuación:

**Tipo de comunidad:** (1) barrio o localidad en Puerto Ayacucho, conformada básicamente por población criolla, considerada comunidad urbana; (2) comunidad indígena, asentamientos de grupos étnicos indígenas; (3) grupo escolar ubicado en Puerto Ayacucho y (4) grupo escolar ubicado en comunidad indígena.

**Ubicación:** (1) En Puerto Ayacucho, capital del estado Amazonas; (2) ubicada vía Puerto Páez, estado Apure, carretera que comunica a Puerto Ayacucho con el resto del país; (3) vía Samariapo, puerto de donde parten las embarcaciones al interior del estado Amazonas, ubicada a 50,86 km al sur de Puerto Ayacucho; (4) vía Gavilán, carretera que comunica a Puerto Ayacucho con la comunidad indígena de Gavilán, ubicada a 29,07 km, al sur-este de Puerto Ayacucho y (5) vía Alto Carinagua, carretera que comunica a Puerto Ayacucho con una comunidad indígena del mismo nombre, ubicada a 3,38 km, al sur-este de esta ciudad.

**Tipo de vegetación:** (1) sabana, región caracterizada por árboles pequeños y con poca densidad de ellos, lo que permite un estrato herbáceo continuo y generalmente alto; (2) sabana-bosque, región o localidad conformada por pequeñas sabanas rodeadas de bosque con densa vegetación; (3) bosque, donde la vegetación predominante la constituyen los árboles y matas (Huber, 1982) y (4) ambiente urbano, aquellas localidades ubicadas en la ciudad de Puerto Ayacucho.

**Distancia de la localidad a Puerto Ayacucho** (en km): esta variable fue categorizada para fines del análisis, quedando de la siguiente manera: (1) A menos de 29,99 Km de Puerto Ayacucho; (2) entre 30 a 60 km de Puerto Ayacucho y (3) a más de 60 km de Puerto Ayacucho.

**Altura sobre el nivel del mar** (msnm): de la localidad en metros. Esta variable también fue categorizada para fines del análisis: (1) de 0 a 74 msnm; (2) de 74,01 a 95 msnm y (3) a más de 95 msnm (3).

La caracterización de una variable categórica respuesta, a partir de las categorías de una variable explicativa, va a permitir saber qué características diferencian a los niveles de prevalencia de los helmintos evaluados, tomando como variables explicativas: tipo de comunidad, ubicación, tipo de vegetación, distancia de la localidad a Puerto Ayacucho y altura sobre el nivel del mar de la localidad.

La categoría de la variable respuesta, define implícitamente un subgrupo de localidades del conjunto global. La técnica realiza pruebas estadísticas, para comparar las proporciones de localidades que presentan las categorías (1), (2), (3), etc., de la variable caracterizadora dentro del subgrupo, respecto a las proporciones en la muestra global. (Bécue & Valls, 2005).

Para detectar las categorías que mejor caracterizan a la variable respuesta, se evaluó la desviación entre los porcentajes de la categoría en el grupo y el porcentaje en la muestra. Así, el programa SPAD calcula el estadístico de contraste y el *p-valor* correspondiente a la hipótesis nula, que no hay diferencias en la muestra y en el grupo

para cada una de las categorías. Luego, el resultado se transforma en el correspondiente *valor-test* (valor de la distribución normal estándar que corresponde a la misma probabilidad). Cuanto menor es el *p-valor* o mayor el *valor-test*, mejor caracteriza la categoría (Grande & Abascal, 2005).

El "*valor test*" se usa esencialmente para caracterizar un grupo de individuos, definido por una variable explicativa. El objetivo es entender, qué distingue a un grupo de observaciones de una serie de descriptores, o variables que lo describan. Para ello, un procedimiento simple consiste en comparar los valores de los parámetros de las variables en la muestra total y en los grupos. En términos concretos, se trata de comparar los valores calculados en la muestra inicial y en la sub-muestra correspondiente al grupo, en función de las proporciones.

Tenemos una muestra global  $n$ , y un conjunto de observaciones, definidas por la modalidad de cualquier variable tamaño  $n_g$ . Por supuesto,  $n_g < n$ , y la sub-muestra se extrae del archivo inicial  $n_{jg}$  (Tabla 1).

**Tabla 1:** Modalidades de las variables nominales y clases de individuos.

	grupo g (o sub-muestra)	Otras clases	Muestra global
Subgrupo o Modalidad j	$n_{jg}$	*	$n_j$
Otras modalidades	*	*	*
Muestra global	$n_g$	*	$n$

Sea  $Y$  una variable categórica, la cual puede tomar, entre otras cosas, la modalidad  $j$ . Denotamos por  $j_n$  el número observaciones con el carácter  $j$  en la muestra global;  $n_{jg}$  en la sub-muestra, está asociada al grupo ( $Y = j$ ), de peso  $n_g$ .

Si el grupo se extrajo al azar de la muestra inicial, el tamaño esperado de los individuos ( $Y = j$ ) en la sub-muestra sería:  $p = \frac{n_g \times n_j}{n}$ . El valor test-critico sería

$$t_d = \left\{ \left( n_{jg} - \frac{n_g \times n_j}{n} \right) \right\} / \sqrt{ \left\{ \frac{(n - n_g)}{(n - 1)} \right\}_X \left\{ \left( 1 - \frac{n_j}{n} \right) \right\}_X \left\{ \frac{n_g \times n_j}{n} \right\} }$$

La distribución asintótica es gaussiana, se podría comparar con umbrales predefinidos. Este "*valor test*" mide la diferencia entre la proporción en la clase y la proporción general, en número de desviaciones estándar de una distribución normal. El "*valor test*", para una modalidad de una variable nominal, es, por lo tanto, un criterio estadístico asociado con la comparación de los números dentro del marco de una ley hipergeométrica.

Ya sea para la búsqueda de variables continuas o las modalidades de variables nominales características de una clase, el valor absoluto del “valor test” es el análogo del valor absoluto de una variable normal. Las variables son tanto más interesantes cuando los “valores test” asociados son más grandes en valor absoluto. Entonces, podemos organizar las variables explicativas de acuerdo a la disminución de los “valores test” y la retención de los elementos más significativos, lo que permite caracterizar las clases seleccionando, para cada clase, las variables más características, y al calcular su porcentaje en la clase, se constituye así el “perfil típico” de la clase. Recordemos que el “valor test”, se corresponde con la hipótesis nula de que la variable a la que está asociado es independiente del grupo o la categoría (Morineau, 1984; Lebart *et al.*, 1995).

En resumen, el “valor test” es un indicador que hace posible clasificar las variables durante la caracterización univariada de los grupos, descrita por la modalidad de una variable considerada como explicativa.

En términos generales, no es ni más ni menos, que un estadístico de prueba de comparación calculado en la sub-muestra, asociada con el grupo y en toda la muestra. Se realiza mediante una prueba de comparación de proporciones cuando la variable es categórica, y la sub-muestra constituye una fracción de la muestra inicial.

Para iniciar el análisis en SPAD se selecciona: “estadísticas descriptivas > caracterización de variables categóricas”. Se elige la variable a caracterizar (prevalencia del helminto) y las variables caracterizadoras categóricas (tipo de comunidad, ubicación, tipo de vegetación, distancia de la localidad a Puerto Ayacucho y altura sobre el nivel del mar de la localidad), fijamos el nivel de significación estadística inferior a 0,05. Posteriormente, se escoge en la opción “retained categories” únicamente aquellas que sean representativas de las categorías de la variable (“if over-represented”), para que el listado discrimine solamente aquellas variables que aportan diferenciación estadística.

## Resultados

Caracterización de la prevalencia de *Ascaris lumbricoides*:

De las 231 evaluaciones realizadas, 28,14 % resultaron con bajas prevalencias (< al 20 %), 53,68 % de estas evaluaciones presentaron mediana prevalencia ( $\geq 20\%$  -  $\leq 49,99\%$ ), y 18,18 % de las evaluaciones resultaron con altas prevalencias ( $\geq 50\%$ ) (Tabla 2).

Para el grupo de “baja prevalencia” para *A. lumbricoides*, se obtiene que de 65 evaluaciones que presentaron este nivel de prevalencia, 30 (46,15 %) fueron en comunidades ubicadas en vegetación tipo “sabana”, 21 (32,31%) de estas evaluaciones en comunidades ubicadas en la vía a Puerto Páez y 73,85 % (48/65) de estas evaluaciones en comunidades que se encuentran entre 0 y 74 msnm.

Se tiene que 50 % (30/60) de las evaluaciones realizadas en comunidades con vegetación tipo sabana, resultaron con baja prevalencia para este helminto. El 47,73 % (21/44) de las evaluaciones realizadas en la carretera vía a Puerto Páez (Estado Apure), resultaron con baja prevalencia para *Ascaris*.

El valor-test para cada una de estas categorías de las variables explicativas, resultaron ser estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), por lo que la vegetación tipo “sabana”, comunidades ubicadas “vía Puerto Páez” y a “no más de 74 msnm”, son categorías de las variables nominales explicativas: tipo de vegetación, ubicación y altura sobre el nivel del mar asociadas a bajas prevalencias para *A. lumbricoides* (Tabla 2).

Para el grupo de “mediana prevalencia” para *A. lumbricoides*, se obtiene que 65,17 % (58/89) de las evaluaciones realizadas que resultaron con este nivel de prevalencia, fueron de ambiente urbano, 63 % (63 /100) de estas evaluaciones ubicadas en Puerto Ayacucho y 57,38% (105/183) a menos de 30 km de esta ciudad. Es característico que el 80 % (16/20) de las evaluaciones realizadas en las escuelas de Puerto Ayacucho resultaron ser de este grupo (mediana prevalencia).

Todas ellas, son categorías de las variables explicativas evaluadas vinculadas con Puerto Ayacucho, y que resultaron ser estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), por lo que “medianas prevalencias” de *Ascaris* están fuertemente asociadas a la capital del estado (Tabla 2).

El grupo de “alta prevalencia” para *A. lumbricoides*, resultó ser caracterizado por la categoría “grupo escolar en comunidad indígena” de la variable “tipo de comunidad”, ya que 9 de 25 (36,00 %) de las evaluaciones que se realizaron en escuelas ubicadas en comunidades indígenas, resultaron con prevalencias iguales o mayores al 50 %. El valor test=2,06 resultó ser estadísticamente significativo ( $p=0,02$ ) para el nivel de significancia estadística fijado ( $< 0,05$ ). Otra categoría que caracterizó a este grupo, fue “sabana-bosque” de la variable “tipo de vegetación”, donde 15 de 42 (35,71 %) evaluaciones de este grupo (“alta prevalencia”) resultaron tener como “vegetación tipo” esta categoría (“sabana-bosque”) siendo está estadísticamente significativa (valor-test=1,84;  $p=0,033$ ) (Tabla 2).



**Tabla 2:** Descripción de prevalencia de *Ascaris lumbricoides*.**CLASE baja prevalencia**

V.TEST	PROB	--- PORCENTAJES(+)--			MODALIDADES CARACTERISTICAS(*)	VARIABLES	PESO
		CLA/MOD	MOD/CLA	GLOBAL			
				28,14	baja prevalencia		65
16,16	0,000	100,00	100,00	28,14	baja prevalencia	<i>Ascaris</i>	65
4,10	0,000	50,00	46,15	25,97	sabana	tipo de vegetación	60
2,93	0,002	47,73	32,31	19,05	via a Pto Páez	ubicación de la comunidad	44
1,80	0,036	32,43	73,85	64,07	de 0 a 74 msnm	m.s.n.m.	148

**CLASE mediana prevalencia**

V.TEST	PROB	--- PORCENTAJES(+)--			MODALIDADES CARACTERISTICAS(*)	VARIABLES	PESO
		CLA/MOD	MOD/CLA	GLOBAL			
				53,68	mediana prevalencia		124
17,49	0,000	100,00	100,00	53,68	mediana prevalencia	<i>Ascaris</i>	124
2,65	0,004	65,17	46,77	38,53	ambiente urbano	tipo de vegetación	89
2,36	0,009	63,00	50,81	43,29	en Pto Ayacucho	ubicación de la comunidad	100
2,29	0,011	80,00	12,90	8,66	grupo escolar en PYH	tipo de comunidad	20
2,04	0,021	57,38	84,68	79,22	0 a 29,99 km de PYH	distancia a PYH	183

**CLASE alta prevalencia**

V.TEST	PROB	--- PORCENTAJES(+)--			MODALIDADES CARACTERISTICAS(*)	VARIABLES	PESO
		CLA/MOD	MOD/CLA	GLOBAL			
				18,18	alta prevalencia		42
99,99	0,000	100,00	100,00	18,18	alta prevalencia	<i>Ascaris</i>	42
2,06	0,020	36,00	21,43	10,82	grupo escolar en comunidad indígena	tipo de comunidad	25
1,84	0,033	27,78	35,71	23,38	sabana-bosque	tipo de vegetación	54
1,68	0,047	6,23	38,10	6,41	via a Samariapo	ubicación de la comunidad	61

(\*)CATEGORIA DE LA VARIABLE EXPLICATIVA ; (+) CLA/MOD:% DE LA MODALIDAD EN LA CLASE  
MOD/CLA:% DE LA CLASE EN LA MODALIDAD

Caracterización de la prevalencia de *Trichuris trichiura*:

De las 231 evaluaciones realizadas, 47,62 % (110/231) resultaron con bajas prevalencias, 44,16 % (102/231) de estas evaluaciones, arrojaron mediana prevalencia (entre 20,00 % y 49,99 %) y 8,23 % (19/231) con altas prevalencias ( $\geq 50$  %) (Tabla 3).

De 110 evaluaciones con baja prevalencia para *T. trichiura*, 36 (32,73 %) resultaron estar asociadas a vegetación de sabana, y de las evaluaciones realizadas en sabanas, el 60 % (36/60) resultaron con baja prevalencia para este helminto, siendo el *valor test* para esta modalidad de la variable explicativa "tipo de vegetación", estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (Tabla 3).

El grupo "mediana prevalencia" para este helminto, se caracterizó porque de 102 evaluaciones que resultaron en este grupo, 46 de estas (45,10%), fueron comunidades urbanas, es decir, localidades de Puerto Ayacucho, siendo el *valor test* para esta modalidad

de la variable explicativa "tipo de comunidad" estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (Tabla 3). Lo mismo se observa con la categoría "ambiente urbano" de la variable "tipo de vegetación", donde el 50,00% (51/102) de las evaluaciones de este grupo (mediana prevalencia), fueron comunidades que presentaron esta categoría (ambiente urbano) para la variable "tipo de vegetación" siendo esta modalidad de la variable explicativa, estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (Tabla 3). Se obtiene igualmente, que el 51,96 % (53/102) de las evaluaciones que resultaron con mediana prevalencia ( $\geq 20\% - \leq 49,99\%$ ) para este helminto, son comunidades ubicadas en Puerto Ayacucho, siendo esta modalidad de la variable explicativa estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Al igual que en *A. lumbricoides*, todas ellas son categorías de las variables explicativas evaluadas, vinculadas con Puerto Ayacucho, y que resultaron ser estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), por lo que "medias prevalencias" de *T. trichiura* están fuertemente asociadas a la capital del estado (Tabla 3).

El grupo de "alta prevalencia" para *T. trichiura*, resultó estar caracterizado por las modalidades "a más de 60 km de Puerto Ayacucho" de la variable "distancia a Puerto Ayacucho" y "vía a Samariapo" de la variable "ubicación de la comunidad". El 60 % de las evaluaciones que resultaron con "alta prevalencia", están a más de 60 km de Puerto Ayacucho, es decir, de 05 evaluaciones realizadas en comunidades a

más de 60 km de Puerto Ayacucho, 03 resultaron con prevalencias de este helminto mayores o iguales al 50 %, siendo este porcentaje estadísticamente significativo (*valor-test*=2,63; *p*=0,004). De 19 evaluaciones de este grupo ("alta prevalencia"), 10 (52,63 %) resultaron ser de comunidades ubicadas en la carretera vía a Samariapo, porcentaje estadísticamente significativo (*valor-test*=2,32; *p*=0,010) (Tabla 3).

**Tabla 3:** Descripción de prevalencia de *Trichuris trichiura*.

#### CLASE baja prevalencia

V.TEST	PROB	---- PORCENTAJES(+)--			MODALIDADES CARACTERISTICAS(*)	VARIABLES	PESO
		CLA/MOD	MOD/CLA	GLOBAL			
				47,62	baja prevalencia		110
17,51	0,000	100,00	100,00	47,62	baja prevalencia	<i>Trichuris</i>	110
2,08	0,019	60,00	32,73	25,97	sabana	tipo de vegetación	60

#### CLASE mediana prevalencia

V.TEST	PROB	---- PORCENTAJES(+)--			MODALIDADES CARACTERISTICAS(*)	VARIABLES	PESO
		CLA/MOD	MOD/CLA	GLOBAL			
				44,16	mediana prevalencia		102
17,43	0,000	100,00	100,00	44,16	mediana prevalencia	<i>Trichuris</i>	102
3,05	0,001	57,30	50,00	38,53	ambiente urbano	tipo de vegetación	89
2,70	0,003	56,79	45,10	35,06	comunidad urbana	tipo de comunidad	81
2,23	0,013	53,00	51,96	43,29	en Pto Ayacucho	ubicación de la comunidad	100

#### CLASE alta prevalencia

V.TEST	PROB	---- PORCENTAJES(+)--			MODALIDADES CARACTERISTICAS(*)	VARIABLES	PESO
		CLA/MOD	MOD/CLA	GLOBAL			
				8,23	alta prevalencia		19
10,95	0,000	100,00	100,00	8,23	alta prevalencia	<i>Trichuris</i>	19
2,63	0,004	60,00	15,79	2,16	más de 60 km de	PYH distancia a PYH	5
2,32	0,010	16,39	52,63	26,41	vía a Samariapo	ubicación de la comunidad	61
1,67	0,047	14,81	42,11	23,38	sabana-bosque	tipo de vegetación	54

(\*)CATEGORIA DE LA VARIABLE EXPLICATIVA; (+) CLA/MOD:% DE LA MODALIDAD EN LA CLASE  
MOD/CLA:% DE LA CLASE EN LA MODALIDAD

Caracterización de la prevalencia de anquilostomídeos:

De las 231 evaluaciones realizadas, 84,42 % resultaron con bajas prevalencias, 12,99 % resultaron estar en el grupo de "mediana prevalencia" para este helminto y 2,60 % con "altas prevalencias" ( $\geq 50$  %) (Tabla 4).

El grupo de "baja prevalencia", se caracterizó porque el 94,00 % de las evaluaciones realizadas en Puerto Ayacucho, pertenecieron a este grupo, siendo esta proporción o porcentaje estadísticamente significativo (*valor-test*=3,46; *p*=0,000). El 92,59 % (75/81) de las

evaluaciones efectuadas en comunidades urbanas, resultaron presentar baja prevalencia para este helminto (*valor-test*=2,42; *p*=0,008). El 93,26 % (83/89), de las evaluaciones ejecutadas en "tipo de vegetación" clasificada como "ambiente urbano", resultaron pertenecer a este grupo de "baja prevalencia", siendo esta categoría (ambiente urbano) de la variable explicativa "tipo de vegetación" asociadas a "baja prevalencia" para este helminto (*valor-test*=2,86; *p*=0,002). El 89,07 % (163/183) de las evaluaciones realizadas a menos de 30 km de Puerto Ayacucho, siendo esta modalidad de la variable explicativa "distancia a Puerto Ayacucho" estadísticamente significativa (*valor-test*=3,37; *p*=0,000).



En general, todas las categorías de las variables analizadas, asociadas a características urbanas, caracterizaron bien a este grupo (Tabla 4).

Otras modalidades de la variable explicativa "tipo de comunidad" que caracterizaron bien al grupo de "baja prevalencia" para este helminto, resultaron ser "grupo escolar en Puerto Ayacucho" (20/20; 100%) y "grupo escolar en comunidad indígena (25/25; 100 %) ambas modalidades estadísticamente significativas ("grupo escolar en comunidad indígena  $valor-test=2,28$ ;  $p=0,011$ "; "grupo escolar en Puerto Ayacucho  $valor-test=1,90$ ;  $p=0,029$ ).

El grupo "mediana prevalencia" de anquilostomídeos, se caracterizó por la categoría "comunidad indígena" de la variable "tipo de comunidad", ya que de 30 evaluaciones que resultaron en este grupo, 25 (83,33 %) fueron de la categoría "comunidad indígena" de la variable "tipo de comunidad", siendo estadísticamente

significativa ( $valor-test=4,36$ ;  $p=0,000$ ) (Tabla 4). La modalidad "vía a Puerto Páez" de la variable explicativa "ubicación de la comunidad", resultó ser característica de este grupo, ya que el 43,33 % (13/30), implicó ser un porcentaje estadísticamente significativo, para caracterizar a este grupo ( $valor-test=3,14$ ;  $p=0,001$ ). La mitad de las evaluaciones (50 %) de este grupo ("mediana prevalencia"), resultaron tener la modalidad "sabana" como "tipo de vegetación" (variable explicativa), siendo esta modalidad estadísticamente significativa para la caracterización de este grupo ( $valor-test=2,86$ ;  $p=0,002$ ). Otra modalidad que caracterizó a este grupo, fue "entre 30 a 60 km de Puerto Ayacucho" de la variable explicativa "distancia de la localidad a Puerto Ayacucho" (12/30) ( $valor-test=2,78$ ;  $p=0,003$ ).

El grupo "alta prevalencia" para anquilostomídeos, no resultó ser caracterizado por ninguna de las categorías de las variables analizadas (Tabla 4).

**Tabla 4:** Descripción de prevalencia de anquilostomídeos.

#### CLASE baja prevalencia

V.TEST	PROB	--- PORCENTAJES(+)--			MODALIDADES CARACTERISTICAS(*)	VARIABLES	PESO
		CLA/	MOD	MOD/ CLA			
				84,42	baja prevalencia		195
13,70	0,000	100,00	100,00	84,42	baja prevalencia	anquilostomídeos	195
3,46	0,000	94,00	48,21	43,29	en Pto Ayacucho	ubicación de la comunidad	100
3,37	0,000	89,07	83,59	79,22	0 a 29,99 km de PYH	distancia a PYH	183
2,86	0,002	93,26	42,56	38,53	ambiente urbano	tipo de vegetación	89
2,42	0,008	92,59	38,46	35,06	comunidad urbana	tipo de comunidad	81
2,28	0,011	100,00	12,82	10,82	grupo escolar en comunidad indígena	tipo de comunidad	25
1,90	0,029	100,00	10,26	8,66	grupo escolar en PYH	tipo de comunidad	20

#### CLASE mediana prevalencia

V.TEST	PROB	--- PORCENTAJES(+)--			MODALIDADES CARACTERISTICAS(*)	VARIABLES	PESO
		CLA/	MOD	MOD/ CLA			
				12,99	mediana prevalencia		30
12,90	0,000	100,00	100,00	12,99	mediana prevalencia	anquilostomídeos	30
4,36	0,000	23,81	83,33	45,45	comunidad indígena	tipo de comunidad	105
3,14	0,001	29,55	43,33	19,05	vía a Pto Páez	ubicación de la comunidad	44
2,86	0,002	25,00	50,00	25,97	sabana	tipo de vegetación	60
2,78	0,003	27,91	40,00	18,61	entre 30 y 60 km de PYH	distancia a PYH	43

#### CLASE alta prevalencia

V.TEST	PROB	--- PORCENTAJES(+)--			MODALIDADES CARACTERISTICAS(*)	VARIABLES	PESO
		CLA/	MOD	MOD/ CLA			
				2,60	alta prevalencia		6
6,80	0,000	100,00	100,00	2,60	alta prevalencia	anquilostomídeo	6

(\*) CATEGORIA DE LA VARIABLE EXPLICATIVA; (+) CLA/MOD:% DE LA MODALIDAD EN LA CLASE  
MOD/CLA:% DE LA CLASE EN LA MODALIDAD

## Discusión

El análisis propuesto, para caracterizar una variable respuesta a partir de un conjunto de variables explicativas, ha permitido saber qué características diferencian los niveles de prevalencia (baja, mediana y alta) de los helmintos evaluados en las comunidades analizadas, en función de las variables explicativas consideradas. Estos resultados, dan cuenta del tipo de caracterización que puede hacerse. Esto es una poderosa herramienta que permite extraer los elementos más significativos, que permiten diferenciar las categorías de la variable sujeto de análisis, en nuestro caso las prevalencias de los helmintos considerados, determinándose cuáles son las principales diferencias que existen entre los tres niveles de prevalencia para cada uno de los helmintos evaluados.

La implementación de esta metodología para la evaluación de programas de control como el aquí tratado, resultarían de vital interés, sobre todo en países como Venezuela, el cual ha experimentado desde hace unos años, un creciente resurgimiento de enfermedades que estaban bajo control, como es el caso de las infecciones parasitarias, así como de infecciones por arbovirus que están surgiendo actualmente en las Américas como dengue, chikungunya y zika (Hotez *et al.*, 2017).

## Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos, se puede concluir que las comunidades con bajas prevalencias (< 20 %) de estos helmintos, están asociadas a vegetación de tipo "sabana", a excepción de anquilostomídeos, las cuales se encontraron asociadas a comunidades ubicadas en Puerto Ayacucho.

Las comunidades con mediana prevalencia (<sup>3</sup> 20% - £ 49,99 %) se caracterizaron por ser comunidades ubicadas en Puerto Ayacucho, a excepción de anquilostomídeos las cuales resultaron estar asociadas a comunidades indígenas.

Las comunidades con altas prevalencias (>= 50 %), se presentaron en escuelas de comunidades indígenas, en vegetación tipo "sabana-bosque" y por lo general a más de 60 km de Puerto Ayacucho, mientras que anquilostomídeos, no resultó ser caracterizado por ninguna de las categorías de las variables analizadas.

La técnica de "análisis de clasificación con variable criterio para variables categóricas", nos ha proporcionado un análisis de clasificación altamente interesante, ya que responde a un tipo de análisis para la exploración de los datos, que no pretende buscar relaciones entre las variables analizadas, sino de extraer o poner de manifiesto los grupos o clases de un conjunto de variables, encontrando el conjunto de categorías más "explicativas" de las modalidades de

una variable cualitativa considerada (niveles de prevalencia), y así poder realizar predicciones útiles que puedan ser analizadas bajo una óptica clasificatoria de todas las categorías de mayor a menor asociación entre ellas, convirtiéndose esta técnica estadística, en una poderosa herramienta para desarrollar planes de acción para la prevención, control y eliminación de estas enfermedades, así como de muchas otras que están surgiendo actualmente.

## Referencias

- Bécue M & Valls J. (2005). *Manual de introducción a los métodos factoriales y clasificación con SPAD*. Bellaterra Servei d'Estadística. Universidad Autónoma de Barcelona.
- Benarroch EI. (1966). *Las helmintiasis intestinales como problema de salud pública*. Ediciones de la Oficina de Publicaciones, Biblioteca y Archivo. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Caracas.
- Gabaldón A. (1967). Papel del Pediatra en un Programa Nacional de Control de la Ascariasis. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* **30**, 215-252.
- Grande I & Abascal E (2005). *Análisis de encuestas*. ESIC Editorial, Madrid.
- Hotez PJ, Basáñez MG, Acosta-Serrano A & Grillet ME. (2017). Venezuela and its rising vector-borne neglected diseases. *PLoS Negl Trop Dis* **11**, e0005423.
- Huber Otto (1982) *Esbozo de las formaciones vegetales del Territorio Federal Amazonas, Venezuela*, Serie Informe técnico DGSIIA, IT/103. Ministerio del Ambiente y de los Recursos Renovables, Dirección General Sectorial de Información e Investigación del Ambiente, Dirección de Suelos, Vegetación y Fauna.
- Lebart L, Morineau A & Piron M. (1995). *Statistique exploratoire multidimensionnelle*, Ed. Dunod, Paris.
- Morineau A. Note sur la caractérisation statistique d'une classe et les valeurs-tests. 1984. Accedido en: <http://www.deenov.com/Data/Sites/1/docs/Valeur-Test-critere-de-caracterisation-statistique.pdf> el 05 de mayo de 2018.
- Organización Mundial de la Salud - OMS Quimioterapia preventiva para las helmintiasis humanas. Manual para Profesionales de la Salud y Gerentes de Programa. 2006. Accedido en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Helmintiasis-WHO-quimioterapia-Manual-PCT-OMS-Spa.pdf> el 17 de septiembre de 2018.
- Sánchez-Martí A & Ruiz-Bueno A. (2018). Análisis de clasificación con variable criterio en SPAD. *REIRE Revista d'Innovació i Recerca en Educació* **11**, 41-53.

Sociedad Parasitológica Venezolana. (2010). XXVIII Jornadas de la Sociedad Parasitológica Venezolana (SPV) "J W Torrealba" Centro de Investigaciones en Salud Pública "Jacinto Convit". Sanare, Estado Lara, 2- 4 de Julio de 2009. Extracto de los documentos generados en las mesas de trabajo: Evaluación de Enfermedades Parasitarias

en Venezuela. *Revista Salus de la Facultad de Ciencias de la Salud*. Universidad de Carabobo, Venezuela. **14**, 5-10.

SPAD v5.5 (2000). *Système Portable d'Analyse des Données Numériques*, CISIA, Montreuil, France.

## Miastenia gravis ocular: caracterización de una serie de pacientes

### Ocular myasthenia gravis: characterization of a series of patients

Cristóbal A. Nazar<sup>1</sup>, Sylvia A. Araneda<sup>1</sup>, Álvaro E. Morgado<sup>1</sup>, Cristián M. Salgado<sup>1</sup>.

#### Resumen

**Objetivo:** describir y analizar una serie de pacientes con diagnóstico de Miastenia gravis ocular (MGO). **Métodos:** estudio retrospectivo de carácter descriptivo, de pacientes evaluados por sospecha de MGO entre marzo de 2011 y julio de 2016 por el equipo de Oftalmología de la Pontificia Universidad Católica de Chile. **Resultados:** se realizó el diagnóstico de MGO en 16 pacientes: 10 mujeres (62,5%) y 6 hombres (37,5%). Sólo 1 paciente (6,25%) presentó generalización durante el periodo de seguimiento. En esta serie, la mitad de los pacientes (N=8) eran eutiroideos, 3 (18,75%) eran hipotiroideos y 2 (12,5%) eran hipertiroideos. Respecto al tratamiento, 7 (43,75%) pacientes recibieron un inhibidor de la acetil-colinesterasa como única terapia durante el período de seguimiento. Por otro lado, 3 pacientes (18,75%) recibieron inhibidor de la acetil-colinesterasa más corticoide como tratamiento. **Conclusiones:** esta serie de pacientes con MGO destaca por su predominio femenino, lo infrecuente de las generalizaciones y la mayor asociación con patología tiroidea a lo usualmente reportado. La evidencia actual destaca la posibilidad de considerar la terapia corticoidal como primera opción de tratamiento en estos pacientes.

**Palabras clave:** miastenia gravis; miastenia gravis ocular; test del hielo; test de neostigmina; hipertiroidismo.

#### Abstract

**Purpose:** to describe and analyze a series of patients diagnosed with ocular myasthenia gravis (OMG) **Methods:** a retrospective descriptive study of patients evaluated for suspicion of OMG between March 2011 and July 2016 by the Ophthalmology team of the Pontificia Universidad Católica de Chile. **Results** Sixteen patients were diagnosed with OMG. There were 10 women (62.5%) and 6 men (37.5%). Only one patient (6.25%) presented generalization during the follow-up period. In this series, half of the patients (N = 8) were euthyroid, 3 (18.75%) were hypothyroid, and 2 (12.5%) were hyperthyroid. Regarding treatment, 7 (43.75%) patients received an acetylcholinesterase inhibitor as sole therapy during the follow-up period. On the other hand, three patients (18.75%) received acetylcholinesterase inhibitor plus corticosteroids as treatment. **Conclusions** this series of patients with MGO stands out for its female predominance, the infrequent of the generalizations and the greater association with thyroid pathology than usually reported. Current evidence highlights the possibility of considering corticoid therapy as the first treatment option in these patients.

**Keywords:** myasthenia gravis; ocular myasthenia gravis; ice test; neostigmine test; hyperthyroid.

Fecha de envío: 17 de febrero de 2019 - Fecha de aprobación: 27 de septiembre de 2019

#### Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular autoinmune secundaria a una pérdida patológica de los receptores nicotínicos postsinápticos de acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular.

Se caracteriza clínicamente por debilidad fluctuante de la musculatura esquelética, empeorando en las tardes y que se acentúa con actividades que requieren el uso prolongado de esta musculatura. Dentro de sus manifestaciones es posible encontrar: ptosis palpebral, estrabismo, debilidad facial, disartria, disfagia, y disnea (Porter & Salter, 2005).

(1) Departamento de Oftalmología, Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Autor de correspondencia: [canazar@uc.cl](mailto:canazar@uc.cl)



Afecta a personas de cualquier raza, edad y no existe una predilección geográfica. Se estima una prevalencia de 5 a 15 casos por 100000 personas con una incidencia anual de 4-11 por millón. En globo, afecta en una proporción 3:2 a mujeres y hombres respectivamente. Su incidencia es edad y género dependiente; la edad promedio de inicio de la enfermedad es de 28 años para las mujeres y de 42 años para los hombres (Sommer *et al.*, 1993; Pelak & Galetta, 2001; Elrod, 2004)

Actualmente, la MG puede ser dividida en subgrupos, según la clasificación entregada por la *Myasthenia Gravis Foundation of America*, que gradúa al paciente en relación a la severidad del cuadro (Jaretzki *et al.*, 2000) (tabla 1).

**Tabla 1:** Clasificación de Miastenia Gravis.

Grupo I	Miastenia gravis ocular
Grupo II	Generalizada leve
Grupo III	Generalizada moderada
Grupo IV	Generalizada severa
Grupo V	Generalizada que requiere ventilación mecánica

Nos referimos a miastenia gravis ocular (MGO) cuando la enfermedad está limitada a los músculos extraoculares (MEO), al elevador del párpado superior y al orbicular del ojo, sin afectación de otros músculos (Porter & Salter, 2005).

Se estima que el 50% de los pacientes con MG debutan con sintomatología exclusivamente ocular, principalmente ptosis y diplopia, sin otros signos de debilidad muscular. Dos tercios de estos pacientes progresarán a la forma generalizada, con sintomatología bulbar y de extremidades, dentro de un plazo de 2 a 3 años, mientras que, en el tercio restante, la enfermedad continuará limitada a los ojos. No existe una manera confiable, clínica o de laboratorio, de distinguir quienes progresarán a la forma generalizada de aquellos que se mantendrán sólo con compromiso ocular.

En este estudio se analiza de forma retrospectiva una serie de pacientes con diagnóstico o sospecha de miastenia gravis ocular (MGO). Se describen las características clínicas de ésta y se compara con lo reportado en la literatura.

## Materiales y métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo de carácter descriptivo en el cual se incluyeron pacientes con sospecha de MGO evaluados por el equipo de oftalmología de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre marzo de 2011 y julio de 2016. Se utilizó el sistema de ficha electrónica de la institución para registrar los datos.

Los parámetros analizados fueron: distribución por género y edad al momento del estudio y del diagnóstico de MGO, características clínicas de los pacientes, diagnósticos definitivos de los pacientes tras el estudio inicial, resultado test hielo, resultados de test de neostigmina, tratamiento y coexistencia de enfermedad tiroidea y timoma.

Para realizar el diagnóstico de MGO, se consideró necesario una historia y examen clínico compatible con el cuadro, confirmado por algún test diagnóstico, test de hielo o neostigmina.

El test de hielo se realizó de acuerdo al siguiente esquema: medición de hendidura palpebral o ángulo de estrabismo. Luego, se da 1 minuto de reposo con los ojos cerrados, tras lo cual, se vuelve a medir. Posteriormente, se aplica hielo sobre párpado superior por 2 o 5 minutos (el primero en caso de ptosis y el segundo si es estrabismo). Transcurrido este período de tiempo, se vuelve a realizar las mediciones. Se consideró positivo si a los 2 minutos hubo un aumento de al menos 2 mm de la hendidura palpebral o si a los 5 minutos una disminución de al menos el 50% del ángulo de desviación o una reducción de al menos 10 dioptrías prismáticas (DP) en caso de estrabismo mayor a 20 DP.

Todos los test de neostigmina fueron realizados en el servicio de oftalmología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, a excepción de 1 caso, de acuerdo a protocolo: suspender agentes con efecto anticolinesterasa al menos 8 horas antes de la prueba. Administrar atropina, a una dosis de 0,5 mg intramuscular 30 minutos antes de la administración de la neostigmina. Luego aplicar neostigmina 1,5 mg intramuscular y valorar respuesta durante los próximos 30 minutos. Se utilizaron los mismos criterios que en el test del hielo para considerar la prueba como positiva.

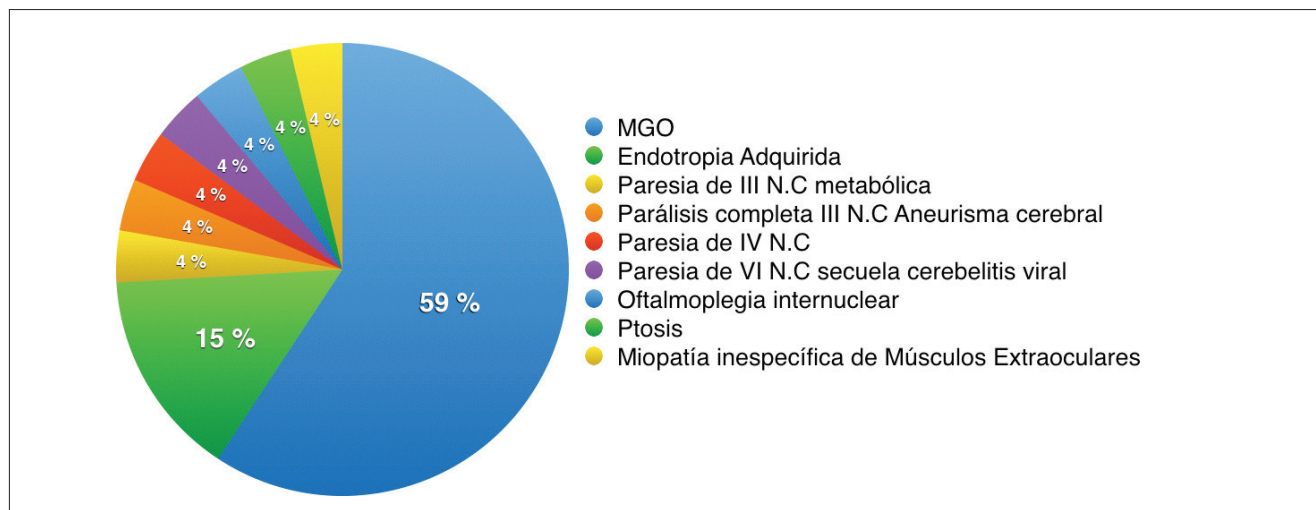
Los exámenes de función tiroidea no estaban disponibles en 3 pacientes.

## Resultados

Se evaluaron 27 pacientes con sospecha de MGO, de los cuales el 62,96% (N=17) eran mujeres y el 37,03% (N=10) fueron hombres. La edad promedio fue de 48,96 años (rango de edad 21-79 años).

En base a la evaluación clínica y pruebas diagnósticas complementarias; los principales diagnósticos realizados fueron los siguientes: MGO en el 59,25% de los pacientes y endotropía adquirida en el 14,81% de los pacientes (figura 1).





**Figura 1:** Diagnósticos de los pacientes estudiados con sospecha de MGO.

De los 16 pacientes con diagnóstico de MGO, un 62,5% correspondió a mujeres (N=10) y un 37,5% a hombres (N=6). La edad promedio del grupo al momento del diagnóstico fue de 50,9 años. En el caso de las mujeres la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 45,6 años y de 59,8 años para los hombres. El tiempo de seguimiento promedio fue de 9,4 meses.

Respecto a la sintomatología al debut por el cual consultaron los pacientes, el 50% (N=8) de ellos fue por ptosis más diplopia binocular. En segundo lugar, la diplopia binocular sin ptosis fue el motivo de consulta en el 43,75% (N=7). Finalmente, en sólo un paciente (6,25%, N=1), el motivo de consulta fue por ptosis sin diplopia (tabla 2).

**Tabla 2:** Características grupo de pacientes con MGO.

Género	Mujeres: N=10 (62,5%) Hombres: N=6 (37,5%)
Edad (años)	Total: 50.93 (19.0*, 21-79**) Mujeres: 45.6 (21.94*, 21-79**) Hombres: 59.83 (8.64*, 46-67**)
Seguimiento	9,43 meses (13.1*, 1 - 48 meses**)
Forma de presentación	Ptosis y diplopia N=8 (50%) Diplopia exclusiva N=7 (43.75%) Ptosis exclusiva N=1 (6.25%)
Generalización	N=1 (6,25%)
Asociación con patología tiroidea	Eutiroideos N=8 (50%) Hipotiroideos N=3 (18.75%) Hipertiroideos N=2 (12.5%)

Promedio. \*Desviación estándar. \*\*Rango.

Al examen oftalmológico, el 87,5% (N=14) de los pacientes con diagnóstico de MGO presentaron algún tipo de estrabismo in-comitante. El 64,2% de ellos (N=9) eran de tipo horizontal, 21,4% (N=3) horizontal con componente vertical y 14,2% (N=2) eran de tipo vertical exclusivamente (tabla 3).

En relación a las pruebas diagnósticas utilizadas, se realizó el test del hielo en el 37% de los pacientes (N=10) con sospecha de MGO; el test de neostigmina se realizó en el 70,3% (N=19) de ellos. No se realizó el test de neostigmina en 8 pacientes. En 4 de ellos dado que la clínica era muy sugerente de MGO con test de hielo positivo, 1 paciente con diagnóstico de MGO hecho previamente, 1 paciente evaluado previamente por el equipo de neurología con test de tensilon positivo, y finalmente, 1 paciente con clínica altamente sugerente de MGO al que se le solicitó dicho test, pero se perdió de los controles.

También se reportó el signo de *Cogan's lid twitch* en 5 pacientes con sospecha de MGO. Este signo característico, pero no patognomónico de MGO, puede ser visto cuando el paciente mira hacia abajo por un período de 10 a 20 segundos y luego realiza un movimiento sacádico que lo lleve a posición primaria de mirada; siendo posible observar una elevación excesiva del párpado superior y una retracción transitoria de éste, para luego volver a la ptosis inicial (Elrod, 2004). Adicionalmente, en 4 pacientes con sospecha de MGO se realizó electromiografía de fibra única.

En esta serie, sólo 1 paciente (6,25%) presentó generalización durante el período de seguimiento. Este caso correspondió a un hombre de 67 años con compromiso otorrinolaringológico y de la musculatura proximal de extremidades superiores, 3 meses posteriores al diagnóstico de MGO.

**Tabla 3:** Características del estrabismo grupo MGO.

Estrabismo horizontal	9 (64,2%)
• Estrabismo Horizontal – Divergentes	7
• Estrabismo Horizontal – Convergentes	2
Horizontal con componente Vertical	3 (21,4%)
Vertical	2 (14,2%)
Estrabismo (total)	14 (100%)

En cuanto a asociación con patología tiroidea, el 50% de los pacientes (N=8) eran eutiroideos, 18,75% (N=3) hipotiroideos y el 12,5% (N=2) hipertiroideos. Ambos pacientes hipertiroideos, presentaron orbitopatía distiroidea. Estos 2 pacientes además de la sintomatología de MGO presentaron exoftalmos, signos clínicos congestivos típicos de la orbitopatía distiroidea y un engrosamiento de los vientres musculares al evaluarlos con TC de órbitas. La asociación con timoma fue estudiada en todos los pacientes, diagnosticándose en sólo uno de ellos (6,25%, n=1) (tabla 2).

Respecto al tratamiento, el 43,75% de los pacientes (N=7) recibieron piridostigmina (Mestinon) como terapia exclusiva durante el período de seguimiento. Por otro lado, 3 pacientes (18,75%) recibieron piridostigmina y prednisona como tratamiento; en estos 3 casos, la prednisona fue adicionada con posterioridad al inhibidor de la acetilcolinesterasa. Los 6 pacientes restantes (37,5%), no recibieron terapia farmacológica durante el período de seguimiento.

## Discusión

Para nuestro conocimiento, esta es la primera serie publicada de pacientes chilenos con miastenia gravis ocular. Cabe destacar que han sido publicadas otras series nacionales, pero con la forma generalizada (Perucca *et al.*, 2006; González *et al.* 2018).

En este estudio la edad promedio al momento del diagnóstico fue mayor que lo reportado en la literatura, habitualmente a fines de la cuarta década; lo que pudiese explicarse por el amplio rango de edades de los pacientes de la serie, principalmente en el grupo de mujeres. Sin embargo, para el grupo de hombres, se ajusta más a lo reportado en la literatura; siendo el debut a edades más avanzadas que las mujeres, habitualmente después de los 40 años (Elrod, 2004).

Destaca en nuestra serie la mayor preponderancia de mujeres, con una relación mujer-hombre casi 3:2, que corresponde a lo clásicamente reportado en la literatura para la forma generalizada, y no así para la forma ocular, en la que típicamente se describe un predominio masculino (Barton & Fouladvand, 2000; Gilbert & Savino, 2007; Vaphiades *et al.*, 2012). Cabe plantearse si esta característica de

nuestra serie pudiese ser predictor de generalización en gran parte de estos pacientes a futuro, tomando en cuenta que el 50-60% de los pacientes con la forma generalizada debutan con compromiso ocular (Sommer *et al.*, 1993; Pelak & Galetta, 2001; Elrod, 2004).

En esta serie, sólo 1 paciente (6,25%) presentó generalización a los 3 meses luego del debut, lo cual difiere con lo expuesto en la literatura; donde se estima que dos tercios de los pacientes que debutan sólo con compromiso ocular progresarán a la forma generalizada, con sintomatología bulbar y de extremidades, dentro de un plazo de 2 a 3 años, mientras que en el tercio restante, la enfermedad continuará limitada a la forma ocular (Sommer *et al.*, 1993; Pelak & Galetta, 2001). Nuestros resultados pudiesen explicarse por el período relativamente corto de seguimiento, que en promedio fue de 9,43 meses.

Es llamativa la asociación con patología tiroidea en nuestro estudio, que fue cercana al 30%; un 18% pacientes con tiroiditis Hashimoto y un 12% con enfermedad de Graves, mientras que en la literatura se reporta una asociación de un 7% y un 3% para enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto respectivamente (Gilhus *et al.*, 2015). En un estudio retrospectivo de 291 pacientes con MG, las alteraciones tiroideas estuvieron presentes en un 20% (59 pacientes), siendo el hipertiroidismo el más frecuente 17,5% (51 pacientes) (Ratanakorn & Vejajiva, 2002). Esta mayor asociación con enfermedad tiroidea y preponderancia de tiroiditis de Hashimoto podría explicarse por la alta prevalencia de patología tiroidea en nuestra población. Según la encuesta nacional de salud 2009-2010, a nivel país, la prevalencia de hipotiroidismo es del 19,3%, mientras que la de hipertiroidismo es del 1,2%.

Para el diagnóstico de MGO, es necesario mantener un alto índice de sospecha en cualquier paciente con ptosis, diplopía y signos de debilidad muscular que a la anamnesis o examen oftalmológico sean fluctuantes y variables (Elrod, 2004). El diagnóstico de MGO a menudo puede ser hecho basado en la evaluación clínica del paciente, pero en algunos casos puede ser necesario recurrir a test diagnósticos para su confirmación (Luchanok & Kaminski, 2008). El test del hielo, según lo reportado en la literatura, posee una sensibilidad y especificidad de 90% y 100% respectivamente (Elrod, 2004). Por consiguiente, ésta sería una herramienta de gran ayuda, dado que es rápido, fácil de aplicar, inocuo y barato; ahorrando la necesidad de realizar otras pruebas diagnósticas más invasivas, con efectos adversos potenciales y de costos más elevados. En nuestro estudio el test de neostigmina fue ampliamente utilizado. En la literatura se reporta un rendimiento para el diagnóstico de MGO una sensibilidad y especificidad de 86%-97% y 83% respectivamente. Además se agrega, que se debe evaluar con scanner de tórax la asociación a timoma, dada su implicancia terapéutica.

En cuanto al tratamiento, su objetivo es mejorar la ptosis, la diplopía y prevenir la generalización (Elrod, 2004). En nuestra serie casi en la mitad de los casos se inició con un inhibidor de la acetil colinesterasa (piridostigmina), dejando a la terapia corticoesteroidal de segunda línea. En la literatura, en general, se avala a los parasimpaticomiméticos como tratamiento de primera línea (Vaphiades *et al.*, 2012), sin embargo, su manejo es controversial, dado principalmente por la falta de evidencia a partir de estudios clínicos randomizados; por lo que su manejo se ha obtenido a partir de estudios retrospectivos, estudios de miastenia generalizada y recomendación de expertos (Elrod, 2004). La revisión Cochrane tanto del año 2006 y 2012 señalaron que no era posible obtener conclusiones significativas acerca de la eficacia de cualquier forma de tratamiento para la miastenia ocular. Sin embargo, también señala que los corticoides y azatioprina pueden ser beneficiosos en la reducción del riesgo de progresión a la forma generalizada (Benatar & Kaminski, 2006; Benatar & Kaminski, 2012). Otros estudios también señalan que los corticoides disminuirían el riesgo de generalización y que además serían más efectivos en el control de síntomas (Vaphiades *et al.*, 2012). Por consiguiente, sería posible considerar la incorporación precoz de corticoides orales a anticolinesterásicos en pacientes que debutan con la forma ocular de la enfermedad.

Las limitaciones de este estudio son debido a su diseño retrospectivo; las evaluaciones a los pacientes sospechosos de MGO no fueron completamente uniformes, tanto en la clínica como en el estudio con test diagnósticos, pudiendo incorporar algún sesgo en los resultados del estudio. Otra limitación fue el tiempo de seguimiento, el cual puede estar subestimando las generalizaciones en esta serie.

Como conclusiones, este es el primer estudio que describe las características de una serie de pacientes con miastenia gravis ocular de nuestro país. Son interesantes las características epidemiológicas de esta serie, por su predominio femenino, lo infrecuente de las generalizaciones y la mayor asociación con patología tiroidea. Un estudio con mayor número de pacientes y seguimiento más prolongado sería de utilidad para confirmar estos hallazgos. Además, destacar al test de hielo como una valiosa herramienta de apoyo diagnóstico, y que puede ser aplicado fácilmente; por lo que recomendamos hacerlo de forma rutinaria en todo paciente con sospecha de MGO.

Finalmente, quisiéramos resaltar el rol que tendría la terapia corticoidal como primera aproximación al tratamiento, en vista de la evidencia actual.

### Conflictos de interés

Los autores manifiestan no tener interés comercial ni han recibido apoyo económico.

### Referencias

- Barton JJ & Fouladvand M. (2000). Ocular aspects of myasthenia gravis. *Seminars in Neurology*, **20**, 7–20.
- Benatar M & Kaminski H. (2006) Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Benatar M & Kaminski H. (2012). Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Elrod RD & Weinberg DA. (2004). Ocular myasthenia gravis. *Ophthalmology Clinics of North America* **17**, 275–309.
- Gilbert ME & Savino PJ. (2007). Ocular myasthenia gravis. *International Ophthalmology Clinics* **47**, 93–103.
- Gilhus NE, Nacu A, Andersen JB & Owe JF. (2015). Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *European Journal of Neurology* **22**, 17–23.
- González LR, Riquelme UA, Fuentealba SM, Canales ZJ, Fuentes EA, Saldías FR, *et al.*, (2018). Results of extended transsternal thymectomy for Myasthenia gravis. Experience with 58 patients. *Revista Médica de Chile* **146**, 460–9.
- Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS & Sanders DB. (2000). Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* **12**, 16–23.
- Luchanok U. & Kaminski HJ. (2008). Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Current Opinion in Neurology* **21**, 8–15.
- Ministerio de Salud de Chile (2009-2010) .Encuesta Nacional de Salud Chile. ENS 2009-2010. Tomo II, capítulo V. Resultados. Accedido en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb-03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf> el 17 de mayo de 2018.
- Pelak VS & Galetta SL. (2001). Ocular Myasthenia Gravis. *Current Treatment Options in Neurology* **3**, 367–76.
- Perucca E, Cuellar J, Ricci A, Altamirano A, Cuadra C & Sáez M. (2006). Miastenia gravis, embarazo e impacto perinatal. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. **71**, 201-206.
- Porter NC & Salter BC. (2005). Ocular Myasthenia Gravis. *Current Treatment Options in Neurology* **7**, 79–88.

Ratanakorn D & Vejajiva A. (2002). Long-term follow-up of myasthenia gravis patients with hyperthyroidism. *Acta Neurologica Scandinavica* **106**, 93–8.

Sommer N, Melms A, Weller M & Dichgans J. (1993). Ocular myasthenia gravis. A critical review of clinical and pathophysiological aspects. *Doc Ophthalmology* **84**, 309–33.

Vaphiades MS & Bhatti MT, Lesser RL. (2012). Ocular myasthenia gravis. *Current Opinion in Ophthalmology* **23**,537–42.

## Lymphadenitis “as rosary beads” - a diagnostic challenge

### Linfadenitis “como cuentas de rosario”: un desafío diagnóstico

Vitorino Modesto dos Santos<sup>1</sup>, Micheline Silva Abreu de Azevedo<sup>2</sup>, Katia Rejane Marques Brito<sup>2</sup>,

Larissa Almondes da Luz<sup>2</sup>, Kayursula Dantas Ribeiro<sup>2</sup>

#### Resumen

**Introducción:** la linfangitis nodular (LN) puede ser manifestación de diversas condiciones infecciosas y no infecciosas, y se caracteriza por nódulos inflamatorios subcutáneos que se extienden desde el sitio del foco primario hasta los ganglios linfáticos regionales. Generalmente la LN constituye un desafío en la atención primaria de salud y estudios histopatológicos y microbiológicos son necesarios para establecer el diagnóstico definitivo. **Métodos:** reportamos un caso clásico de LN que se desarrolló en el miembro superior de un hombre de media edad después de un trauma en el pulgar derecho. **El objetivo:** fue enfatizar algunos aspectos del diagnóstico diferencial en un paciente con LN y reducir la tasa de diagnósticos erróneos en el escenario de la atención médica inicial. **Resultados:** las manifestaciones clínicas fueron inespecíficas, pero el estudio microbiológico reveló características típicas de esporotricosis. El tratamiento con itraconazol (200 mg diarios) durante seis meses se realizó con éxito completo. **Conclusión:** la LN constituye una condición desafiante y el diagnóstico temprano depende de un elevado índice de sospecha. Reportes de caso pueden reducir diagnósticos tardíos y resultados desfavorables.

**Palabras clave:** diagnóstico; linfangitis nodular; esporotricosis; trauma; úlcera.

#### Abstract

**Introduction:** nodular lymphangitis (NL) may be a manifestation of various infectious and non-infectious conditions, characterised by subcutaneous inflammatory nodules that extend from the site of the primary focus to the regional lymph nodes. NL usually constitutes a challenge in primary health care, and histopathological and microbiological evaluations are necessary to establish the definitive diagnosis. **Methods:** We report a classic case of NL that developed in the upper limb of a middle-aged man after trauma on the right thumb. **The objective:** was to emphasise some aspects of the differential diagnosis in a patient with NL and to reduce the rate of misdiagnosis in the scenery of initial medical attention. **Results:** the clinical manifestations were non-specific, but the microbiological study revealed typical characteristics of sporotrichosis. The treatment with itraconazole (200 mg daily) for six months was successful. **Conclusion:** NL constitutes a challenging condition and the early diagnosis depends on a high index of suspicion. Case reports may reduce late diagnoses with unfavourable results.

**Keywords:** diagnosis; nodular lymphangitis; sporotrichosis; trauma; ulcer.

Fecha de envío: 27 de febrero de 2019 - Fecha de aprobación: 27 de septiembre de 2019

#### Introduction

Subcutaneous inflammatory nodules extending from the zone of inoculum to the regional lymph nodes of affected limbs (Tirado-Sanchez & Bonifaz, 2018) characterise nodular lymphangitis

(NL). NL more often involves the upper limbs, and a heterogeneous group of microorganisms can play a causal role. The aetiology of NL includes fungi (*Sporothrix* spp., *Cryptococcus neoformans*,

(1) Armed Forces Hospital and Catholic University of Brasília, Brazil.

(2) Hospital of West, Barreiras-BA, Brazil.

Autor de correspondencia [vitorinomodesto@gmail.com](mailto:vitorinomodesto@gmail.com)





*Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, and agents of chromoblastomycosis); bacteria (*Nocardia* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bartonella henselae*, *Burkholderia pseudomallei*, and *Francisella tularensis*); mycobacteria (*Mycobacterium tuberculosis* and non-tuberculous mycobacteria; and *Leishmania* spp. (Minadakis *et al.*, 2011; Carvalho *et al.*, 2017; Orofino-Costa *et al.*, 2017; Secchin *et al.*, 2017; Brito & Bittencourt, 2018; Sizar & Talati, 2018; Mora-Montes, 2018; Tirado-Sanchez & Bonifaz, 2018; Veasey *et al.*, 2018). Because of clinical similarities favouring diagnostic pitfalls, Biopsies and microbiological cultures must be done. This report highlights some major causes of this challenging condition that is found in previously healthy as well as in immunocompromised individuals.

### Case report

A 45-year-old man from the North-eastern Brazilian area had a trauma with a piece of wood on the second phalange of the right thumb, about a month before he searched for medical attention. A papular lesion appeared close to the site of trauma and evolved to ulceration with impaired healing. Furthermore, a sequence of non-tender subcutaneous nodules developed with a centripetal spreading, and involved the upper right limb from the wrist up to the ipsilateral axillary region. He was previously healthy and lived in a low-income area within a rural dairy farm environment, near of plants and in contact with domestic cats. He denied fever or systemic symptoms and did not use medications. On physical examination, the patient was eutrophic. There was a painless and hyperchromic irregular lesion in the first right fingernail plate; the ulcer on the same finger was shallow, irregular, and with elevated borders, and the lymph node chain had a linear pattern similar to rosary beads (Figure 1). The rest of the clinical findings, the results of routine laboratory determinations, and the images of plain chest radiographs were unremarkable. Histopathological studies for microorganisms in biopsy samples of the ulcer, including direct microscopy with potassium preparations, had negative results. The absence of malignant cells ruled out the initial hypothesis of malignancy, and the Mycobacterial cultures were negative. Additional evaluations allowed to correctly establishing the diagnosis of sporotrichosis based on the fungal cultures. Sabouraud dextrose agar with chloramphenicol was the medium utilised, and the agents isolated from the skin lesions and lymph nodes after 5 and 10 days, respectively, had characteristics of *Sporothrix* spp. The colonies appeared with a surface of membranous aspect, cream coloured and a dark halo. There was a transition from the mould to the yeast forms by culturing mycelia at 37°C, and the agents had cigar-shaped bodies. The patient underwent a course of itraconazole (200 mg daily) during six months and obtained a complete improvement of the cutaneous lesions without any

adverse drug effect. Currently, he is asymptomatic and remains under regular outpatient follow-up.

### Discussion



**Figure 1:** Hyperchromic change in the fingernail plate of the right hallux, and a shallow irregular skin ulcer with elevated borders on the same finger. In addition, numerous subcutaneous lymph nodes appear enlarged and disposed in a linear pattern similar to the “rosary beads”.

The patient herein reported had melanonychia and ulceration in the right thumb, associated with subcutaneous nodules mimicking rosary beads in the upper limb. The main initial concerns were about either acral melanoma or the cat scratch disease, because of the concomitance of nail changes, ulcer with anfractuous borders, and the extensive regional lymph node involvement. He had an accidental trauma involving the first right-hand finger with subungual hematoma and a wound by a little piece of wood.

Acral melanoma can show a centripetal distribution of nodes in affected limbs. This tumour represents 4-5% of all the skin cancers, and nails are non-habitual areas (3-15%), but the prognosis is poor and late diagnoses is the leading cause of death (Santos *et al.*, 2011). Because melanoma can have poor outcome if diagnosed at a late phase, the role of early diagnosis must be emphasised. Suspected skin or nail changes must always be assessed by a dermatologist before the biopsy procedure, because adequate management avoids the tumour spreading.

Cat scratch disease is an infectious disease caused by *Bartonella henselae*, usually inoculated in humans through a biting or clawing by infected cats, and rarely by tick bites. Typical manifestation is a tender unilateral lymph node enlargement after the initial skin lesions, which often appear as vesicles at the region of inoculation (Minadakis *et al.*, 2011). Transmission by direct animal contact is not indispensable for suspicion, and approximately 50% of the patients have involvement of the upper limbs. The diagnosis is established with base on clinical data and the indirect fluorescent assay or ELISA serologic test. Azithromycin during five days is the treatment of

choice for immunocompetent patients. In case of intolerance, other options may be clarithromycin, rifampicin, trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin, gentamicin, and doxycycline (Minadakis *et al.*, 2011; Angelakis E & Raoult D, 2014). The cure of the lesions by itraconazole as in this patient report might be an indirect clue against the hypothesis of scratch cat disease because the infection is not responsive to azoles (Minadakis *et al.*, 2011).

Sporotrichosis is frequent in South America and is the main subcutaneous mycosis in Brazil. Human infections often occur by inoculation of *Sporotrix schenckii* in the skin. In the vast majority of cases, the cutaneous implantation of this dimorphic fungus is secondary to trauma with plant material, but zoonotic transmission by infected cats also occur (Mora-Montes, 2018; Sizar & Talati, 2018; Tirado-Sanchez & Bonifaz, 2018). Interestingly, infected cats harbour a great number of transmissible forms of the fungus, with the possibility of repeated human inoculations and development of hypersensitivity. Characteristic features of the disease are solid and ulcerated lesions at the site of implantation followed by centripetal development of nodules, with ulceration or not. Pulmonary and disseminated manifestations are related to alcoholism, diabetes mellitus, chronic obstructive lung disease, and immunocompromised conditions (Mora-Montes, 2018; Sizar & Talati, 2018; Tirado-Sanchez & Bonifaz, 2018). Itraconazole (100 to 400 mg daily) during 2 to 3 months is the drug of choice, but for cases with systemic involvement, it is necessary to maintain the treatment from 6 to 12 months. Amphotericin B lipid complex or Liposomal Amphotericin B is the better choice for severe pulmonary or disseminated disease. Other options for treatment include potassium iodide, terbinafine. (Orofino-Costa *et al.*, 2017; Mora-Montes, 2018; Sizar & Talati, 2018; Tirado-Sanchez & Bonifaz, 2018). Diagnostic pitfalls include the lymphadenitis caused by other agents but resembling sporotrichosis ("sporotrichosis" lesions).

The agents of Chromoblastomycosis (CBM) are fungi of the family *Herpotrichiellaceae* and the most prevalent species is *Fonsecaea pedrosoi* (90%), which predominates in tropical and subtropical regions, usually affecting male farm workers (Brito & Bittencourt, 2018). The initial lesions are usually papules in exposed areas of the limbs that may evolve by contiguity, lymphatic or haematogenous dissemination. Other clinical forms of CBM are verrucous, infiltrative, vegetative, and atrophic. The identification of hyphae and muriform bodies in histopathological samples and cultures in Sabouraud agar may confirm the diagnosis. Depending on the extension and chronicity, the treatment includes itraconazole (200-400 mg/day) and terbinafine (500-1000 mg/day) for 6-12 months, surgery, cryotherapy, thermotherapy, CO<sub>2</sub> laser, and immunoadjuvant compounds (Brito & Bittencourt, 2018).

Cutaneous leishmaniasis is a parasitic disease transmitted by the bite of a sand fly. Typical and atypical presentations of this entity occur in most of the South American regions. Clinical features and the course of infection depend on the host immune condition. The "sporotrichosis" lesions are more often found associated with decreased cellular immunity (Carvalho *et al.*, 2017) and mainly due to infection by *L. brasiliensis* (Tirado-Sanchez & Bonifaz, 2018). Diagnostic mistakes occur with sporotrichosis if the skin lesions evolve from papules to nodes with proximal subcutaneous lymph node dissemination, as in that mycosis. Biopsy data are the gold standard for diagnosis. The severity of disease and the species of Leishmania guide the treatment, and vary from watchful expectation and intralesional therapy or cryotherapy for the mild cases to systemic drugs as sodium stibogluconate or liposomal amphotericin B for complex disease. Other drugs are itraconazole, ketoconazole, and allopurinol (Carvalho *et al.*, 2017; Tirado-Sanchez & Bonifaz, 2018).

*Mycobacterium tuberculosis* and non-tuberculous mycobacteria (NTM) are important causes of "sporotrichosis" lymphadenitis (Tirado-Sanchez & Bonifaz, 2018; Veasey *et al.*, 2018). The main agents of cutaneous NTM infections are *M. marinum*, *M. chelonae*, and *M. fortuitum*. Immunosuppressed individuals are more prone to these conditions. Mycobacterial infections were ruled out with the base on negative PPD test, absence of acid-fast bacilli in the lesions, and negative cultures. The NTM agents are often related to contact with contaminated water and fishes and may cause crusted ulcers and nodular lymphadenitis. They can also be acquired by inoculation through local trauma or surgical procedures (Tirado-Sanchez & Bonifaz, 2018; Veasey *et al.* 2018). The best options for treatment depend on the specific agent and may include rifampicin, ethambutol, clarithromycin or azithromycin, trimethoprim-sulphamethoxazole, and minocycline among others (Tirado-Sanchez & Bonifaz, 2018; Veasey *et al.*, 2018).

Cutaneous nocardiosis usually occur following minor wounds contaminated with soil. Other ways of transmission are by infected cats or insect bites (Secchin *et al.*, 2017). Infections by *Nocardia* can cause "sporothricoid" lesions in up to 25% of the immunocompetent patients (Secchin *et al.*, 2017; Tirado-Sanchez & Bonifaz, 2018). *Nocardia* is a Gram-positive agent that may be mistaken by *Mycobacteria* in the Ziehl-Nielsen stain. Trimethoprim-sulphamethoxazole and minocycline are the best options for treatment of the cutaneous involvement (Tirado-Sanchez & Bonifaz, 2018).

## Conclusion

Nodular lymphangitis is a challenging condition associated with infectious and non-infectious aetiologies, propitiating misdiagnosis because of similar clinical manifestations. As a whole, the definite

diagnosis depends upon histopathological and microbiological data, which allows the prompt specific treatment and successful outcome. Many patients with this condition underwent initial empirical treatment before the correct diagnosis. The authors believe that case studies may contribute to reducing the amount of misdiagnosis.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests

### Source of support

Nil

### References

Angelakis E & Raoult D. (2014). Pathogenicity and treatment of Bartonella infections. *Int J Antimicrob Agents* **44**, 16-25.

Brito AC & Bittencourt MJS. (2018). Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. *An Bras Dermatol* **93**, 495-506.

Carvalho LMV, Pimentel MIF, Conceição-Silva F, Vasconcellos ÉCFE, Valet-Rosalino CM, Lyra MR, Salgueiro MM, Saheki MN, Madeira MF, Mouta-Confort E, Antonio LF, Silva AFD, Quintella LP, Bedoya-Pacheco SJ & Schubach AO. (2017). Sporotrichoid leishmaniasis: a cross-sectional clinical, epidemiological and laboratory study in Rio de Janeiro State, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* **59**, e33.

Minadakis G, Angelakis E, Chochlakis D, Tselentis Y & Psaroulaki A. (2011). Cat-scratch disease in Crete: an update. *Infectious Diseases Reports* **3**, e15.

Mora-Montes HM. (2018). Special Issue "Sporothrix and sporotrichosis". *Journal of Fungi (Basel)* **4**, pii: E116.

Orofino-Costa R, Macedo PM, Rodrigues AM, Bernardes-Engemann AR. (2017). Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *Anais Brasileiros de Dermatologia* **92**, 606-620.

Santos VM, Leal CT & Vasconcellos MJ. (2011). Late diagnosis of nodular melanoma of the foot in a 74-year-old Brazilian man. *Revista Médica de Chile* **139**, 1481-1483.

Secchin P, Trope BM, Fernandes LA, Barreiros G & Ramos-E-Silva M. (2017). Cutaneous nocardiosis simulating cutaneous lymphatic sporotrichosis. *Case Reports in Dermatology* **9**, 119-129.

Sizar O, Talati R. Sporotrichosis (*Sporothrix schenckii*). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. Accedido en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532255/> el 06 de junio de 2018.

Tirado-Sánchez A & Bonifaz A. (2018). Nodular lymphangitis (sporotrichoid lymphocutaneous infections). Clues to differential diagnosis. *Journal of Fungi (Basel)* **4**, pii: E56.

Veasey JV, Monteiro NAS, Lellis RF & Klautau GB. (2018). Cutaneous atypical mycobacteriosis with sporotrichoid clinical presentation caused by automotive accident. *Anais Brasileiros de Dermatologia* **93**, 743-745.

## Hemorragia digestiva alta

### Upper gastrointestinal bleeding

Autores: Joaquín Chuecas<sup>1</sup>, Tomas Torres<sup>2</sup>, Guillermo Cabezas<sup>1</sup>, Bárbara Lara<sup>1</sup>

#### Resumen

La hemorragia digestiva alta es una patología frecuente en los servicios de urgencia de nuestro país y del mundo. Su forma de presentación es variable y dado su riesgo de mortalidad la hacen una condición que debe ser conocida y manejada por el médico general y especialista en medicina de urgencia. Es necesario protocolizar su manejo, lo que permite el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de cada paciente. Sin embargo, el manejo caso a caso requiere el conocimiento del verdadero impacto de las distintas medidas disponibles para así obtener el mayor provecho de los recursos limitados en un servicio de urgencia, sobre todo en casos de hemorragia digestiva alta exanguinante. **Objetivo:** presentar el enfrentamiento, correcto diagnóstico, categorización de riesgo y manejo terapéutico de la hemorragia digestiva alta desde la perspectiva de la medicina de urgencias. **Método:** se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica sobre esta condición, presentándose la evidencia actual de las evaluaciones diagnósticas e intervenciones terapéuticas más utilizadas actualmente. **Resultados:** se presenta la evidencia actual respecto a la sospecha, diagnóstico, manejo inicial y disposición de la hemorragia digestiva alta, en el contexto de la atención en un servicio de urgencia.

**Palabras clave:** hemorragia digestiva; categorización de riesgo; inhibidores de bomba de protones; transfusión de sangre, endoscopia digestiva.

#### Abstract

Upper gastrointestinal bleeding is a frequent pathology seen in the emergency departments of our country and the world. Its presentation is variable and given its mortality risk it's a condition that must be known and managed by the general practitioner and specialist in emergency medicine. The standardized management allows the timely diagnosis and appropriate treatment of each patient. However, case-by-case management requires knowledge of the true impact of the several interventions available in order to obtain the most out of the limited resources in an emergency department, especially in cases of exsanguinating upper gastrointestinal bleeding. **Objective:** to present the initial approach, correct diagnosis, risk categorization and therapeutic management of upper gastrointestinal bleeding from the perspective of emergency medicine. **Method:** a literature review of the scientific literature on this condition was carried out, presenting the current evidence of the most commonly used diagnostic evaluations and therapeutic interventions. **Results:** current evidence is presented regarding the suspicion, diagnosis, initial management and disposition of upper gastrointestinal bleeding in the setting of an emergency department.

**Keywords:** gastrointestinal hemorrhage; risk assessment; proton pump inhibitors; blood transfusion; gastrointestinal endoscopy.

Fecha de envío: 5 de junio de 2019 - Fecha de aprobación: 12 de septiembre de 2019

#### Introducción

La hemorragia digestiva alta (HDA) se define como cualquier hemorragia del tubo digestivo que se origine proximal al ligamento de Treitz. Su presentación puede ser variable y frecuentemente la sospecha y diagnóstico se hace en el servicio de urgencia.

La mortalidad general de la HDA es alrededor del 15%, alcanzando 20% en las de origen variceal, por lo que sospechar, estratificar su riesgo e instaurar el manejo inicial y apropiado es de especial relevancia para el médico de urgencia (DeLaney & Greene, 2015).

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

(2) Hospital Dr. Sótero del Río

Autor de correspondencia: [jachuecas@uc.cl](mailto:jachuecas@uc.cl)





La incidencia anual de HDA en Chile, no ha sido reportada formalmente en la literatura. Sin embargo, según datos de la encuesta nacional de salud, (basada en un cuestionario poblacional) se estima una incidencia nacional de hemorragia digestiva alta de 8,9% de la población en los últimos 3 meses (ENS 2009-2010)(Ministerio de Salud, 2010). La incidencia internacional descrita oscila entre 40-150 casos por cada 100000 habitantes.

La principal causa de HDA es la úlcera péptica, alcanzando un 50% de los casos, siendo frecuentemente de localización gástrica en adultos y duodenal en niños(Nable & Graham, 2016). Las esofagitis y gastritis tienden a aumentar en frecuencia a medida que avanza la edad, siendo la gastropatía variceal y desgarros de Mallory-Weiss más frecuentes en adultos de edad media o incluso jóvenes. Más del 50% de los casos que se presentan en el servicio de urgencia son de origen péptico, pero en caso de sangrado masivo, la causa más frecuente es la HDA variceal (Tabla 1).

**Tabla 1: Causas de hemorragia digestiva alta.** La principal causa de hemorragia digestiva alta continúa siendo la úlcera péptica, encontrándose en segundo lugar la enfermedad variceal, la cual tiene una morbilidad mayor (Adaptada de Walls *et al.*, 2017).

Causas	Prevalencia
Úlcera péptica	55%
Várices esofágicas	10-20%
Esofagitis/gastritis/duodenitis	5-20%
Mallory – Weiss	5-10%
Angiodisplasia	6%
Neoplasia	2-5%

La mortalidad en la HDA no variceal está entre 2 a 10%, duplicándose en pacientes hospitalizados por otra causa, y en las de etiología variceal entre 15-20%, lo que ha permanecido estable en la última década. La mayoría de las HDA son autolimitadas, hasta en un 80% si son de causa no variceal(Laine, 2016). El 20% restante se asocia a resangrado persistente o recurrente a pesar del tratamiento. Las hemorragias con mayor riesgo de resangrado son las variceales, que alcanzan tasas de 10-20% tras control inicial, siendo variable según el estigma endoscópico encontrado en las no variceales (alrededor de 16%) (DeLaney & Greene 2015; Nable & Graham 2016; Walls *et al.*, 2017).

Dentro de los factores asociados a mayor morbilidad se encuentran la edad mayor de 60 años, enfermedad hepática avanzada, inestabilidad hemodinámica al ingreso, altos requerimientos de transfusión de glóbulos rojos, hallazgo de sangrado activo o hemorragia reciente en la endoscopia, presencia de várices o antecedente de melena o hematoquezia.

## Aproximación diagnóstica

### Diagnóstico diferencial

La primera disquisición en la evaluación de la hemorragia digestiva alta es considerar si realmente es un sangrado del tubo digestivo. Puede ser difícil diferenciar la etiología del sangrado o incluso si realmente es sangre. Clásicamente, la deglución de sangre de una epistaxis o sangrado dental puede confundirse con sangrado digestivo; el consumo de bebidas de coloración roja (vino tinto) también puede causar este fenómeno. Asimismo, la ingesta de sulfato ferroso, pastillas de carbón activado y sustancias que contienen bismuto (ej.: peptobismol) pueden provocar cambios de coloración de las deposiciones, sugiriendo la presencia de melena en la historia o el tacto rectal. Por otro lado, la hemoptisis muchas veces es confundida con hematemesis. La exteriorización del sangrado posterior a tos, sangre roja brillante y de menor cuantía, debería hacer sospechar esto.

Es importante considerar que la presencia de rectorragia puede ser una manifestación de HDA en los casos de sangrado masivo dado que aumenta la motilidad intestinal e impide la digestión de la sangre en melena (Walls *et al.*, 2017).

### Historia y examen físico

El espectro de pacientes que se presenta en el servicio de urgencia y que finalmente se consigna una hemorragia digestiva alta es muy variado. El paciente con hematemesis activa y melena no ofrece un gran desafío diagnóstico, sin embargo, se debe considerar otras manifestaciones más sutiles (Srygley & Gerardo, 2012). La HDA se encuentra en el diagnóstico diferencial de varios síntomas cardinales como mareos, debilidad, síncope, dolor abdominal, disnea, dolor torácico y shock indiferenciado.

Conocer el contexto en que inician los síntomas y las características del paciente permite diferenciar distintas etiologías y cuantificar el riesgo. Es útil saber si existe historia de vómitos a repetición (desgarro de Mallory-Weiss o perforación esofágica); uso de AINEs o ingesta de cáusticos (lesiones erosivas en esófago y estómago). El antecedente de úlcera péptica previa, daño hepático crónico, consumo problemático de alcohol o incluso el antecedente de endoscopia digestiva alta previa nos permiten aumentar la sospecha de una lesión específica (úlceras, várices o gastritis erosiva) y así guiar el tratamiento (Walls *et al.*, 2017). El antecedente de uso de anticoagulantes o de discrasias hematológicas que aumentan el riesgo de sangrado, resulta relevante al considerar en la elección de terapias en la reanimación y tratamiento posterior.

Del punto de vista semiológico, la melena se describe como deposiciones negras, de olor intenso, poca consistencia, incluso



pastosas, frecuentes (varias veces al día), comportándose muchas veces como un cuadro diarreico. Esto, en contraposición a las deposiciones oscuras provocadas por el sulfato ferroso que son más duras y frecuentemente se asocian a constipación. La melena se asocia a pérdida importante de sangre pero puede verse hasta con volúmenes de 50 ml (Nable & Graham, 2016). Por otro lado, la pérdida masiva de sangre (>1000-1500 ml) puede manifestarse como rectorragia, situación que determina un paciente de mayor riesgo (Jensen & Machicado, 1988).

Uno de los aspectos más importantes de la historia es cuantificar el sangrado. Los pacientes tienden a sobreestimar la cantidad al preguntarles en forma de cuantos litros o "tazas". Distinto caso es visualizar en el box de atención sangre fresca en la ropa, piso o en el contenedor de basura. Esta situación no genera duda y obliga a actuar de forma rápida. Muchas personas pueden relatar una historia sugerente de ortostatismo, sin embargo, la utilidad de obtener medidas de presión arterial o frecuencias cardíacas diferenciales según cambios de posición no tiene un buen rendimiento en la urgencia (Mcgee & Abernethy, 1999). Una aproximación útil es evaluar síntomas funcionales en relación a la cuantía del sangrado y anemia subyacente, tales como disnea, palpitaciones, cefalea, confusión, dolor torácico, palidez y extremidades frías. Este tipo de manifestaciones se puede ver con la pérdida de más de 800 mL de sangre y síntomas severos con más de 1500 mL (Walls *et al.*, 2017). Un paciente pálido y estable hemodinámicamente nos habla de un sangrado subagudo con mecanismos de compensación en marcha, sin embargo, si se encuentra inestable, la palidez nos habla de un paciente grave que requiere medidas inmediatas.

El examen físico tiene que estar dirigido a buscar signos de shock y hallazgos que sugieran una causa. La taquicardia y taquipnea pueden ser signos precoces de shock, que no siempre se manifiesta con hipotensión. La alteración del estado de conciencia y mala perfusión cutánea pueden ser los únicos signo. Adultos mayores o usuarios de beta bloqueadores pueden presentarse con bradicardia. Deben evaluarse las mucosas y escleras en búsqueda de palidez e ictericia, además de buscar en nariz y faringe otras causas de sangrado. El abdomen debe ser examinado buscando hepatoesplenomegalia, ascitis, telansectasias, circulación colateral u otros signos de cirrosis hepática. Así mismo, es importante constatar la presencia de cicatrices de cirugías previas que podrían indicar reparación de aorta y hacer sospechar fístula aortoentérica.

La presencia de dolor abdominal, sobre todo si es severo y asociado a signos de irritación peritoneal, guían hacia perforación intestinal. Si existen signos de abdomen agudo, se debe considerar la exclusión de este diagnóstico previo a realizar la endoscopia.

El tacto rectal se debe realizar siempre, para confirmar la presencia de melena o rectorragia, en caso de que la historia no sea clara o el paciente no presente hematemesis. Sin embargo, la ausencia de melena o rectorragia no descarta una hemorragia digestiva. Si bien la inspección y el tacto pueden orientar a fuentes de un sangrado perianal cuando un paciente se presenta con rectorragia (hemorroides o fisuras), estos hallazgos no deben distraer la búsqueda de una causa de hemorragia digestiva alta o baja potencialmente grave (DeLaney & Greene, 2015).

### Laboratorio

En todo paciente evaluado por HDA debe solicitarse hemoglobina/hematocrito, recuento plaquetario, creatinina, BUN, TP, perfil hepático y pruebas de compatibilidad de grupo Rh y ABO. El uso de hemoglobina/hematocrito para determinar la presencia y gravedad de la anemia tiene algunas consideraciones importantes. En la fase hiperaguda del sangrado puede no haber cambios bruscos de estos valores. Se requieren hasta 24 horas para permitir la hemodilución en el intravascular, ya sea por la ingesta de agua o administración de cristaloides (Nable & Graham, 2016). Pacientes graves e inestables, con hematemesis masiva pueden tener inicialmente niveles de hemoglobina/hematocrito normales (Mihata *et al.*, 2013).

Varios parámetros metabólicos son de utilidad para la toma de decisiones. El índice BUN/Creatinina >32 es indicativo de hemorragia por sobre el ligamento de Treitz (LR+ 7,5) (Nable & Graham, 2016). Esto se explicaría por un aumento significativo de nitrógeno ureico en sangre secundario a la digestión de la hemoglobina y reabsorción de productos nitrogenados derivados de ésta (DeLaney & Greene, 2015).

También se debe evaluar el estado de función hepática, idealmente con el score MELD para determinar la posibilidad de daño hepático y junto a la sospecha en la historia y examen físico aumentar la posibilidad de considerar una hemorragia variceal. Instrumentos descritos como el score discriminante de cirrosis de Bonacini (requiere niveles de plaquetas, GPT/GOT e INR), tiene un LR positivo de 13 con más de 8 puntos (IC 95% 2,4-72) y un LR negativo de 0,3 con menos de 3 puntos (IC 95% 0,1-0,5) para cirrosis hepática (Udell *et al.*, 2012).

### Sonda nasogástrica

Actualmente, ha caído en desuso la sonda nasogástrica para determinar la presencia de sangre en el estómago o para mejorar la visión endoscópica. Guías actuales no recomiendan su uso en pacientes con HDA para el diagnóstico, pronóstico, visualización ni terapéutica (Laine & Jensen, 2012). Hasta un 18% de los pacientes con HDA puede verse un aspirado claro o bilioso, hallándose solo aspirado hemático en un 40-50% de los casos (LR+ 9,6 y LR - 0,6

para HDA) (Srygley & Gerardo, 2012). Además, el uso de sonda nasogástrica tampoco pareciera ser útil para mejorar la visualización endoscópica. Para lograr este cometido se requeriría utilizar un tubo orogástrico 40 Fr (sonda utilizada en el único estudio con resultados positivos) (Lee & Kearney, 2004). Este último es incómodo y doloroso para los pacientes y requiere de sedación profunda y protección de vía aérea para su instalación.

En suma, el uso actual de la sonda nasogástrica “de regla” en pacientes que ingresan por HDA en el servicio de urgencia no está recomendado y se debe discutir paciente a paciente en conjunto con el equipo de endoscopia (Laine & Jensen, 2012; DeLaney & Greene, 2015; Nable & Graham, 2016).

### Estratificación de riesgo y disposición

En términos generales, dada la alta morbimortalidad asociada, la gran mayoría de los pacientes con diagnóstico de hemorragia digestiva alta deberían ser hospitalizados en una unidad monitorizada para monitorización hemodinámica, completar estudio precoz y realizar estudio endoscópico de urgencia. Aquellos que ingresan en shock, con hematemesis persistente, que requieren de reanimación con hemocomponentes o drogas vasoactivas para su estabilización o aquellos que requirieron o requerirán de estudio endoscópico emergente con vía aérea protegida también requieren de hospitalización en UCI. Algunos pacientes de muy bajo riesgo de complicaciones y necesidad de intervención podrían ser dados de alta. Varios scores pre endoscópicos pueden ser usados en el servicio de urgencia para estratificar riesgo en hemorragia digestiva alta no variceal y tomar decisiones en cuanto a disposición del paciente.

El score de Glasgow – Blatchford utiliza 9 variables clínicas para determinar la posibilidad de admisión y necesidad de intervención (hemoglobina, nitrógeno ureico, presión sistólica, sexo, frecuencia cardíaca, melena, síncope, daño hepático y falla cardíaca). Su utilidad está en que puede identificar a los pacientes de bajo riesgo (0,5% de riesgo de requerir transfusión, cirugía o intervención endoscópica en hospitalización), quienes podrían ser dados de alta desde la urgencia y estudiarse de forma ambulatoria (24-48 h), promoviendo el ahorro de recursos, además de determinar que pacientes requerirán transfusión (Chandra *et al.*, 2012; Stanley *et al.*, 2017). Esta estrategia de manejo ambulatorio ha sido validada en un estudio multicéntrico prospectivo realizado en el Reino Unido. (Stanley *et al.*, 2009)

El score de Rockall pre endoscópico (Tabla 2) utiliza las variables de edad, presencia de shock y comorbilidades para determinar la necesidad EDA e ingreso a UCI. Es menos útil en identificar a pacientes de bajo riesgo que el anterior. El AIMS 65 (Tabla 2) es

un predictor de mortalidad derivado de un registro retrospectivo de más de 29000 pacientes. Es un buen predictor de costos y tiempo de estadía.

Stanley *et al.*, (2017) publicaron un estudio prospectivo multicéntrico donde compararon varias herramientas de estratificación de riesgo. Al evaluar la performance de cada score, el desempeño del Glasgow – Blatchford, para predecir necesidad de intervención, fue el mejor (AUROC 0,86), en comparación al AIMS 65 (0,68) y el Rockall pre endoscópico (0,66). Sin embargo, ningún score resultó útil en determinar riesgo de resangrado o tiempo de estadía hospitalaria (Stanley *et al.*, 2017).

Aunque se sugiere utilizar estos scores para estratificar el riesgo de los pacientes y tomar decisiones respecto a disposición, se debe tener especial consideración la realidad local, sobre todo para aquellos pacientes en que se decida estudio ambulatorio u hospitalización en unidad no monitorizada.

**Tabla 2: Herramientas de estratificación de riesgo.** El score de Glasgow-Blatchford es hasta ahora, el que tiene mejor rendimiento al momento de decidir que pacientes son de bajo riesgo de complicación. Sin embargo, la utilidad de estos sistemas de estratificación de riesgo está aún limitada por la capacidad de los servicios de urgencia y ambulatorios de otorgar las intervenciones endoscópicas de forma oportuna según sea la indicación (adaptada de Stanley *et al.*, 2017).

Rockall (riesgo de mortalidad pre-endoscopia)	Blatchford (necesidad de intervención)	AIMS 65 (mortalidad intrahospitalaria): Albúmina, INR, estado mental alterado, Presión arterial sistólica <90 mmHg y edad >65 años
0 = 0,2% 1 = 2,4% 2 = 5,6% 3 = 11% 4 = 24,6% 5 = 39,6% 6 = 48,9% 7 = 50%	Score <1 asociado a bajo riesgo y posibilidad de estudio ambulatorio (0,5% de riesgo de intervención); Score >6 asociado a 50% de riesgo de intervención (transfusión, EDA, cirugía)	0 = 0,3% 1 = 1,2% 2 = 5,3% 3 = 10,3% 4 = 16,5% 5 = 24,5%

## Tratamiento

### Reanimación inicial

Todo paciente que consulta por síntomas sugerentes de HDA debe ser evaluado de forma ordenada y sistemática, considerando la posibilidad de compromiso hemodinámico y potencial deterioro en los próximos minutos a horas.

En la mayoría de los pacientes que ingresan con hematemesis o signos de sangrado activo, éste cede espontáneamente, lo que nos da tiempo de completar la evaluación secundaria antes de tomar decisiones terapéuticas (80% de las úlceras pépticas que sangran ceden sin intervención y no recurren (Laine, 2016)). Sin embargo, los pacientes que ingresan con claros signos de shock, requieren acciones primarias a la brevedad.

Un paciente que ingresa con sangrado activo (hematemesis, rectorragia, shock) requiere medidas de reanimación inmediatas como permeabilizar 2 vías venosas gruesas (mínimo 18 G), monitorizar, completar la evaluación primaria con especial énfasis en la evaluación de la perfusión y tomar muestras de sangre que podrán orientar el tratamiento posterior (grupo ABO y Rh, hematocrito, plaquetas, INR, gases venosos y lactato). La rápida movilización de recursos como la activación del banco de sangre y dar aviso al equipo de endoscopia o cirugía son necesarios en casos de sangrado masivo, dado que la terapia médica aislada en estos casos no será suficiente para lograr la hemostasia.

El fluido de elección para la reanimación de pacientes que ingresan en shock por sangrado gastrointestinal activo, son los hemocomponentes, por lo que se deben realizar las gestiones necesarias para obtener estos productos (solicitud precoz al banco de sangre, protocolo de transfusión masiva o traslado a centro con capacidad de hemocomponentes) (Young *et al.*, 2011; Mihata *et al.*, 2013; DeLaney & Greene, 2015).

Sin embargo, en centros que no cuentan con este recurso o se demora un tiempo considerable, la reanimación inicial debe iniciarse con cristaloides, en cantidades moderadas (500 – 1000 mL en bolo), en espera de hemocomponentes o traslado, con la meta de estabilización hemodinámica o mejoría de la perfusión clínica (PaS 100).

En estos pacientes, variables como los niveles de hemoglobina o la cantidad de pérdida de sangre según la historia no son necesarios para decidir la reanimación con hemocomponentes de forma inmediata. Estos elementos no son sensibles para determinar el volumen exacto de caída de la volemia y suelen ser tardíos. En pacientes estables, el inicio de cristaloides, como fluidoterapia de mantención y régimen cero, es apropiado.

Un paciente inestable, con hematemesis activa o shock profundo puede ser candidato a intubación precoz para evitar la aspiración y facilitar la endoscopia digestiva alta (EDA). La técnica de elección para asegurar la vía aérea es la secuencia de intubación rápida, que asume estómago lleno y optimiza las condiciones del paciente para el paso del tubo endotraqueal. Sin embargo, se debe considerar la repercusión hemodinámica de este procedimiento. Incluso

aquellos fármacos conocidos como “cardioestables” (Etomidato, Ketamina) provocan una supresión brusca de la adrenergia y pueden producir hipoperfusión, llevando al paro cardiorrespiratorio (PCR) en los segundos a minutos posteriores al procedimiento. Además, el uso de presión positiva puede resultar deletéreo en pacientes hipovolémicos. El “Shock Index” (Frecuencia cardiaca (lpm)/Presión arterial sistólica (mmHg)) resulta ser un buen predictor de labilidad hemodinámica en estas situaciones y un valor > 0,9 está asociado de manera independiente a paro cardiorrespiratorio peri-intubación (Heffner *et al.*, 2013).

Por consiguiente, la reanimación previa a la intubación es imprescindible, debiendo optimizarse las variables hemodinámicas en los minutos que anteceden al procedimiento o durante la preoxigenación.

Por otro lado, los pacientes con sangrado activo y rápidos cambios en su volemia tienen riesgo de hipotermia, sobre todo al estar sobre una camilla con reevaluaciones constantes; mantenerlos abrigados e incluso bajo calefacción por convección es igual de importante que otras medidas emergentes en las primeras horas (Mihata *et al.*, 2013).

## Transfusiones

En pacientes hemodinámicamente estables, sin sangrado activo, se han evaluado dos estrategias de transfusión para reponer pérdidas: transfusión liberal (meta de hemoglobina  $\geq$  9-10 g/dL) o restrictiva (meta de hemoglobina  $\geq$  7-8 g/dL). En un metaanálisis del año 2017 que incluía 1965 pacientes, se constató que la terapia restrictiva se asociaba a menor riesgo de mortalidad por cualquier causa (RR 0,65, IC 95% 0,44-0,97,  $p=0,03$ ) y menor resangrado (RR 0,58, IC 95% 0,4-0,84,  $p=0,004$ ), utilizando menor cantidad de unidades de glóbulos rojos (diferencia promedio -1,73 unidades, IC 95% -2,36 a -1,11,  $p<0,0001$ ) (Oduyay *et al.*, 2017). A partir de datos más antiguos, se recomienda el uso de un umbral mayor en pacientes adultos mayores y cardiopatas coronarios para evitar fenómenos isquémicos (Hematocrito <30%, hemoglobina <10 g/dL) (Wu *et al.*, 2001). Como se mencionó en párrafos anteriores, estas consideraciones no son válidas para paciente en shock, con sangrado activo, que requieren de hemocomponentes en la reanimación inicial, independiente de su hematocrito.

Hasta la fecha, no se ha estudiado la transfusión conjunta de glóbulos rojos, plaquetas y plasma de la misma forma que en el contexto de trauma. El uso de otros hemocomponentes más allá de la corrección de la anemia está condicionado por el riesgo de sobretransfusión y de provocar mayor sangrado por aumento de la presión portal (Kravetz *et al.*, 1989; Villanueva, 2013).

La administración de plaquetas está recomendada solo en pacientes con sangrado activo y trombocitopenia (plaquetas <50000/mm<sup>3</sup>) (Nable & Graham, 2016; National institute for health and clinical excellence, 2012). El uso de plasma se sugiere para situaciones de hipofibrinogenemia (<100 mg/dL), INR >1,5 en pacientes sin daño hepático crónico como causa de la coagulopatía o TTPK >1,5 veces el normal (National institute for health and clinical excellence, 2012).

### Reversión de anticoagulación:

En pacientes que están usando anticoagulantes e ingresan por sangrado digestivo, es clave revertir la anticoagulación de manera oportuna. El uso de plasma, concentrado de protrombina, crioprecipitado, liofilizado, Factor VII y antagonistas de nuevos anticoagulantes, deben usarse de acuerdo a protocolos locales. En los casos de sangrado leve basta con la discontinuación del anticoagulante. Sin embargo, si la hemorragia amenaza la vida, se debe priorizar la reversión, utilizando el medio más efectivo y disponible en ese momento (Di Minno *et al.*, 2015).

Se ha descrito mayor riesgo de hemorragia digestiva en relación al uso de nuevos anticoagulantes (rivaroxaban, dabigatran y edoxaban) en comparación a la warfarina, siendo más frecuente el sangrado digestivo bajo, probablemente explicado por la menor absorción de estas drogas y mecanismos de daño cáustico directo (Cheung & Leung, 2017).

El uso y elección de terapias de reversión de anticoagulación no son el objetivo de esta revisión.

### Endoscopia digestiva alta

La endoscopia digestiva alta es el pilar fundamental del diagnóstico y tratamiento de la hemorragia digestiva alta. Dependiendo de la lesión encontrada, aporta con información relevante respecto al riesgo de resangrado, lo que permite tomar decisiones en cuanto al destino de los pacientes posterior al procedimiento (tabla 3).

**Tabla 3: Clasificación de Forrest para enfermedad péptica.** La descripción estandarizada de las lesiones permite la toma de decisiones en base al riesgo individualizado de los pacientes. Esto facilita la disposición precoz desde el servicio de urgencia (UCI, sala básica, domicilio)(Adaptado de Laine & Jensen, 2012; De Groot *et al.*, 2014).

	Hallazgo durante EDA	Resangrado (sin EDA)	Mortalidad (con EDA)
IA	Jet arterial	55%	11%
IB	Sangrado difuso	55%	11%
IIA	Vaso visible no sangrante	43%	11%
IIB	Coágulo adherido	22%	7%
IIC	Mancha plana	10%	3%
III	Úlcera limpia	5%	2%

EDA, endoscopia digestiva alta; IBP, inhibidor de bomba de protones, EV: endovenoso; VO: vía oral.

En un paciente grave con hematemesis activa y requerimientos de transfusión, se sugiere realizar la EDA de forma emergente. Si bien es cierto que se requiere de estabilidad hemodinámica para realizar el procedimiento de forma segura, la inestabilidad inicial del paciente no es contraindicación para activar al equipo de endoscopia y preparar el procedimiento mientras se instauran las medidas de reanimación, reversión de anticoagulación y protección de vía aérea. Muchas veces, es la intervención endoscópica el procedimiento clave que consolida la estabilización hemodinámica de manera definitiva. Estudios en que se comparó morbimortalidad asociada al procedimiento, en pacientes con hematocritos >30% y <30% e INR <3 y normales, no se encontró asociación entre estas variables y riesgo de resangrado o mortalidad (Wolf *et al.*, 2007; Balderas *et al.*, 2011). Por lo tanto, no se requiere de rangos normales de hemoglobina ni de INR para su realización, y la corrección de

estos parámetros, de ser necesarios, puede hacerse de manera concomitante al procedimiento.

En pacientes estables o inicialmente graves que mejoraron tras medidas iniciales se sugiere realizar la EDA dentro de las primeras 24 h y dentro de las primeras 12 horas en pacientes de alto riesgo de resangrado. Variables que han demostrado tener un valor pronóstico e identifican al grupo de pacientes de alto riesgo de requerir transfusión o intervención endoscópica o quirúrgica incluyen taquicardia persistente, hipotensión, hematemesis, aspirado hemático en SNG, shock index alterado (DeLaney & Greene, 2015; Nable & Graham, 2016). Un estudio que definió a pacientes de alto riesgo como score de Glasgow – Blatchford >12, encontró un beneficio en mortalidad si la EDA se realizaba antes de las primeras 13 h (Lim *et al.*, 2011).



En algunas ocasiones, cuando restos hemáticos no permiten la visualización, identificación o tratamiento adecuado de la lesión causante o le lesión tiene algo riesgo de resangrado, se sugiere repetir la endoscopia en las próximas horas (*second look*). Sin embargo, esta estrategia no se recomienda de rutina.

### Inhibidores de bomba de protones

Los antagonistas de la bomba H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> atpasa de las células parietales gástricas (IBP) fueron desarrollados inicialmente para tratar enfermedad ulcerosa péptica. Hoy son ampliamente utilizados en el contexto de HDA independiente de la etiología inicial sospechada.

Varios metaanálisis han evaluado su utilidad en HDA donde se haya evidenciado úlcera péptica en la EDA, constatándose que no existe un beneficio en reducción de mortalidad, pero si en reducir resangrado (NNT 15), necesidad de cirugía (NNT 32) y necesidad de repetir la EDA (NNT 10)(Leontiadis *et al.*, 2007; Laine & Jensen 2012; DeLaney & Greene, 2015). Sin embargo, no existe evidencia que demuestre mejores outcomes en HDA indiferenciada (Sreedharan *et al.*, 2010).

La recomendación actual es iniciar tratamiento en todo paciente con HDA, independiente de la etiología sospechada y suspenderla en caso que la causa no sea péptica. Se sugiere usar 80 mg de omeprazol en bolo y luego continuar con una infusión continua de 8 mg/h por 72 h (Laine & Jensen, 2012). Un metaanálisis del 2014 demostró que el uso de IBP de forma intermitente (40 mg c/6 h) no es inferior a la estrategia de infusión continua en pacientes tratados por úlcera de alto riesgo(Long *et al.*, 2015). 40-80 mg c/12 h ha mostrado beneficios similares.

La ranitidina, ampliamente utilizada en nuestro medio para el manejo sintomático del síndrome ulceroso, no ha demostrado ser beneficiosa en esta patología dada su incapacidad para mantener el pH gástrico alcalino por más de 72 h.

### Prokinéticos

En algunos casos, la endoscopia no logra revelar el sitio de sangrado, muchas veces por la presencia de sangre y coágulos en el estómago. Varios estudios han buscado demostrar la utilidad del uso de prokinéticos como la eritromicina para aumentar el vaciamiento gástrico y así mejorar la visualización en los casos de hemorragia severa o activa. Un metaanálisis de 558 pacientes demostró que el uso de 250 mg de eritromicina 30 a 120 minutos previo a la EDA mejora la visualización de la mucosa (OR 3,43, 95%IC 1,81-6,50; p<0.01) y disminuye la necesidad de una segunda EDA (OR 0,47, 95%IC 0,26-0,83; p=0,01). La metoclopramida ha sido menos estudiada y se recomienda precaución al usarla por su asociación a efectos adversos neurológicos (Gralnek *et al.*, 2015).

### Análogos de somatostatina

El beneficio de medicamentos como el octreótido se basa en la disminución del flujo sanguíneo esplácnico por contrarregulación de hormonas gástricas, la disminución de la presión portal y, por consiguiente, la reducción de la cantidad de sangrado en el contexto de várices esofágicas y gástricas, aunque también podría existir beneficio en sangrado no variceal. Un metaanálisis comparó pacientes que recibieron análogos de somatostatina más EDA con EDA sola. La terapia combinada tuvo mayor tasa de hemostasia precoz (NNT 8) y mayor hemostasia a 5 días (NNT 5) (DeLaney & Greene, 2015; Nable & Graham, 2016), lo que podría traducirse en menor necesidad de reintervención o productos sanguíneos. Sin embargo, no se encontró beneficio en mortalidad.

### Ácido tranexámico

El ácido tranexámico es un antifibrinolítico que ejerce su acción inhibiendo la conversión del plasminógeno en plasmina. Se ha demostrado, en el contexto de trauma, que esta propiedad tendría un efecto benéfico en reducir el riesgo de muerte en pacientes con requerimientos de transfusión masiva, durante las primeras horas de evolución. Sin embargo, su uso en HDA aún es controversial. Un metaanálisis de la colaboración Cochrane encontró que existiría beneficio en disminuir mortalidad (RR 0,66, IC 95% 0,47-0,93)(Bennett *et al.*, 2014), pero no en relación a menor sangrado, necesidad de cirugía o requerimientos de transfusión respecto a placebo. Cuando se consideraron solo los estudios con uso de IBP o endoscopia, desaparece el efecto benéfico. Eso ha llevado a muchos a recomendar no usar ácido tranexámico en estos pacientes dado que el uso de estas otras intervenciones es el estándar de cuidado. Sin embargo, cabe considerar que los estudios incluidos en esta revisión tenían varias fallas metodológicas, incluyendo sesgo de selección y falta de adecuada randomización, además de no poseer una suficiente cantidad de pacientes para poder detectar un efecto de tratamiento confiable.

Actualmente, se está llevando a cabo un estudio que busca reclutar 12000 pacientes (HALT – IT), para lograr responder la pregunta del uso de ácido tranexámico en HDA(Roberts *et al.*, 2014). Por ahora, puede considerarse su uso en casos en que otras intervenciones hayan fallado y persista el sangrado.

### Indicación de cirugía y radiología intervencional

La cirugía para manejar HDA se realizaba de forma más frecuente en la época pre EDA e IBP, en que se realizaban gastrectomías parciales y vagotomía en caso de úlcera péptica. Actualmente, es raramente necesaria en HDA y dependiendo de la serie varía entre 1-3% de los casos (Hearnshaw *et al.*, 2011). Sus indicaciones



incluyen HDA masiva exsanguinante con incapacidad de visualizar la lesión sangrante en EDA dada la rapidez de acumulación de sangre o en casos de sangrado incoercible por cáncer y tejido necrótico que no es susceptible de ligadura o inyectoterapia (Hamoui *et al.*, 2003).

Los pacientes sometidos a cirugía por HDA incoercible suelen tener 3 veces mayor mortalidad que el resto de pacientes. Por esta razón, se considera actualmente que estos casos podrían beneficiarse de procedimientos de radiología intervencional con angiografía. La angiografía es capaz de detectar lesiones con pérdidas de hasta 0,5 ml/min con 100% de especificidad y está indicada en sangrados no variceales que pueden ser susceptibles de tratamiento con vasopresina o embolización selectiva (Kruger *et al.*, 1996).

### Consideraciones en sangrado de origen variceal

#### Vasopresores

Cada vez existe más evidencia que el uso concomitante de drogas vasoactivas mejora el control del sangrado variceal y disminuye la tasa de resangrado hacia los 5 días. Dependiendo del centro, el uso de octreótido, somatostatina, vasopresina o terlipresina puede ser de utilidad.

La vasopresina provoca vasoconstricción de la circulación esplácnica, reduciendo la presión portal. Por lo tanto, en pacientes con sangrado de origen variceal (venoso) la vasopresina sería teóricamente útil. Sin embargo, se ha visto que tiene un beneficio marginal en disminuir el resangrado y no mejora la supervivencia (Cremers & Ribeiro, 2014; Nable & Graham, 2016). Además, puede provocar isquemia miocárdica, por lo que actualmente no se recomienda como coadyuvante en el manejo del sangrado variceal.

La terlipresina, en cambio, es un análogo sintético de la vasopresina con una vida media más larga y menos efectos adversos. Es el único vasoactivo que ha demostrado beneficio en mortalidad en estudios clínicos randomizados y metanálisis. Una revisión Cochrane demostró reducción significativa de mortalidad por cualquier causa (RR 0,66, IC 95% 0,49-0,88) (Ioannou *et al.*, 2009). Se administra con dosis de 2 mg cada 4 h IV durante las primeras 48 h y luego 1 mg cada 4 h por los próximos 3 días, sin embargo, esta dosificación puede cambiar según protocolos locales. Cabe recordar que la terlipresina se asocia a efectos adversos cardiovas-

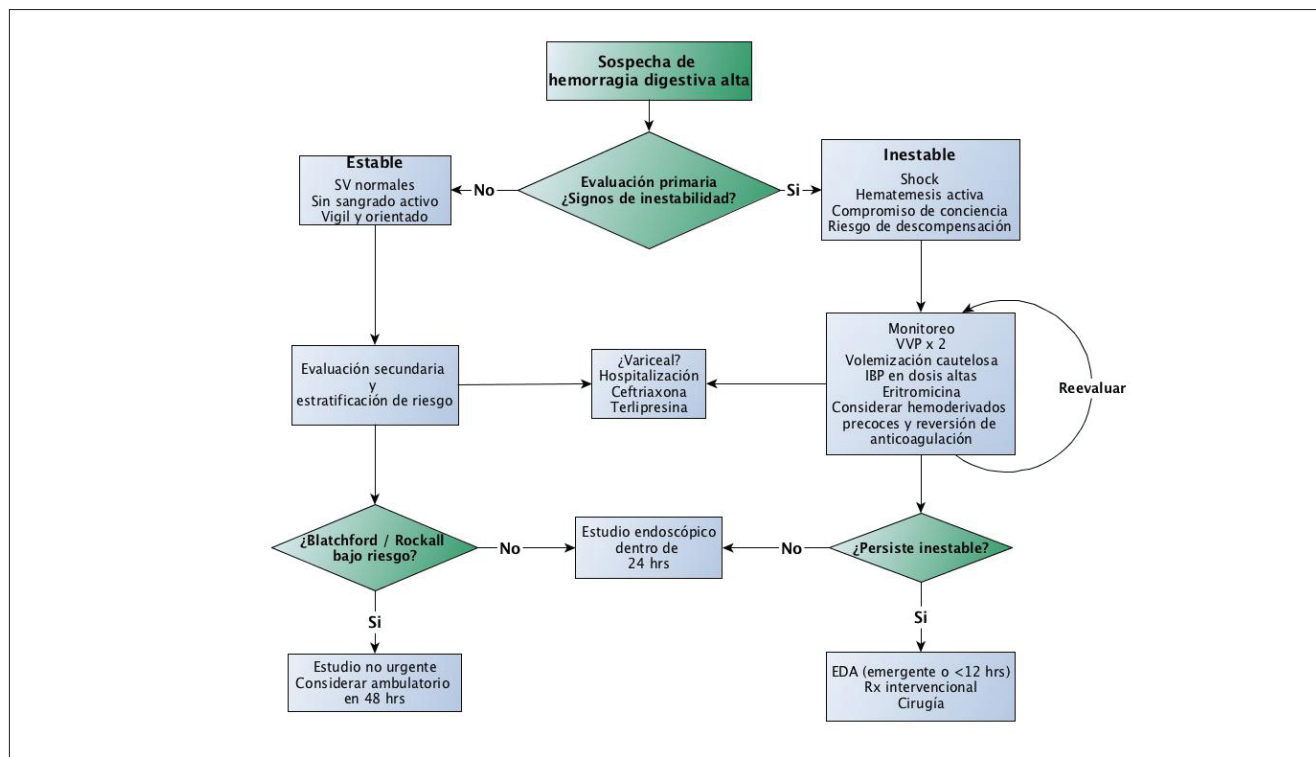
culares más frecuentes que otros vasopresores (isquemia cardíaca o de extremidades, arritmias, falla cardíaca, muerte súbita). Además, es necesario monitorizar los niveles de sodio plasmático dado su riesgo de hiponatremia.

#### Antibióticos

Los pacientes con antecedente de daño hepático crónico que cursan con HDA tienen mayor riesgo de translocación bacteriana y eventual infección, principalmente peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Es más, un tercio de los pacientes que ingresan por HDA desarrollan alguna infección dentro de los primeros 7 días de hospitalización. Una revisión Cochrane demostró un beneficio de mortalidad con el uso de profilaxis antibiótica al ingreso en pacientes cirróticos con HDA. Se constató una reducción significativa en las tasas de bacteremia, PBE, neumonía e infección del tracto urinario (NNT 22 para evitar mortalidad y NNT 4 para prevenir infección). Sin embargo, la baja a moderada calidad metodológica de los artículos de la revisión hace dudar que el beneficio en mortalidad sea tan importante. Aun así, considerando la capacidad de reducir tasas de infección y baja frecuencia de efectos adversos, se recomienda el uso de antibióticos. La ceftriaxona, en dosis de 1 gr IV al día ha demostrado ser más efectivo que el norfloxacino en disminuir mortalidad (Chávez-Tapia *et al.*, 2010).

#### Taponamiento con balón y stent esofágico

La sonda de Sengstaken-Blakemore es un dispositivo utilizado en casos de HDA incoercible de causa variceal. Está indicada como medida puente antes de la EDA o TIPS, cuando la EDA no puede realizarse de forma inmediata y la hemorragia condiciona inestabilidad hemodinámica a pesar de otras medidas. Consiste en un balón esofágico y otro gástrico, con la capacidad teórica de comprimir varices sangrantes a nivel de esófago distal, unión gastroesofágica y porción periesofágica del cardias. Se asocia a complicaciones como rotura esofágica, neumonía aspirativa y necrosis por presión. Una consideración importante es que no debe ser nunca usado en un paciente consciente y sin protección avanzada de la vía aérea dado que para ser efectivo requiere una tracción constante de 1 kg aproximadamente (Hamoui *et al.*, 2003; Cremers & Ribeiro, 2014; DeLaney & Greene; Nable & Graham, 2016). En caso de disponibilidad, se puede utilizar un stent esofágico autoexpandible, el cual tiene una eficacia similar al balón pero menor tasa de efectos adversos. Su uso también es considerado como terapia puente o de rescate.



**Figura 1:** Flujograma propuesto para el manejo de la hemorragia digestiva alta indiferenciada. SV, signos vitales; VVP, vía venosa permeable; EDA, endoscopia digestiva alta.

### Conclusiones

La hemorragia digestiva alta es una patología asociada a alta morbimortalidad. En pacientes que se presentan con inestabilidad hemodinámica y hematemesis activa, el diagnóstico es fácil de hacer, pero en el paciente estable algunos datos de la historia y examen físico y pruebas diagnósticas son necesarias. A diferencia de otros tipos de shock, los pacientes que se presentan en *shock* secundario a hemorragia digestiva requieren reanimación con hemocomponentes de manera precoz y endoscopia digestiva alta de urgencia. A pesar que la mayoría de los pacientes con HDA dejan de sangrar de forma espontánea, su riesgo de descompensación hemodinámica si ocurre un resangrado previo a la EDA, sugiere que se hospitalicen en una unidad monitorizada. Pacientes con muy alto riesgo de resangrado, aquellos que requirieron reanimación inicial agresiva, riesgo alto de sangrado de origen variceal o necesidad de realizar endoscopia con vía aérea protegida (hematemesis activa) podrían requerir ingreso a UCI. Sólo a algunos pacientes de muy bajo riesgo de complicaciones, podrían ser manejados en sala básica en espera de endoscopia digestiva alta o dados de alta para estudio ambulatorio precoz, si las condiciones locales lo permiten.

### Referencias

Balderas V, Bhore R, Lara L, Spesivtseva J & Rockey D. (2011). The Hematocrit Level in Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Safety of Endoscopy and Outcomes. *American Journal of Medicine* **124**, 970–76.

Bennett C, Klingenberg L, Langholz E & Gluud L. (2014). Tranexamic Acid for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **21**, CD006640.

Chandra S, Hess E, Agarwal D, Nestler D, Montori V, Wong L, Song K, Wells G & Stiell I. (2012). External Validation of the Glasgow-Blatchford Bleeding Score and the Rockall Score in the US Setting. *American Journal of Emergency Medicine* **30**, 673–79.

Chavez-Tapia N, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser F & Uribe M. (2010). Antibiotic Prophylaxis for Cirrhotic Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* **9**, CD002907.

Cheung K & Leung W. (2017). Gastrointestinal Bleeding in Patients on Novel Oral Anticoagulants: Risk, Prevention and Management. *World Journal of Gastroenterology* **23**, 1954.

- Cremers I & Ribeiro S. (2014). Management of Variceal and Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with Cirrhosis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* **7**, 206–16.
- De Groot NL, van Oijen MG, Kessels K, Hemmink M, Weusten BL, Timmer R, Hazen WL, van Lelyveld N, Vermeijden RR, Curvers WL, Baak BC, Verburg R, Bosman JH, de Wijkerslooth LR, de Rooij J, Venneman NG, Peniques M, van Hee K, Scheffer BC, van Eijk RL, Meiland R, Siersema PD, Bredenoord AJ (2014). Reassessment of the Predictive Value of the Forrest Classification for Peptic Ulcer Rebleeding and Mortality: Can Classification Be Simplified? *Endoscopy* **46**, 46–52.
- DeLaney M & Greene C. (2015). Evaluation And Management Of Patients With Upper Gastrointestinal Bleeding. *Emergency Medicine Practice* **17**.
- Gralnek I, Dumonceau J, Kuipers E, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann RT, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipolletta L & Hassan C. (2015). Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* **47**, 1–46.
- Hamoui N, Docherty S & Crookes P. (2003). Gastrointestinal Hemorrhage : Is the Surgeon Obsolete ? *Emergency Medicine Clinics of North America* **21**, 1017–56.
- Hearnshaw S, Logan R, Lowe D, Travis S, Murphy M & Palmer K. (2011). Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in the UK: Patient Characteristics, Diagnoses and Outcomes in the 2007 UK Audit. *Gut* **60**, 1327–35.
- Heffner A, Swords D, Neale M & Jones A. (2013). Incidence and Factors Associated with Cardiac Arrest Complicating Emergency Airway Management. *Resuscitation* **84**, 1500–1504.
- Ioannou G, Doust J & Rockey D. (2009). Terlipressin for Acute Esophageal Variceal Hemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* **1**, CD002147.
- Jensen D & Machicado G. (1988). Diagnosis and Treatment of Severe Hematochezia: The Role of Urgent Colonoscopy After Purge. *Gastroenterology* **95**, 1569–74.
- Kravetz D, Bosch J, Arderiu M, Pizcueta M & Rodés J. (1989). Hemodynamic Effects of Blood Volume Restitution Following a Hemorrhage in Rats with Portal Hypertension due to Cirrhosis of the Liver: Influence of the Extent of Portal-systemic Shunting. *Hepatology* **9**, 808–14.
- Kruger K, Heindel W, Dolken W, Landwehr P & Lackner K. (1996). Angiographic Detection of Gastrointestinal Bleeding. An Experimental Comparison of Conventional Screen-Film Angiography and Digital Subtraction Angiography. *Investigative Radiology* **31**, 451–57.
- Laine L. (2016). Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. *New England Journal of Medicine* **374**, 2367–76.
- Laine L & Jensen D. (2012). Management of Patients with Ulcer Bleeding. *The American Journal of Gastroenterology* **107**, 345–60.
- Lee S & Kearney D. (2004). A Randomized Controlled Trial of Gastric Lavage prior to Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *Journal of Clinical Gastroenterology* **38**, 861–65.
- Leontiadis G, Sharma V & Howden C. (2007). Proton Pump Inhibitor Therapy for Peptic Ulcer Bleeding: Cochrane Collaboration Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clinic Proceedings* **82**, 286–96.
- Lim L, Ho K, Chan Y, Teoh P, Khor J, Lim L, Rajnakova A, Ong T & Yeoh K. (2011). Urgent Endoscopy Is Associated with Lower Mortality in High-Risk but Not Low-Risk Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Endoscopy* **43**, 300–306.
- Long M, Lichtenstein D & Laine L. (2015). Review: In High-Risk Ulcers, Intermittent and Continuous PPI Therapy Do Not Differ for Recurrent Bleeding. *Annals of Internal Medicine*, **JC8**.
- Mcgee S & Abernethy W. (1999). Is This Patient Hypovolemic? *JAMA* **281**, 1021–29.
- Mihata R, Bonk J-A & Keville M. (2013). Resuscitation Of The Patient With Massive Upper Gastrointestinal Bleeding. *EM Critical Care* **3**.
- Ministerio de Salud. 2010. Encuesta Nacional de Salud (ENS) Chile 2009-2010. *Gobierno de Chile*.
- Minno A, Spadarella G, Spadarella E, Tremoli E & Di Minno G. (2015). Gastrointestinal Bleeding in Patients Receiving Oral Anticoagulation: Current Treatment and Pharmacological Perspectives. *Thrombosis Research*.
- Nable J & Graham A. (2016). "Gastrointestinal Bleeding." *Emergency Medicine Clinics of North America* **34**, 309–25.
- National institute for health and clinical excellence. (2012). Acute Upper Gastrointestinal Bleeding : Management. *NICE Clinical Guideline*, June.

- Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, Stanley AJ, Dorée C, Collins GS, Hopewell S, Brunskill SJ, Kahan BC, Logan RF, Barkun AN, Murphy MF & Jairath V (2017). Restrictive versus Liberal Blood Transfusion for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* **2**, 354–60.
- Roberts I, Coats T, Edwards P, Gilmore I, Jairath V, Ker K, Manno D, Shakur H, Stanworth S & Veitch A. (2014). HALT-IT--Tranexamic Acid for the Treatment of Gastrointestinal Bleeding: Study Protocol for a Randomised Controlled Trial. *Trials* **15**, 450.
- Sreedharan A, Martin J, Leontiadis G, Dorward S, Howden C, Forman D & Moayyedi P. (2010). Proton Pump Inhibitor Treatment Initiated prior to Endoscopic Diagnosis in Upper Gastrointestinal Bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, **7**, CD005415.
- Srygley D & Gerardo C. (2012). Does This Patient Have a Severe Upper Gastrointestinal Bleed ? *JAMA* **307**, 1072–79.
- Stanley A, Laine L, Dalton H, Ngu J-H, Schultz M, Abazi R, Zakko L, Thornton S, Wilkinson K, Khor C, Murray I & Laursen S. (2017). Comparison of Risk Scoring Systems for Patients Presenting with Upper Gastrointestinal Bleeding: International Multicentre Prospective Study. *Bmj*, **356**.
- Stanley A, Ashley A, Dalton R, Mowat C, Gaya R, Thompson E, Warshaw U, Groome M, Cahill A, Benson G, Blatchford O & Murray W. (2009). Outpatient Management of Patients with Low-Risk Upper-Gastrointestinal Haemorrhage: Multicentre Validation and Prospective Evaluation. *The Lancet* **373**, 42–47.
- Udell J, Wang C, Fitzgerald J, Mak E & Yoshida E. (2012). Does This Patient With Liver Disease Have Cirrhosis ? *JAMA* **307**, 832–42.
- Villanueva C. (2013). Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *New England Journal of Medicine* **368**, 11–21.
- Walls R, Marx J, Hockberger R, Adams J & Rosen P. (2017). *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. *Emergency Medicine*, Vol. 2.
- Wolf A, Wasan S & Saltzman J. (2007). Impact of Anticoagulation on Rebleeding Following Endoscopic Therapy for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *The American Journal of Gastroenterology* **102**, 290–96.
- Wu WC, Rathore SS, Wang Y & Radford MJ. (2001). Blood Transfusion in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction. *England Journal of Medicine* **345**, 1230–36.
- Young P, Cotton B & Goodnough L. (2011). Massive Transfusion Protocols for Patients With Substantial Hemorrhage. *Transfusion Medicine Reviews* **25**, 293–303.

## Braquiterapia para el cáncer de próstata. Una revisión actualizada de su historia, sus indicaciones, la evidencia que la sustenta y sus controversias

### Brachytherapy for prostate cancer. A historical review of the technique, clinical indications, clinical controversies and evidence that supports its use

Tomás Merino Lara<sup>1</sup> Piero Bettoli<sup>2</sup>, Ignacio San Francisco Reyes<sup>3</sup>, Alvaro Zuñiga Diaz<sup>3</sup>, Ananth Ravi<sup>4</sup>,  
Hugo Marsiglia<sup>2</sup>, Eugenio Vinés Vasquez<sup>1</sup>

#### Resumen

**Introducción:** en Chile el cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en hombres. Se estima que aproximadamente 5700 hombres son diagnosticados cada año. Esta enfermedad aun en sus estadios iniciales tiene un comportamiento y tratamiento específico dependiendo de características clínicas y patológicas. Las alternativas terapéuticas incluyen desde el seguimiento activo hasta la cirugía. La radioterapia en forma de braquiterapia tiene un rol fundamental desde el cáncer de próstata de bajo hasta el alto riesgo. **Objetivos:** el objetivo de esta revisión pretende resumir las publicaciones más recientes sobre la evolución histórica de esta modalidad de tratamiento, sus indicaciones de tratamiento así como la evidencia que la sustenta. **Metodología:** se realizó una revisión exhaustiva libre de la literatura publicada en Pubmed utilizando los términos MESH. **Resultados:** la Braquiterapia en su forma de baja y alta tasa tiene amplia evidencia que la sustenta tanto como escalamiento de dosis asociado cuando se asocia a radioterapia externa como tratamiento exclusivo. Estudios randomizados muestran resultados superiores en términos de control bioquímico sin diferencias en sobrevida global. **Conclusiones:** la braquiterapia de cáncer de próstata ha presentado grandes avances tecnológicos que la posicionan como una alternativa terapéutica para la gran mayoría de los pacientes con cáncer de próstata localizado y debiera discutirse con ellos previo al inicio del tratamiento.

**Palabras clave:** próstata; cáncer; braquiterapia.

#### Abstract

In Chile, Prostate cancer is the most frequent cancer in men. Every year more than 5700 men have diagnosed prostate cancer. Prostate cancer has a heterogenous course that depends on known clinical and pathologic variables. There are multiple treatment alternatives from active surveillance to radical surgery. Brachytherapy has a fundamental role for patients with low risk to high-risk prostate cancer. **Objectives:** This review will cover the most recent publications from the historical evolution of the technique, clinical indications and the evidence that supports its use. **Methodology:** a comprehensive non-systematic search of the PubMed database using Medical Subject Headings (MESH). The most relevant and updated publications were reviewed and summarized in this review. Results: low dose rate and high dose rate brachytherapy have a large body of evidence to support the clinical use for exclusive treatment and dose escalation associated with external beam radiotherapy. Randomized clinical trials show better biochemical control with this strategy but no difference in overall survival. **Conclusion:** brachytherapy has benefited from major technological advances in recent decades. There is a large body of evidence that shows it has some advantages over exclusive external beam radiotherapy. Physicians should discuss this treatment approach with the patients before they start prostate treatment.

**Keywords:** prostate; cancer; brachytherapy.

Fecha de envío: 01 de febrero de 2019 - Fecha de aprobación: 24 de septiembre de 2019

(1) Departamento de Hemato - oncología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(2) Servicio de radioterapia, Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez.

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

(4) Department of Radiation Oncology, University of Toronto, Canadá.

Autor de correspondencia: [tmerino@med.puc.cl](mailto:tmerino@med.puc.cl)





## Introducción

A nivel mundial el cáncer de próstata es el segundo más frecuente y el quinto en mortalidad en hombres. Cada año aproximadamente 1276106 hombres son diagnosticados y aproximadamente 358989 fallecen de esta enfermedad (Ferlay *et al.*, 2013).

En Chile se estima que cada año 5700 hombres son diagnosticados, con un aumento importante de los fallecidos por esta causa que pasaron de 1284 el año 2000 a 2097 el 2015. Con una tasa de mortalidad de 23 x 100000 hombres (DEIS, 2015).

Su importancia sanitaria en Chile ha sido reconocida como prioridad desde su incorporación el año 2006 al plan garantías explícitas en salud (GES). Si bien no existe un programa nacional de tamizaje para esta enfermedad, su tratamiento se encuentra garantizado, tanto para pacientes del sistema público como privado. Las guías clínicas incorporan las distintas modalidades de tratamiento incluyendo el implante de braquiterapia.

El cáncer de próstata (CaP) es una enfermedad heterogénea, en la actualidad es posible reconocer al menos 5 grupos de riesgo (Muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto) basados en variables clínico-patológicas. Las recomendaciones internacionales son enfáticas en la importancia de individualizar el manejo de estos pacientes de acuerdo a las características del paciente, su enfermedad, sus comorbilidades y estado general de salud (NCCN, 2018).

Las opciones de tratamiento para un paciente con CaP localizado van, desde el seguimiento activo, hasta la prostatectomía radical. La radioterapia en sus modalidades externa como braquiterapia (BQT) tienen un rol en todo el espectro de la enfermedad pudiendo utilizarse en forma exclusiva en sus distintas modalidades o combinada con bloqueo hormonal.

Presentamos una revisión actualizada del uso de BQT en CaP sus indicaciones, la evidencia que sustenta su uso y aspectos controversiales.

## Metodología

Para el propósito de esta revisión se realizó una búsqueda libre de la literatura publicada en Pubmed, utilizando términos MESH "Brachytherapy" AND "Prostatic Neoplasms" OR "History" OR Guidelines. Se revisaron publicaciones en inglés publicadas en los últimos 5 años.

## Historia de la braquiterapia en cáncer de próstata

La braquiterapia es el uso de radio nucleótidos encapsulados en el tejido para tratamiento de enfermedades. Fue inventada en 1901 por Pierre Curie cuando le entregó un pequeño tubo de radio al Dr. Henri-Alexandre Danlos para que lo introdujera en un tumor (Brucer, 1958).

Específicamente, el primer tratamiento con radioterapia para cáncer de próstata fue realizado por Pasteau y Degrais en 1914 quienes introdujeron un catéter con radio en la uretra prostática (Pasteau, 1914).

En 1917 Benjamin Stockwell Barringer realizó el primer implante intersticial, es decir, la utilización de agujas implantadas directamente en la próstata, utilizando la vía perineal y guiando el implante por un dedo en el recto (Barringer, 1917).

En los primeros tiempos de la braquiterapia prostática las dificultades técnicas eran múltiples, entre estas destacaba la necesidad de conseguir fuentes radioactivas de pequeño tamaño para implantarlas en la próstata, William Duane, físico de Boston logró introducir gas Radón en capilares de vidrio de 0,3 x 3mm. La corta vida media de 132 h y las emisiones beta de baja energía generaban importantes problemas dosimétricos.

En las primeras décadas del siglo XX se utilizó frecuentemente el abordaje suprapúbico para mejor exposición de la próstata. Las características de los pacientes tratados en esos años: con enfermedades avanzadas y con dosis relativamente bajas no fueron impedimento para la expansión de la técnica de manera que en 1931 ya se habían tratado más de 80000 pacientes con radio (Aronowitz, 2002).

Posterior a un período oscuro para la braquiterapia de próstata, entre las décadas de los 30 y 40, en la universidad de Iowa se exploró la inyección de coloides de Oro 198 (Au-198). Tanto por vía abierta como cerrada alcanzando sobrevividas de 48% a 5 años. La utilización de radioterapia externa en la década de los 60. Sin requerimientos de anestesia y consideraciones prácticas de radio-protección frente a isótopos de relativa alta energía dificultaban la expansión de la braquiterapia (Hilaris, 1997).

Komandari Kutumba N. Charyulu desarrollo la técnica transperineal en la universidad de Miami en 197. Estableció una distribución de Paterson-Parker que corresponde a un implante de agujas paralelas, en planos definidos para conseguir implantes homogéneos de semillas de Radón. Mientras que Willet F. Whitmore en Memorial Sloan Kettering Cancer Center comenzaba a implantar la próstata por vía suprapúbica con Iodo 125 (I-125). La técnica ofrecía la oportunidad de estadificación, con disección ganglionar pélvica una buena exposición y posicionamiento de las semillas. Adicionalmente el I-125 presentaba características de menor energía y mayor vida media que otorgaba ventajas dosimétricas (Aronowitz, 2014).

Un avance importante se consiguió en la década de los 70 en el Hospital Gentofte, en Dinamarca al incorporar la guía ecográfica para braquiterapia, destacando el trabajo coordinado de Hans

Henrik Holm y el grupo de físicos liderados por Carl Hellmuth Hertz. Desarrollaron numerosas aplicaciones de ultrasonido para la medicina (Holm, 1997).

Fue en la Universidad de Seattle, donde Haakon Ragde y John Blasko refinaron la técnica de implante perineal y por lo tanto, alcanzó mayor expansión y desarrollo. La cuidadosa selección de pacientes y el especial cuidado en la dosimetría permitieron alcanzar los excelentes resultados y bajas complicaciones que favorecieron la adopción de la técnica, agregando el Paladio 103 (Pd-103) como radio isótopo en 1988 (Ragde *et al.*, 2000).

**Tabla 1:** Características de radioisótopos usados para braquiterapia de próstata.

Radioisótopo	t ½(Días)	Energía promedio(Kev)	Tasa Gy/h
125-I	59,4	28,4	Baja
103-Pd	17,0	20,7	Baja
131-Cs	9,7	30,4	Baja
192-Ir	73,8	380	Alta

A pesar de los buenos resultados de la braquiterapia de baja tasa, el análisis de los implantes con baja con dosimetría basada en TAC mostraba consistentemente que los planes empeoraban con respecto al pre-plan teórico. Esto motivó el desarrollo de la radioterapia de alta tasa con Ir-192, con ciertas ventajas dosimétricas como menor dependencia del operador al posicionar las semillas y la posibilidad de modular las dosis una vez implantando los catéteres para corregir desviaciones menores en el implante.

La braquiterapia de alta tasa comenzó a utilizarse como sobreimpresión *boost* a la radioterapia externa como una forma de escalamiento de dosis en Suiza, Alemania, Japón y el Reino Unido en los 80 y 90. Sus resultados fueron consistentemente evaluados en estudios clínicos, desde fase I hasta fase III. Además, distintas series institucionales han comenzado a reportar braquiterapia de alta tasa como tratamiento exclusivo con excelentes resultados (Strouthos *et al.*, 2017). Finalmente, cabe destacar que uno de los aspectos más consistentes de ambas modalidades, tanto monoterapia como *boost*, es su favorable perfil de toxicidades.

## Tipos de braquiterapia

La braquiterapia puede clasificarse de distintas formas, una de éstas es de acuerdo a la tasa de dosis que entrega en el tejido. La radioterapia de baja tasa (LDR) "*Low Dose Rate*" es aquella que entrega  $\leq 2$  Gy/h, y consiste en un implante permanente de semillas radioactivas selladas en la próstata (Davis *et al.*, 2012). La braquiterapia de alta tasa (HDR) "*High Dose Rate*" es aquella con una tasa de dosis de  $\geq 12$  Gy/h y consiste en un implante temporal de agujas en el blanco que son cargadas de manera remota por un robot, de acuerdo a un plan optimizado para el paciente (Yamada *et al.*, 2012). En este procedimiento, con el paciente bajo anestesia, se introducen catéteres vía perineal en la próstata en número variable según el tamaño prostático (usualmente de 12 a 16), la fuente de alta tasa se asegura en contenedor blindado y es controlada de manera robótica para minimizar la exposición del personal y el paciente. El procedimiento debe realizarse en un bunker con el blindaje apropiado estimando el espesor de los muros que pueden ser plomados según la fuente seleccionada, y su uso estimado.

Para estos tratamientos de braquiterapia se utilizan distintos radio-isótopos que difieren en características de energía y vida media como se muestran en la Tabla 1. Los más utilizados en la actualidad corresponden a Iodo-125 para implantes permanentes de baja tasa e Iridio-192 (Ir-192) para implantes transitorios de alta tasa.

## Indicaciones de braquiterapia

En la actualidad, el cáncer de próstata ha sido subdividido en 5 grupos de riesgo, de manera de adecuar la agresividad de la terapia al comportamiento de la enfermedad. Evitando sobretratamiento en enfermedades de curso indolente y nihilismo terapéutico en enfermedad de alto riesgo. El uso de braquiterapia en sus distintas formas tiene un rol en todo el espectro de la enfermedad localizada.

Los usos de braquiterapia en cáncer de próstata van desde su indicación como tratamiento exclusivo, hasta su utilización para escalar la dosis en la próstata (sobreimpresión o *boost*). Estos han sido revisados recientemente por las sociedades europeas (EAU-ESTRO) y americanas (ABS y ASCO) y se muestran en Tabla 2. Estos van desde el uso de braquiterapia de baja tasa con implantes permanentes como modalidad exclusiva de tratamiento especialmente en pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio-favorable, hasta el uso de braquiterapia de alta tasa como *boost* o sobreimpresión a la próstata asociado a radioterapia externa con bloqueo hormonal en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.

**Tabla 2:** Indicaciones de braquiterapia según guías internacionales: (Hoskin et al., 2007; Davis et al., 2012; Wojcieszek & Białas, 2012; Hsu et al., 2014; Chin et al., 2017) *low-dose rate brachytherapy* (LDR; Davis et al., 2017).

	GEC/ESTRO-EAU	ABS	ASCO/Cancer Ontario
Monoterapia			
Baja tasa	Estándar	Estándar	Estándar
Alta tasa	En Investigación	En investigación	No descrito
Sobreimpresión			
Baja tasa	No descrita	Standard	Standard
Alta tasa	Standard	Standard	Estándar
Salvataje			
Baja tasa	No descrito	No descrito	No descrito
Alta tasa	En Investigación	Limitado a protocolos	No descrito

Las indicaciones y contraindicaciones relativas y absolutas para braquiterapia de baja tasa se muestran en Tabla 3. Son considerados requisitos para el procedimiento la confirmación histológica, la ausencia de metástasis, un volumen prostático menor a 60cc, un puntaje International prostate specific score (IPSS) menor a 18, la posibilidad de adoptar la posición de litotomía y la ausencia de contraindicación para anestesia. Mientras que contraindicaciones absolutas son: expectativas de vida limitadas la ausencia de recto y las condiciones que contraindican radioterapia por radiosensibilidad aumentada como el síndrome de ataxia telangiectasia.

**Tabla 3:** Indicaciones y contraindicaciones absolutas y relativas para braquiterapia de baja tasa.

<b>Condiciones necesarias para tratamiento de braquiterapia de baja tasa</b>
Ca próstata localizada y con confirmación histológica sin diseminación regional o a distancia
Implante de alta calidad es alcanzable (sin interferencia de arco púbico)
Volumen prostático adecuado idealmente menos de 60 ml (Posible uso de bloqueo hormonal)
IPSS menor de 18 residuo post miccional menor a 100 cc
En condiciones de adoptar posición de litotomía y recibir anestesia
<b>Contraindicaciones relativas para braquiterapia de baja tasa</b>
IPSS mayor a 20
Radioterapia pélvica previa
RTU previa
Hipertrofia del lóbulo medio
Próstata de más de 60cc al momento del implante
Enfermedad inflamatoria intestinal
<b>Contraindicaciones absolutas para braquiterapia de baja tasa</b>
Expectativa de vida limitada
Alto riesgo operatorio
Metástasis a distancia
Ausencia de recto que impide guía ecográfica trans rectal
Gran defecto post RTU que impide implante dosimétricamente aceptable
Ataxia telangiectasia

Modificado de (Davis et al., 2012).

Las indicaciones y contraindicaciones para *boost* con HDR se muestran en la Tabla 4. En este caso se incluyen pacientes de mayor riesgo y con próstatas de mayor volumen. Los criterios de exclusión son resección trans uretral (RTU) reciente (menos de 6 meses), IPSS mayor a 20, interferencia del arco púbico o imposibilidad de recibir anestesia o adoptar la posición de litotomía o presencia de fisura anal.

Algunas de las diferencias más importantes entre radioterapia de baja tasa y alta tasa se pueden apreciar en la Tabla 5. Por ejemplo, la braquiterapia de alta tasa requiere de un bunker blindado para su utilización mientras que la braquiterapia de baja tasa puede realizarse en cualquier pabellón quirúrgico sin necesidad de blindaje. Mientras que los costos de braquiterapia de baja tasa son directamente dependientes del número de semillas a utilizar, la braquiterapia de alta tasa utiliza una fuente radioactiva única que permite tratar cientos de pacientes en algunos meses por lo que es la técnica preferida en centros de gran volumen.

**Tabla 4:** Indicaciones y contraindicaciones absolutas y relativas para braquiterapia de alta tasa.

<b>Criterios de Inclusión</b>
Etapa T1b-T3b
Cualquier Gleason
Cualquier valor de APE
<b>Criterios de Exclusión o Contraindicaciones</b>
RTU en los previos 3 a 6 meses
IPSS sobre 20
Interferencia de arco púbico
No es posible de adoptar posición n de litotomía o de recibir anestesia
Fistula rectal

Modificado de (Yamada et al., 2012)

### Evidencia para radioterapia de baja tasa

La braquiterapia de baja tasa como tratamiento exclusivo se ha establecido con un estándar para los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo o riesgo intermedio favorable. Miles de pacientes han sido tratados con esta técnica con excelentes resultados oncológicos y de calidad de vida.

**Tabla 5:** Diferencias entre radioterapia de baja tasa y alta tasa.

Característica	BQT- Baja Tasa	BQT- Alta Tasa
Aspectos técnicos		
Requiere Bunker blindado	No, Solo pabellón común	Si, Costos asociado a blindaje
Fuentes radioactivas reutilizables para otros canceres	No	Si, tumores ginecológicos, mama, cabeza y cuello, piel, pulmón
Costos por implante	Alto, costo por cada semilla	Bajo, cambio de fuente es por tiempo independiente de su uso
Operador dependiente	Alta	Alta, pero menor baja tasa
Nivel de evidencia	Excelente	Buena, pero no tan sólida como en baja tasa
Dosis uniforme por consenso	Si, 145 Gy para I-125, 125 Gy para Pd-103 y 120 Gy para Cs-131	No, múltiples fraccionamientos. <u>Monoterapia:</u> 34Gy en 4 fx, 36-38Gy en 4fx, 31.5Gy en 3 fx, 26 Gy en 2fx, 19Gy en 1 fx. <u>Sobreimpresión:</u> 15Gy en 3 Fx, 11-22y en 2 fx, 12-15Gy en 1 fx.
Pacientes		
Numero de Implantes	1	1-3(Para 1 a 6 fx) Potencial aumento de riesgo de infecciones y complicaciones anestésicas
Conveniente para pacientes alejados de lugar de tratamiento	Si	Si, depende del esquema, puede requerir hospitalización por 1 o 2 días
Resultados Oncológicos	Similares a prostatectomía, Radioterapia externa y braquiterapia de alta tasa (Evidencia nivel 1)	Similares a prostatectomía, Radioterapia externa y braquiterapia de alta tasa (Evidencia nivel 1)
Toxicidad aguda	Mas prologada que alta tasa 2 a 4 meses	Menor duración 4 a 6 semanas
Toxicidad crónica	Grado 3-4 menos de 5% Menos de 1% de incontinencia	Grado 3-4 menos de 5% Menos de 1% de incontinencia

Modificado de (Zaorsky *et al.*, 2017).

En ausencia de estudios randomizados que comparen braquiterapia de próstata vs otras modalidades de tratamiento, las fuentes que lo sustentan incluyen cohortes institucionales con gran número de pacientes tratados y seguimiento a largo plazo. Un ejemplo de lo anterior es la serie del Memorial Sloan-Kettering publicada por Potters, 1449 pacientes tratados con mediana de seguimiento de 82 meses, la sobrevida global y causa específica a 12 años fue de 81 y 93%. La sobrevida libre de falla bioquímica fue de 89, 78 y 63% para cáncer de próstata de riesgo bajo, intermedio y alto (Potters *et al.*, 2005).

Estos resultados han sido replicados en estudios poblacionales destacando los resultados publicados por Morris de la cohorte de British Columbia. Se trataron 1006 pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio-bajo con seguimiento promedio de 66 meses destacando una sobrevida global de 95,2% +/- 1,4% y 93,4% +/- 1,8% a 5 y 7 años menos de 1% de los pacientes presentaron metástasis a distancia o muerte por cáncer de próstata a 5 años.

La sobrevida libre de falla bioquímica fue de 95,6% +/- 1,6% at 5 años y de 94,0% +/- 2,2% a 7 años (Morris *et al.*, 2009).

Finalmente, se han publicados series prospectivas no randomizadas de pacientes con braquiterapia o prostatectomía radical. Sharkey comparó los resultados de 1707 pacientes: 1380 tratados con braquiterapia comparados con 327 pacientes operados. Sin diferencias en sobrevida libre de falla bioquímica en pacientes de bajo riesgo, 89 vs 94% p=NS, favoreciendo braquiterapia sobre prostatectomía para riesgo intermedio y riesgo alto, 89 vs 58%, P < 0,0001 y 88 vs 43% p=0,03 respectivamente. El análisis multivariable mostró un HR 0,44 (0,27-0,73) en favor de braquiterapia vs prostatectomía (Sharkey *et al.*, 2005).

Algunos estudios retrospectivos recientes han buscado comparar los resultados de sobrevida global en pacientes jóvenes con cánceres de próstata de alto riesgo mostrando mejor sobrevida global en pacientes tratados con prostatectomía, lo que enfatiza la importancia de contar con estudios randomizados en esta población (Berg *et al.*, 2019).

Smith comparó los resultados de una serie de pacientes tratados con braquiterapia vs radioterapia externa utilizando la metodología de análisis por proporciones. Con una base de datos de 7974 pacientes comparó los resultados de sobrevida libre de falla bioquímica de una cohorte de pacientes de bajo riesgo tratados con braquiterapia de baja tasa vs radioterapia externa, favoreciendo a la braquiterapia con un HR de 2,90,  $p=0,004$ . Comparando los resultados para ambas modalidades en cáncer de próstata de riesgo intermedio el HR fue de 4,58,  $P=0,001$  favoreciendo nuevamente a braquiterapia vs radioterapia externa. No hubo diferencias en sobrevida global para las distintas modalidades de tratamiento (Smith *et al.*, 2014).

Finalmente, un aspecto de gran importancia para la selección de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo, dado los buenos resultados oncológicos con las distintas modalidades son los aspectos de toxicidad y calidad de vida. Pardo comparó los resultados en términos de toxicidad en pacientes operados tratados con RT externa o braquiterapia. Los pacientes operados presentaron 64% de disfunción sexual vs 30% pacientes con braquiterapia la disfunción severa fue 26% vs 16%. Mientras que la incontinencia fue de 27% vs 13% respectivamente (Pardo *et al.*, 2010).

### Evidencia para sobreimpresión *boost* con braquiterapia

La evidencia para el escalamiento de dosis con braquiterapia se basa en 4 estudios randomizados que compararon radioterapia externa exclusiva con radioterapia externa más sobreimpresión con braquiterapia. Destaca el estudio ASCENDE-RT donde 398 pacientes fueron randomizados a radioterapia (RT) externa exclusiva o RT externa + braquiterapia con seguimiento de 78 meses mostró diferencias significativas en sobrevida de libre de falla bioquímica a 9 años 62% vs 83% no hubo diferencias en metástasis, sobrevida global o sobrevida causa específica (Morris *et al.*, 2017). Hoskin publicó un estudio randomizado donde 109 pacientes fueron randomizados a RT externa y 111 a RT externa con *boost* de braquiterapia de alta tasa con seguimiento a 69 meses mostró la sobrevida media libre de falla bioquímica fue de 4,3 años vs 5,1 años.  $P=0,04$  sin diferencias en sobrevida (Hoskin *et al.*, 2007). Sathya publicó un estudio similar donde 104 pacientes fueron randomizados a RT externa exclusiva vs RT externa con *boost* de braquiterapia de alta tasa, la sobrevida libre de falla bioquímica fue de 39 vs 71%  $p=0,024$  favoreciendo el grupo con braquiterapia. (Sathya *et al.*, 2005) Una publicación posterior, con seguimiento a 14 años mostró sobrevida global de 67% vs 77% y mortalidad por causa específica de 18 y 23% para pacientes con *boost* con braquiterapia vs RT externa exclusiva sin diferencias significativas (Dayes *et al.*, 2017).

En estos estudios la toxicidad urinaria y digestiva fue similar para ambas ramas, salvo en estudio ASCENDE-RT donde la toxicidad

urinaria grado 3 fue de 19% vs 5% significativamente mayor para el grupo con sobreimpresión con braquiterapia de baja tasa. (Morris *et al.*, 2017). Otro estudio solo presentado como poster RTOG 0232, randomizó 579 pacientes a RT externa o RT externa + *boost* de braquiterapia y no mostró diferencias entre los grupos (Prestidge *et al.*, 2016).

En la actualidad, no existe evidencia randomizada que compare estrategias de escalamiento de dosis versus estrategias quirúrgicas, pero cabe destacar al menos dos análisis interesantes al respecto. El primero, un análisis de más de 15000 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo con más de 10 años de seguimiento tratados con diversas modalidades evaluando sobrevida libre de progresión bioquímica (PFSb). Este análisis fue ajustado por posibles variables confundentes. Los resultados de PFSb fueron de 40% para cirugía, 40-50% para radioterapia externa más bloqueo hormonal, 50% para braquiterapia LDR exclusiva, 60-70% para radioterapia externa más *boost* de braquiterapia de baja tasa con 70% para radioterapia externa más *boost* con braquiterapia HDR y 80% para radioterapia externa más *boost* braquiterapia más bloqueo hormonal. Lo que confirma un mejor control de la enfermedad en pacientes no operados que son tratados utilizando técnicas complementarias que aumentan la dosis (Grimm *et al.*, 2012).

El segundo, un análisis de más de 1800 pacientes con cáncer de próstata Gleason 9 y 10 tratados en 12 centros terciarios entre los años 2000 y 2013 comparando prostatectomía radical (PR) (más rescate con radioterapia de ser necesario), radioterapia externa más bloqueo hormonal (EBRT + ADT) o radioterapia externa más *boost* con braquiterapia asociado a bloqueo hormonal (EBRT + BQT + ADT). Los resultados de mortalidad cáncer específica a 5 años fueron 12% para PR, 13% para EBRT + ADT y 3% para EBRT + BQT + ADT. Además, EBRT + BQT + ADT redujo de forma significativa las fallas a distancia. No hubo diferencias significativas entre RP y RT (Kishan *et al.*, 2018).

Algunos estudios retrospectivos recientes han mostrado mayor sobrevida global en pacientes menores de 65 años operados por cáncer de próstata de alto riesgo comparado con pacientes que recibieron radioterapia externa y braquiterapia, (Berg *et al.*, 2019) por lo que hacen falta estudios randomizados en esta población.

### Controversias

Múltiples aspectos del uso de braquiterapia permanecen no resueltos y son motivo de activa investigación. Entre ellos está la ausencia de claridad en el mejor esquema de fraccionamiento para braquiterapia de alta tasa existiendo múltiples esquemas con buenos resultados. Solo se dispone de un randomizado fase



Il publicado por Morton con seguimiento a corto plazo que favoreció en términos de toxicidad al esquema de una fx de 19 Gy vs 27 Gy en 2 fx (Morton *et al.*, 2017).

Otro aspecto no aclarado es si braquiterapia de alta tasa es equivalente o superior a braquiterapia de baja tasa. Algunas series retrospectivas muestran beneficio en términos de toxicidad a favor de alta tasa. En la actualidad 2 estudios en curso randomizan pacientes con cáncer de próstata riesgo bajo o intermedio a braquiterapia de baja o alta tasa (NCT02692105 y NCT03424694) (Jolicoeur *et al.*, 2015).

Por otro lado, grandes avances en radioterapia externa han permitido tratamientos ablativos prostáticos con técnicas estereotáxicas de alta precisión en pocas fracciones que podrían ser una alternativa en el futuro. Los resultados preliminares a corto plazo muestran resultados favorables por lo que en el futuro próximo se espera estudios comparativos con resultados clínicos. Estudios dosimétricos muestran un perfil de dosis similar, sin grandes diferencias en cuanto a cobertura y dosis críticas a órganos de riesgo (Fuller *et al.*, 2008; Spratt *et al.*, 2013).

## Conclusiones

La braquiterapia de baja tasa exclusiva es un tratamiento standard para cáncer de próstata de bajo riesgo y riesgo intermedio bajo. La braquiterapia de alta tasa muestra excelentes resultados oncológicos en cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio. El bloqueo hormonal puede combinarse con ambas modalidades de braquiterapia especialmente en pacientes con cáncer de próstata de riesgo alto y para reducir el tamaño prostático en caso seleccionados.

Los resultados para ambas formas de braquiterapia tienen mejores resultados que la radioterapia externa con controles bioquímicos por sobre el 90% a largo plazo y toxicidades grado 3-4, en menos del 5% de los pacientes. El paciente candidato a braquiterapia no debe presentar contraindicaciones como síndrome ataxia telangiectasia, fistulas rectales, contraindicación para anestesia, metástasis a distancia, prostatitis recurrentes, próstata de gran volumen, ausencia de recto o defectos importantes post RTU.

La braquiterapia de baja o alta tasa es un estándar para escalamiento de dosis en pacientes con cáncer de próstata riesgo intermedio o alto con mejores resultados en términos de control bioquímico, pero sin diferencias en sobrevida libre de falla bioquímica o sobrevida global con seguimiento a 8 años.

A futuro los resultados de estudios randomizados, comparando distintas modalidades de braquiterapia permitirán definir la mejor modalidad de tratamiento para cada paciente.

## Referencias

Aronowitz JN. (2002). Dawn of Prostate Brachytherapy: 1915 – 1930. *Radiation Oncology* **54**, 712–718.

Aronowitz JN. (2014). Introduction of transperineal image-guided prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **89**, 907–915.

Barringer BS (1917). Radium in the treatment of carcinoma of the bladder and prostate. *JAMA* **68**, 1227–1230.

Berg S, Cole AP, Krimphove MJ, Nabi J, Marcheses M, Lipsitz S R, Noldus J, Choueiri T K, Kibel AS & Trinh Q. (2019) Comparative Effectiveness of Radical Prostatectomy Versus External Beam Radiation Therapy Plus Brachytherapy in Patients with High-risk Localized Prostate Cancer. *European Urology* **75**, 552-555

Bruce M. (1958). Brachytherapy. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* **79**, 180–1090.

Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, Butler WM, Grimm PD, Stone NN, Potters L, Zietman AL, Zelefsky MJ & American Brachytherapy Society (2012). American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* **11**, 6–19.

Dayes IS, Parpia S, Gilbert J, Julian JA, Davis IR, Levine MN & Sathya J. (2017). Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Iridium Implant Plus External Beam Radiation Therapy With External Beam Radiation Therapy Alone in Node-Negative Locally Advanced Cancer of the Prostate. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **99**, 90–93.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D & Bray F (2013). Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11.

Fuller DB, Naitoh J, Lee C, Hardy S, & Jin H. (2008). Virtual HDRSM CyberKnife Treatment for Localized Prostatic Carcinoma: Dosimetry Comparison With HDR Brachytherapy and Preliminary Clinical Observations. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **70**, 1588–1597.

Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, Keyes M, Kupelian P, Lee WR, Machtens S, Mayadev J, Moran BJ, Merrick G, Millar J, Roach M, Stock R, Shinohara K, Scholz M, Weber E, Zietman A, Zelefsky M, Wong J, Wentworth S, Vera R & Langley S (2012). Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int* **109** Suppl, 22–29.

- Hilaris BS (1997). Brachytherapy in cancer of the prostate: An historical perspective. *Seminars in Surgical Oncology* **13**, 399–405.
- Holm HH. (1997). The history of interstitial brachytherapy of prostatic cancer. *Semin Surg Oncol* **13**, 431–437.
- Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L & Ostler P. (2007). High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer : initial results of a randomised phase three trial **84**, 114–120.
- Jolicoeur M. (2015). HDR Brachytherapy as Monotherapy for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer (BRP2). Accedido en <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=ab&cond=Prostate+Cancer&term=brachytherapy&cntry=&state=&city=&dist=> el 03-02-2018
- Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, Ross AE, Pomerantz MM, Nguyen P L *et al.*, ... (2018). Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. *Jama* **319**, 896-905.
- Ministerio de Salud de Chile (2015) DEIS, Departamento de estadísticas e información en salud. Defunciones por tumor maligno de la próstata (CIE-10: C61.X), según Región de residencia. Accedido en <http://www.deis.cl/series-y-graficos-de-mortalidad/> el 24-09-2018
- Morris WJ, Keyes M, Palma D, Spadinger I, McKenzie MR, Agranovich A, Pickles T, Liub M, Kwan W, Wua J, Berthelet E & Pai H. (2009). Population-based Study of Biochemical and Survival Outcomes After Permanent 125I Brachytherapy for Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Urology* **73**, 860–865.
- Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, Duncan G, Morton G, Hamm J & Murray N. (2017). Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **98**, 275–285.
- Morton G, Chung HT, MCGuffin M, Helou J, Alimonte LD, Ravi A, Cheung P, Szumacher E, Liu S, Al-Hanaqta M, Zhang L, Mamedov A & Loblaw A. (2017). Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer : Early toxicity and quality-of life results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiotherapy and Oncology* **122**, 87–92.
- NCCN. (2018). NCCN clinical practice guidelines in Oncology Prostate Cancer. Accedido en [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf) el 22-02-2018
- Pardo Y, Guedea F, Ferrán Aguiló F, Fernández P, Macías V, Mariño A, Hervás A, Herruzo I, Ortiz MJ, Ponce de León J *et al.*, (2010). Quality-of-Life Impact of Primary Treatments for Localized Prostate Cancer in Patients Without Hormonal Treatment. *Journal of clinical oncology* **28**, 4687-4696.
- Pasteau ODP. (1914). The radium treatment of cancer of the prostate. *Arch Roentgen Ray*, **18**, 396–410.
- Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J & Mullen E. (2005). 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer **173**, 1562–1566.
- Prestidge BR, Winter K, Sanda MG, Amin M, Bice Jr WS, Michalski J, Ibbott GS,
- Crook JM, Catton CN, Gay HA, Donavanik V, Beyer DC, Frank SJ, Papagikos MA,
- Rosenthal SA, Barthold II HJJ, M. Roach III, & Sandler HM. (2016). Initial Report of NRG Oncology / RTOG 0232 : A Phase III Study Comparing Combined External Beam Radiation and Transperineal Interstitial Permanent Brachytherapy with Brachytherapy Alone for Selected Patients with Intermediate Risk Prostatic Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* **96**, 2
- Ragde H, Grado G, Nadir B & Elgamal A. (2000). Modern prostate brachytherapy. *Ca Cancer J Clin* **50**, 380–393.
- Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS & Levine M. (2005). Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *Journal of Clinical Oncology* **23**, 1192–1199.
- Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick S, Behar R, Perez R, Otheguy J & Rabinowitz R. (2005). 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: A 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* **4**, 34–44.
- Smith GD, Mrt T, Pickles T, Crook J, Martin A, Vigneault E, Cury F, Morris J, Catton C, Lukka H, Warner A, Yang Y & Rodrigues G. (2014). Brachytherapy Improves Biochemical Failure Free Survival in Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer Compared With Conventionally Fractionated External Beam Radiation Therapy : A Propensity Score Matched Analysis. *Radiation Oncology Biology* **91**, 505–516.

Spratt DE, Scala LM, Folkert M, Voros L, Cohen GN, Happersett L, Katsoulakis E, Zelefsky M, Kollmeier M & Yamada Y. (2013). A comparative dosimetric analysis of virtual stereotactic body radiotherapy to high-dose-rate monotherapy for intermediate-risk prostate cancer. *Brachytherapy* **12**, 428–433.

Strouthos I, Tselis N, Chatzikonstantinou G, Butt S, Baltas D, Bon D, Milickovic N & Zamboglou N. (2017). High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* **126**, 270–277.

Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J, Cohen GN, Zaider M, Ghilezan M, Hsu IC & American Brachytherapy Society. (2012). American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* **11**, 20–32.

## Estrategias de prevención de infecciones tardías en unidades de cuidados intensivos neonatales

### Infection prevention strategies in neonatal intensive care units

Soledad Urzúa<sup>1</sup>; Alberto Toso<sup>1</sup>

#### Resumen

**Introducción:** la sepsis tardía (ST) sigue siendo un problema relevante en las unidades de cuidados intensivos de neonatología (UCIN), especialmente en recién nacidos (RN) menores de 1500 g o RN de muy bajo peso al nacer (RNMBPN). **Método:** se realizó una búsqueda de la mejor evidencia disponible respecto a las estrategias de prevención de infecciones en unidades de cuidados intensivos neonatales. **Resultados:** se han descrito diversas estrategias para intentar disminuir su incidencia, entre estas se incluye el uso de vacunas en el embarazo, profilaxis con fluconazol y uso de probióticos. Han demostrado utilidad otras medidas destinadas a reducir y racionalizar el uso de antibióticos, la creación de equipos especializados y la incorporación de *bundles* a la práctica clínica. **Conclusiones:** Este artículo resume la evidencia actualmente disponible y proporciona herramientas que pueden ser utilizadas en la práctica cotidiana dentro de las UCIN.

**Palabras clave:** sepsis; infección; prevención; antimicrobial stewardship; bundles; prematuridad.

#### Abstract

**Introduction:** Late-onset sepsis (LOS) has been an important problem in every neonatal intensive care unit (NICU). Very low birthweight infants are the most affected. **Methods:** Best available evidence on strategies to prevent infections in neonatal intensive care units were searched. **Results:** Several strategies have been described to try to reduce LOS incidence. These strategies include vaccines during pregnancy, prophylactic use of fluconazole and probiotics. Also, reduce and rationalize the use of antibiotics (antimicrobial stewardship), create specialized teams and incorporate bundles into clinical practice have been proven to be useful. **Conclusions:** This article summarizes the evidence currently available and provides tools that can be used in daily NICU practice.

**Keywords:** sepsis; infection; prevention; antimicrobial stewardship; bundles; premature birth.

Fecha de envío: 24 de julio de 2019 - Fecha de aprobación: 27 de septiembre de 2019

#### Introducción

Las infecciones en UCIN son causa importante de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos hospitalizados, especialmente los recién nacidos prematuros extremos. En la red neonatal Neocosur las infecciones son la principal causa de muerte de RNMBPN luego de su ingreso a UCIN. Se describe que en el periodo 2007-2016 hasta un 24% de las muertes posterior al ingreso a UCIN podrían atribuirse a infecciones (Toso *et al.*, 2018). Después de la implementación de las guías de prevención y de la profilaxis intraparto contra *Streptococcus grupo B*, se ha logrado disminuir considerablemente

las infecciones precoces. En cambio, en infecciones adquiridas más tardíamente (después de las 72 h), aún hay mucho que avanzar sobre todo en lo referente a su prevención y manejo.

Se define ST como un cuadro clínico sugerente de sepsis asociado a un hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo después de las 72 horas de vida. Se incluye como ST tanto a recién nacidos que estando en su casa se enferman como a recién nacidos hospitalizados.

(1) Departamento de Neonatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.  
Autor de correspondencia: [altoso7@gmail.com](mailto:altoso7@gmail.com)

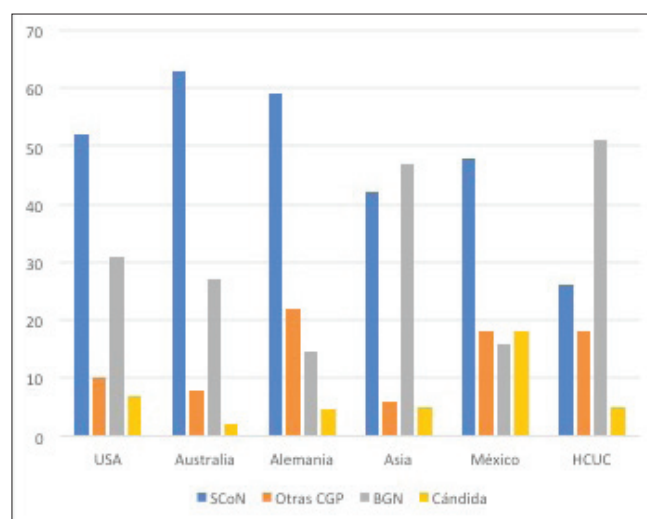


La incidencia de la ST fluctúa entre el 0,61% al 27% de los RN hospitalizados según las diferentes publicaciones internacionales (Dong *et al.*, 2015).

En Chile, nacen aproximadamente 2500 RN menores de 1500 gramos (RNMBPN) al año. La mortalidad neonatal da cuenta de casi dos tercios de la mortalidad infantil, llegando a 5,2 por 1000 RNV. De los RN fallecidos, cerca del 40% son RNMBPN, por lo tanto, la influencia que este grupo de pacientes tiene en la mortalidad infantil es muy relevante. Según datos obtenidos en la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), hubo más de 1300 casos de infecciones comprobadas en los recién nacidos durante el año 2014, cifra probablemente subvalorada y que no permite cuantificar con claridad el problema en RNMBPN. Si bien no se conoce con exactitud la magnitud del problema, en la red Neocosur, que incluye a 30 centros neonatales en Sudamérica y a 10 centros en Chile, la incidencia de sepsis tardía alcanza, en la mayoría de los centros, al 20% de los RNMBPN (Escalante *et al.*, 2018).

Por otro lado, en un estudio retrospectivo realizado en la unidad de neonatología del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, la tasa de sepsis tardía en los años 2011 y 2012 fue de 5,2 por 1000 RNV afectando al 20,9% de los < 1500 gramos.

Los agentes más frecuentemente aislados en ST son *Staphylococcus epidermidis* (o *S. coagulasa* negativo SCoN), *Staphylococcus aureus*, bacilos gram negativos y *Cándida* sp. Si bien el SCoN es el más frecuente en prácticamente todas las series descritas, esto puede variar, existiendo algunas diferencias entre países desarrollados y en vías de desarrollo (Dong *et al.*, 2015) (Figura 1).



**Figura 1:** Agentes causales más frecuentes en Sepsis tardía por etiología y país. Adaptada de Dong *et al.*, 2015. StCoN: *Staphylococcus coagulasa* negativo, CGP: Cocáceas gram positivas, BGN: Bacilos gram negativos, HUCU: Hospital Clínico Universidad Católica.

La mortalidad de la ST es alta, más aún en RNMBPN. Dentro de los factores que influyen están: foco de infección, duración de ventilación mecánica, microorganismo involucrado, edad en que se presenta la infección, compromiso del sistema nervioso central, entre otros. Es así como la mortalidad asociada a bacteremias por bacilos gram negativos es la más alta (20-74%), seguida por *Cándida* (32-50%) y llegando a valores mucho más bajos en infecciones por SCoN (1%) (Karlłowicz *et al.*, 2000). Además de comprometer la vida del RN, estas infecciones pueden contribuir a la aparición de otras consecuencias y complicaciones a largo plazo (Cantey *et al.*, 2015) (Tabla 1).

Conocer las características de nuestros pacientes, el perfil epidemiológico de los microorganismos más frecuentes en conjunto con la incorporación de conductas y protocolos de prevención es fundamental para lograr incorporar estrategias que nos permitan un mejor control de infecciones, especialmente aquellas asociadas a la atención en salud.

En esta revisión realizaremos una revisión de las principales estrategias descritas para la prevención de ST y el uso racional de antimicrobianos. Estas medidas son:

- 1.- Inmunizaciones
- 2.- Probióticos
- 3.- Profilaxis con fluconazol para prevención de infecciones por *Cándida*
- 4.- Vigilancia en el uso de antibióticos
- 5.- Higiene de manos
- 6.- *Bundles*
- 7.- Equipos multidisciplinares especializados en supervisión y control de infecciones

## Estrategias de prevención de infecciones en UCIN

### 1. Inmunizaciones

La tos convulsiva y la influenza son enfermedades que pueden causar una alta morbilidad durante los primeros meses de vida. El RN es incapaz de establecer una respuesta efectiva contra patógenos que lo infecten debido a su sistema inmune aún inmaduro. Por lo tanto, los anticuerpos transferidos por la madre tienen una gran relevancia durante los primeros meses de vida y en su ausencia, puede significar el desarrollo de una enfermedad grave que comprometa su vida.

La tos convulsiva sigue siendo una infección que puede afectar severamente a menores de 6 meses. Desde el año 2002 la incidencia se ha estabilizado en aproximadamente 7 casos por cada 100 mil habitantes, con un aumento de los casos entre los años 2011 a 2013, donde llegó hasta 33,1/100.000, siendo los menores



**Tabla 1:** Efectos adversos asociados a Infecciones en recién nacidos. Adaptado de Cantey *et al.*, 2015.

Efecto	Estudios	Efecto ajustado
Mortalidad	Stoll <i>et al.</i> , 1996 Stoll <i>et al.</i> , 2002 Makoul, 2002	↑ 2,4 veces ↑ 2,6 veces ↑ 2,0 veces
Alteración del neurodesarrollo	De Haan, 2013 Mitha, 2013 Schlapbach, 2011 Stoll, 2004	OR 4,8 (1,5-15,9) OR 2,2 (1,5-3,1) OR 3,2 (1,2-8,5) OR 1,4 (1,3-2,2)
Estadía hospitalaria	Stoll <i>et al.</i> , 1996 Stoll <i>et al.</i> , 2002 Makoul, 2002 Atif, 2008	↑ 19-22 días ↑ 18,6 días ↑ 27 días ↑ 9,2 días
Incremento costos	Payne <i>et al.</i> , 2004 Donovan, 2013	↑ US\$ 54.539 ↑ US\$ 16.800

de 1 año los más afectados, llegando a una tasa de 137,7/100.000 habitantes en el año 2015. De este grupo, el 82% corresponde a menores de 6 meses (Villena *et al.*, 2017).

Varios estudios han demostrado que al vacunar a mujeres durante el embarazo contra *B. pertussis* (vacuna acelular) se produce un aumento en los títulos de anticuerpos de tipo IgG con la consecuente elevación de estos en el RN. Este efecto no se observa si la vacuna se administra antes del embarazo ya que probablemente al vacunar en el 2<sup>do</sup> o 3<sup>er</sup> trimestre, se logra inducir niveles más elevados de IgG con el consecuente traspaso al feto. No se ha demostrado efectos adversos significativos en la madre ni en el RN, así como tampoco a largo plazo en lactantes.

Considerando esto, la recomendación del CDC y actualmente en Chile es vacunar a toda mujer en cada embarazo, entre las 27 y las 36 semanas de gestación independientemente de si ha sido o no vacunada anteriormente. Si no recibe la vacuna durante el embarazo, esta debe ser administrada a la madre inmediatamente después del parto, aunque el efecto no es el mismo.

En relación a influenza, se ha demostrado que vacunando a mujeres embarazadas después de las 13 semanas de gestación disminuye el riesgo de enfermedad en aproximadamente un 60% en los menores de 6 meses, lo que hace recomendable su administración (Madhi *et al.*, 2014). Se recomienda entonces vacunar a embarazadas después de las 13 semanas de embarazo durante periodo estacional de riesgo.

Cabe señalar que durante el embarazo ambas vacunas pueden ser administradas en conjunto en forma segura.

Es importante destacar que en las unidades de cuidados intensivos neonatales, todo el personal debe vacunarse contra la influenza, dado el riesgo de transmisión a pacientes sin una inmunidad adecuada.

## 2. Probióticos

La OMS define probióticos como microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del huésped.

Dentro de los más utilizados están los del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*; *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*) GG y *Bifidobacterium lactis* (*B. Lactis*).

Varios estudios han sugerido que tienen un rol importante en la inmunidad a nivel digestivo y respiratorio, por lo que su uso pudiese contribuir al manejo y prevención de enfermedades infecciosas. Dado que los RNMBP tienen una colonización intestinal bacteriana diferente y frecuentemente son sometidos al uso de antibióticos que afecta directamente su microbioma, se piensa que los probióticos podrían modificar la microbiota y la respuesta inmune del recién nacido. Esto reduciría el riesgo de colonización por bacterias patógenas y posterior desarrollo de sepsis y/o enterocolitis necrotizante (ECN).

Si bien, el uso de probióticos ha demostrado reducir la incidencia de ECN en múltiples estudios, la evidencia de que su uso disminuye el riesgo de infecciones es menos contundente. Recién en el año 2016, Rao publicó un metaanálisis con 37 RCT y 9416 recién nacidos, demostrando una disminución significativa de sepsis tardía, con un RR 0.86 (IC 0.78-0.94) y un NNT de 44 (Rao *et al.*, 2016). Posteriormente, en el año 2018, van den Akker publica un "network metaanálisis", incluyendo 51 RCT y 11231 prematuros (van den Akker *et al.*, 2018). Este tipo de estudios, recientemente incorporados a la evidencia médica, aporta información detallada que permite combinar estrategias que originalmente no fueron evaluadas. Dentro de las conclusiones de este "network metaanálisis" destaca que sólo en 2 estudios disminuyó la incidencia de sepsis tardía. Este efecto se pudo observar al combinar *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, y *L. acidophilus* o *B. longum*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus* R y *S. boulardii*. Sin embargo, este análisis no permite determinar con certeza de que cepas o combinación de éstas produce algún efecto determinado.

Por lo tanto, si bien aparentemente el uso de probióticos tendría un efecto en prevenir y disminuir el riesgo de sepsis tardía, no está claro cuál es la combinación de probióticos, dosis, vía y tiempo de uso adecuados para recomendar su utilización de rutina.

En contraparte, se realizó una revisión sistemática de reportes y series de casos clínicos acerca de los posibles efectos adversos del uso de probióticos. Se describen 60 casos y 7 series de casos con un total de 93 pacientes. La fungemia fue la complicación más frecuentemente descrita y la sepsis por *Lactobacilos* en RN fue asociada a *Bifidobacterium*. Los autores de este estudio concluyen que el uso de probióticos no debiese ser considerado exento de riesgos sobre todo para cierto grupo de pacientes, incluyendo RN prematuros (Costa *et al.*, 2018).

### 3. Profilaxis con fluconazol para prevención de infecciones por *Cándida*

Varios estudios prospectivos en que se ha utilizado fluconazol profiláctico han demostrado disminuir la colonización (desde 30-60 a 10-20%) y enfermedad invasora por *Cándida* (desde 13-20 a 0-4%) en RN prematuros menores de 1500 g. (Kaufman *et al.*, 2001; Manzoni *et al.*, 2007), sin signos de toxicidad ni aumento de la resistencia demostrada a fluconazol.

En el año 2014, Benjamin publicó un ensayo clínico randomizado, doble ciego, comparando el uso de fluconazol con placebo en menores de 750 g con seguimiento posterior. Si bien, el estudio mostró una menor incidencia de candidiasis invasiva, no logró evidenciar diferencias en el resultado combinado de candidiasis o muerte ni en el pronóstico neurológico a largo plazo entre ambos grupos (Benjamin *et al.*, 2014).

Esta estrategia debe considerarse frente a ciertas circunstancias y grupos de riesgo, teniendo en cuenta la incidencia de candidiasis invasora que cada unidad tiene, el peso de nacimiento, uso de antibióticos previos, uso de bloqueadores H<sub>2</sub> y corticoides, asociación con enterocolitis necrotizante, accesos centrales, entre otros. En nuestra unidad, dado que la incidencia de candidiasis sistémica es menor al 10%, la indicación de fluconazol profiláctico se reserva para menores de 25 semanas de edad gestacional, que tengan un acceso central y utilicen antibióticos por más de 36 h y en menores de 28 semanas que cursen con enterocolitis necrotizante perforada.

### 4. Vigilancia en el uso de antibióticos

La vigilancia en el uso de antibióticos o *Antimicrobial stewardship* como se describe originalmente, es un concepto que involucra la coordinación de distintas intervenciones destinadas a medir y mejorar el uso apropiado de antimicrobianos. Promueve la selección adecuada, dosis, vía y duración de un determinado tratamiento antibiótico, de manera de lograr el resultado deseado, minimizando la toxicidad, los efectos adversos, los costos y limitando la resistencia bacteriana.

En este aspecto, existe fuerte evidencia sobre los efectos adversos relacionados al uso indiscriminado de antibióticos, así como, respecto a protocolos que apuntan al uso de esquemas antibióticos más selectivos para evitar efectos no deseados y resistencia antibiótica.

#### a) Uso prolongado de antibióticos y efectos a corto plazo:

Existen varios estudios que han mostrado como el uso prolongado de antibióticos (más de 5 días), sin infección confirmada, aumenta el riesgo de ECN, sepsis tardía y muerte (Cotten *et al.*, 2009; Alexander *et al.*, 2011; Kuppala *et al.*, 2011) (Tabla 2).

#### b) Uso prolongado de antibióticos y efectos a largo plazo:

En una cohorte histórica de más de 13.000 RNMBPN, donde el 84,9% recibieron antibióticos, se demostró que el uso de antibióticos en forma empírica, sin confirmar infección, aumentó la mortalidad, el daño pulmonar crónico y la retinopatía del prematuro (Ting *et al.*, 2016) (Tabla 2).

#### c) Restricción de uso de antibióticos de amplio espectro:

El uso de cefotaxima (cefalosporina de 3<sup>a</sup> generación) se ha relacionado con mayor mortalidad a toda edad gestacional y colonización intestinal y respiratoria por bacilos gram negativos resistentes, sobre todo *Enterobacter cloacae* resistente a cefotaxima (De Man *et al.*, 2000; Clark *et al.*, 2006).

Además, se ha observado un aumento significativo de la colonización rectal y de las infecciones invasoras por *Cándida*, con alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo (Benjamin *et al.*, 2006; Saiman *et al.*, 2001).

El uso de carbapenémicos también se ha asociado a colonización e infección por *Cándida* (Benjamin *et al.*, 2003).

Con relación a vancomicina, existen al menos 2 estudios que demuestran que el uso de vancomicina en forma empírica aumenta significativamente el riesgo de colonización e infección por bacilos gram negativos (Van Houten *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 2010).

#### d) Protocolos de uso restrictivo de antibióticos:

Actualmente se promueve el desarrollo de protocolos de manejo antibiótico que incorporen esquemas empíricos que consideren la flora bacteriana local de cada UCIN.

En general, las UCIN tienen bacterias con patrones de sensibilidad y resistencia que son diferentes a los de otros servicios dentro de un mismo hospital, probablemente debido a que los pacientes se van colonizando paulatinamente desde el nacimiento.

Como ejemplo de esto, en la UCIN del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, prácticamente no existe aislamiento de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) y la sensibilidad a aminoglicósidos como gentamicina y amikacina alcanzan el 92 y 98% respectivamente.

En el año 2011, Chiu evaluó un protocolo de uso restrictivo de vancomicina, en el cual la terapia empírica inicial consideraba el uso de nafcillina u oxacilina y gentamicina, reservando el uso de vancomicina para pacientes muy graves o con aislamiento de SCoN (Chiu *et al.*, 2011). Con esta conducta, se logró una disminución de un 35 y 62% del uso de vancomicina en dos hospitales. No se observó aumento de infecciones ni de mortalidad.

Además, se ha podido demostrar que es puede ser seguro suspender antibióticos a las 48 h desde su inicio, frente a cultivos negativos, sin que aumente la morbimortalidad (Astorga *et al.*, 2018).

En año 2017 publicamos la experiencia de incorporar una serie de medidas destinadas al control de infecciones y al uso racional de antibióticos en la UCIN del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Estas medidas incluían un esquema empírico para sepsis tardía basado en el uso de cloxacilina y amikacina, el uso restrictivo de antibióticos de amplio espectro (vancomicina y cefotaxima) y la suspensión de antibióticos a más tardar a las 48 h si los cultivos eran negativos. Con estas intervenciones se logró una disminución significativa de las infecciones sin aumentar la morbimortalidad. Además, se observó una disminución significativa en el uso de vancomicina, cefotaxima y costos económicos asociados (Urzúa *et al.*, 2017) (Tabla 3).

**Tabla 2:** Efectos del uso de antibióticos a corto y largo plazo. Adaptado de: Cotten *et al.*, 2009; Kuppala *et al.*, 2011; Ting *et al.*, 2016. ECN: enterocolitis necrotizante, EPC: enfermedad pulmonar crónica, ROP: Retinopatía del prematuro.

Resultado	OR (IC)
ECN o Muerte	1,30 (1,10-1,54)
Sepsis tardía	2,45 (1,28-4,69)
Sepsis, ECN o muerte	2,66 (1,12-6,3)
Mortalidad, EPC y ROP	1,18 (1,13-1,23)
Mortalidad	2,04 (1,87-2,21)
EPC	1,04 (1,00-1,10)
ROP (>o=3)	1,18 (1,06-1,32)

**Tabla 3:** Características generales de todos los de los RN hospitalizados en los periodos pre y post intervención. Adaptada de Urzúa *et al.*, 2017.

Variable	CONTROL	INTERVENCIÓN	p
RNV	2100	2345	
Hospitalizados	269	356	<0,05
Peso	2425	2033	ns
EG (semanas)	34	31	<0,05
Episodios Infección	51	35	<0,05
RN infectados	37	29	ns
Infecciones x 1000 RNV	14,3	8,5	<0,05
Sepsis tardía	5,7	2,9	ns
Fallecidos	0	1	ns
Días Hospitalización	61	48	ns

### 5. Bundles

*Bundles* se refiere a un grupo de prácticas o medidas que, aplicadas en conjunto, logran mejorar la calidad de los cuidados de los pacientes. Estas prácticas son necesarias para proporcionar un cuidado más seguro y eficiente; cada elemento que es en sí mismo fundamental, al asociarse a otros igualmente importantes, mejoran aún más los resultados. Este conjunto de medidas debe ser pequeño y conciso, idealmente entre 3 a 5 prácticas basadas en la evidencia y deben ser realizados en el mismo lugar y tiempo.

En RN, se ha descrito el uso de *bundles* para disminuir infecciones asociadas a la atención de salud desde hace varios años y existen numerosas publicaciones que avalan su implementación. La mayoría de estos se relacionan a la instalación y cuidados de catéteres venosos centrales para disminuir las infecciones del torrente sanguíneo (ITS-CVC) (Schulman *et al.*, 2011) (Tabla 4).

En el año 2018, Payne publicó un metaanálisis que incluyó 24 estudios y demostró que con la incorporación de *bundles*, la incidencia de ITS-CVC se redujo en un 60%. (RR 0,40; IC 0,31 a 0,51; p<0,00001) (Payne *et al.*, 2018).

Por otra parte, Azab realizó un estudio prospectivo en una UCIN evaluando la incidencia de neumonías asociadas a ventilación mecánica (NAVM) antes y después de la incorporación de *bundles*. Dentro de las medidas que se incorporaron a los *bundles* estaban: elevar cabeza 30°, manejo y succión del tubo endotraqueal con técnica estéril, cambio de circuito sólo si está dañado o manchado, aseo de boca con suero fisiológico y aspiración bucofaringea antes de la aspiración del tubo endotraqueal y evaluación diaria de necesidad de conexión a ventilación mecánica invasiva. El estudio

mostró una disminución de la incidencia de NAVM de 36,4 a 23 neumonías por 1000 días de VM (RR 0,56; IC 0,408-0,782;  $p=0,0006$ ) y una reducción en los días de VM (Azab *et al.*, 2015).

**Tabla 4:** Bundles para manejo de CVC: inserción y mantención. Adaptado de Schulman *et al.*, 2011.

Bundles Inserción CVC	Bundles Mantención CVC
a) Contar con un KIT de inserción de CVC que contenga todo lo que se va a utilizar	a) Realizar higiene de manos apropiada antes y después de acceder al CVC o antes y después de cambiar la cobertura.
b) Higiene de manos con anti-sépticos recomendados.	b) Evaluar diariamente el sitio de inserción buscando signos de infección.
c) Uso de barreras de protección y campos estériles	c) Si el parche o cobertura del CVC esta sucia, húmeda o suelta, cámbiela y desinfecte la piel alrededor del sitio de infección con una solución antiséptica apropiada.
d) Desinfección de piel con solución apropiada antes de la inserción del CVC	d) Use y cambie los conectores y tubos estandarizados.
e) Uso de cobertor transparente semipermeable o gasa estéril en sitio de inserción.	e) Use técnica estéril para manipular e ingresar al CVC.
	d) Revisar diariamente la necesidad del CVC y retírelo cuando no lo ocupe más.

## 6. Higiene de manos

Múltiples estudios han demostrado que la implementación de programas de higiene de manos disminuye las infecciones asociadas a la atención de salud. Se han publicado estudios evaluando higiene de manos con diferentes técnicas y a pesar de la variabilidad y limitaciones de cada uno, casi todos demostraron una reducción significativa de las infecciones y de la transmisión de estas, tanto en unidades de cuidados intensivos de adultos como de recién nacidos.

Ehrenkranz demostró que la transmisión de bacilos gram negativos de la piel de un paciente colonizado a un catéter a través de las manos de enfermeras fue de sólo 17% después del uso de alcohol gel versus 92% cuando la higiene de manos se realizó con agua y jabón (Ehrenkranz *et al.*, 1991).

Varios otros estudios, han comparado la eficacia de los distintos métodos utilizados en la higiene de manos. La mayoría ha demostrado también que el uso de alcohol gel comparado con el lavado de manos utilizando jabón es superior en reducir la carga bacteriana exceptuando pacientes portadores o infectados

por *C. difficile*, donde el lavado de manos con agua y jabón es lo recomendado, dado que el alcohol tiene baja actividad contra las esporas (Diomedei *et al.*, 2017).

## 7. Equipos multidisciplinarios especializados en supervisión y control de infecciones

La existencia de "equipos" multidisciplinarios especializados ha demostrado mejorar las prácticas y los resultados en diferentes áreas de la medicina (Sinsky *et al.*, 2015). En este modelo de trabajo, los diferentes integrantes del equipo juegan un rol fundamental en el cuidado del paciente. Generalmente es liderado por un médico o una enfermera. En estos equipos participan distintos profesionales o trabajadores de la salud aportando cada uno desde su área de conocimiento.

La evidencia recomienda la existencia de estos equipos especializados para el mejor manejo de los pacientes y en el caso de las infecciones, no parece ser la excepción.

En la UCIN del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica se creó el equipo de supervisión y control de infecciones neonatales el año 2014. Este equipo está liderado por un neonatólogo experto en infecciones neonatales y participan además neonatólogos, infectólogos pediátricos, enfermeras del servicio de neonatología, enfermeras del comité de IAAS del hospital y un químico farmacéutico.

Los objetivos de trabajo de este equipo incluyen:

1. supervisar a todos los pacientes con algún tipo de invasión (catéter, ventilador o sonda urinaria) y realizar recomendaciones con relación a la mantención y/o retiro de dispositivos.
2. analizar a todos los pacientes que reciban tratamiento antibiótico (empírico o no) y realizar recomendaciones en cuanto a su mantención, suspensión y duración.
3. apoyo en "crisis" frente a posibles brotes o aumento inesperado de casos de infecciones.
4. creación de *bundles* y pautas de prevención y manejo de infecciones.

Para lograr esto, el equipo se reúne cada semana y realiza una visita a todos los pacientes hospitalizados "al lado" de la cuna del paciente. Al final de la visita, se realizan las recomendaciones que surjan de la discusión y se analizan situaciones especiales.

Desde que se creó el equipo, se ha logrado una disminución significativa de las infecciones asociadas a la atención de salud, así como del uso de antibióticos de amplio espectro y los días de tratamiento en infecciones confirmadas. Además, se han creado guías de manejo para infecciones por bacilos gram negativos y de uso de antibióticos en pacientes conectados a ECMO.

## Áreas de controversia

A pesar de toda la evidencia disponible, aún hay temas en los que no se han podido establecer recomendaciones o los resultados que se han obtenido en los diferentes estudios son controversiales.

Dentro de estos temas, el uso de lactoferrina aún se discute y es fuente de evaluación.

Lactoferrina (LF) es una glicoproteína producida por células epiteliales de mucosas y está presente en varios fluidos corporales como saliva, lágrimas y leche materna. También se describe su presencia en neutrófilos y en pequeñas cantidades en el plasma sanguíneo. Una vez que la LF ha cumplido su vida media, es transportada a través de la sangre hacia el hígado, donde es reconocida por receptores específicos que la retiran de la circulación. En la LM se encuentra en una concentración de 1 mg/mL y en el calostro, alcanza concentraciones altas que llegan a 7 g/L. Existe LF comercialmente disponible derivada de bovino (70% semejanza con la humana).

Es considerada un antimicrobiano de amplio espectro, que actúa a través de distintos mecanismos como: bloqueo de la adhesión bacteriana a las células huésped, modulación de la producción de citoquinas de células intestinales, interacción directa con lipopolisacárido bacteriano y glicosaminoglicano de virus encapsulados entre otras.

Considerando estas características, se han realizado varios estudios para evaluar los efectos de suplementar lactoferrina en infecciones. Uno de ellos está publicado en el año 2009 por Manzoni, estudio prospectivo, doble ciego, llevado a cabo en 11 unidades de cuidados intensivos neonatales. Incluyó 472 RNMBPN, de los cuales aproximadamente 1/3 recibió LF, 1/3 LF asociado a *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) y 1/3 placebo. Los resultados mostraron que el uso de LF sola y asociada a *Lactobacillus rhamnosus* disminuyeron significativamente la incidencia de sepsis tardía, con un NNT de 9 y 8 respectivamente (Manzoni *et al.*, 2009).

Posteriormente, un metaanálisis publicado en el 2017 confirma este resultado (Pammi *et al.*, 2017); sin embargo, recientemente han sido publicados los resultados del estudio denominado "ELFIN Trial".

Este fue un ensayo clínico, randomizado, realizado en 37 hospitales del Reino Unido. Este estudio comparó el uso de LF versus placebo (sucrosa) desde de las 72 horas de vida hasta las 34 semanas de edad gestacional. Incluyó a RN menores de 32 semanas de edad gestacional. El resultado primario fue sepsis tardía confirmada o clínica. Participaron 2203 RN, 1098 en el grupo LF y 1101 en el grupo placebo. En el grupo que recibió LF hubo 316 (29%) casos de ST confirmada o clínica comparado con 334 (31%) en el grupo

control ( $p=0,233$ ). Además, se reportaron 2 casos que presentaron efectos adversos considerados serios y posiblemente relacionados al uso de LF (sangre en deposiciones y muerte por perforación intestinal) (ELFIN trial investigators group, 2019).

Finalmente, se publicó un metaanálisis donde se evalúa la LF para el tratamiento de ECN y sepsis neonatal como complemento al tratamiento antibiótico. Los autores no lograron identificar estudios elegibles que evaluaran la LF como tratamiento para sepsis neonatal o ECN y no recomiendan realizar otros estudios con este fin (Pammi *et al.*, 2019).

## Recomendaciones de sociedades científicas

Varias sociedades científicas, tanto a nivel nacional como internacional, han elaborado recomendaciones y directrices relacionadas con la prevención de infecciones y uso racional de antibióticos.

La OMS ha elaborado pautas sobre la higiene de manos en la atención hospitalaria basada en la evidencia científica disponible para disminuir así las IAAS. En estas se incluyen elementos teóricos, prácticos y de evaluación del procedimiento.

Tanto el centro para el control de enfermedades (CDC) como la sociedad de enfermedades infecciosas de América (IDSA), han desarrollado programas y guías en *antimicrobial stewardship* que sugieren la implementación de intervenciones que regulen el uso de antibióticos para reducir su uso inapropiado y la resistencia a estos en la UCIN (Barlam *et al.*, 2016).

La Sociedad Chilena de Infectología y la Sociedad Chilena de Pediatría, a través de la revista Chilena de Infectología y la revista Chilena de Pediatría respectivamente, han publicado diversos artículos relacionados con el uso racional de antibióticos, inmunización en embarazo y prevención de infecciones. (Sandoval *et al.*, 2015; Villena *et al.*, 2017; Urzúa *et al.*, 2017;).

## Recomendaciones

1. Durante el embarazo, deben administrarse las vacunas contra *B. pertussis* e Influenza estacional según las recomendaciones del CDC y Ministerio de Salud.

2. Para el uso de probióticos aún es necesario dilucidar cual combinación es la más apropiada, dosis, duración etc. A pesar de los posibles beneficios de su uso, existe el riesgo teórico de sepsis bacteriana, que, si bien no se ha documentado claramente, es una de las razones por las cuales su uso no se ha masificado. Sin perjuicio de esto, cada unidad debe evaluar la importancia de este problema en su centro y la eventual necesidad de utilizarlos.



3. Reservar el uso de fluconazol profiláctico para unidades con una incidencia de candidiasis sistémica igual o superior a 10% y/o frente a la asociación de factores de riesgo como peso bajo 1500 g al nacer, uso prolongado de antibióticos, uso de catéteres intravasculares, enfermedad y cirugía digestiva, uso de corticoesteroides y bloqueadores H<sub>2</sub> y colonización gastrointestinal.

4. Cada UCIN debe desarrollar protocolos propios destinados a restringir el uso de antibióticos, evitando el uso de vancomicina, cefotaxima y carbapenémicos. Cefotaxima se sugiere reservar para meningitis por BGN y vancomicina en aislamiento de SCoN o sepsis grave con compromiso vital. Esto busca disminuir el riesgo de los efectos a corto y largo plazo de los antibióticos.

5. Si la UCIN tiene baja incidencia de SAMR, oxacilina puede ser considerada como una alternativa de terapia empírica, asociado a amikacina.

6. La terapia empírica debe ser suspendida a las 48 h si todos los cultivos son negativos y es posible descartar la infección por la evolución clínica. Para suspender antibióticos es importante considerar el método utilizado para la toma de hemocultivos. Con los sistemas automatizados actualmente existentes, tipo "Bact alert" y asegurando una técnica de toma de muestra adecuada con un volumen de sangre de 1 ml, la sensibilidad de los hemocultivos alcanza el 98%, cuando la carga bacteriana es de 4 UFC/mL (Scheponka *et al.*, 1996).

7. La incorporación de *bundles* en el manejo cotidiano de pacientes portadores de un catéter venoso central y/o conectado a ventilación mecánica, disminuye significativamente la incidencia de infecciones del torrente sanguíneo y de neumonías respectivamente. Otros *bundles* para instalación o manejo de catéter urinario permanente también debiesen ser implementados.

8. Se recomienda el uso de alcohol gel como alternativa de elección para la higiene de manos cuando estas están visiblemente limpias y debe ser aplicado en los "5 momentos" relacionados a la atención del paciente: antes del contacto con el paciente, antes de algún procedimiento limpio o aséptico, después de exponerse a fluidos corporales, después del contacto con el paciente y después de contacto con el entorno del paciente. La excepción a esta recomendación es la portación o infección por *C. difficile*.

9. Es recomendable tener un equipo multidisciplinario dedicado e las infecciones neonatales que supervise y apoye en el manejo de los RN.

## Conclusiones

1. Las infecciones en recién nacidos continúan siendo un problema relevante en neonatología, tanto por los efectos en morbilidad, estadía hospitalaria, mortalidad y costos asociados como por los efectos a largo plazo especialmente en relación con el pronóstico neurológico.

2. El uso de probióticos ha demostrado utilidad en disminuir las infecciones tardías en recién nacidos. Sin embargo, aún falta claridad respecto de qué combinación utilizar, su dosis y los posibles efectos adversos a largo plazos.

3. El uso de fluconazol profiláctico en forma rutinaria en todos los pacientes debe ser considerado frente a factores de riesgo específicos e incidencia de infección por *Cándida* de cada unidad.

4. Los antibióticos son fundamentales en el manejo de infecciones, sin embargo se han asociado a efectos adversos cuando su uso se prolonga sin evidencia de una infección confirmada.

5. El uso de antibióticos de amplio espectro puede aumentar la mortalidad (cefotaxima), la colonización e infección por BGN resistentes (cefotaxima, carbapenémicos y vancomicina) y la colonización e infección por *Cándida* (cefotaxima, carbapenémicos).

6. Existe evidencia suficiente para racionalizar el uso de antibióticos a través de guías y protocolos, evitando así los efectos secundarios y la resistencia bacteriana sin aumentar la morbimortalidad. Para esto, es necesario que cada unidad conozca las bacterias que causan infección en sus recién nacidos y sus patrones de sensibilidad.

7. La evidencia aún es insuficiente para indicar el uso rutinario de LF.

8. Es fundamental incorporar *bundles* y formar equipos multidisciplinarios que trabajen en disminuir las infecciones y cuidar el buen uso de los antibióticos en nuestras unidades de cuidados intensivos neonatales.

## Referencias

Alexander VN, Northrup V & Bizzarro MJ. (2011). Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* **159**, 392-397.

Astorga MC, Piscitello KJ, Menda N, Ebert AM, Ebert SC, Porte MA & Kling PJ. (2018). Antibiotic Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: Effects of an Automatic 48-Hour Antibiotic Stop Order on Antibiotic Use. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* **8**, 310-316.

- Azab SFA, Sherbiny HS, Saleh SH, Elsaheed WF, Elshafiey MM, Siam AG, Arafa MA, Alghobashy AA, Bendary EA, Basset MAA, Ismail SM, Akeel NE, Elsamad NA, Mokhtar WA & Gheith T. (2015). Reducing ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit using "VAP prevention Bundle": a cohort study. *BMC Infect Dis* **15**, 314-314.
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK & Trivedi KK. (2016). Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases* **62**, e51-e77.
- Benjamin DK, DeLong ER, Steinbach WJ, Cotton CM, Walsh TJ & Clark RH. (2003). Empirical Therapy for Neonatal Candidemia in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* **112**, 543-547.
- Benjamin DK, Jr, Hudak ML, Duara S, Randolph DA, Bidegain M, Mundakel GT, Natarajan G, Burchfield DJ, White RD, Shattuck KE, Neu N, Bendel CM, Kim MR, Finer NN, Stewart DL, Arrieta AC, Wade KC, Kaufman DA, Manzoni P, Prather KO, Testoni D, Berezny KY, Smith PB & Team ftFPS. (2014). Effect of Fluconazole Prophylaxis on Candidiasis and Mortality in Premature Infants: A Randomized Clinical Trial Fluconazole Prophylaxis, Candidiasis, and Mortality Fluconazole Prophylaxis, Candidiasis, and Mortality. *JAMA* **311**, 1742-1749.
- Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, Duara S, Poole K, Laptook A & Goldberg R. (2006). Neonatal Candidiasis Among Extremely Low Birth Weight Infants: Risk Factors, Mortality Rates, and Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months. *Pediatrics* **117**, 84-92.
- Cantey JB & Milstone AM. (2015). Bloodstream Infections: Epidemiology and Resistance. *Clinics in Perinatology* **42**, 1-16.
- Chiu C-H, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG & Puopolo KM. (2011). Effectiveness of a Guideline to Reduce Vancomycin Use in the Neonatal Intensive Care Unit. *The Pediatric Infectious Disease Journal* **30**, 273-278.
- Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR & Gerstmann DR. (2006). Reported Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Data From a Large National Data Set. *Pediatrics* **117**, 1979-1987.
- Costa RL, Moreira J, Lorenzo A & Lamas CC. (2018). Infectious complications following probiotic ingestion: a potentially underestimated problem? A systematic review of reports and case series. *BMC Complementary and Alternative Medicine* **18**, 329.
- Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, Ambalavanan N & Benjamin DK. (2009). Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* **123**, 58-66.
- De Man P, Verhoeven BAN, Verbrugh HA, Vos MC & van den Anker JN. (2000). An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *The Lancet* **355**, 973-978.
- Diomedi A, Chacón E, Delpiano L, Hervé B, Jemenao MI, Medel M, Quintanilla M, Riedel G, Tinoco J & Cifuentes M. (2017). Antisépticos y desinfectantes: apuntando al uso racional. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud, Sociedad Chilena de Infectología. *Revista chilena de infectología* **34**, 156-174.
- Dong Y & Speer CP. (2015). Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* **100**, F257-F263.
- Ehrenkranz NJ & Alfonso BC. (1991). Failure of Bland Soap Handwash to Prevent Hand Transfer of Patient Bacteria to Urethral Catheters. *Infection Control & Hospital Epidemiology* **12**, 654-662.
- Escalante MJ, Ceriani-Cernadas JM, D'Apremont I, Bancalari A, Webb V, Genes L, Villarroel L, Munoz E, Tapia JL & Network ftNN. (2018). Late Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants in the South American NEOCOSUR Network. *The Pediatric Infectious Disease Journal* **37**, 1022-1027.
- ELFIN trial investigators group. (2019). Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **393**, 423-433.
- Karlowicz MG, Buescher ES & Surka AE. (2000). Fulminant Late-Onset Sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit, 1988-1997, and the Impact of Avoiding Empiric Vancomycin Therapy. *Pediatrics* **106**, 1387-1390.
- Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M & Donowitz LG. (2001). Fluconazole Prophylaxis against Fungal Colonization and Infection in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine* **345**, 1660-1666.
- Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL & Schibler KR. (2011). Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* **159**, 720-725.
- Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, Adrian PV, van Niekerk N, Treurnicht F, Ortiz JR, Venter M, Violari A, Neuzil KM, Simões EAF, Klugman KP & Nunes MC. (2014). Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants. *New England Journal of Medicine* **371**, 918-931.

- Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L, Romeo MG, Messner H, Stolfi I, Decembrino L, Laforgia N, Vagnarelli F, Memo L, Bordignon L, Saia OS, Maule M, Gallo E, Mostert M, Magnani C, Quercia M, Bollani L, Pedicino R, Renzullo L, Betta P, Mosca F, Ferrari F, Magaldi R, Stronati M, Farina D, Study of Prevention of Neonatal Fungal Infections (SON). (2009). Bovine Lactoferrin Supplementation for Prevention of Late-Onset Sepsis in Very Low-Birth-Weight Neonates: A Randomized Trial. *JAMA* **302**, 1421-1428.
- Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, Tridapalli E, Corona G, Giovannozzi C, Farina D, Arisio R, Merletti F, Maule M, Mosca F, Pedicino R, Stronati M, Mostert M & Gomirato G. (2007). A Multicenter, Randomized Trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates. *New England Journal of Medicine* **356**, 2483-2495.
- Pammi M & Abrams SA. (2019). Enteral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Pammi M & Suresh G. (2017). Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* **6**, CD007137-CD007137.
- Payne V, Hall M, Prieto J & Johnson M. (2018). Care bundles to reduce central line-associated bloodstream infections in the neonatal unit: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* **103**, F422.
- Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, Simmer KN & Patole SK. (2016). Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics* **137**, e20153684.
- Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Blumberg HM, Pfaller M, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis W & Group Tneomss. (2001). Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal* **20**, 1119-1124.
- Sandoval A, Cofré F, Delpiano L, Izquierdo G, Labraña Y & Reyes A. (2015). Reposicionando la cloxacilina como antibioticoterapia empírica inicial de la sepsis tardía neonatal. *Revista chilena de infectología* **32**, 182-189.
- Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM & Ascher DP. (1996). Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* **129**, 275-278.
- Schulman J, Stricof R, Stevens TP, Horgan M, Gase K, Holzman IR, Koppel RI, Nafday S, Gibbs K, Angert R, Simmonds A, Furdon SA & Saiman L. (2011). Statewide NICU Central-Line-Associated Bloodstream Infection Rates Decline After Bundles and Checklists. *Pediatrics* **127**, 436-444.
- Sinsky C & Rajcevic E. Implementing team-based care to increase practice efficiency: engage the entire team in caring for patients. American Medical Association; 2015. Accedido en: <https://www.stepsforward.org/modules/team-based-care> el 02 de febrero 2019.
- Smith A, Saiman L, Zhou J, Della-Latta P, Jia H & Graham PL, 3rd. (2010). Concordance of Gastrointestinal Tract Colonization and Subsequent Bloodstream Infections With Gram-negative Bacilli in Very Low Birth Weight Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *The Pediatric infectious disease journal* **29**, 831-835.
- Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW, Lee K-S, Dobson S, Lee SK, Shah PS & Investigators ftCNN. (2016). Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis Antibiotic Use and Adverse Outcomes in Very Low-Birth-Weight Infants Without Proven Sepsis Antibiotic Use and Adverse Outcomes in Very Low-Birth-Weight Infants Without Proven Sepsis. *JAMA Pediatrics* **170**, 1181-1187.
- Toso A, Vaz Ferreira MC, Herrera TI, Villarroel L, Brusadin M, Escalante MJ, Masoli D, D'Apremont IL, Mariani G, Tapia JL and Neocosur Neonatal Network. (2018). Mortality in Very Low Birth Weight (VLBW) Infants in the South American NEOCOSUR Network: Timing and Causes. *Pediatric Academic Societies Meeting 2018*.
- Urzúa S, Ferrés M, García P, Sánchez A & Luco M. (2017). Estrategias para reducir infecciones, uso de antimicrobianos y sus efectos en una unidad de neonatología. *Revista chilena de infectología* **34**, 99-107.
- Van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, Shamir R, for the ESPGHAN Working Group for Probiotics P & Nutrition Co. (2018). Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **67**, 103-122.
- Van Houten MA, Uiterwaal CSPM, Heesen GJM, Arends JP & Kimpen JLL. (2001). Does the empiric use of vancomycin in pediatrics increase the risk for Gram-negative bacteremia? *The Pediatric Infectious Disease Journal* **20**, 171-177.
- Villena R, Vidal P, Carrillo F & Salinas M. (2017). Vacunación con pertussis en el embarazo: una estrategia segura y efectiva para proteger al lactante menor. *Revista chilena de pediatría* **88**, 318-323.

## Histeropexia vs histerectomía para el tratamiento quirúrgico del prolapso genital: revisión sistemática

### Hysteropexy vs hysterectomy for the treatment of surgical genital prolapse: systematic review

Paz Romero B<sup>1</sup>, Sebastián Viguera T<sup>1</sup>, Rodrigo Pineda A<sup>1</sup>, Víctor Miranda H<sup>1</sup>.

**Resumen:** el prolapso de órganos pélvicos es una patología común a nivel mundial. El tratamiento quirúrgico generalmente incluye una histerectomía; sin embargo no existe consenso entre los especialistas sobre su real necesidad. **Objetivo:** realizar una revisión sistemática de estudios controlados randomizados que comparen histeropexia vs histerectomía, combinada con alguna técnica de corrección del prolapso y proporcionar recomendaciones clínicas. **Materiales y métodos:** búsqueda electrónica en bases de datos Medline, Embase, Cochrane y Clinical Trials, desde su fecha de inicio hasta diciembre 2018 de estudios controlados randomizados que comparan histeropexia vs histerectomía con alguna técnica de reparación del prolapso, sin restricción de idioma. **Resultados:** se identificaron 339 abstracts utilizando las palabras claves. En base a título y resumen 23 estudios fueron seleccionados y de ellos 7 cumplieron los criterios de inclusión. La calidad de la evidencia fue moderada. Histeropexia tiene tasas de reintervención y recurrencia de prolapso similares a histerectomía con reparación apical. En cuantificación del prolapso utilizando POP-Q, histeropexia presenta un punto C más alto y mayor largo vaginal total que histerectomía. No encontramos diferencias significativas en cuanto a complicaciones entre ambas técnicas. **Conclusión:** histeropexia es una técnica segura, con tasas de éxito y reintervención por recurrencia similares a las de histerectomía con reparación apical. Sin embargo, faltan estudios con seguimiento más prolongado y de mejor calidad.

**Palabras clave:** histeropexia; histerectomía.

**Abstract:** Pelvic organ prolapse is a frequent problem worldwide. Even though, hysterectomy is considered part of the surgical approach, its real utility has been questioned by many specialists. **Objective:** To perform a systematic review of randomized controlled trials that compared Hysteropexy vs Hysterectomy plus any surgical technic to correct the pelvic organ prolapse, in order to make clinical recommendations. **Materials and methods:** An electronic search was conducted through Medline, Embase, Cochrane and Clinical trials data bases, from the beginning to december 2018. We searched for randomized controlled trials that compared hysteropexy vs hysterectomy plus any surgical approach for pelvic organ prolapse; we do not consider any language restrictions. **Results:** A total of 339 abstracts were identify based on the keywords. Based on the title and abstract 23 studies were selected, and only 7 met the inclusion criteria. The quality of the evidence was moderate. Hysteropexy had rates of reoperation and recurrence of prolapse similar to hysterectomy and apical repair. Using the POP-Q prolapse quantification, hysteropexy presented a higher C point and greater total vaginal length, and we did not find significant differences regarding complications compared to hysterectomy. **Conclusion:** Hysteropexy is a safe technique, with recurrence success and reoperation rates similar to those of hysterectomy with an apical repair. However, studies with longer follow-up and better quality are lacking.

**Keywords:** hysteropexy; gastropexy.

Fecha de envío: 07 de enero de 2019 - Fecha de aprobación: 27 de septiembre de 2019

(1) División de Obstetricia y Ginecología. Uroginecología. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.  
Autor de correspondencia: medpaz03@hotmail.com.





## Introducción

El prolapso de órganos pélvicos (POP) corresponde al descenso anormal de dichos órganos a través del canal vaginal. Un 45-75% de las mujeres desarrollarán algún grado de prolapso, pero sólo un 5% se vuelve sintomática cuando el prolapso se acerca o sobrepasa el himen (Wu *et al.*, 2014). En Estados Unidos (EEUU) se realizan más de 300000 cirugías al año por prolapso, un tercio de ellas por falla de la cirugía primaria (Geynisman-Tan & Kenton., 2017). El riesgo de requerir una cirugía por prolapso hasta los 80 años es de un 12,6% y si combinamos prolapso e incontinencia de orina de esfuerzo (IOE) es de un 20% (Wu *et al.*, 2014). Puede afectar seriamente la calidad de vida, alterando la esfera sexual, psicológica y social; origina morbilidades como infecciones urinarias recurrentes, vulvovaginitis y disfunción miccional.

El tratamiento del prolapso genital incluye kinesioterapia de piso pélvico, uso de pesarios y cirugía. La cirugía puede ser obliterativa o reconstructiva, y la vía de abordaje vaginal o abdominal. En la mayoría de las técnicas quirúrgicas reconstructivas se realiza una histerectomía concomitante, sin embargo no existe evidencia de buena calidad que demuestre que sea necesaria para obtener mejores resultados.

Un estudio de Korbly *et al.*, (2013) aborda las preferencias de las pacientes en relación a realizar o no una histerectomía, si esto no cambiara los resultados finales de procedimiento, un 36% de las pacientes preferiría conservar su útero. Un 40% cree que la histerectomía tiene un rol negativo en la sexualidad y un 34% le otorga un sentido de identidad al útero. En otro estudio, el 60% de mujeres prefiere la preservación uterina; los factores más influyentes en su decisión fueron la opinión del médico, el riesgo de malignidad y las complicaciones quirúrgicas (Frick *et al.*, 2013).

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la mejor evidencia disponible que compare los resultados de histeropexia (Hpx) vs histerectomía combinada con alguna técnica de corrección del prolapso y proponer recomendaciones clínicas en cuanto al uso de ésta técnica.

## Método

Búsqueda electrónica en las bases Medline, Embase, Cochrane y Clinical Trials a partir de su fecha de inicio hasta diciembre 2018 de estudios controlados aleatorizados, utilizando las palabras claves histerectomía e histeropexia. La búsqueda incluyó resúmenes, estudios pilotos, publicación de metodologías y posters aceptados en las reuniones anuales de IUGA, SUFU e ICS sin restricción de idiomas

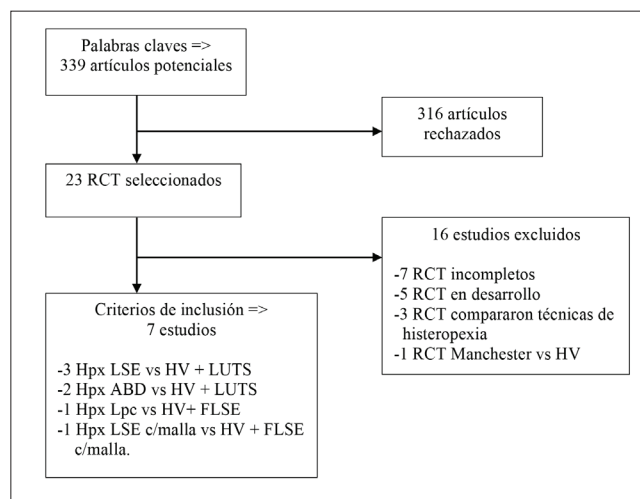
Se seleccionaron estudios controlados aleatorizados en cualquier idioma que incluyera mujeres con prolapso estadio 2 o mayor que requieran tratamiento quirúrgico y no tuvieran contraindicación de preservación uterina. La intervención fue Histeropexia abdominal (ABD), laparoscópica (Lpc) o vaginal con o sin uso de mallas

sintéticas comparadas con histerectomía vaginal (HV), abdominal o laparoscópica, total o subtotal junto a alguna técnica de reparación del prolapso, asociada o no al uso de mallas sintéticas. Se compararon los siguientes resultados: éxito de la cirugía: mediante el POP-Q y la referencia de síntomas de prolapso uterino (sensación de bulto vaginal o presión pélvica), reintervención quirúrgica durante el seguimiento, complicaciones severas intra y postquirúrgicas, duración de la cirugía, sangrado estimado, y retorno a las actividades cotidianas, calidad de vida, función sexual y función urogenital medidas por algún cuestionario validado. Los criterios de exclusión fueron textos incompletos que dificulten el análisis crítico de los revisores

La calidad de la evidencia se evaluó según el sistema GRADE (Brozek *et al.*, 2009). Las figuras de riesgos de sesgos se crearon utilizando el programa Review Manager 5.3. La extracción de datos se realizó por dos revisores de forma independiente. Antes de proceder con el análisis, los datos extraídos fueron comparados y los desacuerdos fueron resueltos por un tercer revisor.

## Resultados

Utilizando las palabras claves identificamos 339 resúmenes. Tras una primera revisión, 23 estudios fueron seleccionados: siete cumplieron los criterios de inclusión y 16 estudios fueron excluidos (Fig. 1). De los estudios excluidos uno comparaba la cirugía de Manchester (amputación cervical) vs histerectomía vaginal. No consideramos la técnica de Manchester como histeropexia puesto que, se utiliza para tratar la elongación del cuello uterino, que no necesariamente coexiste con algún grado de prolapso. Además, difiere considerablemente de las técnicas analizadas en los ensayos seleccionados.



**Figura 1:** Selección y extracción de estudios basados en PICOS.

**PICOS:** Población, intervención, comparación, resultados y diseño del estudio. **RCT:** Estudio controlado randomizado; **Hpx LSE:** Histeropexia sacroespino-sa; **HV+LUTS:** Histerectomía vaginal más fijación ligamentos úterosacos; **Hpx ABD:** Histeropexia abdominal; **Lpc:** Laparoscópica; **FLSE:** Fijación al ligamento sacroespinoso.



La tabla 1 muestra un resumen de los 7 estudios controlados randomizados incluidos en esta revisión, en Roovers *et al.*, (2004) y Roovers *et al.*, (2005), se comparó el mismo grupo de pacientes, pero en el análisis secundario del año 2005 se evaluó dolor, calidad de vida y retorno a la vida laboral.

En las figuras 2 y 3 se resume el análisis de calidad de los trabajos de acuerdo a la opinión de los autores.

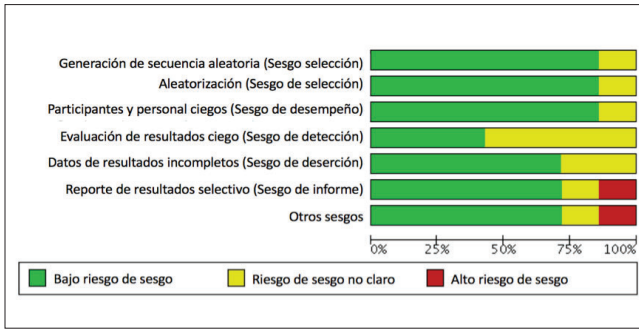
Los trabajos de alta calidad metodológica fueron Carramao *et al.*, (2009); Dietz *et al.*, (2010) y Detollenaere *et al.*, (2015). De moderada calidad los dos estudios de Roovers *et al.*, (2004 y 2005) y Rahmanou *et al.*, (2015). Finalmente el ensayo de Jeng *et al.*, (2005) fue a nuestro juicio de baja calidad. Todos los ensayos tuvieron bajo riesgo de sesgo de aleatorización. Ningún estudio en el que la intervención a evaluar sea un procedimiento quirúrgico puede cegarse al cirujano y consideramos que ese hecho, inevitable, no debería restar calidad a la evidencia, por lo que fue juzgado como bajo riesgo. En cuanto al seguimiento y análisis de datos, cuatro estudios no indican si el cirujano participa o no en dicha fase, por

lo que fue considerado un sesgo no claro (Jeng *et al.*, 2005; Carramao *et al.*, 2009; Dietz *et al.*, 2010 y Rahmanou *et al.*, 2015). Sobre el reporte de datos, Jeng *et al.*, (2005) y Rahmanou *et al.*, (2015) reportan algunos resultados como “mejor que” o “no fue mejor que” pero los datos estadísticos no se tabulan en la publicación o un anexo del mismo. El trabajo de Roovers *et al.*, (2004) tiene alto riesgo de sesgo de reporte. El resultado primario analizado fue la tasa de reintervención quirúrgica por recidiva de prolapso apical de sacrohisteropexia abdominal vs HV con fijación de ligamentos uterosacros. Pese a no existir diferencias estadísticamente significativas a los 12 meses de seguimiento, el ensayo concluye resultados a favor de la intervención vaginal. El estudio de Roovers *et al.*, (2005) presenta alto riesgo de “otros sesgos”. La metodología descrita es la misma que se utilizó para el análisis primario del 2004, no hubo cálculo del tamaño muestral y poder estadísticos para el nuevo resultado (dolor postoperatorio, calidad de vida y percepción del cambio en el estado de salud). Dicho esto, no podemos concluir que las diferencias estadísticamente significativas reportadas realmente existan. La calidad de la evidencia global fue considerada moderada.

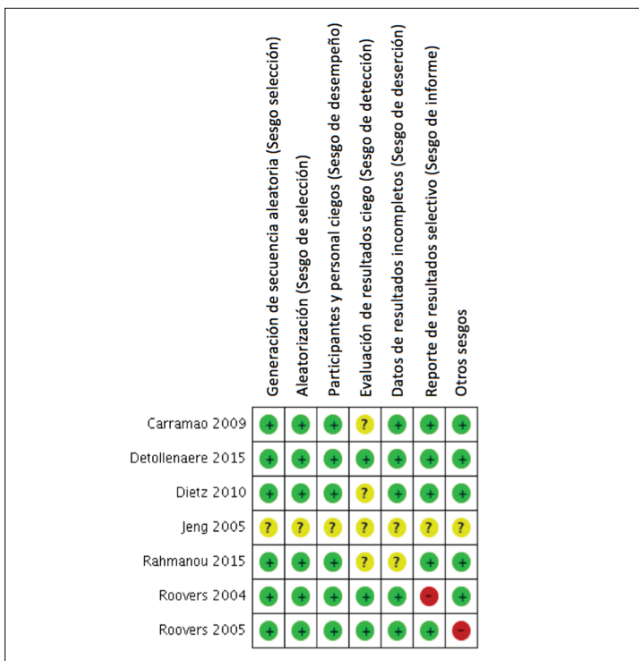
**Tabla 1:** RCT que comparan histeropexia versus histerectomía vaginal con corrección del prolapso genital.

Estudio	N	Intervención (n)	Resultados	Resultado Primario	Resultados Secundarios	Conclusiones
Roovers <i>et al.</i> , 2004	82	A: HPX ABD (41) B: HV + LUTS (41)	Recurrencia, síntomas urinarios, dolor	Reoperación 9,7% HPX vs 2,4% HV. Diferencia NES	Diferencias ES en síntomas urinarios y dolor a favor de HV	A largo plazo Resultados similares para ambas técnicas. Diferencias NES
Roovers <i>et al.</i> , 2005	82	A: HPX ABD (41) B: HV + LUTS (41)	Dolor postoperatorio, calidad de vida, retorno a la vida laboral	ND	ND	Puntajes significativamente menores en dominio de dolor, calidad de vida y cambios de salud a favor de HV. Sin diferencias ES
Jeng <i>et al.</i> , 2005	158	A: HPX LSE (80) B: HV (78)	Deseo sexual, interés sexual, frecuencia de la actividad sexual, orgasmos	ND	ND	Disminución de la frecuencia de orgasmos con ambas técnicas. No hay diferencias ES en la función sexual postoperatoria
Carramao <i>et al.</i> , 2009	31	A: HPX LSE + malla (16) B: HV+ FLSE + malla (15)	Éxito anatómico a los 9 meses. Sangrado y tiempo operatorio	86% de éxito para HV vs 75% HPX sin diferencia ES	< sangrado, tiempo operatorio y exposición de malla para HPX	Resultados anatómicos similares para HV e HPX, menor sangrado y tiempo operatorio para HPX
Dietz <i>et al.</i> , 2010	66	A: HPX LSE (35) B: HV + LUTS (31)	Recuperación total, tasa de falla, calidad de vida a 12 meses	Recuperación 23 días menor a favor de HPX, Diferencia ES	Falla: 21% vs 3% NES Reoperación: 11% HPX vs 7% HV diferencia NES	HPX: Recuperación más rápida. ES Tasa de reintervención, falla, diferencias funcionales y calidad de vida NES
Rahmanou <i>et al.</i> , 2015	101	A: HPX LPC (50) B: HV + FLSE (51)	Recurrencia POP apical, largo vaginal, complicaciones	6% falla apical HPX vs 14% HV + FLSE. NES	Diferencias ES a favor de HPX en largo vaginal y punto C	HPX tiene similar riesgo de falla y reintervención que HV+FLSE a los 12 meses
Detollenaere <i>et al.</i> , 2015	208	A: HPX LSE (103) B: HV + LUTS (105)	Recurrencia, complicaciones, función sexual y recuperación	0% recurrencia HPX vs 4% HV. Diferencia ES	Sin diferencia ES en resultados secundarios	HPX no es inferior que HV + LUTS en el tratamiento del POP apical

HPX: Histeropexia; HV: Histerectomía vaginal; LSE: Ligamento sacroespinoso; FLSE: Fijación al ligamento sacroespinoso; LUTS: Ligamento úterosacro; HPX ABD: Histeropexia abdominal; HV+LUTS: Histerectomía vaginal con fijación a ligamento úterosacro; HPX LSE: Histeropexia sacroespinal; HPX LPC: Histeropexia laparoscópica; ES: Estadísticamente significativo; NES: No estadísticamente significativo; ND: No descrito.



**Figura 2:** Gráfico de riesgos de sesgos: Los juicios de los autores de la revisión. Se presentan los riesgos de sesgo como porcentajes en todos los estudios incluidos.



**Figura 3:** Resumen de riesgos de sesgos. Juicios de los autores de la revisión al evaluar la calidad de la evidencia.

### Éxito de la cirugía

Detollenaere *et al.*, (2015) define como éxito un resultado compuesto entre la ausencia de prolapso apical estadio 2 o mayor junto a la ausencia de síntomas de prolapso. Según esta definición reporta un 89% de éxito para Hpx vs 83% para HV a los 12 meses de seguimiento. Carramao *et al.*, (2009) reporta un éxito anatómico objetivo utilizando el POP-Q del 75% para Hpx vs 86,6% para HV  $p=0,664$ . El éxito de la cirugía en Dietz *et al.*, (2010) se define como la ausencia de prolapso apical estadio 2 o mayor y reporta un 79% de éxito para Hpx vs 97% para HV  $p=0,03$  a los 12 meses de seguimiento. La misma definición de Dietz la utiliza Roovers *et al.*, (2004) quien reporta un 95% de éxito a los 12 meses para ambas intervenciones.

Al evaluar el POP-Q, específicamente punto C o D y la longitud vaginal total (Lvt) Rahmanou *et al.*, (2015) reporta un punto C= -5,4 para Hpx vs C= -4,3 para HV  $p < 0,001$ ; Una Lvt= 8,35 para Hpx vs Lvt= 6,5 para HV  $p < 0,001$ . Dietz *et al.*, (2010) reporta un punto D= -7,4 para Hpx vs D= -5,7 para HV  $p=0,01$ . En cuanto a largo vaginal total informa Lvt= 8,8 para Hpx vs Lvt= 7,3 para HV  $p < 0,01$ . Carramao *et al.*, (2009) reporta un valor equivalente para el punto D= -5 y una Lvt= 7 para ambas intervenciones quirúrgicas.

### Reintervención quirúrgica

En cuanto a la reintervención por prolapso del segmento apical, Detollenaere *et al.*, (2015) reporta un 0% para Hpx vs 4% para HV a los 12 meses de seguimiento. Rahmanou *et al.*, (2015) reporta un 6% de reintervención para Hpx vs 14% para HV. Dietz *et al.*, (2010) informa un 11% de reintervención para Hpx vs 7% para HV. Carramao *et al.*, (2009) reporta la probabilidad de reintervención en 25% para Hpx vs 12,5% para HV.

### Complicaciones

Tanto histeropexia e hysterectomía con reparación apical demostraron ser técnicas seguras. Ningún ensayo reportó complicaciones severas causadas por la intervención quirúrgica. El dolor glúteo post operatorio fue más frecuente en histeropexia sacroespinal, pero todas las pacientes que lo presentaron (9/103) tuvieron resolución espontánea del cuadro. Dos pacientes presentaron lesión intestinal intraoperatoria, ambas en el grupo de hysterectomía (Roovers *et al.*, 2004 y Detollenaere *et al.*, 2015) y una presentó oclusión ureteral en el 5to día postoperatorio en el grupo de hysterectomía (Dietz *et al.*, 2010).

### Otros resultados

La tabla 2 muestra un resumen de otros resultados evaluados. El tiempo quirúrgico fue significativamente menor al realizar una histeropexia sacroespinal, y significativamente mayor si se realiza por vía laparoscópica.

El sangrado intraoperatorio fue significativamente menor en Hpx laparoscópica, pero para la misma técnica por vía vaginal o abdominal abierta no hubo diferencias significativas comparadas con hysterectomía.

El retorno a la actividad laboral luego de una Hpx sacroespinal fue significativamente más rápido, y también para la histeropexia laparoscópica. El tiempo de recuperación postoperatorio evaluado mediante el cuestionario validado INDEX-10 no mostró diferencias entre ambas técnicas.

Ambas intervenciones muestran mejoras significativas en la calidad de vida, esfera sexual y urogenital, objetivadas a través de cuestionarios validados: cuestionario de salud Rand-36 y su forma corta SF-36, cuestionario de función urogenital *Urogenital Distress*

*Inventory* (UDI) y el cuestionario de función sexual *Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire* PISQ-12, pero los resultados post quirúrgicos no son estadísticamente diferentes entre histeropexia e histerectomía.

**Tabla 2:** Resumen de “otros resultados” de RCT que comparan histeropexia versus histerectomía en la corrección del prolapso genital.

Estudios	Resultado	Tiempo operatorio (min)	Sangrado estimado (ml)	Retorno a la vida laboral (días/semanas)	Función sexual (PISQ-12)	Función urogenital (UDI)	Dolor (RAND-36)
Roovers <i>et al.</i> , 2004		Menor a favor de HPX 97 vs 107 min NES	Menor a favor de HPX 244 vs 248 ml NES	NA	NA	A favor de HV NES	NA
Roovers <i>et al.</i> , 2005		NA	NA	Sin diferencias. A las 6 semanas el 97% de pacientes retornó a su vida laboral	NA	NA	Menor dolor en HV NES
Jeng <i>et al.</i> , 2005		NA	NA	NA	Sin diferencias significativas entre HPX vs HV	NA	NA
Carramao <i>et al.</i> , 2009		Menor a favor de HPX 60 vs 120 min ES	Menor a favor de HPX 20 vs 120 ml ES	NA	NA	NA	NA
Dietz <i>et al.</i> , 2010		NA	NA	Más rápido a favor de HPX. 43 vs 66 días. NES	NA	Sin diferencias significativas entre HPX vs HV	NA
Rahmanou <i>et al.</i> , 2015		Menor a favor de HV 28 vs 39,5 min de HPX Lpc ES	Menor a favor de HPX Lpc 19,6 vs 82,1 ml ES	NA	Sin diferencias significativas entre HPX vs HV ICIQ-VS	NA	Menor dolor en HPX Lpc Escala EVA ES
Detollenaere <i>et al.</i> , 2015		Menor a favor de HPX 59 vs 72 ml NES	Menor a favor de HPX 202 vs 209 ml NES	Sin diferencias entre HPX vs HV en puntaje INDEX-10	Sin diferencias entre HPX vs HV	Sin diferencias entre HPX vs HV	NA

HPX: Histeropexia; HV: Histerectomía vaginal; HPX Lpc: Histeropexia laparoscópica; ES: Estadísticamente significativo; NES: No estadísticamente significativo; NA: No aplica; PISQ-12: Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire; UDI: Urogenital Distress Inventory; INDEX-10: 10 item questionnaire measuring postoperative recovery; ICIQ-VS: International Consultation on Incontinence Questionnaire Vaginal Symptoms Module; RAND-36: Health survey of 36 items

## Discusión

El propósito de esta revisión fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre histeropexia como alternativa quirúrgica en el tratamiento del prolapso genital. Tras una primera revisión, veintitrés estudios fueron seleccionados siete cumplieron los criterios de inclusión. De acuerdo al análisis de los autores la calidad de la evidencia global fue moderada. Cinco de los estudios analizados tuvieron como resultado primario evaluar la efectividad de la técnica mediante tasa de reintervención, ausencia de prolapso, recurrencia anatómica o una combinación de recurrencia anatómica y síntomas de prolapso

(Detollenaere *et al.*, 2015) que a nuestro parecer es la forma más adecuada de evaluar el éxito de la intervención.

Histeropexia sacroespinal presenta un 89% de éxito vs 83% de HV por lo que no resultó ser inferior a histerectomía vaginal como tratamiento del prolapso genital a los 12 meses de seguimiento. Estos resultados son extraídos de un ensayo metodológicamente de alta calidad (Detollenaere *et al.*, 2015), lo que significa que es muy poco probable que la investigación adicional cambie nuestra

confianza en la estimación de este efecto. Estos resultados son comparables con los de Carramao *et al.*, (2009). Sin embargo, Dietz *et al.*, (2010) reporta resultados a favor de histerectomía, con un 97% de éxito vs 79% para histeropexia y un 27% de recurrencia anatómica (POP 2-4) vs 3% para HV. En estos resultados pudo haber influido el hecho de que el 44% de las pacientes del grupo de histeropexia tenían un prolapso estadio 3-4, lo que podría constituir un factor de riesgo para el fracaso de esta intervención. Además, el éxito y recurrencia fueron resultados secundarios a evaluar, mientras que el resultado primario fue el tiempo de recuperación, que fue significativamente menor en histeropexia sacroespínosa.

Histeropexia presenta menor sangrado intraoperatorio, menor tiempo quirúrgico y una baja tasa de complicaciones intraoperatorias, lo que constituye una ventaja frente a pacientes con polimorbilidad. (Roovers *et al.*, 2004; Carramao *et al.*, 2010; Dietz *et al.*, 2010; Detollenaere *et al.*, 2015; Rahmanou *et al.*, 2015;) Presenta además, mejores resultados que histerectomía vaginal en el POP-Q; una longitud vaginal mayor y un segmento apical bien suspendido (puntos C y D más elevados) se traducen en un canal vaginal funcional, mejorando significativamente la calidad de vida.

La tasa de éxito comparable, una tasa de complicaciones tan baja como la de histerectomía y un incremento de la calidad de vida y función sexual que no difieren significativamente entre ambas técnicas nos invita a cuestionar cuál es el rol de la histerectomía en el tratamiento quirúrgico del prolapso genital. En estricto rigor, cuando hablamos de prolapso nos referimos a un deterioro del soporte anatómico del piso pélvico, este soporte está compuesto por la interacción del músculo elevador del ano, ligamentos utero-sacros, cardinales y fascia endopélvica. Las técnicas de suspensión apical restauran la función de dichas estructuras, una histerectomía no repara dicho soporte.

Cuando nos enfrentamos a una paciente con prolapso genital con componente apical nunca antes nos cuestionamos el hecho de realizar una histerectomía concomitante a la técnica de suspensión,

a menos que existiese deseo de embarazo, sin embargo no disponemos de evidencia suficiente sobre la cual basar dicha conducta. La literatura actual no establece que realizar una histerectomía se comporte como un factor que aumente la probabilidad de éxito quirúrgico o disminuya la recurrencia del prolapso genital, por lo cual no se puede desestimar la histeropexia como alternativa quirúrgica frente a una paciente que nos refiera, por la razón que sea, su deseo de preservación uterina. Por otro lado, también debemos considerar que existen condiciones que contraindican la histeropexia como alternativa quirúrgica. Gutman *et al.*, (2013) establece como contraindicaciones de preservación uterina la existencia de: miomas, adenomiosis, hiperplasia endometrial, antecedentes de NIE, sangrado uterino anormal o postmenopáusico, historia familiar de cáncer BRCA 1-2 o de cáncer de colon no polipósico, usuaria de tamoxifeno e incapacidad de control ginecológico rutinario

Actualmente existen 5 RCT en desarrollo, se esperan resultados preliminares a partir del año 2020. Entre ellos destaca un ensayo multicéntrico suizo que compara histeropexia laparoscópica vs histerectomía subtotal + colposacropexia Lpc que constituye en la actualidad la intervención con las mejores tasas de éxito quirúrgico (Clinical trials identifier: NCT02345954).

## Conclusiones

Histeropexia es una técnica segura, con tasas de éxito y reintervención por recurrencia similares a las de histerectomía con reparación apical a corto plazo. Además, presenta mejores resultados en POP-Q, menor sangrado, menor tiempo quirúrgico y menor tiempo de recuperación. Sin embargo, faltan estudios con seguimiento más prolongado, de mejor calidad y que comparen histeropexia vs histerectomía subtotal más sacrocolpexia, que es el actual gold standard de la suspensión apical del prolapso genital

## Recomendaciones

En la tabla 3 se encuentran las recomendaciones, según grado de evidencia del sistema GRADE sobre histeropexia como tratamiento del prolapso genital.

**Tabla 3:** Recomendaciones para el tratamiento quirúrgico del prolapso con preservación uterina según sistema GRADE.

Recomendación	Tipo de recomendación	Calidad de la evidencia
- Ofrecer histeropexia como tratamiento del POP apical a pacientes que no tengan contraindicaciones	Fuerte	Alta
- Un menor tiempo quirúrgico y menor sangrado intraoperatorio son beneficios demostrados de la histeropexia. Considere la técnica como alternativa quirúrgica frente a pacientes con polimorbilidad o edad avanzada	Débil	Moderada
- Histeropexia sacroespínosa es tan efectiva como HV con fijación LUTS para tratar el POP apical en pacientes que deseen preservar el útero y no tengan contraindicaciones para ello	Fuerte	Alta
- La histeropexia sacroespínosa es una técnica segura que no presenta mayores complicaciones que una HV con fijación LUTS	Débil	Alta
- La sacrohisteropexia abdominal o por vía laparoscópica presenta menor acortamiento vaginal y mejor ubicación del punto C que HV con fijación LUTS o FLSE. Considere esta vía en pacientes con deseo de preservación uterina y largo vaginal disminuido	Fuerte	Alta
- Considere histeropexia sacroespínosa como primera alternativa dentro de las técnicas de preservación uterina en el manejo del POP apical	Débil	Moderada
- En POP 4 la histerectomía con reparación apical es el tratamiento quirúrgico reconstructivo de primera línea, ya que la procedencia se asocia a mayor tasa de falla quirúrgica y re intervención por POP	Débil	Moderada

POP: Prolapso de órganos pélvicos; HV: Histerectomía vaginal; LUTS: Ligamentos úterosacos; FLSE: Fijación al ligamento sacroespínoso

## Referencias

- Brožek JL, Akl EA, Kreis J, Alonso-Coello P, Lang DM, Jaeschke R, Williams JW, Phillips B, Lethaby A, Bousquet J, Guyatt GH & Schünemann HJ. (2009). Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 1 of 3. *Allergy* **64**, 669–677.
- Carramao S, Auge AP, Pacetta AM, Duarte E, Ayrosa P, Lemos NL, et al., (2009). A randomized comparison of two vaginal procedures for the treatment of uterine prolapse using polypropylene mesh: Hysteropexy vs hysterectomy. *Rev Col Bras Cir* **36**, 65-72.
- Detollenaere RJ, Den Boon J, Stekelenburg J, et al., (2015). Sacrospinous hysteropexy vs vaginal hysterectomy with suspension of the uterosacral ligaments in women with uterine prolapse stage 2 or higher: Multicentre randomized non-inferiority trial. *BMJ* **351**, h3717.
- Dietz V, van der Vaart CH, van der Graaf Y, Heintz P & Schraffordt Koops SE. (2010). One- year follow-up after sacrospinous hysteropexy and vaginal hysterectomy for uterine descent: A randomized study. *Int Urogynecol J* **21**, 209-16.
- Frick AC, Barber MD, Paraiso MF, Ridgeway B, Jelovsek JE & Walters MD. (2013). Attitudes toward hysterectomy in women undergoing evaluation for uterovaginal prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* **19**, 103–9.
- Geynisman-Tan J & Kenton K. (2017). Surgical updates in the treatment of pelvic organ prolapse. *Rambam Maimonides Med J* **8**, 0017
- Gutman R & Maher C. (2013). Uterine preserving POP surgery review. *Int Urogynecol J*. **24**, 1803-1813.
- Jeng CJ, Yang YC, Tzeng CR, Shen J & Wang LR. (2005). Sexual functioning after vaginal hysterectomy or transvaginal sacrospinous uterine suspension for uterine prolapse: A comparison. *J Reprod Med* **50**, 669-74.
- Korbly AC, Luber KM & Menefee SA. (2013). An update on the current and future demand for care of pelvic floor disorders in the United States. *Am J ObstetGynecol*. **209**, 584.e1-5.



Rahmanou P, Price N & Jackson S. (2013). One year follow up after laparoscopic hysteropexy and vaginal hysterectomy: A randomized study. *Neurourol Urodyn* **32**, 870-1.

Roovers JP, Van der Vaart CH, Van der Bom JG, Van Leeuwen JH, Scholten PC & Heintz AP. (2004). A randomised controlled trial comparing abdominal and vaginal prolapse surgery: effects on urogenital function. *BJOG* **111**, 50-6.

Roovers JP, van der Bom JG, van der Vaart CH, van Leeuwen JH, Scholten PC & Heintz AP. (2005). A randomized comparison of post-operative pain, quality of life, and physical performance during the first 6 weeks after abdominal or vaginal surgical correction of descensus uteri. *Neurourol Urodyn* **24**, 334-40.

Wu JM, Matthews CA, Conover MM, Pate V & Jonsson Funk M. 2014. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol* **123**, 1201-6.

## Diseño, aplicación y control de calidad de un examen OSCE de competencias de cirugía en la revalidación práctica del título de médico cirujano

### An objective structured clinical examination OSCE of general surgery for title revalidation of graduates of foreign medical schools

Felipe Celedón<sup>1</sup>, Claudia Morales<sup>2,3</sup>, Adriana López<sup>4</sup>, Katherine Daniel<sup>5</sup>, Nebenka Lombardic<sup>5</sup>, Ernesto Guiraldes<sup>6</sup>

#### Resumen

**Introducción:** para revalidar su título en Chile, los médicos graduados en el exterior (MGEs) deben someterse a un examen compuesto de un módulo teórico y otro práctico. Para realizar este último, la Universidad Mayor utiliza la modalidad OSCE. Este formato garantiza apropiados grados de validez, fiabilidad y objetividad si su diseño y aplicación son meticulosos y detallados. Sus resultados deben ser sometidos sistemáticamente a un control de calidad. Este último, un componente crucial de toda evaluación de alta trascendencia, se menciona escasamente en la literatura biomédica nacional. Nuestro objetivo es describir aquí el diseño, administración y análisis psicométrico de un OSCE destinado a evaluar las competencias quirúrgicas generales de (MGEs). **Métodos:** el OSCE fue diseñado por un equipo multidisciplinario. Se crearon diez estaciones que estaban en correspondencia con las competencias quirúrgicas generales esperadas en un graduado. El análisis psicométrico de los resultados incluyó el uso del coeficiente alfa de Cronbach y la correlación de Pearson. **Resultados:** los veinte MGEs aprobaron el examen con puntajes entre 64,8 y 96,0%. El coeficiente de Cronbach global fue 0,67. La correlación entre los puntajes de cada estación con el del OSCE global alcanzó significación estadística en todos los casos. **Conclusiones:** un OSCE que evalúa la competencia quirúrgica general de un médico graduado es factible. Las propiedades psicométricas del examen fueron satisfactorias; sin embargo es aconsejable perfeccionar aún más el proceso de elaboración del examen así como los casos empleados y otros elementos claves.

**Palabras clave:** evaluación clínica objetiva estructurada; competencia clínica; certificación; confiabilidad; validez; cirugía.

#### Abstract

**Background:** international medical graduates seeking to practice medicine in Chile must undergo a two-step examination process consisting of 2 modules, the first one assessing theoretical knowledge and the second evaluating practical skills. Our institution uses the objective structured examination (OSCE) modality to assess candidates taking the clinical module. The OSCE format tends to correlate with high degrees of fairness, validity and reliability when it is adequately designed and implemented. A proper psychometric analysis of the OSCE should follow its administration. Quality control of this high-stakes assessment is not customarily performed in Chile. Here, we describe the design, administration and *post hoc* psychometric analysis of an OSCE aimed at evaluating general surgical competencies of graduates of foreign medical schools. **Methods:** a multidisciplinary team carried out the design of the OSCE. Its aim was to ensure suitable levels of validity and objectivity of the assessment. A consensus blueprint was designed to match the expected surgical competencies of a graduate in general medicine. Psychometric analysis of OSCE data included the use of Cronbach's alpha and Pearson correlation coefficient. **Results:** all twenty candidates passed this 10-station examination. Their OSCE scores ranged from 64.8 to 96.0%. Overall Cronbach score for the OSCE was 0.67. Correlation between individual station scores and the total score attained significance in all cases. **Conclusions:** an OSCE evaluating general surgical competence of a medical graduate for licensing purposes is feasible. Its psychometric properties were satisfactory. Further refinement of the blueprinting process and of the OSCE cases and its constituent components is advisable.

**Keywords:** objective structured clinical examination; clinical competence; licensure; international medical graduate (IMG); reliability; surgery.

Fecha de envío: 5 de marzo de 2019 - Fecha de aceptación: 25 de septiembre de 2019

(1) Servicio de Cirugía, Hospital de la Fuerza Aérea de Chile,  
(2) Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor, Santiago, Chile  
(3) Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile  
(4) Servicio de Medicina Interna & Departamento de Educación, Hospital de la Fuerza Aérea de Chile.  
(5) Centro de Simulación, Universidad Mayor, Santiago, Chile.  
(6) Comité de Calidad en Docencia, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor, Santiago, Chile.  
Autor de correspondencia: [ernesto.guiraldes@umayor.cl](mailto:ernesto.guiraldes@umayor.cl)



## Introducción

El OSCE es un examen multidimensional que se ha convertido en una herramienta de evaluación tanto sumativa como formativa, ampliamente usada en ciencias de la salud (Harden *et al.*, 1975; Turner & Dankoski, 2008; Khan *et al.*, 2013a; Harden *et al.*, 2015). Su formato permite garantizar criterios evaluativos uniformes, estandarizados y explícitos (Patricio *et al.*, 2013; Harden *et al.*, 2015). Ello a su vez, asegura un alto grado de objetividad y confiabilidad, siempre y cuando se cumplan las condiciones adecuadas de calidad en su diseño y ejecución (Khan *et al.*, 2013a; Khan *et al.*, 2013b; Harden *et al.*, 2015; Daniels & Pugh, 2018). Los atributos mencionados suelen faltar en otras herramientas tradicionalmente usadas para evaluar competencias clínicas (Harden *et al.*, 2015).

En todo proceso evaluativo, muy especialmente cuando implica una toma de decisiones de trascendencia, es imperativo garantizar la equidad y la seguridad de los procedimientos y establecer estándares de calidad y de precisión que lo hagan defendible y aceptable (Turner & Dankoski, 2008; Yeates & Sebok-Syer, 2016).

En Chile, el importante proceso de evaluación de los médicos graduados en el exterior (MGEs) y que postulan a revalidar su título, consta de una sección teórica y otra práctica, que requieren aprobación en forma independiente (Kunakov & Bozzo, 2015). La primera parte, que se rinde a escala nacional es un examen teórico de múltiple elección. La segunda, que requiere haber aprobado la primera sección, se basa en una sesión de evaluación clínica de cada una de las especialidades básicas: medicina interna, cirugía, pediatría, y obstetricia-ginecología (Kunakov & Bozzo, 2015). Su modalidad ha tendido a evolucionar hacia el formato OSCE más recientemente, luego de haberse iniciado como un examen oral no estandarizado, que si bien se verifica en un ambiente de atención médica real, no explicita generalmente unos criterios evaluativos uniformes (Kunakov & Bozzo, 2015).

La Universidad Mayor, que participa en este proceso de reválida, usa la modalidad OSCE para este propósito. Su escuela de medicina tiene experiencia desde el año 2000 en ejecutar el OSCE como herramienta evaluativa sumativa en el pregrado y, desde la pasada década, también como metodología formativa. A partir de 2016, los exámenes OSCE son sometidos a una medición amplia de calidad del instrumento, que incluye aplicación de las pruebas psicométricas pertinentes. Este análisis se ha aplicado también retrospectivamente a los OSCEs anteriores, cuyos resultados también se han incorporado en el ciclo de *assessment*. Ello ha permitido a la Escuela determinar los efectos de los cambios introducidos.

Intuitivamente, en el medio clínico, se conceptualiza la implementación de OSCEs de cirugía destinados a médicos generales, como

un proceso complejo y costoso, principalmente por sus contenidos procedimentales específicos y la logística que ello supone. Sin embargo, las competencias respectivas están descritas en el perfil de ASOFAMECH y dicha guía permite catalogar un amplio abanico de competencias mensurables en un OSCE de este tipo. En la búsqueda de este explícito objetivo es vital considerar que, al igual que en las otras especialidades médicas básicas, éste no es un certamen destinado a evaluar competencias especializadas de residentes o graduados de la disciplina respectiva.

Hay escasa información sobre el aseguramiento de la calidad del examen OSCE en el ámbito de la educación médica en Chile (Triviño *et al.*, 2002; Kunakov & Bozzo, 2018). En este artículo presentamos la experiencia de la Escuela de Medicina de la Universidad Mayor en el diseño preparatorio y evaluación ulterior de calidad, de un examen OSCE destinado a la revalidación del título de MGEs y orientado a evaluar competencias en el ámbito de cirugía, del nivel de la práctica de un médico general en Chile.

## Material y método

Para diseñar el examen, la escuela de medicina constituyó un equipo de 4 integrantes, compuesto por un especialista en cirugía y tutor de internos, una especialista en medicina interna y coordinadora del curso integrado médico-quirúrgico de 4º año y dos académicos *senior* (CM y EG) con experiencia clínica y de gestión y formación profesional en educación médica.

El grupo de trabajo se reunió periódicamente desde seis semanas anteriores al examen y, a partir del perfil de conocimientos "EUNACOM", derivó un conjunto de competencias quirúrgicas medulares a evaluar en un médico general. Para este fin, se propusieron varias estaciones, cada una destinada a enfatizar la evaluación de alguna de las áreas de dominio de la disciplina quirúrgica: cognitiva o procedimental. Entre los requisitos de validez de constructo del examen, se estableció que el conjunto de las estaciones debía cubrir una muestra representativa de temas quirúrgicos y alinearse apropiadamente con las competencias descritas por ASOFAMECH para un médico general. Durante este período, el grupo sostuvo permanente comunicación con miembros del equipo institucional de Cirugía, así como con los integrantes del centro de simulación Clínica de la Universidad Mayor (CSC), con quienes se analizó detalladamente la logística del evento, con énfasis en aspectos específicos de la simulación del ámbito quirúrgico.

Previamente, la Universidad Mayor había realizado otros exámenes OSCE de reválida, en especialidades diferentes. La experiencia allí recabada se utilizó para introducir algunas innovaciones en la organización y estructura del OSCE de cirugía. La mayoría de los

MGEs habían llegado al ciclo de reválida sin conocer el formato OSCE (Morales *et al.*, 2018). Se decidió que el nuevo OSCE constaría nuevamente de 10 estaciones, esta vez con una duración de siete minutos cada una. En la experiencia previa se había observado que cinco minutos no eran en general suficientes para que los candidatos cumplieran a cabalidad todas las tareas demandadas por la estación. En consenso con los profesionales del CSC se determinó que tres estaciones se desarrollarían con paciente simulado; cuatro, con fantasmas, y tres evaluarían toma de decisiones en situaciones clínicas teóricas. Se prestó especial atención al lenguaje empleado en el material escrito, evitando jerga o expresiones excesivamente locales.

De esta manera se originó el “blueprint” del examen. Dos semanas antes del OSCE, la Dirección de la Escuela de Medicina envió a los MGEs inscritos un correo electrónico puntualizándoles que el examen estaba destinado a evaluar competencias del ámbito quirúrgico esperables en un médico general. Se les hizo llegar también sugerencias específicas, basadas en la experiencia de los evaluadores de los OSCEs previos rendidos por el grupo de revalidantes y que concordaban en gran parte con la lista de errores comunes cometidos en OSCEs, elaborada por el Medical Council of Canada (Medical Council of Canada – Le Conseil Médical du Canada, 2019). Primordiales en las sugerencias enviadas, eran las recomendaciones de leer cuidadosamente las instrucciones en cada estación y no hablar en exceso.

Como evaluadores de estación se seleccionó tanto a docentes experimentados en estas funciones, como a otros más novicios, a los cuales se entrenó en forma dirigida. Se reclutaron pacientes simulados estandarizados (PSE) que satisficieran los requisitos del contexto específico de las estaciones planeadas. Éstos son actores profesionales que forman parte del equipo habitual de PSE de la Universidad Mayor. Oportunamente ellos recibieron los guiones, además de información específica sobre la simulación, de la estación en que les correspondía intervenir.

El examen se llevó a cabo en el CSC y se organizó a lo largo de un solo circuito. La clasificación temática de las estaciones está descrita en la tabla 1. Se fijó como puntaje de aprobación por estación la obtención de, al menos el 60% del puntaje asignado. Para pasar el examen un candidato necesitaba tener un mínimo de puntaje global de 60% y seis estaciones (60%) aprobadas.

Para identificar áreas que requerían ajuste, se practicó un detallado análisis post-examen, que comprendió una revisión por expertos, de los resultados de cada estación mediante criterios cualitativos de calidad recomendados para OSCEs (Tavakol & Dennick, 2012), así como pruebas psicométricas *ad-hoc*. Éstas incluyeron la estimación de la consistencia interna de los resultados (“confiabilidad”), con el coeficiente alfa de Cronbach (Cronbach & Shavelson, 2004) y el cálculo de la correlación entre el puntaje de cada estación y el promedio de los puntajes de todas las otras, mediante la prueba de Pearson (Sibert *et al.*, 2001; Roberts *et al.*, 2006). Para la diferencia de dos medias se usó la prueba t de Student. Un valor  $p < 0,05$  se consideró como significativo.

## Resultados

Las características de las estaciones del OSCE, así como los resultados numéricos obtenidos en cada estación se presentan en la tabla 1.

Veinte MGEs rindieron el examen. Todos lo aprobaron, con puntajes entre 64,8 y 96,0%. El puntaje promedio fue de 85,1 con desviación estándar, 7,2. La mediana fue de 84,3.

El valor del alfa de Cronbach del examen global fue de 0,67 (tabla 2). Asimismo, para cada estación se muestran los resultados que el alfa de Cronbach daría si la estación respectiva se hubiera omitido.

La tabla 2 muestra también la correlación de Pearson entre cada una de las estaciones y el puntaje total (excluido el puntaje de la estación en cuestión). Esta correlación fue estadísticamente significativa para todas las estaciones.

**Tabla 1:** Examen OSCE de cirugía para médicos revalidantes (n = 20): estaciones que lo componen y resultados obtenidos.

Estaciones	1. Emergencia quirúrgica respiratoria	2. Examen de cuello	3. Complicaciones quirúrgicas diabetes	4. Abdomen agudo	5. Patología herniaria y urológica	6. Patología mamaria	7. Manejo inicial heridas	8. Patología proctológica	9. Patología digestiva	10. Patología urológica
Promedio obtenido en la estación (en %)	72,8	76,0	78,5	95,4	80,3	92,0	76,3	91,7	93,0	96,0
Desviación estándar	20,8	21,6	12,5	5,5	17,5	8,3	19,5	14,2	8,7	5,8

**Tabla 2:** Examen OSCE de cirugía para médicos revalidantes (n = 20): Resultados prueba alfa de Cronbach y prueba de Pearson.

	Resultados: Prueba alfa de Cronbach <sup>a</sup>	Resultados de la Prueba de Pearson (valor de p) <sup>b</sup>
Examen global	0,67	
Estaciones		
1. Emergencia quirúrgica respiratoria	0,70	<0,05
2. Examen cuello	0,56	<0,0005
3. Complicaciones quirúrgicas diabetes	0,63	<0,05
4. Abdomen agudo	0,65	<0,05
5. Patología herniaria y urológica	0,65	<0,05
6. Patología mamaria	0,65	<0,05
7. Manejo inicial heridas	0,67	<0,05
8. Patología proctológica	0,57	<0,0005
9. Patología digestiva	0,63	<0,025
10. Patología urológica	0,63	<0,05

<sup>a</sup> Los resultados de la prueba alfa de Cronbach para cada estación (1 a 10), corresponden a la estimación de la consistencia interna ("confiabilidad") que habría tenido el examen si se hubiera excluido la correspondiente estación.

<sup>b</sup> Estos resultados corresponden a la significación estadística de la correlación que existe entre los resultados de la estación correspondiente y el resultado global del examen (debidamente excluida la estación específica en estudio).

## Discusión

Toda herramienta de evaluación sumativa debe ser sujeta a un análisis de calidad (Pell *et al.*, 2016). Ello es especialmente importante cuando los resultados de la evaluación conllevan decisiones trascendentes (*high stakes*) para la sociedad y para el individuo implicado (van der Vleuten, 2000; Turner & Dankoski, 2008; Brannick *et al.*, 2011). Eventuales fallas en el proceso o en el instrumento evaluativo pudieran conducir al indeseado efecto de aprobar a un candidato incompetente o reprobar a uno idóneo. Por consiguiente, debe verificarse en cada caso que el instrumento de evaluación usado satisface criterios establecidos de calidad. (Brannick *et al.*, 2011, Khan *et al.*, 2013b; Pell *et al.*, 2016). Con ello se está cumpliendo un principio básico de justicia para la colectividad y los evaluados (Van der Vleuten, 2000; Epstein & Hundert, 2002; Turner & Dankoski, 2008).

Las características del formato OSCE que han hecho a este examen popular y eficiente en ciencias de la salud no garantizan automáticamente que en su administración se den siempre un apropiado grado de confiabilidad e inferencias de validez. Estos atributos, esenciales en la evaluación de los aprendizajes, sólo se cumplen si se satisfacen ciertas condiciones en su diseño y ejecución (Roberts *et al.*, 2006; Brannick *et al.*, 2011; Khan *et al.*, 2013a; Khan *et al.*, 2013b; Harden *et al.*, 2015; Daniels & Pugh, 2018). Así, el análisis *post hoc* del examen, no debe limitarse sólo a computar los resultados derivados de las calificaciones de los candidatos (Fuller *et al.*, 2016), sino que muy importantemente, debe incluir las apropiadas pruebas psicométricas que avalan la calidad del instrumento (Khan *et al.*, 2013b; Harden *et al.*, 2015, Fuller *et al.*, 2016; Pell *et al.*, 2016; Daniels & Pugh, 2018).

El examen aquí reportado alcanzó un alfa de Cronbach global de 0,67. Por otra parte, la correlación entre el puntaje promedio en cada estación y el puntaje global del examen fue en cada caso, estadísticamente significativa. Convencionalmente, se considera como deseable un valor de alfa de Cronbach (prueba que estima la consistencia interna de un test) igual o mayor de 0,7, aunque este punto está abierto a discusión (Khan *et al.*, 2013b). La correlación de Pearson contribuye a determinar la homogeneidad de un test y algunos autores la consideran, por ello como un indicador indirecto a favor de su validez de constructo (Sibert *et al.*, 2001; Roberts *et al.*, 2006; Tavakol & Dennick, 2011).

El grado de confiabilidad de un test aumenta conforme exista un mayor número de ítems a evaluar (en el OSCE: estaciones) (Turner & Dankoski, 2008; Khan *et al.*, 2013b). Conjuntamente con estimar un valor alfa global, también es útil computar qué estaciones están alineadas con el resultado general de la prueba y cuales -por el contrario- le restan efectivamente confiabilidad. Esto se explora recalculando el alfa de Cronbach, omitiendo sucesivamente de los resultados cada una de las estaciones. Dado que un mayor número de estaciones tiende a incrementar la confiabilidad del test, se esperaría que la omisión de alguna de ellas debiera reducir el valor del alfa de Cronbach. Si ocurre lo inverso en alguna estación, ello significa que ésta ha sido problemática y está ejerciendo cierta interferencia en la consistencia interna del test, y por ende en su confiabilidad. Las posibles causas de ello han sido descritas (Auewarakul *et al.*, 2005; Fuller *et al.*, 2016; Pell *et al.*, 2016; Daniels & Pugh, 2018). En el examen de Cirugía aquí presentado, el haber excluido la estación 1, habría incrementado la confiabilidad global del test a 0,7. Ello debe motivar una revisión pormenorizada de la estación para identificar los elementos perfectibles, para futuro uso (Daniels & Pugh, 2018).

Las cifras del análisis psicométrico de calidad del OSCE aquí comentado, pueden considerarse como satisfactorias al tratarse



de un examen estructurado que se aplicó por primera vez a una población de examinandos cuyo perfil profesional era relativamente inédito y que constituía para la institución una cohorte nueva. A diferencia de nuestros internos de medicina, procedentes de una cultura uniforme, y que configuran una cohorte conocida que ha seguido un currículo acotado, los revalidantes llegan con diferencias en sus historiales formativos, experiencias profesionales y culturas de origen. Además, en su mayoría ellos no se habían enfrentado al formato OSCE antes de iniciar su ciclo de reválida (Morales *et al.*, 2018). Los efectos de esta circunstancia fueron más evidentes al comienzo del ciclo, pero al adoptar la institución una actitud proactiva, difundiendo instrucciones ya adoptadas en otros países y enfocadas a revalidantes novatos, el impacto adverso de esta falta de experiencia se vio atenuado.

Ejecutar un OSCE nuevo, para examinandos cuyo perfil es relativamente desconocido, hace relativamente incierta la obtención de un alto grado de calidad psicométrica del examen. Ello debe ser considerado al analizar los resultados psicométricos del nuestro. Similares experiencias han sido reportadas por grupos académicos que inician la práctica del OSCE en una población de estudiantes o graduados no familiarizados con este examen estructurado (Hilliart & Tallett, 1998; Sibert *et al.*, 2001; Al-Naami 2008). En general, un índice de confiabilidad algo menor a la cifra "emblemática" de 0,7 no es en absoluto inusual en la práctica del OSCE (Grand'Maison *et al.*, 1992; Walkers *et al.*, 2005; Roberts *et al.*, 2006; Turner & Dankoski 2008; Behrens *et al.*, 2018), inclusive en instituciones experimentadas, como ha sido reportado en revisiones sistemáticas (Turner & Dankoski 2008; Brannick *et al.*, 2011). Un mayor número de estaciones puede, por otra parte, incrementar la confiabilidad del test (Sibert *et al.*, 2001; Roberts *et al.*, 2006, Turner & Dankoski 2008; Khan *et al.*, 2013b). Los OSCEs con menos de diez estaciones tienden a exhibir unos parámetros de confiabilidad menores que aquellos con un mayor número (Brannick *et al.*, 2011).

Los veinte MGEs aprobaron el examen al haber superado el umbral del 60% de rendimiento. Se puede estimar que este resultado refleja también que el *blueprint* del examen avaló una apropiada congruencia entre el instrumento de evaluación diseñado y los perfiles declarados por ASOFAMECH respecto a las competencias esperables para un médico general (coherentes con aquellas propias de un egresado), en el área de cirugía general. Ésta es una garantía primaria para acrecentar la validez de inferencias de los resultados del examen (van der Vleuten, 2000; Roberts *et al.*, 2006; Khan *et al.*, 2013a; Khan *et al.*, 2013b). También colabora a reforzarla, la adjudicación de un tiempo realista para cumplir con las tareas

requeridas por cada estación (Khan *et al.*, 2013). Las competencias aquí requeridas son afines a las aplicadas por los médicos generales en el cumplimiento de los programas de salud que integran la oferta de prestaciones de un centro de atención primaria.

En un examen de alta trascendencia, (*high stakes*) sus resultados deben estar sólidamente respaldados por un aseguramiento de la calidad del instrumento usado. El análisis psicométrico aquí empleado avaló dicho instrumento, aunque identificó una estación que debe ser enmendada, para un futuro "banco de estaciones". Es importante recalcar que los resultados del análisis de calidad de un OSCE son relativamente independientes del grado de dificultad del test y, por ende de la proporción de aprobados/reprobados (Triviño *et al.*, 2002), como puede apreciarse en nuestras tablas de resultados.

Es fundamental que un examen de alta responsabilidad sea prolijamente diseñado, por un equipo cohesionado, con visión amplia y miradas complementarias, así como competencias académicas y técnicas que se manifiesten en todas las facetas que componen el examen (Triviño *et al.*, 2002; Khan *et al.*, 2013a, Khan *et al.*, 2013b; Daniels & Pugh, 2018). En un proceso evaluativo de este tipo el enfoque académico organizativo no debe concentrarse sólo en seleccionar los contenidos específicos de la especialidad en cuestión. Si se relegan a un plano secundario -o se confía que se cumplan "por defecto"- aspectos como: la congruencia entre los temas a evaluar y las competencias esperadas, el adecuado diseño de ítems (instrucciones, preguntas, pautas y rúbricas), el entrenamiento de pacientes simulados y evaluadores, y el aseguramiento de la seguridad, objetividad y calidad psicométrica del examen, pueden verse seriamente comprometidas la validez y confiabilidad de éste (Turner & Dankoski, 2008, Khan *et al.*, 2013).

Para futuras instancias, es necesario un re-examen cuidadoso de nuestras estaciones, con un escrutinio crítico de los casos y de sus componentes esenciales. También es aconsejable aumentar el número de estaciones. Todo ello permitirá optimizar el grado de confiabilidad del examen. Por otra parte, el contar en el equipo organizador con representantes de la atención primaria de salud podría conferir más pragmatismo a la selección de temas representativos de la práctica de un médico general y, con ello, fortalecer la validez de resultados de los resultados del proceso evaluativo.

### Agradecimientos

Los autores agradecen las útiles sugerencias proporcionadas por Mr Godfrey Pell, Principal Research Fellow, Leeds Institute of Medical Education, U.K.

## Referencias

- Al-Naami MY. (2008). Reliability, validity, and feasibility of the Objective Structured Clinical Examination in assessing clinical skills of final year surgical clerkship. *Saudi Medical Journal* **29**, 1802-1807.
- Auewarakul C, Downing SM, Praditsuwan R & Jaturatamrong U. 2005. Item analysis to improve reliability for an internal medicine undergraduate OSCE. *Advances in Health Sciences Education. Theory and Practice* **10**, 105-113.
- Behrens C, Morales V, Parra P, Hurtado A, Fernández R, Giaconi E, Santelices L, Armijo S, Furman F. (2018). Diseño e implementación de OSCE para evaluar competencias de egreso en estudiantes de medicina en un consorcio de universidades chilenas. *Revista Médica de Chile* **146**, 1197-1204.
- Brannick MT1, Erol-Korkmaz HT & Prewett M. (2011). A systematic review of the reliability of objective structured clinical examination scores. *Medical Education* **45**, 1181-1189.
- Cronbach LJ & Shavelson RJ: (2004). My current thoughts on coefficient alpha and successor procedures. *Educational and Psychological Measurement* **64**, 391-418.
- Daniels VJ & Pugh D (2018) Twelve tips for developing an OSCE that measures what you want. *Medical Teacher* **40**, 1208-1213.
- Epstein RM & Hundert EM. (2002). Defining and assessing professional competence. *JAMA* **287**, 226-235.
- Fuller R, Homer M, Pell G & Hallam J. (2016). Managing extremes of assessor judgment within the OSCE. *Medical Teacher* **27**, 1-9.
- Grand'Maison P, Lescop J, Rainsberry P, Brailovsky CA, Tudiver F, Rose D, Banks B & Pfortmiller D. (1992). Large-scale use of an objective, structured clinical examination for licensing family physicians. *CMAJ* **146**, 1735-1740.
- Harden R, Lilley P & Patricio P. (2016). The definitive guide to the OSCE: the objective structured clinical examination as a performance assessment. 1st ed. Churchill Livingstone: Edinburgh; New York.
- Harden RM, Stevenson M, Downie WW & Wilson GM. (1975). Assessment of Clinical Competence using Objective Structured Examination. *British Medical Journal* **1**, 447-451.
- Hilliard RI & Tallett SE. 1998. The use of an objective structured clinical examination with postgraduate residents in pediatrics. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* **152**, 74-78.
- Homer M, Pell G, Fuller R & Patterson J. (2016). Quantifying error in OSCE standard setting for varying cohort sizes: A resampling approach to measuring assessment quality. *Medical Teacher* **38**, 181-188.
- Khan KZ, Ramachandran S, Gaunt K & Pushkar P. (2013). The Objective Structured Clinical Examination (OSCE): AMEE Guide No. 81. Part I: an historical and theoretical perspective. *Medical Teacher* **35**, 437-446.
- Khan KZ, Gaunt K, Ramachandran S & Pushkar P. (2013). The objective structured clinical examination (OSCE): AMEE guide no. 81. Part II: organisation & administration. *Medical Teacher* **35**, 447-463.
- Kunakov N & Bozzo S. (2015). La revalidación práctica del título de médico cirujano a través de un método estandarizado: Experiencia de la Universidad de Chile. *Revista Médica de Chile* **143**, 1058-1064.
- Kunakov N, Moraga L & Ortiz L. (2018). Revalidación de títulos médicos extranjeros: eficacia y eficiencia de un examen colaborativo y estandarizado. *Revista Médica de Chile* **146**, 232-240.
- Medical Council of Canada – Le Conseil Médical du Canada (2019). Common mistakes made on Objective Structured Clinical Examination stations. Accedido en: <https://mcc.ca/examinations/common-mistakes-osce/> el 15 de febrero de 2018.
- Morales C, Álvarez N, Candia P, Celedón F, Meyer L, Daniel K, Lombardic N & Guiraldes E. (2018). Experiencia con el empleo del examen OSCE en el ciclo de evaluación de competencias clínicas de médicos que revalidan su título. *Revista Médica de Chile* **146**, 341-343.
- Patrício MF, Julião M, Fareleira F & Carneiro AV. (2013). Is the OSCE a feasible tool to assess competencies in undergraduate medical education? *Medical Teacher* **35**, 503-514.
- Pell G, Fuller R, Homer M & Roberts T. (2016). How to measure the quality of the OSCE: A review of metrics - AMEE guide no. 49. *Medical Teacher*, **27**, 1-9.
- Roberts C, Newbie D, Jolly B, Reed M & Hampton K. (2006). Assuring the quality of high-stakes undergraduate assessments of clinical competence. *Medical Teacher* **28**, 535-543.
- Sibert L1, Mairesse JP, Aulanier S, Olombel P, Becret F, Thiberville J, Peron JM, Doucet J & Weber J. (2001). Introducing the objective structured clinical examination to a general practice residency programme: results of a French pilot study. *Medical Teacher* **23**, 383-388.
- Tavakol M & Brennan RL. (2013). Medical education assessment: a brief overview of concepts in generalizability theory. *International Journal of Medical Education* **4**, 221-222.

Tavakol M & Dennick R. (2011). Post-examination analysis of objective tests. *Medical Teacher* **33**, 447-458.

Tavakol M & Dennick R. (2012). Post-examination interpretation of objective test data: monitoring and improving the quality of high-stakes examinations: AMEE Guide No. 66. *Medical Teacher* **34**, e161-e175.

Triviño X1, Vásquez A, Mena A, López A, Aldunate M, Varas M, Lillo R & Wright A. (2002). Aplicación del Examen Clínico Objetivo Estructurado (OSCE) en la evaluación final del internado de pediatría en dos escuelas de medicina. *Revista Médica de Chile* **130**, 817-824.

Turner JL1 & Dankoski ME. (2008). Objective structured clinical exams: a critical review **40**, 574-678.

Van der Vleuten C. (2000). Validity of final examinations in undergraduate medical training. *BMJ* **321**, 1217- 1219.

Walters K1, Osborn D & Raven P. (2005). The development, validity and reliability of a multimodality objective structured clinical examination in psychiatry. *Medical Education* **39**, 292-298.

Yeates P & Sebok-Syer S. (2016). Hawks, Doves and Rasch decisions: Understanding the influence of different cycles of an OSCE on students' scores using Many Facet Rasch Modeling. *Medical Teacher*; **39**, 92-99.

## Rectorragia en el lactante: diagnóstico diferencial

### Rectal bleeding in toddlers: differential diagnosis

Gabriel Arancibia Assael<sup>1</sup>

#### Resumen

**Introducción:** la rectorragia en el lactante es un síntoma que genera gran alarma y ansiedad en los padres y representa un desafío diagnóstico para el equipo médico. Hemos visto con preocupación que durante los últimos años se ha tendido a considerar la rectorragia del lactante casi un sinónimo de alergia a la proteína de la leche de vaca, muchas veces con una historia clínica escueta, un examen físico incompleto y ninguna prueba diagnóstica. **Métodos:** se realizó una revisión del tema basado en la literatura actualizada disponible en PubMed. **Resultados:** el diagnóstico diferencial en un lactante que se presenta con rectorragia es amplio e incluye desde condiciones banales hasta patologías que ponen en riesgo la vida. **Conclusiones:** es fundamental considerar las variadas causas de rectorragia en el lactante, pues el manejo inicial y el tratamiento dependerán de la condición de base.

**Palabras clave:** rectorragia; lactante; diagnóstico diferencial.

#### Abstract

**Introduction:** the rectal bleeding in toddlers is a symptom that generates big alarm and anxiety in the parents and represents a diagnostic challenge for the medical team. We have seen with concern that during the past years there is a tendency to consider toddler rectal bleeding almost synonym of cow's milk protein allergy, often with a brief clinical history, incomplete physical examination and no diagnostic test. **Methods:** we conducted a review of the topic based on the current literature available on PubMed. **Results:** the differential diagnosis in an infant presenting with rectal bleeding is broad and includes from banal conditions to life risk pathologies. **Conclusions:** it is essential to consider the varied causes of rectal bleeding in toddlers because the initial handling and the treatment will depend on the base condition.

**Keywords:** rectal bleeding; toddler; differential diagnosis.

Fecha de envío: 5 de marzo de 2019 - Fecha de aceptación: 25 de septiembre de 2019

#### Introducción

A continuación, una breve descripción de dos casos clínicos evaluados en nuestro servicio para ejemplificar el problema:

**Caso clínico 1:** Lactante menor de 7 meses que consulta por deposiciones mucosas con estrías de sangre de 4 semanas de evolución. Su pediatra plantea alergia a la proteína de la leche de vaca e indica leche hidrolizada. Al no haber respuesta indica leche elemental, sin mejoría. Consulta en nuestro servicio donde solicitamos un coprocultivo que resultó positivo para *Shigella flexneri*.

Se trata con cotrimoxazol con lo que cede la rectorragia. Vuelve a tomar leche de vaca no modificada y la rectorragia no se reactiva.

**Caso clínico 2:** Lactante mayor de 1 año 8 meses alimentada al pecho como aporte lácteo exclusivo hasta el año de vida. Al año 5 meses inicia cuadro de deposiciones mucosas con estrías de sangre. Su pediatra plantea alergia a la proteína de la leche de vaca e indica leche hidrolizada. Persiste con rectorragia progresiva por lo que consulta en nuestro servicio. Se realiza una colonoscopia que evidencia un pólipo rectal único que se extirpa, con lo que cede la rectorragia. Reinicia leche de vaca no modificada sin reactivarse el cuadro.

(1) Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Autor de correspondencia: [sarancib@med.puc.cl](mailto:sarancib@med.puc.cl)



## Definición

Rectorragia es la pérdida de sangre a través del ano, sea sangre fresca, roja rutilante, estrías de sangre, mucosidades sanguinolentas o sangre oscura. Indica en general sangrado del intestino grueso, aunque una hemorragia gastrointestinal alta masiva puede manifestarse con rectorragia debido al efecto catártico de la sangre.

## Importancia clínica

La rectorragia es un síntoma que genera alarma en los padres y es labor del clínico poder diferenciar, luego de una acuciosa anamnesis y un minucioso examen físico, si estamos en presencia de una patología de bajo riesgo y manejo ambulatorio, como puede ser una fisura anal, o de una patología potencialmente grave y que requiera de hospitalización para su confirmación diagnóstica y manejo, como puede ser la invaginación intestinal (Gultekingil *et al.*, 2018).

La rectorragia es un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias pediátricos que en un bajo porcentaje representa una condición grave que requiera tratamiento inmediato. Toma diferentes connotaciones y el espectro diagnóstico varía de acuerdo con:

**-La edad del paciente:** Las posibilidades diagnósticas varían con la edad y especial mención merece el período de recién nacido. A modo de ejemplo, la enterocolitis necrotizante es propia de este grupo etario; la colitis alérgica es mucho más frecuente en el lactante menor de un año y la invaginación intestinal se presenta en general en el niño menor de dos años (Sahn & Bitton, 2016).

**-Las características de la sangre:** Es distinta la presencia de gotitas de sangre sólo al limpiar el ano, estrías de sangre sobre deposiciones normales, mucosidades sanguinolentas y sangre abundante (Balachandran & Singhi, 2013).

**-Las características de las deposiciones:** Pensaremos en distintos diagnósticos si la sangre es con deposiciones duras, normales o diarrea, o si es independiente de la defecación.

**-Síntomas acompañantes:** Se requerirá o no de exámenes complementarios dependiendo del estado general del paciente, presencia o no de fiebre, diarrea o dolor abdominal intenso.

**Anamnesis:** Preguntar siempre por:

-Antecedentes familiares: Enfermedades hemorrágicas, poliposis colónicas familiares, enfermedad inflamatoria intestinal, atopia.

-Antecedentes personales: Si es el primer episodio y si ha presentado sangrado de otros sitios.

-Ingesta de productos que tiñan las deposiciones: Alimentos como la betarraga y colorantes contenidos en algunos postres y caramelos.

-Ingesta de medicamentos como (antibióticos, AINES).

-Magnitud y duración del sangrado: Rectorragia copiosa indolora sugiere divertículo de Meckel o malformación vascular.

-Hábito intestinal previo y actual y existencia o no de proctalgia, defecación dolorosa, urgencia defecatoria y tenesmo rectal.

-Presencia o no de dolor abdominal y sus características.

-Síntomas generales asociados.

**Examen físico:** es prioritario consignar signos vitales para orientarnos en la cuantía del sangrado. La taquicardia es el indicador más sensible de pérdida de sangre aguda y severa. La hipotensión arterial y el relleno capilar lento son signos ominosos de hipovolemia severa y *shock*. Deben examinarse detenidamente la piel en búsqueda de palidez, petequias, púrpura, telangiectasias y angiomas. En el examen abdominal buscar sensibilidad, distensión, visceromegalias, masas palpables. Especial atención requiere la inspección perianal en búsqueda de fisuras, hemorroides u otras lesiones. El examen rectoanal a través de un tacto rectal cuidadoso, cada vez que sea posible, puede poner en evidencia lesiones del canal anal o hacer sospechar la presencia de un pólipo.

## Etiología

Analizaremos por separado las causas más significativas en el período de recién nacido y en el período de lactante.

## Período de recién nacido

**-Enterocolitis necrotizante (ECN):** Por su potencial gravedad siempre debe estar en el diagnóstico diferencial de todo recién nacido que presenta rectorragia. Se presenta principalmente en prematuros que han superado el período de gravedad de los primeros días y han iniciado alimentación enteral con fórmula artificial. Tiene una alta morbilidad y mortalidad. Además, del compromiso general se presenta con la tríada clásica de distensión abdominal, residuo gástrico bilioso y sangre en las deposiciones. Su fisiopatología es multifactorial e involucra una sobre reacción del sistema inmune frente a la isquemia, algunas infecciosas intestinales o algunos antígenos alimentarios. Esto lleva a un aumento de la permeabilidad intestinal con traslocación bacteriana y bacteremia. Está condicionada por la inmadurez anatómica, funcional e inmunológica del intestino sobre el cual actúan factores predisponentes como: hipoxia, hipoperfusión, alimentación precoz con volúmenes altos e invasión bacteriana de la mucosa intestinal. Fundamental es la radiografía de abdomen donde se observa distensión de asas y, eventualmente, neumatosis intestinal y portal (Rich & Dolgin, 2017). Considerar que la ECN también se puede presentar en RN de término, diagnóstico diferencial del megacolon tóxico asociado, por ejemplo a la enfermedad de Hirschsprung.



**-Enfermedad hemorrágica del recién nacido:** Se debe considerar este diagnóstico en todo recién nacido que sangre los primeros días de vida. El cordón umbilical es el lugar más frecuente de inicio del sangrado. No es frecuente la rectorragia como síntoma único. Suele haber epistaxis o hematuria concomitantes. La rectorragia puede ser el primer síntoma evidente y motivo de consulta. Ocurre en 1 de cada 200-400 recién nacidos que no recibieron vitamina K al nacer. Tiene 3 formas de presentación (Tabla 1). **Temprana:** es infrecuente. Ocurre en las primeras horas tras el nacimiento. Está relacionada con el uso de medicamentos antiepilépticos o anticoagulantes en la madre durante el embarazo. **Clásica:** se desarrolla en los bebés alimentados al pecho alrededor de la semana de vida. **Tardía:** entre las 2° y las 12° semanas de vida. Es más frecuente en niños alimentados al pecho y que han recibido tratamientos antibióticos. El tratamiento es la administración parenteral de vitamina K (Sankar *et al.*, 2016). Si el sangrado fue importante puede ser necesaria la transfusión de glóbulos rojos.

**Tabla 1:** Enfermedad hemorrágica del recién nacido. Formas de presentación.

Forma	Tiempo de presentación	Presentación más común	Factores de riesgo
Temprana	Primeras 24 horas de vida	Cefalohematoma	Medicamentos maternos: -anticonvulsivantes - anticoagulantes - antibióticos
Clásica	2°-7° día de vida	Sangrado cutáneo, gastrointestinal, de sitios quirúrgicos	Lactancia materna exclusiva. Ausencia de profilaxis con vitamina K
Tardía	2°-12° semana de vida	Hemorragia cutánea, intracraneana, intestinal	Uso de antibióticos Síndromes de malabsorción

**-Colitis alérgica:** no es habitual que se presente los primeros días de vida pues requiere de una fase de sensibilización, sin embargo, puede ser precoz.

No olvidar que la presencia de *Serratia marcescens* en las deposiciones produce una coloración rosada del pañal.

-Entre otras causas considerar trastornos primarios de la coagulación, patología quirúrgica (vólvulo de intestino asociado o no a mal rotación intestinal, quiste mesentérico, duplicación intestinal), colitis infecciosa.

De acuerdo a la sospecha diagnóstica considerar estudio infeccioso, de coagulación, radiografía de abdomen simple, ecografía abdominal.

## Período de lactante

**-Fisura anal:** es la causa más frecuente de rectorragia en pediatría. La gran mayoría de los casos se debe al daño que ocasiona el paso forzado de deposiciones de consistencia aumentada por el canal anal. Se caracteriza por rectorragia escasa, persistente o recurrente que cubre a las heces, al final de la defecación o al limpiar el ano. Cuando la fisura compromete el segmento externo del canal anal puede ser fácilmente visible en la inspección anal. Cuando compromete el segmento interno del canal anal sólo será visible con un anoscopio (Figura 1) y, en tales casos, deposiciones de consistencia aumentada y defecación dolorosa orientarán al diagnóstico. De no contar con anoscopio y ante clara sospecha diagnóstica de fisura anal secundaria a constipación se puede iniciar tratamiento de la misma y, si no hay mejoría realizar una colonoscopia diagnóstica.



**Figura 1:** Anoscopio (con fuente de luz)

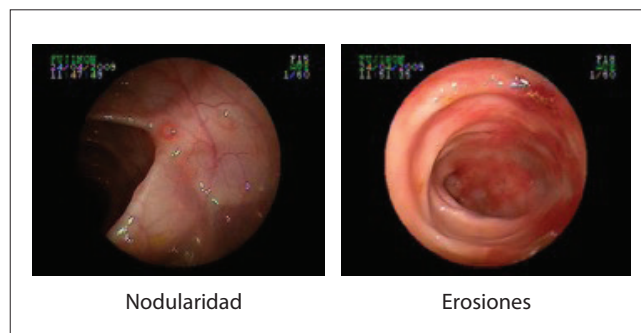
**-Colitis Infecciosa:** Orienta a esta causa un cuadro de inicio agudo de dolor abdominal, vómitos, fiebre y diarrea. Las infecciones por *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* y *Escherichia coli* enteroinvasiva pueden manifestarse como diarrea sanguinolenta. También la infección parasitaria causada por cepas virulentas de *Entamoeba histolytica*. Algunos virus pueden presentar también sangre en deposiciones en algún momento de la evolución. La infección por *Clostridium difficile*, más frecuente en niños tratados con antibióticos, puede cursar igualmente con diarrea sanguinolenta. El citomegalovirus puede causar, sobre todo en el niño inmunodeficiente, enterocolitis severa con diarrea sanguinolenta. Especial mención merece la infección por *E. coli* O157:H7 productora de verotoxina, agente causal del síndrome hemolítico urémico, que debe sospecharse en todo lactante que presenta deposiciones con sangre acompañadas de palidez, edema y oliguria. Ante la sospecha, además del coprocultivo, solicitaremos un hemograma,

parámetros de función renal y, si está disponible, determinación de verotoxina en deposiciones. Actualmente, se encuentran disponibles algunas técnicas de laboratorio que permiten detectar múltiples patógenos en muestra única de deposiciones, como lo es el *FilmArray*.

**-Hiperplasia folicular linfoide del colon:** es una respuesta linfoide inespecífica a distintos estímulos sea infecciosos, tóxicos, alimentarios o, indeterminados (Lucarelli *et al.*, 2015). Puede ser causa de rectorragia recidivante. Es de carácter benigno, generalmente evidenciada al realizar colonoscopia y biopsias en pacientes que presentan rectorragia de carácter leve y recurrente. Es un cuadro autolimitado y de resolución espontánea.

**-Colitis alérgica:** aunque la colitis alérgica es una causa frecuente de rectorragia en niños por los demás sanos, la ausencia de métodos diagnósticos específicos no invasivos hace difícil saber su real prevalencia y la mayoría de los casos son diagnosticados y tratados en forma empírica. La prevalencia reportada en la literatura varía de 0,3 a 7,5%. La proteína de la leche de vaca posee varios componentes inmunogénicos, principalmente la beta lactoglobulina. La alimentación al pecho exclusivo no previene del todo la colitis alérgica, pues se puede desencadenar por antígenos alimentarios contenidos en la leche materna. Se manifiesta generalmente por la presencia de mucosidades sanguinolentas en las heces de un bebé con buen estado general y buen desarrollo nutricional, a diferencia de la enterocolitis alérgica que con frecuencia compromete el estado general y el desarrollo nutricional (Lozinsky & Morais, 2014). La anemia es inhabitual. Puede haber eosinofilia en el hemograma, pero este hallazgo no es constante y las IgE específicas suelen ser negativas, pues no se trata de una alergia mediada por IgE (Caubet *et al.*, 2017). En casos de duda diagnóstica la rectosigmoidoscopia puede ser de ayuda (Figura 2) si se detecta una colitis eosinofílica. En general el diagnóstico en niños alimentados al pecho se basa en la exclusión de proteína de leche de vaca en la dieta materna y luego de 2 a 4 semanas realizar provocación (la madre vuelve a consumir leche de vaca). Si hubo mejoría en la exclusión y reaparición del cuadro clínico con la provocación se debe mantener la dieta materna de exclusión por un tiempo mayor. Para los niños que no reciben pecho materno, la exclusión se realiza alimentándolos por 2 a 4 semanas con leches altamente hidrolizadas y luego provocación con leche con proteína no modificada. La duración de la alimentación con fórmula hidrolizada es un tema en discusión activa. En todo momento es indispensable una adecuada educación a los padres para evitar dietas inadecuadas. Algunos autores sugieren que deben recibir leches hidrolizadas durante todo el primer año de vida y otros sostienen que se puede intentar la reincorporación gradual de proteína de vaca intacta después de dos meses de exclusión.

Estudios han mostrado que más de un tercio de estos pacientes no tienen una real alergia alimentaria, sino una hiperplasia nodular linfoide y se podría incurrir en restricciones dietarias innecesarias.



**Figura 2:** Aspecto endoscópico de la colitis eosinofílica.

**-Pólipo rectal:** si bien el período de lactante no es la edad en que los pólipos colónicos se manifiestan con mayor frecuencia, es importante tenerlos presentes en el diagnóstico diferencial de la rectorragia a cualquier edad (Thakkar *et al.*, 2012). En general la rectorragia es indolora, la sangre está mezclada con las deposiciones y es prácticamente independiente de la consistencia de las mismas. Los más frecuentes son los pólipos juveniles denominados también inflamatorios o hiperplásicos. La presencia de múltiples pólipos se denomina poliposis. Existen poliposis juveniles (poliposis coli juvenil, síndrome de Ruvalcaba-Myhre-Smith, síndrome de Cronkhite-Canada), poliposis hamartomatosas (enfermedad de Cowden, síndrome de Peutz-Jeghers) y poliposis adenomatosas (poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Turcot). Para el diagnóstico se requiere colonoscopia y análisis histológico del/de los pólipo(s) extirpado(s).

**-Invaginación intestinal:** la debemos sospechar ante todo lactante con dolor abdominal agudo, inquietud, irritabilidad, masa abdominal palpable y heces como jalea de grosellas. Es una causa frecuente de obstrucción e isquemia intestinal habitualmente idiopática, en los primeros dos años de vida. En mayores de 2 años debe investigarse la existencia de una enfermedad subyacente como divertículo de Meckel, pólipos, hiperplasia nodular linfoide, púrpura de Schönlein-Henoch o linfoma.

La ecografía abdominal es fundamental. El enema baritado permite visualizar la detención del medio de contraste en el sitio de la invaginación, que generalmente es la región ileocólica, y en los casos de corta duración, reducirla. También se puede efectuar la reducción neumática. Si no se logra la reducción radiológica debe reducirse en forma quirúrgica (Xiaolong *et al.*, 2019). Si no se dispone de la posibilidad de reducción neumática, no se debe retrasar la resolución quirúrgica.

**-Divertículo de Meckel:** el Divertículo de Meckel es un remanente del conducto onfalomesentérico. Es una de las formas de manifestación de las anomalías de este conducto (Tabla 2). Es la malformación congénita más frecuente del tracto gastrointestinal. Afecta a un 2% de la población general. Puede presentar mucosa heterotópica gástrica. Las complicaciones más frecuentes son hemorragia (principalmente si contienen mucosa gástrica); obstrucción intestinal (actuando como cabeza de guía de una invaginación intestinal o como de eje de un vólvulo intestinal); e inflamación del mismo (dando un cuadro clínico similar al de la apendicitis aguda del lactante). El divertículo cuando sangra suele provocar episodios de sangrado rectal de carácter indoloro, habitualmente de sangre oscura (de color ladrillo) que pueden ser masivos y conducir a *shock* o bien pueden ser episodios de sangrado menores recurrentes (Chen *et al.*, 2018). Ante la sospecha debe efectuarse un estudio cintigráfico con tecnecio marcado, que es captado por la mucosa gástrica heterotópica del divertículo sangrante (Irvine *et al.*, 2017). Si el sangrado es recurrente leve se puede usar previo al examen cintigráfico 3-5 días de ranitidina para aumentar el rendimiento.

**Tabla 2:** Clasificación de las anomalías de conducto onfalomesentérico.

Tipo	Característica
A	Conducto onfalomesentérico totalmente permeable (Fístula entero-umbilical)
B	Conducto onfalomesentérico parcialmente permeable 1. Porción periférica (Seno umbilical) 2. Porción intermedia (Quiste vitelino) 3. Porción entérica ( <b>Divertículo de Meckel</b> )
C	Remanete mucoso a nivel umbilical (Pólipo umbilical)
D	Conducto onfalomesentérico obliterado (Banda congénita)

**-Púrpura de Schönlein-Henoch:** también conocida como púrpura anafilactoide, púrpura reumatoide, o púrpura alérgica, es una enfermedad de etiología desconocida y patogenia autoinmune. Corresponde al grupo de las vasculitis leucocitoclásticas. Los síntomas son diversos, afectando con mayor frecuencia a la piel (100% de los casos), donde produce púrpura palpable de distribución característica, más intensa en glúteos y extremidades inferiores. El púrpura, la artritis (80%) y el dolor abdominal (62%) constituyen la tríada clásica (Trnka, 2013). En algunos casos ocurre hemorragia gastrointestinal manifestada principalmente como rectorragia. Se debe a la vasculitis de la mucosa intestinal. La endoscopia, raras veces indicada, muestra una mucosa edematosa, congestiva y petequial. El cuarenta por ciento muestra evidencia de afección

renal (glomerulonefritis, generalmente asintomática) manifestada como hematuria, con frecuencia pesquizable sólo en el examen microscópico de la orina. La mitad muestra proteinuria y un octavo desarrolla un síndrome nefrótico. La afección renal es el principal marcador pronóstico de la enfermedad. El diagnóstico es clínico. Las exploraciones complementarias mostrarán leucocitosis y, en ocasiones, elevación de Inmunoglobulina A. El estudio de coagulación es normal. El pronóstico es generalmente bueno y la mayoría se recupera espontáneamente, aunque en ocasiones recurre por semana y meses.

**-Malformaciones vasculares:** la rectorragia aguda o más frecuentemente crónica puede ser manifestación de una malformación vascular del tubo digestivo (De la Torre *et al.*, 2002). Estas anomalías son una causa infrecuente de sangrado rectal en los niños. Las lesiones vasculares son de tres tipos. **Angiodisplasias:** aparecen en la Enfermedad de von Willebrand. **Telangiectasias:** se observan en el Síndrome de Rendu-Osler-Weber, Síndrome de Turner, y en el Seudoxantoma elástico. **Hemangiomas cavernosos difusos:** son las malformaciones vasculares que con más frecuencia causan hemorragia digestiva. Pueden ocurrir en el Síndrome de blue rubber bled nevus, Síndrome de Maffucci y en el Síndrome de Klippel Trenaunay Weber.

La colonoscopia es el método diagnóstico de elección ya que en más de la mitad de los casos los angiomas aparecen en el colon.

**-Enfermedad inflamatoria intestinal:** aunque muy poco frecuente a esta edad, deben estar siempre presentes en el diagnóstico diferencial de la rectorragia. Tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn con afectación cólica se pueden presentar con diarrea mucosanguinolenta. La alteración de parámetros hematológicos de inflamación puede ser de ayuda en el diagnóstico siendo la colonoscopia con toma de biopsias el método diagnóstico de elección (Shim, 2019).

## Conclusiones

La conducta diagnóstica variará en función de la edad del paciente y de las características del sangrado. La anamnesis detallada y el examen físico acucioso son mandatorios.

Dentro de los exámenes de laboratorio, un coprocultivo permitirá descartar causa infecciosa y un hemograma permitirá evaluar la presencia de anemia secundaria (valorable sólo unas 24 horas después de un sangrado agudo), presencia de parámetros inflamatorios y alteración en el recuento plaquetario. Es recomendable realizar estudio de coagulación. La colonoscopia es el examen de elección ante sospecha de pólipos, malformaciones vasculares y enfermedad inflamatoria intestinal. Si, habiendo considerado ampliamente el diagnóstico diferencial, se plantea una colitis.

alérgica, la dieta de exclusión y contraprueba (o provocación) será la principal herramienta diagnóstica.





## Referencias

- Balachandran B & Singhi S. (2013) Emergency management of lower gastrointestinal bleed in children. *Indian J Pediatr* **80**, 219-25.
- Caubet JC, Szajewska H, Shamir R & Nowak-Węgrzyn A. (2017) Non-IgE mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol* **28**, 6-17.
- Chen Q, Gao Z, Zhang L, Zhang Y, Pan T, Cai D, Xiong Q, Shu Q & Qian Y. (2018) Multifaceted behavior of Meckel's diverticulum in children. *Pediatr Surg* **53**, 676-681.
- De la Torre L, Carrasco D, Mora MA, Ramírez J & López S. (2002) Vascular malformations of the colon in children. *J Pediatr Surg* **37**, 1754-7.
- Gultekingil A, Teksam O, Gulsen HH, Ates BB, Saltik-Temizel İN & Demir H. (2018) Risk factors associated with clinically significant gastrointestinal bleeding in pediatric ED. *Am J Emerg Med* **36**, 665-8.
- Irvine I, Doherty A & Hayes R. (2017) Bleeding meckel's diverticulum: A study of the accuracy of pertechnetate scintigraphy as a diagnostic tool. *Eur J Radiol* **96**, 27-30.
- Lozinsky AC & Morais MB. (2014) Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J)* **90**, 16-21.
- Lucarelli S, Lastrucci G, Di Nardo G, D'Alfonso Y, Aloï M, Oliva S, Frediani S, Rossetti D & Frediani T. (2015) Intestinal lymphoid nodular hyperplasia in children: the relationship to food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* **26**, 18-24.
- Rich BS & Dolgin SE. (2017) Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Rev* **38**, 552-559.
- Sahn B & Bitton S. (2016) Lower Gastrointestinal Bleeding in Children. *Gastrointest Endosc Clin N Am* **26**, 75-98.
- Sankar MJ, Chandrasekaran A, Kumar P, Thukral A, Agarwal R & Paul VKal. (2016) Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *J Perinatol* **36**, S29-35.
- Shim JO. (2019) Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* **22**, 41-49.
- Thakkar K, Fishman DS & Gilger MA. (2012) Colorectal polyps in childhood. *Curr Opin Pediatr* **24**, 632-7.
- Trnka P. (2013) Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health* **49**, 99-103.
- Xiaolong X, Yang W, Qi W, Yiyang Z & Bo X. (2019) Risk factors for failure of hydrostatic reduction of intussusception in pediatric patients: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* **98**, e13826.

# DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO CON FILMARRAY®

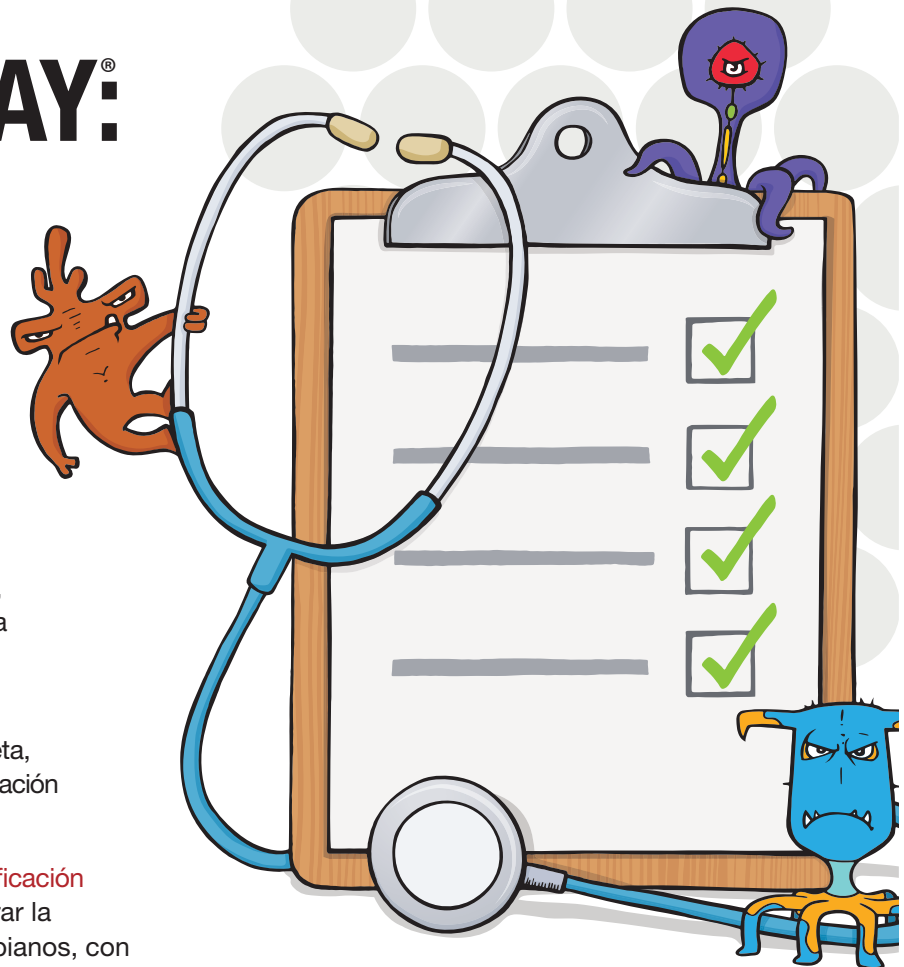
Mejora el Resultado del Paciente y Apoya su Programa de Gestión de Antimicrobianos.

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.<sup>1</sup>

-  **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 [biofire.com/latam-filmarray](http://biofire.com/latam-filmarray)

<sup>1</sup> 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**

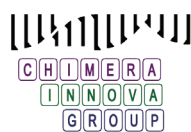




**A**rs Medica Revista de Ciencias Médicas, es una publicación académica arbitrada y cuatrimestral publicada por la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Nuestra misión es promover el conocimiento y la práctica de las distintas áreas y sub-disciplinas de la medicina resaltando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



DOI: <http://dx.doi.org/10.11565/arsmed.v44i3>



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



FACULTAD DE MEDICINA  
PONTIFICIA UNIVERSIDAD  
CATÓLICA DE CHILE

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



ARS Medica Revista de Ciencias Médicas



@arsmedicaPUC



ARS Medica Revista de Ciencias Medicas