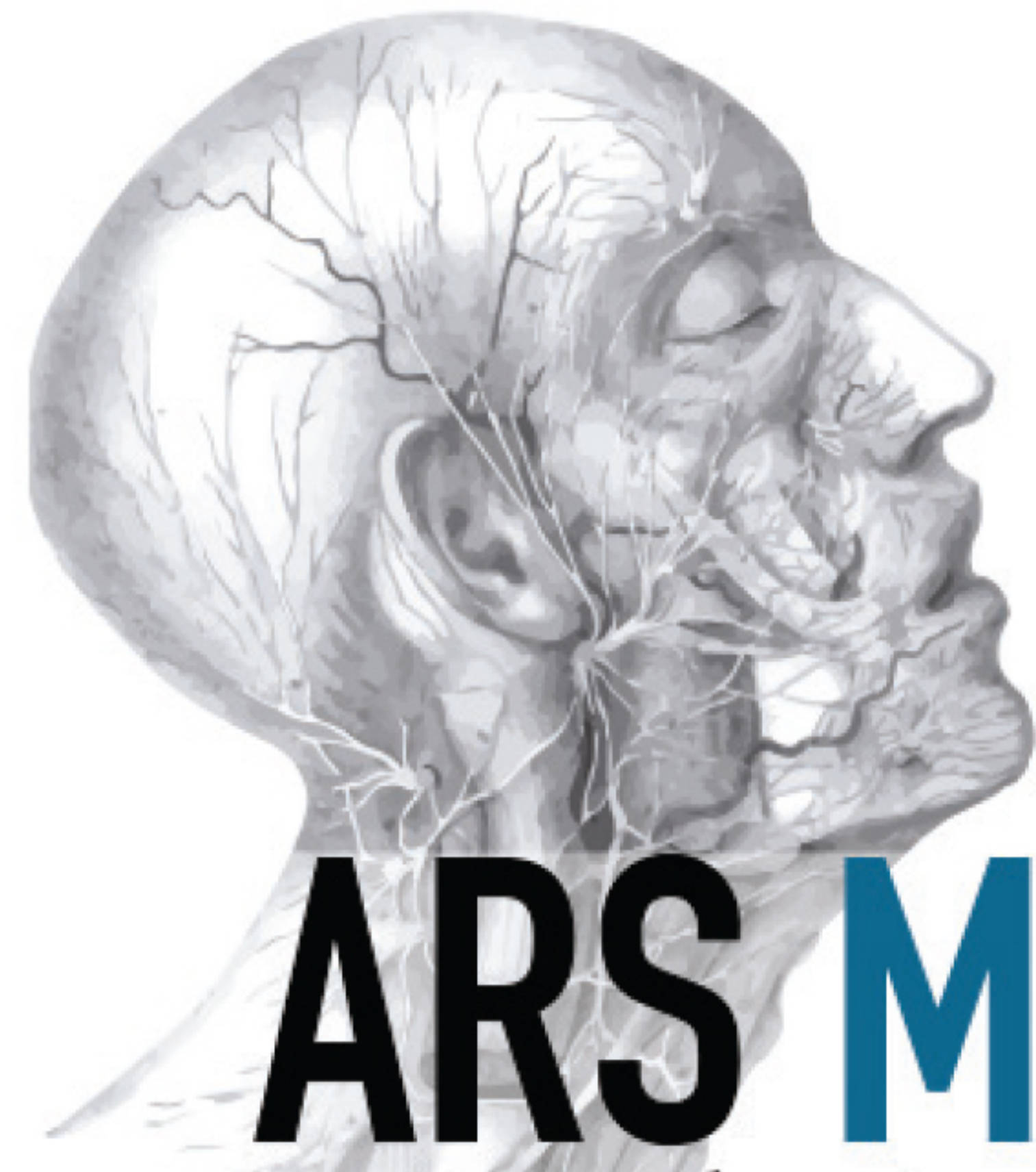




www.arsmedica.cl

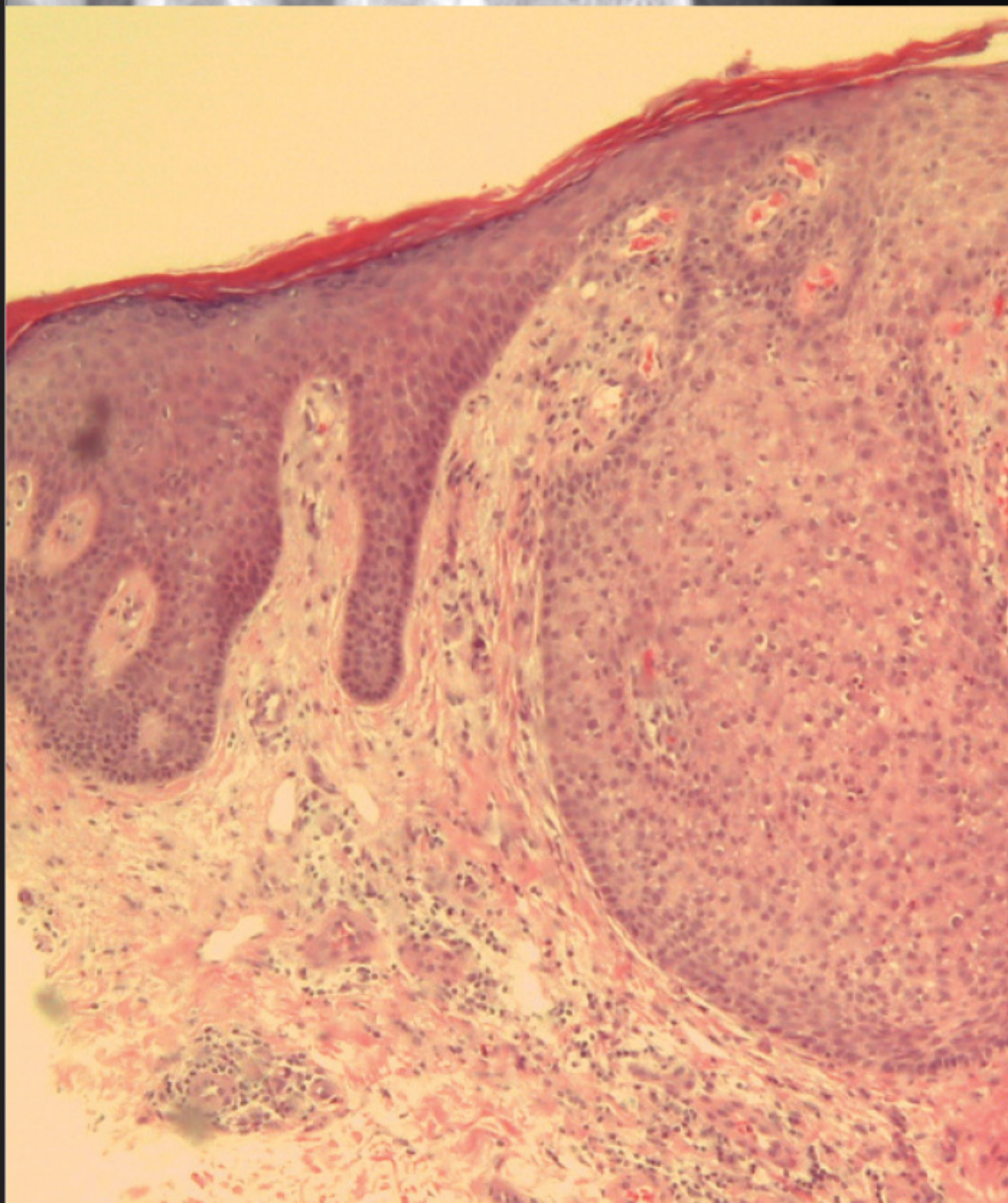
ISSN 0718-1051

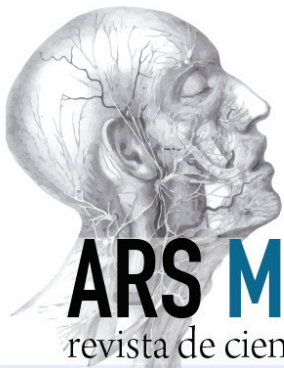


ARS MEDICA

revista de ciencias médicas

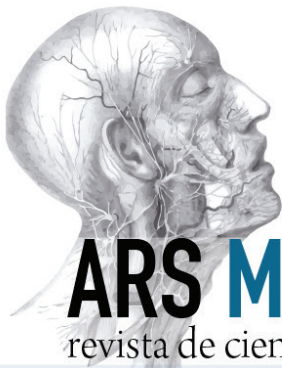
VOLUMEN 41 | NÚMERO 1 | AÑO 2016





ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

VOLUMEN 41, NÚMERO 1, AÑO 2016



ARS MEDICA

revista de ciencias médicas

EDITOR JEFE

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

EDITOR ASOCIADO

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

EDITORES

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

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

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

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

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

EDITORES DE SECCIÓN

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

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

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

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

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

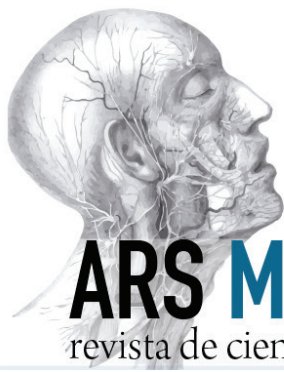
Educación Médica
Dr. Arnoldo Riquelme Pérez
Departamento de Gastroenterología
Centro de Educación Médica
a.riquelme.perez@gmail.com

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

EQUIPO ASESOR

Referencias y Hemeroteca
Romina Torres
rtorree@uc.cl

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



ÍNDICE

Editorial: Trabajo conjunto desde las universidades para el futuro del país <i>Ignacio Sánchez</i>	4
Artículo de investigación: Evaluación de la fibroína de seda como biomaterial de soporte para el crecimiento de células mesenquimales estromales de pulpa dental <i>Caballero-Mendez et al</i>	6
Artículo de investigación: Consejo breve en tabaco en APS en Chile, desafío pendiente <i>Alcántara-Gómez et al</i>	15
Caso clínico: Acanthoma de células claras abdominal. Lesión infrecuente en localización atípica <i>Torres-Gómez et al</i>	24
Caso clínico: Urticaria pigmentosa de presentación atípica en la infancia: reporte de un caso clínico <i>Moll-Manzur et al</i>	29
Caso clínico: Exostosis subungueal y su diagnóstico diferencial: a propósito de un caso clínico <i>Dossi et al</i>	33
Revisión: Desarrollo de la microbiota gastrointestinal en lactantes y su rol en salud y enfermedad <i>Serrano et al</i>	36
Artículos medicina y sociedad: Homenaje al Profesor Alfonso Gómez-Lobo (Q.E.P.D.) bioética y 'bienes humanos básicos' <i>Taboada et al</i>	45
Conferencia: The challenges of evolution and the metaphysics of creation <i>Carroll et al</i>	50
Inserto especial : Instrucciones para autores y política editorial de ARS MEDICA	57

Trabajo conjunto desde las universidades para el futuro del país

La investigación y creación de nuevo conocimiento en todas las áreas del saber es la clave de la innovación para soñar y avanzar hacia el mejoramiento de las condiciones de vida de las personas. La investigación y la innovación puede ser de carácter social, tecnológico, culturales, de diseño y negocios. Cierta tipo de innovación necesita un fuerte desarrollo de investigación y, en el área científico-tecnológica, importantes inversiones. La innovación entrega un nuevo valor a la creación, es un proceso que requiere de investigadores, inventores y diseñadores de nuevo conocimiento y tecnologías y, de manera esencial, requiere de emprendedores que lleven estos avances e inventos a la sociedad, transfiriendo el nuevo conocimiento. Aquí se plantea el gran desafío del trabajo conjunto e interdisciplinario.

En esta cadena del desarrollo, el rol de las universidades resulta crucial. En nuestro país, más del 95% de la investigación se realiza en las universidades y para aumentar nuestro aporte en innovación es preciso conectar mundos que están separados; conectar a los investigadores con los emprendedores, para que en conjunto puedan crear y entregar valor en las diferentes áreas que la población necesita. Se requiere de una investigación cuya base sea la dignidad de la persona y su desarrollo integral. Para esto la mirada debe ser amplia e inclusiva de todas las disciplinas, donde se incluya a las ciencias sociales, a las humanidades, el arte y a todas las disciplinas que impactan directamente en el bienestar de la persona, en su desarrollo y felicidad. Debemos propiciar una mayor interacción y eliminar aquellas barreras que separan a grupos que hoy no se conocen lo suficiente. Para esto, si queremos que la innovación juegue un rol central en el desarrollo de Chile, se necesitan investigadores y futuros profesionales impregnados de una cultura innovadora e interdisciplinaria, dispuestos a mover los límites disciplinares, geográficos y simbólicos desde los cuales hemos estado trabajando hasta ahora.

En la búsqueda de un mundo mejor, a diario, nos vemos interpelados a dar soluciones a situaciones más amplias y complejas, cuyo conocimiento se desarrolla en las fronteras disciplinarias. Esto nos

lleva a hacer investigación con un enfoque en que converjan las diferentes disciplinas, para permitir así una mirada más profunda a estos temas complejos. Las diferentes visiones iluminan la discusión. Organizadas en centros interdisciplinarios, estas investigaciones en muchos casos se transfieren a soluciones innovadoras y permiten potenciar emprendimientos que juegan un rol clave en el desarrollo del país. En un proyecto educativo moderno, debemos abordar temas que incluyen la interacción de variadas disciplinas. Algunos ejemplos de este trabajo interdisciplinario enfocado en la innovación forman parte de proyectos reales que actualmente se desarrollan en universidades complejas, como la UC. Hay biólogos trabajando con ingenieros y médicos para dar una respuesta a los desafíos de la bioingeniería; periodistas interactuando con sociólogos e ingenieros para entender el impacto de las redes sociales; urbanistas, sociólogos, historiadores, arquitectos y artistas para el adecuado cuidado del patrimonio, entre muchos otros. La formación y trabajo de los Centros dan cuenta de este esfuerzo.

Algunos de estos centros, generados al alero de numerosas universidades del mundo, dan cuenta de una fructífera interacción entre el quehacer universitario, el mundo privado y el público, que permiten generar retroalimentaciones positivas en proyectos de innovación e iniciativas de emprendimiento interdisciplinarias, de alto impacto económico, social, cultural y artístico.

En un mundo cada día más globalizado la interacción es la regla. Sin embargo, no basta solo con la interacción de las diversas disciplinas, también es necesaria la asociatividad entre las instituciones. Por medio de esta es posible generar sinergias, compartir conocimiento, formar capital humano avanzado y desarrollar proyectos comunes. En la actualidad, son cinco o seis universidades las que realizan la mayor parte de la investigación en nuestro país, lo que presenta un gran potencial de colaboración. En este sentido, cobra relevancia la creación de grandes centros universitarios de clase mundial, donde colaboren instituciones del ámbito privado, público y empresarial, con equipamiento científico y tecnológico a la altura y una cultura de trabajo en equipo y de asociatividad, a lo que el



Estado puede contribuir mediante financiamiento para incentivar este tipo de actividades. Así también nuestra responsabilidad incluye universidades que tienen menor desarrollo, estatales, de función pública y privada, para poder trabajar y apoyarlas en sus procesos. Lo anterior no debe quedarse en nuestras fronteras, el trabajo en redes internacionales es vital y muy fructífero.

El desarrollo de un país depende de la visión que tenga la sociedad para invertir en investigación, generar nuevo conocimiento y realizar transferencia de sus resultados. Coherente con este planteamiento, se hace necesario consolidar el trabajo interdisciplinario al interior de la universidad, incorporando a los estudiantes de pre y postgrado a la cadena de innovación y, como institución, dar el ejemplo de interactuar con otras entidades nacionales y extranjeras, de lo contrario el desarrollo de la innovación será limitado. Nuestro desafío como universidades complejas debiera ser justamente incrementar el volumen y calidad de la investigación y conectarla efectivamente con las necesidades del país. Nos debiera interesar que el conocimiento que se desarrolle sea transferido a la sociedad

a través de programas concretos, donde se pueda practicar alianzas virtuosas entre la academia, el Estado y la empresa privada. Para ello necesitamos científicos en redes, profesionales con alta preparación técnica, capaces de identificar, comprender y e internalizar nuevos conocimientos con potencial de innovación.

En la medida que tengamos la voluntad de trabajar en colaboración, con una visión interdisciplinaria y movidos por la búsqueda de nuevo conocimiento que genere soluciones innovadoras a los problemas de nuestra sociedad, seremos un real aporte al mejoramiento de la calidad de vida de las personas.

Dr. Ignacio Sánchez

Rector

Pontificia Universidad Católica de Chile

Santiago, Mayo 2016

Evaluación de la fibroína de seda como biomaterial de soporte para el crecimiento de células mesenquimales estromales de pulpa dental

Lyda Caballero Méndez ¹, Juliana Rivera Cano ², Duverney Gaviria Arias ^{2,3}

Resumen: La regeneración de tejidos usando células, factores de crecimiento y soportes constituyen una alternativa en la Medicina Regenerativa. La fibroína de seda es un excelente biosoporte, sus propiedades mecánicas únicas le permiten soportar procesos de adhesión y crecimiento celular. **Objetivo.** Evaluar la fibroína de la seda obtenida del gusano de seda *Bombyx mori* L como material de soporte para el crecimiento de células mesenquimales estromales de pulpa dental (CMPD). **Métodos.** La fibroína obtenida a partir de capullos de gusanos de seda *Bombyx mori* L criados en la Granja El Pílamó, propiedad de la Universidad Tecnológica de Pereira, se empleó para la fabricación de películas de fibroína íntegras y resistentes a condiciones de cultivo. Las CMPD fueron obtenidas a partir de un donante de diente premolar, la pieza dental se cortó con disco de diamante para la obtención de la pulpa que fue sometida a disgregación enzimática. Las células obtenidas se subcultivaron hasta el segundo pase, para posteriormente transferirse a cajas de cultivo que contenían películas de fibroína, se sometieron a condiciones inherentes al proceso de incubación siguiendo su crecimiento y viabilidad celular durante 27 días. **Resultados.** Al final del periodo de incubación, se observaron películas íntegras, estables y resistentes que permitieron el crecimiento celular. **Conclusión.** Se plantea el uso de fibroína como un biopolímero natural que brinda un soporte mecánico, un microambiente óptimo y un mimetismo de la estructura organizacional de los tejidos, postulándose como un potencial biomaterial para procesos de crecimiento celular en Medicina Regenerativa e Ingeniería de Tejidos.

Palabras clave: Fibroína del gusano de seda; células estromales; biomateriales; Ingeniería de Tejidos; Medicina Regenerativa.

Abstract: Tissue regeneration using cells, growth factors and supports are an alternative in Regenerative Medicine. Silk fibroin is an excellent biosupport, its unique mechanical properties allow it to support processes of cell adhesion and growth. **Objective:** Evaluating the obtained silk's fibroin from silkworm (*Bombyx mori* L) as a scaffold material for growth of dental pulp mesenchymal stromal cells (CMPD). **Methods:** The fibroin was obtained from silkworm (*Bombyx mori* L) cocoons reared at "The Pílamó" Farm, owned by the Universidad Tecnológica de Pereira. Procedures for obtaining full and resistant fibroin films to culture conditions were performed. The CMPD were obtained from a premolar tooth, the tooth was cut with a diamond blade to obtain the pulp which was subjected to enzymatic digestion. The cells obtained were subcultured until the second pass, and then, transferred to culture dishes containing fibroin films. This cells were cultured in standard conditions and tracking incubation with cell viability and growth for 27 days. **Results:** At the end of the incubation period, we realize that the fibroin films were intact and also this fibroin films allows cell growth. **Conclusion:** The use of fibroin as a natural biopolymer provides mechanical support, also an optimal microenvironment and mimic the organizational structure of tissues, so we postulated fibroin as a potential biomaterial for cell growth to be used in regenerative medicine and tissue engineering.

Keywords: *Silkworm fibroin; stromal cells; biomaterials; tissue engineering; regenerative medicine.*

Fecha de envío: 6 de Febrero de 2016 - Fecha de aceptación: 31 de Mayo de 2016

Introducción

La ingeniería tisular y la medicina regenerativa surgen como las disciplinas que reúnen los conocimientos de la biología celular y las

ciencias de la ingeniería aplicada a la formación de tejidos y órganos artificiales para uso clínico capaces de sustituir temporalmente las funciones perdidas de un tejido nativo y de órganos y/o ayudar a

(1) Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Tecnológica de Pereira.

(2) Centro de Biología Molecular y Biotecnología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira.

(3) Universidad libre seccional Pereira.

Autor de Correspondencia: lydaccm_27@utp.edu.co



restaurar su plena capacidad. (Koh & Atala, 2004; Kon'kov et al., 2010; Garrido, 2011). Uno de los aspectos claves en el área es el desarrollo de materiales que puedan interactuar con y dentro de sistemas biológicos, que sirvan como soporte mecánico, ayuden a regular actividades celulares y permitan la penetración y difusión de células, nutrientes, factores de crecimiento y desechos al igual que la unión entre células, y su diferenciación (Sobajo et al., 2008; Sangaj & Varghese, 2011; Kundu, 2014; Sharma et al., 2014). Las propiedades intrínsecas del biomaterial (biocompatible, biodegradable, bioabsorbible) y la capacidad de apoyar la vascularización deben tenerse en cuenta como consideraciones importantes para la aplicación de estos biomateriales en la medicina regenerativa (Cao & Wang, 2009; Wray et al., 2011; Sharma et al., 2014).

Los biomateriales usados como estromas biológicos se pueden clasificar en naturales o sintéticos, rígidos o no rígidos y degradables o no degradables. Los polímeros naturales son los biomateriales más ampliamente utilizados para la construcción de andamios por sus características diferenciales de composición, estructura y disposición de las macromoléculas constituyentes (Nair & Laurencin, 2007; Sharma et al., 2014). Las proteínas que componen naturalmente los tejidos son una excelente elección para aplicaciones en la Ingeniería de Tejidos. Proteínas estructurales como colágeno, elastina, albúmina y fibrina son utilizadas actualmente como material de suturas, andamios de tejidos, agentes hemostáticos y para la administración de fármacos (Kundu et al., 2013). La fibroína del gusano de seda es un biopolímero natural con una larga historia de aplicaciones en el cuerpo humano como material de sutura y ligamentos artificiales; propiedades como su biocompatibilidad y biodegradabilidad le permiten ser actualmente utilizada para el desarrollo de gran variedad de dispositivos biomédicos y nuevas tecnologías de regeneración. (Sobajo et al., 2008; Sah & Pramanik, 2010; Kundu, 2014; Zeng et al., 2014). La fibroína es el constituyente principal (72-81%) de los capullos de gusano de seda *Bombyx mori*, (Sobajo et al., 2008; Cao & Wang, 2009; Kon'kov et al., 2010; Sah & Pramanik, 2010; Rockwood et al., 2011; Wray et al., 2011; Kundu, 2014; Zeng et al., 2014), es una glicoproteína hidrofóbica que contiene gran cantidad de enlaces de hidrógeno, su composición y orientación molecular permite la formación de una estructura semicristalina conformada por una fase cristalina altamente ordenada de hojas- β antiparalelas que le confiere resistencia y tenacidad, separados por espaciadores de hoja- β menos ordenados que contribuyen a la flexibilidad y elasticidad de la fibra. (Wang et al., 2006; Sah & Pramanik, 2010; Wray et al., 2011; Kundu et al., 2014; Kundu, 2014).

Recientemente se ha demostrado que las matrices basadas en fibroína de la seda obtenidas a partir del gusano *Bombyx mori* presentan diversas morfologías, una tasa de degradación controlable y una buena biocompatibilidad. Debido a sus propiedades

intrínsecas únicas y a su versatilidad, la seda es utilizada como un biomaterial para procesos biotecnológicos y de ingeniería de tejidos (Cao & Wang, 2009; Kon'kov et al., 2010; Silva et al., 2013). El uso de los capullos requiere de un proceso de desgome con el fin de retirar la sericina, remanentes de esta proteína provocan reacciones inflamatorias, resistencia de la fibroína a la solubilización y alteración en la formación de la hoja- β al establecer interacciones de tipo enlaces de hidrógeno. (Hardy & Scheibel, 2010; Wray et al., 2011). El procesamiento de la seda requiere el uso de Na_2CO_3 (Rockwood et al., 2011; Deng et al., 2013; Kundu, 2014), seguido de un tratamiento con solventes iónicos como bromuro de litio (LiBr) o cloruro de calcio (CaCl_2) (Gellynck et al., 2008; Kharlampieva et al., 2010; George et al., 2013; YangáLiu et al., 2013; Kundu et al., 2014; Kundu, 2014). Sin embargo, en el momento de utilizar las películas de fibroína como material de soporte para el crecimiento de células se hace necesario inducir en su estructura la formación de hojas- β que le confiere insolubilidad, incrementando su flexibilidad y su velocidad de degradación. Técnicas como el uso de solventes polares a diferentes concentraciones, estrés mecánico, tratamiento térmico y vapor de agua (*water annealing*) son utilizadas para la transición a esta estructura (Hu et al., 2007; Mo et al., 2009; Rockwood et al., 2011; Alleman et al., 2013; Zhu et al., 2014).

El uso de la fibroína como biomaterial acompañado de otros polímeros ha sido ampliamente utilizado con fines investigativos. Estudios recientes han utilizado soportes combinados de fibroína/ácido hialurónico para el cultivo de células madre mesenquimales, esta combinación favorece la respuesta de estímulos regenerativos de gran interés científico en la medicina regenerativa (García-Fuentes et al., 2009). Otros estudios combinando biomateriales de fibroína/quitosano han demostrado resultados exitosos y prometedores, como es el caso de Jiang Deng et ál., quienes utilizaron esta combinación de biomateriales junto con células madre mesenquimales de médula ósea en la reparación de lesiones en rodillas de conejos (Deng et al., 2013), o el estudio realizado por Yujun Wei et ál., quienes utilizaron esta combinación junto con células madre de tejido adiposo para el desarrollo de un injerto de nervio artificial que regeneró una lesión del nervio ciático inducida quirúrgicamente en modelo de rata (Wei et al., 2011). La fibroína como andamio se ha empleado recientemente para la reconstrucción de núcleo pulposo, mostrando ser un biomaterial poroso con propiedades mecánicas únicas, que proporciona un adecuado microambiente para apoyar el crecimiento de células de núcleo pulposo, la infiltración y secreción de matriz extracelular (Zeng et al., 2014). Recientemente se ha reportado el uso de microcápsulas de fibroína para la liberación controlada de fármacos y la utilización única o combinada de esta proteína con otros polímeros sintéticos como nanotubos de carbono, polietilenglicol, ácido poli-aspártico, ácido poliláctico y polímeros naturales como colágeno, quitosano, elastina, ácido hialurónico

y queratina para la regeneración de diferentes tejidos. (Hardy & Scheibel, 2010; Kon'kov *et al.*, 2010; Kundu *et al.*, 2013; Kundu *et al.*, 2014). El uso de células madre son una alternativa promisoría para las aplicaciones en la terapia celular por su capacidad de auto renovación, proliferación y el potencial de diferenciación a diferentes linajes de células especializadas (Flores-Figueroa *et al.*, 2006; Fabián *et al.*, 2010). De acuerdo a *International Society for Cellular Therapy*, la denominación de célula madre mesenquimal es limitada a las células progenitoras multipotentes no hematopoyéticas aisladas y propagadas por clonaje *in vitro*, aptas para diferenciarse a los linajes celulares de osteoblastos, condrocitos y adipocitos y, capaces de expresar marcadores moleculares de superficie específicos (Dominici *et al.*, 2006; Sanjurjo Rodríguez, 2012). En este contexto, el uso de células madre con fines terapéuticos también debe considerar su interacción con biomateriales que les permita alcanzar estabilidad intercelular y con la matriz extracelular bajo una arquitectura predeterminada (d'Aquino *et al.*, 2008). Las células mesenquimales estromales de pulpa dental constituyen un excelente candidato para esta finalidad, son un tipo de células con capacidad adherente y potencial de diferenciación a varios linajes celulares incluyendo osteoblastos, odontoblastos, adipocitos y células neuronales (Kadar *et al.*, 2009; Alleman *et al.*, 2013). Estas células han demostrado interactividad con biomateriales para aplicaciones en la ingeniería de tejidos. (Flores-Figueroa *et al.*, 2006; Fabián *et al.*, 2010).

En este contexto, la fibroína de seda se ha utilizado ampliamente en la ingeniería de tejidos duros y blandos, sus diversas características entre las que se incluye su biocompatibilidad y la capacidad de apoyar la proliferación y diferenciación de diversos tipos celulares, lo hacen un atractivo candidato terapéutico en la terapia para enfermedades periodontales. Enfermedades cardíacas, diabetes y obesidad son las enfermedades típicas a nivel mundial, sin embargo, los pacientes con enfermedades dentales son muy superiores en número a los anteriormente descritos y son responsables de enormes costos para los proveedores de servicios médicos. La mayoría de los procedimientos dentales y maxilofaciales comprenden restauraciones de dientes simples a reconstrucción de los tejidos blandos y mineralizaciones faciales. En los Estados Unidos, las enfermedades periodontales afectan entre el 4-12% de los adultos, una cuarta parte de esta población mayores de 65 años han perdido todos sus dientes (CDC 2011), casi todas las personas de edad avanzada han tenido los dientes artificiales o se han sometido a algún tipo de cirugía dental. Hasta la fecha, los materiales y las opciones de tratamiento disponibles tienen una capacidad limitada para reemplazar tejidos enfermos, infectados, traumatizados y/o perdidos. Varias estrategias de tratamiento están disponibles para los problemas dentales y la investigación en curso se centra en el desarrollo de nuevas terapias basadas en ingeniería

de tejidos. El futuro potencial de la ingeniería dental es el uso de biomateriales como la fibroína de seda que favorezcan procesos de adhesión, crecimiento y diferenciación celular. (Kundu, 2014).

En este estudio, se empleó la fibroína de seda obtenida a partir de capullos del gusano de seda *Bombyx mori* como biosoporte para el crecimiento y multiplicación de células mesenquimales estromales de pulpa dental. El soporte se evaluó con base en su capacidad para mantener estable la viabilidad y el recuento celular en un periodo de tiempo.

Metodología

Extracción de células

Se adquirieron 2 premolares destinados a disposición final a partir de un único donante anónimo y con previa evaluación clínica realizada por un cirujano maxilofacial. El donante con 23 años de edad, de género masculino no presentaba problemas de pericoronitis, enfermedad periodontal o caries, y tenía indicación para extracción de los terceros molares de maxilar superior por ortodoncia. Las piezas dentales se obtuvieron por luxación previa verificación de que la historia clínica tuviese el consentimiento informado requerido para las exodoncias debidamente firmada y la valoración clínica negativa para cardiopatías, diabetes e hipertensión no controlada. De igual manera, el paciente aceptó su participación en dicho estudio a través de un consentimiento informado que establece la donación de la pieza dental y su uso solo con fines investigativos. Con el fin de disminuir la carga bacteriana el paciente realizó un colutorio con clorhexidina al 2% durante 2 minutos, se anestesió usando lidocaína al 2% con epinefrina mediante la técnica infiltrativa, inyectando el anestésico vía vestibular con refuerzo palatino y permitiendo el inicio del efecto anestésico durante un periodo de 10 minutos. Finalmente, la extracción de las piezas dentales se realizó con ayuda de un fórceps 150. El procedimiento descrito fue revisado y aprobado por el comité de bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira.

Las piezas dentales se lavaron mediante inmersiones seriadas en *buffer* fosfato salino sin Ca^{++} ni Mg^{++} (PBSA), solución desinfectante de yodopovidona 10% (Isodine®, Boehringer Ingelheim) y solución salina 0,85% con tiempos de inmersión de 3-5 minutos en cada solución, y después se mantuvieron en un recipiente plástico con PBSA frío contenido en un baño de hielo. Con un disco de diamante, en pieza de baja e irrigación con PBSA estéril, se partió cada molar mediante corte transversal seguido de corte longitudinal hasta lograr la extracción completa de la pulpa dental con ayuda de una excavadora dental. Cada corte iba seguido de baños intermitentes del molar en el DPBS contenido en baño de agua con hielo. Todas las soluciones trabajadas estaban estériles. Las pulpas dentales recuperadas se mantuvieron en medio de cultivo DMEM completo

(Dulbecco's Modified Eagle suplementado con suero fetal bovino 10%, glutamina 1%, penicilina-estreptomicina 1% y anfotericina B 0,1%) y refrigerado durante 28 horas entre 2 y 4°C.

Multiplicación de células

La pulpa dental fue fraccionada en pequeños trozos con ayuda de un bisturí estéril. Después se sometió a digestión enzimática con una solución 1:1 de dispasa (2mg/mL)/colagenasa tipo I (4mg/mL) durante 50 minutos a 37°C. Pasado este tiempo, el proceso de digestión se detuvo mediante dilución con 5 volúmenes de medio de cultivo DMEM completo; la solución se centrifugó a 500xg por 6 minutos con descarte del sobrenadante y resuspensión del botón celular en 3mL de medio DMEM completo. La suspensión celular se sembró en 3 placas T25, utilizando 1mL de la suspensión con 5mL de medio de cultivo DMEM completo por cada placa, para después mantenerlas en incubación a 37°C, 5% CO₂ y 90% de humedad durante 7 días. Finalizados los 7 días de incubación, se retiró el medio de cultivo de cada placa T25 y se vertió medio de cultivo DMEM completo nuevo para evitar inanición celular por carencia de nutrientes y descenso del pH del medio producto del metabolismo celular. El recambio de medio se realizó cada 2 días por un periodo de 12 días.

Criopreservación

Las células procedentes de las cajas T25 de los cultivos primarios, se desprendieron con solución de tripsina 0,5% en EDTA 1mM seguida de su inactivación con medio de cultivo DMEM completo, de acuerdo con el procedimiento antes descrito hasta la resuspensión del botón celular en 800µL de suero fetal bovino (SFB), a la suspensión celular se le adicionaron 200µL de dimetil sulfoxido (Calbiochem CAT No 317275), se transfirieron a viales de criopreservación, se mantuvieron a -80°C durante 24 horas y después se trasladaron a fase de vapor de nitrógeno líquido en un tanque de criopreservación para su conservación prolongada a -196°C.

Preparación fibroína

Los capullos fueron obtenidos a partir de gusanos de seda *B. mori* criados en la granja experimental "El Pilamo" / Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira / Risaralda, estos capullos se limpiaron manualmente para retirar restos de crisálida, segmentos con manchas o sectores defectuosos. Los capullos se cortaron a la mitad para su ebullición en Na₂CO₃ 0,02M durante 1 hora con el fin de desgomar la fibroína: 5g de capullos por cada litro de la solución. La fibroína desgomada resultante se lavó con agua destilada y se dejó secando en horno a 60°C por 6 horas. La disolución de la fibroína se logró mediante la incubación en baño maría a 60°C/4horas en una solución de LiBr 9,3M y 10% de fibroína desgomada (p/v). La fibroína disuelta y centrifugada se dializó en tubos de membrana de diálisis con MWCO 6-8000, durante 3 días contra agua destilada con recambios cada 2 horas para el primer día, cada 4 horas para el segundo día y, cada 6 horas para el tercer día. Finalmente, la

solución obtenida se contradializó (Av. Mol Wt 8000) con una solución de polietilenglicol al 30% hasta conseguir una concentración de fibroína al 17% en agitación continua.

Construcción de soportes

La solución de fibroína al 17% se dispuso en cajas de poliestireno P-35mm para cultivo celular y se secaron mediante exposición en cabina de flujo laminar por 72 horas. Finalizado el periodo de secado, las películas de fibroína formadas se sometieron a *water-annealing* durante 4 horas y 25inHg para inducir la formación de hojas-β y estabilizar el soporte. Posteriormente, se esterilizaron con etanol al 70% por media hora y se lavaron con PBSA estéril para eliminar los residuos de alcohol, quedando listas para su uso.

Crecimiento en soportes

Para realizar los ensayos con CMPD, un criovial que contenía 1 x 10⁶cel/mL se llevó a baño de agua estéril mantenida a 37°C durante 1 minuto para descongelar su contenido, se descontaminó su superficie externa mediante aspersion con etanol al 70%; el contenido se trasladó a un tubo que contenía 9 mL de DMEM completo, se centrifugó 500xg por 6 minutos y se eliminó el sobrenadante. El botón celular remanente se resuspendió en 1mL de medio de cultivo DMEM completo, y se determinó la viabilidad de la suspensión celular resultante por ensayo de exclusión con azul de tripano para después sembrarla con 5mL de medio de cultivo DMEM completo en un frasco T25. El recambio de medio de cultivo, la expansión y los subcultivos celulares se realizaron de la forma previamente descrita. A partir del segundo subcultivo, se sembraron 5000cel/cm² sobre cada caja P-35mm que contenían películas de fibroína listas para su uso, a su vez se sembró la misma población de células (células mesenquimales estromales de pulpa dental) sobre dos cajas de poliestireno sin película de fibroína usadas como control positivo con el fin de comparar el crecimiento y la morfología celular. Se realizaron cambios de medio cada dos días utilizando DMEM completo.

Estabilidad de soportes

Para evaluar la estabilidad de la película a la inmersión en medio de cultivo se tomó una caja que contenía una película de fibroína, se esterilizó con etanol al 70%, se lavó con PBSA estéril y se incubó con 2 mL de DMEM completo por un periodo de 153 días con el fin de evaluar la estabilidad de la estructura en contacto permanente con el medio de cultivo.

Viabilidad, multiplicación

Las películas fueron acondicionadas con 2 mL de DMEM completo por tres días antes de su uso con el fin de evaluar su estabilidad frente a condiciones propias del proceso de incubación; en cada caja se sembró una densidad de 5000cel/cm², cada dos días se realizó cambio del medio DMEM. En los días 5, 11, 18 y 27, cuando las células alcanzaron una confluencia cercana al 80%, fueron desprendidas de las películas de fibroína utilizando tripsina-EDTA al 0.5%. El remanente

de células que quedaba después de la tripsinización continuaba su proceso de incubación con 2 mL de DMEM hasta obtener una confluencia cercana al 80% para repetir el proceso de disgregación celular en los días anteriormente mencionados a partir de momento de incubación con el fin de evaluar la capacidad de las células para multiplicarse y conocer su comportamiento sobre este soporte. Se realizó recuento de células/mL y porcentaje de viabilidad celular utilizando el ensayo de exclusión de azul de tripano en cámara de Neubauer posterior al tratamiento con tripsina. Después de cada proceso de disgregación enzimática, las células desprendidas se sembraron en cajas de cultivo T25 para continuar su proceso de incubación con recambios de medio cada 2 días hasta alcanzar confluencia cercana al 80%, equivalente a un número de células por cm^2 suficientes para llevar a cabo el proceso de congelamiento a -196°C en nitrógeno líquido. Todos los recambios de medio de cultivo se monitorearon mediante cultivo de gérmenes comunes con el fin de verificar la esterilidad durante el periodo de experimentación.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos a partir de los recuentos celulares y los porcentajes de viabilidad de las células sembradas sobre las películas de fibroína y sobre el control positivo, se analizaron mediante un T-Test de dos colas, con un intervalo de confianza del 99% $P < 0,01$, con el fin de determinar significancia estadística.

Resultados

Preparación fibroína

El tratamiento de desengome de los capullos permitió identificar la relación existente entre sericina y fibroína, identificándose que en peso la sericina corresponde al 30% del capullo. A partir de los capullos del gusano de seda desengomados se obtuvo una solución al 10% de fibroína de seda en LiBr 9,3M, la solución obtenida se centrifugó y se filtró para eliminar restos de crisálida. Finalmente, un proceso de diálisis utilizando membranas de celulosa, seguido de contra diálisis con PEG permitieron obtener una solución acuosa de fibroína mantenida a 4°C hasta su posterior uso. (Figura 1).

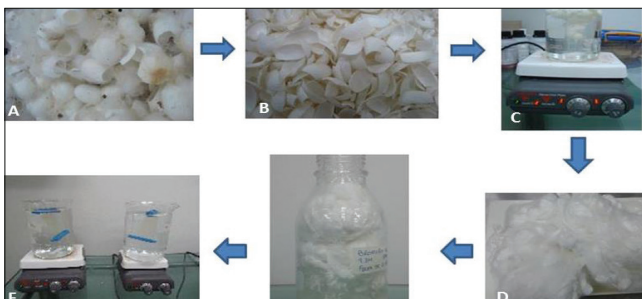


Figura 1: Procesamiento de la fibroína.

A: Capullos de gusano de seda. B: Capullos limpios partidos a la mitad. C: Ebullición de capullos en Na_2CO_3 0,0M. D: Fibroína desgomada. E: Fibroína disuelta en LiBr 9,3M. F: Fibroína en proceso de diálisis.

Construcción de soportes

El tratamiento de *water annealing* permitió obtener películas integras, de superficie lisa, resistentes a la manipulación, adheridas completamente a la superficie de la caja de poliestireno. (Figura 2).

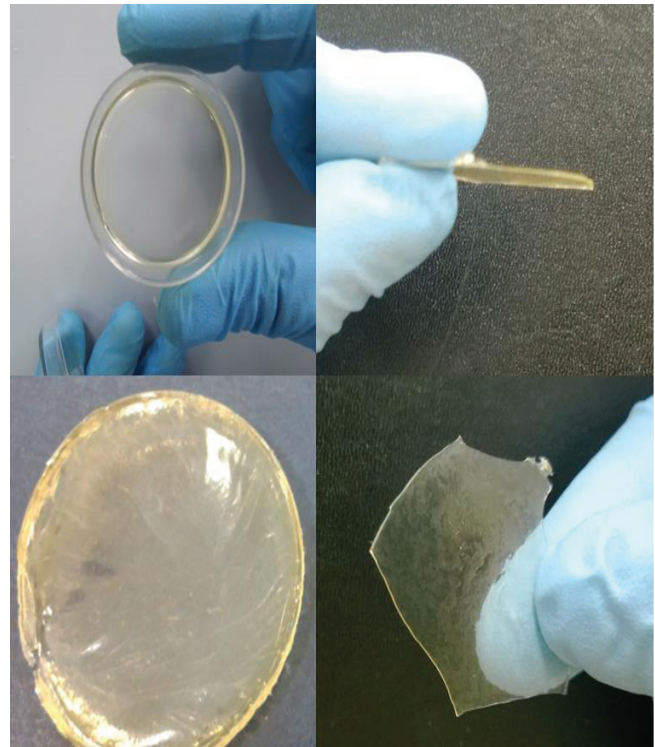


Figura 2: Película de fibroína de seda obtenida por water annealing

Las células sembradas sobre las películas de fibroína estéril alimentadas cada dos días se comportaron de manera similar al control positivo (Figura 3). Se observaron células fusiformes adheridas a la superficie de la película con presencia de colonias celulares en los primeros días de incubación. La morfología de las células sembradas sobre las películas de fibroína durante todo el proceso de incubación fue similar al control positivo. Las células que alcanzaron una confluencia cercana al 80% fueron desprendidas en los días 5°, 11°, 18° y 27°, las películas de fibroína junto con el remanente de células se reincubaron con 2 mL de DMEM completo hasta obtener una confluencia cercana al 80%, para realizar de nuevo el proceso de disgregación celular con tripsina al 0.5%. Las células obtenidas del proceso de disgregación se congelaron a -196°C en nitrógeno líquido. Cada recambio de medio de cultivo fue monitoreado mediante el análisis de gérmenes comunes para verificar su esterilidad con resultados dentro de la especificación para todos los monitoreos: $< 1 \text{ UFC}/100\mu\text{L}$ a los 7 días de incubación.

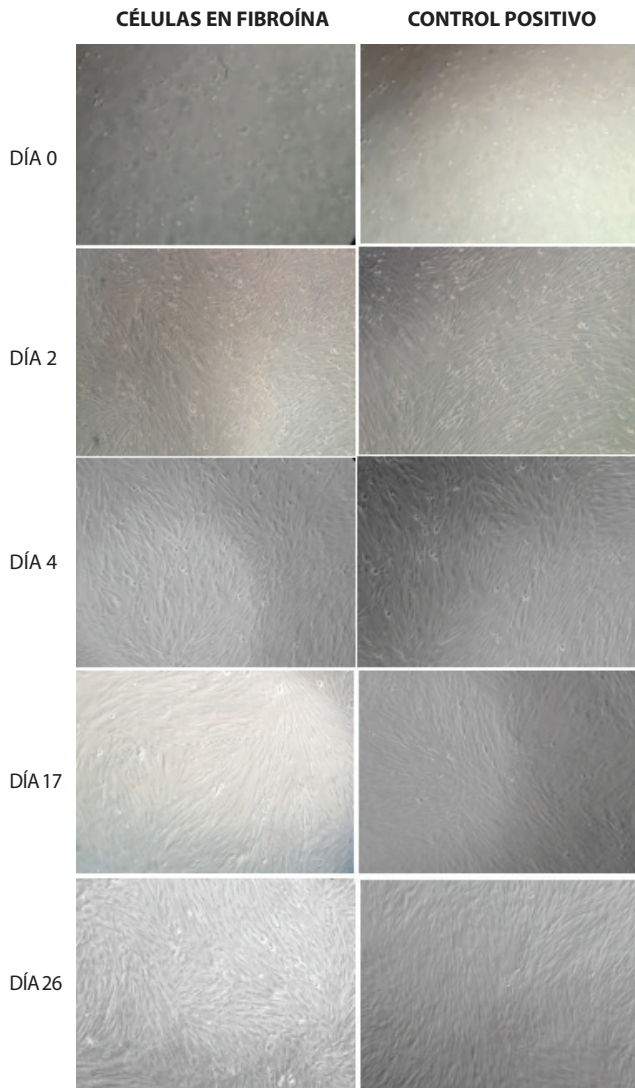


Figura 3: Crecimiento de células estromales sobre películas de fibroína. Izquierda: crecimiento de células mesenquimales estromales de pulpa dental sobre películas de fibroína. Derecha: células mesenquimales estromales de pulpa dental sobre cajas de poliestireno. Microscopio invertido 10x.

Estabilidad de los soportes

La película de fibroína incubada con DMEM completo por 5 meses no evidenció signos de fractura, pérdida de integridad ni disolución. (Figura 4).

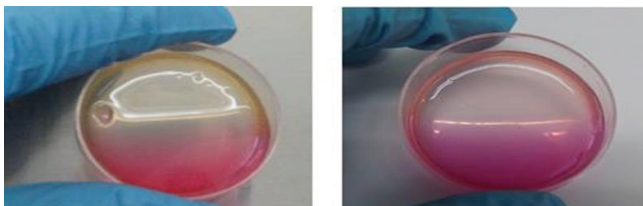


Figura 4: Película de fibroína Izquierda: película de fibroína con DMEM a los tres meses. Derecha: película de fibroína con DMEM a los cinco meses.

Viabilidad, multiplicación

El recuento de células/mL y el porcentaje de viabilidad celular realizado a las dos cajas de fibroína y a los controles positivos se mantuvo estable en cada proceso de tripsinización. El remanente de células demostró capacidad de multiplicación sobre las películas de fibroína alcanzando confluencias entre el 80-90%, sin afectar la viabilidad celular. Las películas no evidenciaron signos de fracturas, disolución, ni pérdida de la integridad. (Figura 5)

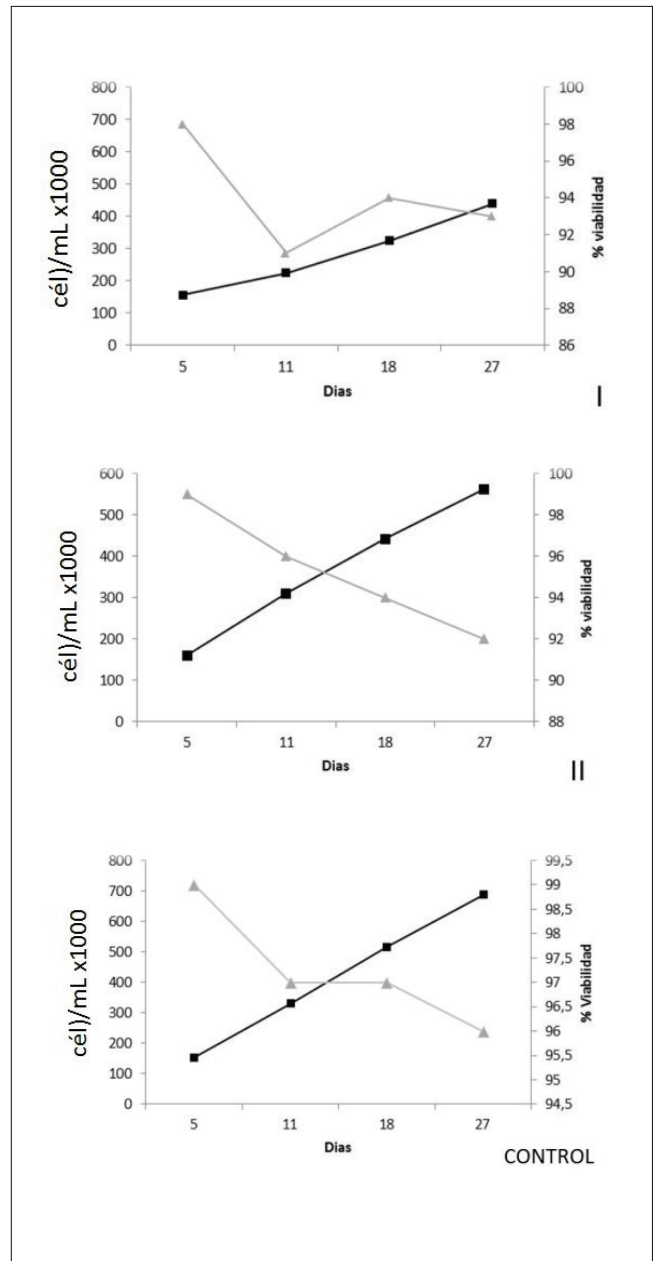


Figura 5: Recuento de cél/mL y viabilidad celular de las CMPD sembradas sobre películas de fibroína y el control positivo. I y II cajas de fibroína y CMPD. Línea gris con triángulo: porcentaje de viabilidad celular, línea negra con cuadrado: recuento acumulado de cél/mL.

Análisis estadístico

Los porcentajes de viabilidad de las células sembradas sobre las cajas I y II y los controles positivos no muestran diferencias significativas, lo que permite concluir que la viabilidad de las células no se ve afectada por el soporte de fibroína (Figura 6). No hubo diferencias significativas entre los datos de concentración celular obtenidos en el ensayo y el control. (Figura 6)

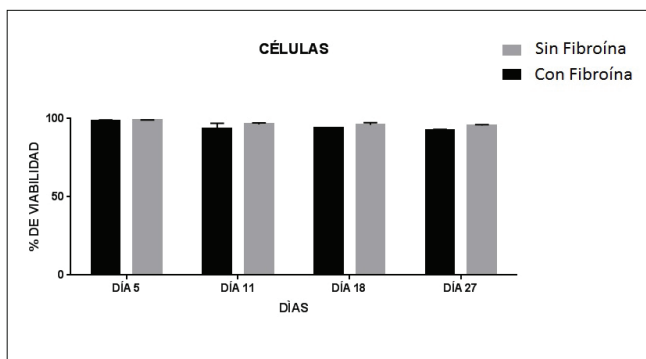


Figura 6: Viabilidad celular con y sin películas de fibroína. Porcentaje de viabilidad celular de las muestras y el control positivo durante todo el ensayo.

Discusión y conclusiones

Los biomateriales desempeñan un papel crucial en el campo de la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa ya que constituyen una excelente fuente para la fabricación de estromas que presentan poros interconectados para establecer un óptimo microambiente celular requerido para la regeneración de un tejido (Sharma *et al.*, 2014). Se estableció un protocolo para la obtención de matrices de fibroína a partir de capullos del gusano de seda aptas para el cultivo celular *in vitro*. El protocolo aquí descrito surge de la estandarización de técnicas citadas por otros autores con modificaciones puntuales del proceso. La fase inicial en la fabricación de estructuras basadas en fibroína consiste en una estricta selección del material, el empleo de capullos con restos de crisálida, segmentos con manchas o zonas defectuosas puede afectar considerablemente la calidad de la película. El uso de Na_2CO_3 al 0,02M permitió obtener fibroína libre de sericina demostrando así que el desgome es una actividad clave del proceso para obtención de la fibroína en fase acuosa y es efectivo si se utiliza una sal en condiciones estandarizadas de temperatura y tiempo como lo sugiere Kundu en su libro. "Silk Biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine" (Kundu, 2014). El tratamiento con LiBr 9,3M disuelve completamente la fibroína hasta obtener una solución homogénea, que puede ser utilizada para la fabricación de películas, esponjas, fibras, geles u otro tipo de estructura. Varios estudios reportan el uso de soluciones de fibroína con valores desconocidos de concentración, este aspecto puede afectar considerablemente la integridad de la película, ya que soluciones muy diluidas de proteína obtenidas a partir de

los procesos de diálisis no permiten obtener estructuras estables; en este estudio se demostró la eficiencia del polietilenglicol para concentrar la fibroína a valores deseados sin afectar la estructura de la proteína, permitiendo así el uso de esta solución dentro del proceso de elaboración de películas u otro tipo de estructuras para el cultivo de células *in vitro*.

La técnica *water annealing* empleada para inducir la cristalización de las películas resultó ser exitosa, ya que se obtuvieron estructuras resistentes, íntegras, estables al medio de cultivo y a condiciones propias del proceso de incubación, sin embargo, este proceso puede provocar la ruptura de la película cuando se expone por un tiempo mayor al sugerido. Otros estudios demuestran resultados favorables utilizando solventes polares a diferentes concentraciones para inducir la cristalización de la estructura (García-Fuentes *et al.*, 2009; Zeng *et al.*, 2014).

El método de esterilización con etanol al 70% demostró ser efectivo para las películas usadas en el cultivo *in vitro* de CMPD, ya que el medio DMEM obtenido de los recambios resultaron negativos para el cultivo de gérmenes comunes a los 7 días de incubación. Otros métodos de esterilización apropiados resultan de la exposición de las películas a óxido de etileno, radiación gamma y autoclavado. Las películas de fibroína que contenían las CMPD soportaron 27 días de incubación con medio DMEM a 35°C, 5% CO_2 y atmósfera húmeda por un periodo continuo, sin mostrar signos de deterioro, fractura o disolución. La película de fibroína incubada por 5 meses con DMEM no evidenció signos de desgaste ni lavado con el medio. El proceso de tripsinización usado para desprender las células del soporte de fibroína no afectó la integridad de las películas. Por tanto, la resistencia de esta estructura en condiciones inherentes al proceso de incubación, cambios de medio de cultivo y disgregación celular postulan el uso de la fibroína de seda como un potente biomaterial que puede ser ampliamente utilizado en la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos. Estas características en un biomaterial son importantes en aquellos casos en los que se requiere un tiempo prolongado para el establecimiento del implante. El análisis estadístico demostró que el soporte de fibroína de seda no afecta la viabilidad ni la concentración celular *in vitro*. Todo lo anterior demuestra la capacidad de la fibroína de seda para soportar el crecimiento celular.

Se demostró la capacidad de la fibroína de seda para soportar la adherencia, crecimiento y multiplicación de células mesenquimales estromales obtenidas de cultivo primario de pulpa dental. Se identificó que la técnica de cristalización por *water annealing* es una técnica adecuada, que permite que la película de fibroína mantenga sus propiedades mecánicas en condiciones de cultivo celular y tratamiento con proteasas como la tripsina.

Este andamio se caracteriza por sus propiedades mecánicas únicas, su tasa de degradación y su biocompatibilidad. Los resultados experimentales *in vitro* demostraron que este soporte no afecta la viabilidad, concentración y morfología celular, por tanto, este biomaterial podría proporcionar un microambiente adecuado para apoyar el crecimiento de células madre en un modelo *in vivo*, sin embargo, se recomienda realizar una caracterización mecánica, biológica y molecular del soporte de fibroína seda que demuestre que esta proteína permite favorecer procesos de diferenciación de diversas poblaciones celulares incluyendo células mesenquimales estromales de pulpa dental hacia fenotipos odontoblasticos orientados a la regeneración dentino-pulpar. Por tanto, se sugiere realizar nuevos ensayos con diferentes tipos de poblaciones celulares y variaciones en la estructura física del biomaterial que permitan corroborar el uso de fibroína como material de soporte útil en la regeneración de tejidos y reparación de órganos. Finalmente, este estudio permite sugerir la fibroína como biomaterial capaz de soportar el crecimiento celular así como condiciones inherentes al proceso de incubación *in vitro*, concluyendo que la que aplicación de soportes basados en fibroína de seda son un modelo factible en la ingeniería de tejidos.

Contribuciones y reconocimientos

El desarrollo experimental de la investigación fue realizada por las estudiantes adscritas al programa de posgrado en Msc. Biología molecular, la supervisión fue realizada por el Dr. Duverney Gaviria, quien a su vez apoyó los procesos de análisis de resultados y escritura final del documento. Los autores declaran no tener conflictos de intereses, y aseguran que los recursos utilizados para el desarrollo del estudio fueron suministrados por el Centro de Biología Molecular y Biotecnología adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira.

Referencias

Alleman M, Low E, Truong K, Huang E, Hill C, Chen T, Deaton M & Kingsley K. (2013). Dental pulp-derived stem cells (DPSC) differentiation *in vitro* into odontoblast and neuronal progenitors during cell passaging is associated with alterations in cell survival and viability. *International Journal of Medicine and Biomedical Research* **2**, 133-141.

Cao Y & Wang B. (2009). Biodegradation of silk biomaterials. *International journal of molecular sciences* **10**, 1514-1524.

d'Aquino R, Papaccio G, Laino G & Graziano A. (2008). Dental pulp stem cells: a promising tool for bone regeneration. *Stem cell reviews* **4**, 21-26.

Deng J, She R, Huang W, Dong Z, Mo G & Liu B. (2013). A silk fibroin/chitosan scaffold in combination with bone marrow-derived mesenchymal stem cells to repair cartilage defects in the rabbit knee. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **24**, 2037-2046.

Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop D & Horwitz E. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* **8**, 315-317.

Fabián MM, Rodríguez BC & PérezII MAÁ. (2010). Aislamiento y caracterización parcial de células madre de pulpa dental. *Revista Odontológica Mexicana* **14**, 15-20.

Flores-Figueroa E, Montesinos JJ & Mayani H. (2006). Células troncales mesenquimales: historia, biología y aplicación clínica. *Revista de investigación clínica* **58**, 498-511.

Garcia-Fuentes M, Meinel AJ, Hilbe M, Meinel L & Merkle HP. (2009). Silk fibroin/hyaluronan scaffolds for human mesenchymal stem cell culture in tissue engineering. *Biomaterials* **30**, 5068-5076.

Garrido M. (2011). Ingeniería tisular y medicina regenerativa en cirugía pediátrica. *Revista chilena de cirugía* **63**, 635-640.

Gellynck K, Verdonk PC, Van Nimmen E, Almqvist KF, Gheysens T, Schoukens G, Van Langenhove L, Kiekens P, Mertens J & Verbruggen G. (2008). Silkworm and spider silk scaffolds for chondrocyte support. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **19**, 3399-3409.

George KA, Shadforth A, Chirila TV, Laurent MJ, Stephenson S-A, Edwards GA, Madden PW, Hutmacher DW & Harkin DG. (2013). Effect of the sterilization method on the properties of Bombyx mori silk fibroin films. *Materials Science and Engineering: C* **33**, 668-674.

Hardy JG & Scheibel TR. (2010). Composite materials based on silk proteins. *Progress in Polymer Science* **35**, 1093-1115.

Hu X, Kaplan D & Cebe P. (2007). Effect of water on the thermal properties of silk fibroin. *Thermochimica Acta* **461**, 137-144.

Kadar K, Kiraly M, Porcsalmy B, Molnar B, Racz G, Blazsek J, Kallo K, Szabo E, Gera I & Gerber G. (2009). Differentiation potential of stem cells from human dental origin-promise for tissue engineering. *J Physiol Pharmacol* **60**, 167-175.

Kharlampieva E, Kozlovskaya V, Wallet B, Shevchenko VV, Naik RR, Vaia R, Kaplan DL & Tsukruk VV. (2010). Co-cross-linking silk matrices with silica nanostructures for robust ultrathin nanocomposites. *ACS nano* **4**, 7053-7063.

- Koh CJ & Atala A. (2004). Tissue engineering, stem cells, and cloning: opportunities for regenerative medicine. *Journal of the American Society of Nephrology* **15**, 1113-1125.
- Kon'kov A, Pustovalova O & Agapov I. (2010). Biocompatible materials from regenerated silk for tissue engineering and medicinal therapy. *Applied biochemistry and microbiology* **46**, 739-744.
- Kundu B, Kurland NE, Bano S, Patra C, Engel FB, Yadavalli VK & Kundu SC. (2014). Silk proteins for biomedical applications: bioengineering perspectives. *Progress in Polymer Science* **39**, 251-267.
- Kundu B, Rajkhowa R, Kundu SC & Wang X. (2013). Silk fibroin biomaterials for tissue regenerations. *Advanced drug delivery reviews* **65**, 457-470.
- Kundu S. (2014). *Silk Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. Elsevier.
- Mo C, Wu P, Chen X & Shao Z. (2009). The effect of water on the conformation transition of *Bombyx mori* silk fibroin. *Vibrational Spectroscopy* **51**, 105-109.
- Nair LS & Laurencin CT. (2007). Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in polymer science* **32**, 762-798.
- Rockwood DN, Preda RC, Yücel T, Wang X, Lovett ML & Kaplan DL. (2011). Materials fabrication from *Bombyx mori* silk fibroin. *Nature protocols* **6**, 1612-1631.
- Sah M & Pramanik K. (2010). Regenerated silk fibroin from *B. mori* silk cocoon for tissue engineering applications. *Int J Environ Sci Technol* **1**, 404-408.
- Sangaj N & Varghese S. (2011). *Controlling Stem Cells with Biomaterials*. Springer.
- Sanjurjo Rodríguez C. (2012). Diferenciación "in vitro" de células madre aisladas de médula ósea humana sobre biomateriales de colágeno.
- Sharma S, Srivastava D, Grover S & Sharma V. (2014). Biomaterials in Tooth Tissue Engineering: A Review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* **8**, 309.
- Silva SS, Popa EG, Gomes ME, Oliveira MB, Nayak S, Subia B, Mano JF, Kundu SC & Reis RL. (2013). Silk hydrogels from non-mulberry and mulberry silkworm cocoons processed with ionic liquids. *Acta biomaterialia* **9**, 8972-8982.
- Sobajo C, Behzad F, Yuan X-F & Bayat A. (2008). Silk: a potential medium for tissue engineering. *Eplasty* **8**.
- Wang Y, Kim H-J, Vunjak-Novakovic G & Kaplan DL. (2006). Stem cell-based tissue engineering with silk biomaterials. *Biomaterials* **27**, 6064-6082.
- Wei Y, Gong K, Zheng Z, Wang A, Ao Q, Gong Y & Zhang X. (2011). Chitosan/silk fibroin-based tissue-engineered graft seeded with adipose-derived stem cells enhances nerve regeneration in a rat model. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **22**, 1947-1964.
- Wray LS, Hu X, Gallego J, Georgakoudi I, Omenetto FG, Schmidt D & Kaplan DL. (2011). Effect of processing on silk-based biomaterials: Reproducibility and biocompatibility. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* **99**, 89-101.
- YangáLiu X, JináChuah Y, James C & LiangáLi J. (2013). Design and engineering of silk fibroin scaffolds with biomimetic hierarchical structures. *Chemical Communications* **49**, 1431-1433.
- Zeng C, Yang Q, Zhu M, Du L, Zhang J, Ma X, Xu B & Wang L. (2014). Silk fibroin porous scaffolds for nucleus pulposus tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C* **37**, 232-240.
- Zhu M, Wang K, Mei J, Li C, Zhang J, Zheng W, An D, Xiao N, Zhao Q & Kong D. (2014). Fabrication of highly interconnected porous silk fibroin scaffolds for potential use as vascular grafts. *Acta biomaterialia* **10**.

Consejo breve sobre el tabaco en atención primaria de salud en Chile: un desafío pendiente

Juan Alcántara-Gómez ¹, Javiera Martínez-Gutiérrez ¹, Claudia Bambs S. ^{2,3}, Luis Villarroel P. ², Jorge Cabrolier J. ⁴, Sebastián Flores P. ⁴, Isabel Irrázabal U. ⁴, Cristián Orus N. ⁴, Franco Scheel L. ⁴, José Vargas F. ⁴, Sofía Verdaguer D. ⁴

Resumen: Introducción: El tabaco es la primera causa de morbimortalidad prevenible en el mundo. En Chile la prevalencia de consumo es 40,6%, la mayor a nivel continental. El consejo breve o consejería breve (CB) es una intervención simple, efectiva y de bajo costo para el cese de consumo de tabaco, que Atención Primaria en Salud (APS) ha demostrado disminuir en la prevalencia de tabaquismo. Existe escasa información sobre la utilización de CB en APS en Chile. Métodos: Estudio transversal de metodología cuantitativa. Se encuestó a 604 pacientes pertenecientes a 2 centros APS de Santiago, tras haber recibido atención clínica. Los datos fueron analizados con SPSS 21 y calculadora web Graph Pad. Resultados: La prevalencia de tabaquismo entre los encuestados fue de 32,5%, de ellos, el 78,6% reportó deseo de dejar de fumar. Al 43,7% de los encuestados se le preguntó respecto al consumo de tabaco en la atención reciente, y del total de fumadores, a 37,1% se les aconsejó dejar de fumar. Los pacientes fumadores calificaron la recepción de CB como "indiferente", "agradable" o "muy agradable" en un 94,9%, y en un 90,5%, entre aquellos que no desean dejar de fumar. Conclusión: El tabaquismo es un problema escasamente abordado en las atenciones clínicas APS, lo que contrasta con la alta prevalencia de consumo nacional y de los pacientes consultantes. La mayoría de los fumadores desea dejar de fumar, y la minoría considera "desagradable" o "muy desagradable" ser aconsejada para cesar el consumo, aun en aquellos fumadores que no quieren dejar de fumar.

Palabras clave: consejería breve, consejo breve, atención primaria, tabaco, cese de tabaco.

Abstract: Introduction: Smoking is the leading cause of preventable morbidity and mortality worldwide. In Chile smoking prevalence is 40.6%, the highest on the continent. Brief advice or brief counseling (BC) is a simple, effective and inexpensive intervention for tobacco consumption cessation, that has been shown decrease smoking prevalence in Primary Health Care (PHC). There is little information on the use of BC in PHC in Chile. Methods: Cross-sectional study of quantitative methodology. 604 patients were surveyed from 2 PHC centers of Santiago, after receiving clinical care. Data was analyzed with SPSS 21 and Graph Pad web calculator. Results: The smoking prevalence among respondents was 32.5%, 78.6% of them expressed desire to quit 43.7% of respondents were asked about consumption of tobacco in a recent consultation, and a total 36.9% of smokers were advised to quit. Smokers patients rated receiving CB as "indifferent", "pleasant" or "very pleasant" in 94.9% and 90.5% among those who did not want to quit. Conclusion: Smoking is a problem rarely addressed in PHC, this contrasts with the high prevalence of domestic consumption and consulting patients. Most smokers want to quit and only a minority considered "unpleasant" or "very unpleasant" being advised to cease consumption, even in those smokers who do not want to quit.

Keywords: Brief counseling, brief advice, primary health care, smoking, smoking cessation.

Fecha de envío: 17 de Diciembre de 2015 - Fecha de aceptación: 31 de mayo de 2016

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

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

(3) Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas (ACCDiS) Proyecto Fondap 15130011.

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

Autor de correspondencia: juanalcantaragomez@gmail.com



El tabaco es el único producto de consumo que daña a todas las personas expuestas a él y mata a la mitad de sus consumidores (Shafey *et al.*, 2009; OMS, 2015). Se estima que el 10% de todas las muertes en adultos son atribuibles al tabaco, correspondiendo a la primera causa de muerte prevenible en el mundo (6.000.000 muertes anuales), y ocurriendo 1 muerte cada 6 segundos a causa de una enfermedad relacionada con el tabaco (OMS, 2015).

Chile destaca por tener la mayor prevalencia de consumo de tabaco a nivel continental: 40,6% en mayores de 15 años (44,2% en hombres y 37,1% en mujeres) (MINSAL, 2010, 2011; Pichón *et al.*, 2014). Además, a diferencia de muchos países cuya tendencia ha sido la disminución del consumo de tabaco desde hace 3 décadas (Ng *et al.*, 2014), en Chile, la tendencia ha sido al aumento o mantención (Medina & Kaempffer, 1991, 1996; CONACE, 2009).

La prevalencia de consumo de tabaco en Chile varía de acuerdo con el nivel educacional: 25,6%, en población con menos de 8 años de estudio, comparado con el 50,3% de consumo en aquellos con más de 12 años de estudio (MINSAL, 2010). Se estima que en Chile mueren 45,7 personas al día a causa del tabaquismo (MINSAL, 2011), y el costo directo para el sistema de salud atribuible a tabaco es de \$1.081.898.801.395 (Pichón *et al.*, 2014).

Existen múltiples intervenciones clínicas efectivas para el cese de consumo de tabaco: consejería breve (CB) (Stead *et al.*, 2013a), entrevista motivacional (Lai *et al.*, 2010), consejería telefónica (Stead *et al.*, 2013b) y fármacos (terapia de reemplazo de nicotina, bupropión, vareniclina) (Cahill *et al.*, 2013). Si bien existen múltiples estudios que concluyen que intervenir para lograr cese de consumo de tabaco es una medida costo – efectiva (Sachs & World Health Organization Commission on Macroeconomics, 2001; Carrozzi *et al.*, 2008), la CB destaca por ser una intervención de bajo costo económico, rápida y sencilla de ejecutar por los profesionales de la salud, a diferencia de las otras intervenciones mencionadas.

Consejería breve

Consiste en una intervención que puede ser otorgada por diversos profesionales de la salud en una consulta de salud habitual (Fiore & US. Tobacco Use and Dependence Guideline Panel., 2008; Carr & Ebbert, 2012; Rice *et al.*, 2013; Stead *et al.*, 2013a), en que se pregunta por el consumo de tabaco y se recomienda cesar su consumo en pacientes fumadores (New Zealand Government, 2014). La intervención debe constar de los siguientes elementos: ser firme, claro, preciso, personalizado y reiterativo en el tiempo (Vejar, 2011). Esta intervención ha demostrado ser efectiva (Stead *et al.*, 2013a), incluso efectuada en un lapso de 1 a 3 minutos.

Mientras más tiempo se le dedique en la consulta, más veces se aconseje al fumador y más profesionales de la salud realicen CB, más efectiva es la intervención (Fiore & US. Tobacco Use and Dependence Guideline Panel., 2008).

La U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF), una organización encargada de realizar recomendaciones preventivas en salud basadas en evidencia, recomienda preguntar sobre consumo de tabaco e intervenir a aquellos que lo consumen, en todas las atenciones de salud, con alta certeza y beneficio sustancial a moderado (USPSTF, 2009).

Estado de CB en APS en Chile

A la fecha, el único estudio que ha cuantificado la CB otorgada en servicios de salud chilenos se realizó en un contexto hospitalario y clínicas, obteniendo la información por medio de encuestas a médicos. El 82% de los participantes de este estudio reportó preguntar siempre por consumo de tabaco a sus pacientes, y un 78% declaró aconsejar siempre dejar de fumar (Araya *et al.*, 2012). Estas cifras distan de la literatura internacional, en que se describe una prevalencia de CB a fumadores de 46,5% (Carson *et al.*, 2012).

Objetivo

a) Cuantificar la realización de CB en APS y evaluar la aceptabilidad de la CB en pacientes fumadores usuarios de APS.

Metodología

Se encuestaron pacientes en 2 Centros de Salud Familiar (CES-FAM) del Servicio Metropolitano Sur Oriente (SSMSO), en la comuna de Puente Alto, Santiago de Chile, en el periodo de marzo a abril de 2015. Ambos CESFAM pertenecen a la Red de Salud UC Christus: CESFAM Madre Teresa de Calcuta (MTC) y San Alberto Hurtado (SAH). Puente Alto es una comuna donde el 15,4% de su población se encuentra en situación de pobreza (11,5% a nivel regional y 14,4% a nivel nacional) (Ministerio de Desarrollo Social, 2014).

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, que recibieron atención clínica durante ese día por parte de cualquier miembro del equipo de salud. La participación fue voluntaria y anónima.

Criterios de exclusión: pacientes que fueron atendidos ese día por alguno de los autores y quienes tuviesen una privación sensorial suficiente que limitara la realización de la encuesta. También se excluyeron pacientes que recibieron atenciones médicas de urgencia, toma de exámenes, curación de heridas, cirugía menor, ecografía y la mayoría de las atenciones por kinesiólogo.

Elaboración del instrumento: las encuestas fueron elaboradas a partir de la literatura existente (MINSAL, 2010; Araya *et al.*, 2012), modificadas de acuerdo con la cultura local, piloteadas mediante entrevistas cognitivas para establecer validez de contenido y modificadas de forma iterativa hasta lograr acuerdo.

Las encuestas recogieron información demográfica, consumo de tabaco, patrón de consumo, profesional de la salud por quien fue atendido, recepción de CB en la atención reciente, aceptabilidad de CB y preferencia de recepción de CB (Anexo 1).

Los pacientes fueron encuestados por parte de los autores, de acuerdo con su disponibilidad horaria. Si bien las encuestas fueron diseñadas para ser respondidas por autorreporte, en el trabajo en terreno resultó más eficiente que las encuestas fuesen guiadas por los encuestadores.

Este estudio pretende entregar información basal a un estudio de implementación de consejería breve posterior. Se calculó el tamaño muestral necesario para detectar diferencias estadísticamente significativas luego de realizar una intervención en uno de los 2 CESFAM, de esta manera se encuestaron pacientes hasta lograr al menos 94 pacientes fumadores en cada CESFAM. Se consideró una prevalencia de CB basal de 46,5% y una mejoría de 20 puntos porcentuales (Carson *et al.*, 2012).

Las variables categóricas se presentan como número de casos y porcentajes, tasas o proporciones. Las variables numéricas se presentan como promedio e intervalo de confianza de 95%. Se calculó Odds ratio (OR) con intervalo de confianza de 95% para cuantificar riesgos. Para obtener OR ajustados por posibles variables contundentes, se usó regresión logística binaria. Se usó test chi-cuadrado y test exacto de Fisher para comparar proporciones y test t de Student para muestras independientes para comparar promedios. Se consideró significativo todo valor p menor o igual a 0.05. Todos los análisis fueron hechos usando el programa SPSS 21 para Mac.

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético Científico de Medicina UC y del SSMSO. Todos los participantes entregaron su consentimiento para participar en el estudio en forma verbal.

Resultados

Un total de 604 pacientes fueron encuestados. El promedio de edad fue de 45,64 años (DS 17,59 años; mínimo 18 años, máximo 90 años). 79,8% correspondieron a mujeres. La prevalencia de tabaquismo fue 32,5% (34,9% en mujeres vs. 23,9% en hombres, p = 0,0239), y 78,6% de los fumadores reportaron el deseo de dejar de fumar (Tabla 1).

Tabla 1. Datos descriptivos de la población encuestada

Dato	Total
Encuestados (%)	604 (100)
Edad promedio (min - max)	45,6 (18 - 90)
Mujeres (%)	482 (80,5)
HTA (%)	189 (31,3)
Diabetes (%)	105 (17,4)
Dislipidemia (%)	127 (21,0)
Asma (%)	44 (7,3)
EPOC (%)	9 (1,5)
Fuma (%)	196 (32,5)
Desea dejar de fumar (%)	154 (78,6)

El patrón de consumo más común reportado por los pacientes fue de ≤ 5 cigarrillos al día (71,7%). Al analizar el patrón de consumo por edad, se observa que el grupo de 18 a 39 años reportó un consumo de tabaco ≥ 6 cigarrillos al día, significativamente menor comparado con el grupo de 40 a 59 años y con el grupo de 60 o más años, sin diferencias entre estos últimos 2 grupos (p = 0,0018; p = 0,0121; p = 0,2 respectivamente) (Tabla 2.a). Al analizar sexo, se observa que los hombres refieren consumir 10 o más cigarrillos al día con mayor frecuencia que las mujeres (28,5% vs 9,4%; p = 0,004) (Tabla 2.b).

Tabla 2. Patrón de consumo de tabaco por rango etario (a) y por sexo(b).

a)

Rango etario (años)	< 1 cig/d n (%)	1 - 5 cig/d n (%)	6 - 10 cig/d n (%)	11 - 20 cig/d n (%)	> 20 cig/d n (%)	Total n (%)
18 a 39	23 (31,1)	41 (55,4)	4 (5,4)	4 (5,4)	2 (2,7)	74 (100)
40 a 59	16 (18)	42 (47,2)	21 (23,6)	7 (7,9)	3 (3,4)	89 (100)
60 o más	6 (17,1)	14 (40)	7 (20)	6 (17,1)	2 (5,7)	35 (100)
Total	45 (22,7)	97 (49)	32 (16,2)	17 (8,6)	7 (3,5)	198 (100)

b)

Sexo	< 1 cig/d n (%)	1 - 5 cig/d n (%)	6 - 10 cig/d n (%)	11 - 20 cig/d n (%)	> 20 cig/d n (%)	Total n (%)
Hombre	6 (22,7)	10 (35,7)	4 (14,3)	6 (21,4)	2 (7,1)	28 (100)
Mujer	39 (22,9)	87 (47,2)	28 (16,5)	11 (6,5)	5 (2,9)	170 (100)
Total	45 (22,7)	97 (49)	32 (16,2)	17 (8,6)	7 (3,5)	198 (100)

De los pacientes encuestados, al 43,6% se le preguntó en la atención reciente por consumo de tabaco. A aquellos pacientes con antecedente de hipertensión arterial (HTA), diabetes o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se les preguntó significativamente más que a aquellos sin dichas patologías. Esta diferencia no se observó al comparar el reporte de pacientes con asma, dislipidemia o tabaquismo respecto a aquellos sin dichas patologías (Tabla 3.a).

La probabilidad de ser preguntado por consumo de tabaco fue 2 veces mayor en hombres que en mujeres (OR crudo 2,145 IC 95% 1,422 – 3,236). Esta asociación persiste, pero en menor intensidad al ajustar por comorbilidades (HTA, diabetes y EPOC; OR ajustado 1,652 IC 95% 1,074 – 2,542).

El análisis por edad se realizó en los rangos: 18 a 39 años, 40 a 59 años y 60 o más años. La probabilidad de ser preguntado

por consumo de tabaco fue mayor en el rango etario de 40 a 59 años y 60 o más años, respecto a 18 a 39 años: OR crudo 2,524 (IC 95% 1,718 – 3,707); OR crudo 2,294 (IC 95% 1,492 – 3,527) respectivamente. Al ajustar por comorbilidades (HTA, diabetes y EPOC), se observa que el efecto persiste solo en el rango de 40 a 59 años, y no en 60 o más años: OR ajustado 1,963 (IC 95% 1,310 – 2,943); OR ajustado 1,400 (IC 95% 0,856 – 2,289) respectivamente.

Al grupo de pacientes fumadores, se les realizó consejería breve en tabaco en un 37,1% de los casos. Los pacientes con antecedente de HTA recibieron más CB que aquellos sin esa patología, sin detectar diferencias significativas con el antecedente de otras patologías (diabetes, dislipidemia o asma). No se pudo realizar un análisis para EPOC debido a la ausencia de pacientes fumadores con dicha condición en las encuestas realizadas (Tabla 3.b).

Tabla 3. Frecuencia con que se indaga por consumo de tabaco a pacientes y se realiza CB en fumadores, según patología.

a)

Pacientes a los que se le pregunta por consumo de tabaco			
Patología	En presencia de patología (%) (n/N)	En ausencia de la patología (%) (n/N)	Valor p
Tabaquismo	45,4 (89/196)	42,8 (174/407)	0,541
HTA	58,2 (110/189)	37,0 (153/414)	0,000002
Diabetes	55,2 (58/105)	41,2 (205/498)	0,009
Dislipidemia	49,6 (63/127)	42,0 (200/476)	0,132
Asma	52,3 (23/44)	42,9 (240/559)	0,270
EPOC	88,9 (8/9)	42,9 (255/594)	0,012

b)

Pacientes a los que se les realiza CB			
Patología	En presencia de patología (%) (n/N)	En ausencia de la patología (%) (n/N)	Valor p
HTA	58,54 (24/41)	31,17 (48/154)	0,002
Diabetes	43,75 (14/32)	35,58 (58/163)	0,425
Dislipidemia	33,33 (10/30)	37,58 (62/165)	0,837
Asma	40,0 (4/10)	36,76 (68/185)	1,00

Se observó una diferencia significativa por sexo respecto a la recepción de CB por los pacientes, siendo mayor la probabilidad de recibir la intervención en hombres que en mujeres (OR crudo 3,767 IC 95% 1,629 – 8,710), cuyo efecto disminuye levemente al ajustar por HTA (OR ajustado 3,104 IC 95% 1,307 – 7,372).

El análisis por edad mostró una mayor probabilidad de recibir CB en pacientes de 40 a 59 años y 60 o más años respecto a los pacientes de 18 a 39 años: OR crudo 2,077 (IC 95% 1,050 – 4,108); OR crudo 3,176 (IC 95% 1,357 – 7,438), sin embargo, este efecto desaparece al ajustar por HTA: OR ajustado 1,724 (IC 95% 0,851 – 3,494); OR ajustado 2,222 (IC 95% 0,891 – 5,543).

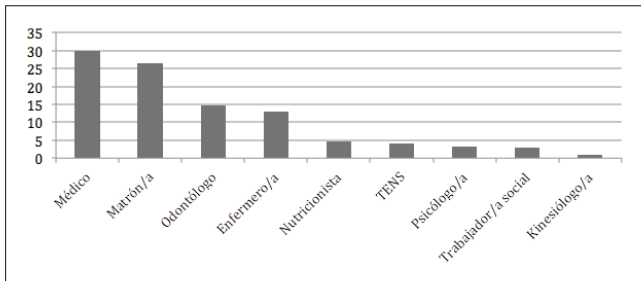


Figura 1. Distribución porcentual de las atenciones clínicas recibidas por los pacientes encuestados. El mayor volumen de atenciones fue otorgado por médico, matrón(a), odontólogo y enfermero(a). TENS: técnico en enfermería de nivel superior.

Los pacientes encuestados recibieron atención clínica por diversos profesionales de la salud. La Figura 1 grafica la distribución porcentual de las atenciones recibidas por los pacientes, siendo las más frecuentes las otorgadas por médicos (30%), matrones(as) (26,6%), odontólogos (14,6%) y enfermeros(as) (13%), correspondientes al 84,2% del total de las atenciones.

La aceptabilidad por parte de los pacientes fumadores de la CB fue mayoritariamente positiva o neutra, considerándola una intervención “agradable o muy agradable” en un 78,1% de los casos e “indiferente”, “agradable” o “muy agradable” en un 94,9% de los casos. Los pacientes consideraron que es una intervención “desagradable” o “muy desagradable” en un 5,1% de los casos. En el grupo de pacientes fumadores que no desean dejar de fumar (21,1%), la CB fue considerada como “desagradable” o “muy desagradable” en un 9,5% (Tabla 4).

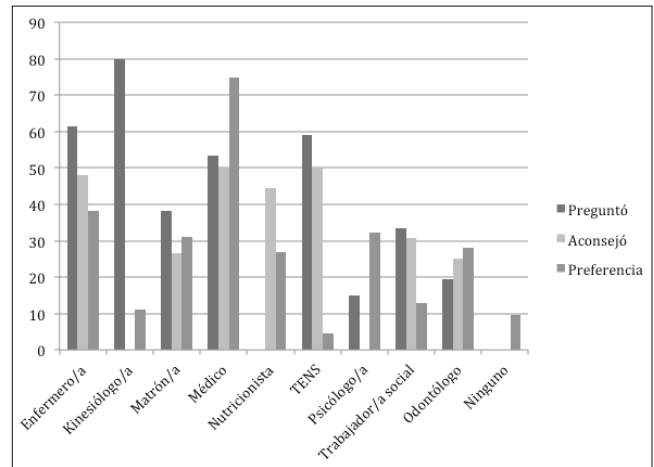


Figura 2. Distribución porcentual de atenciones clínicas, por estamento, en las que se preguntó al paciente por consumo de tabaco, se realizó CB; y las preferencias de los pacientes respecto a recepción de CB. Los estamentos que porcentualmente preguntaron más fueron: kinesiólogo(a), enfermero(a), TENS, nutricionista y médico. TENS: técnico en enfermería de nivel superior. Los estamentos que efectuaron porcentualmente más CB fueron: médico, TENS, enfermero(a) y nutricionista. No se observa CB realizada por kinesiólogos pues los pacientes encuestados fueron no fumadores. Los estamentos: médico, enfermero(a), psicólogo(a) y matrón(a) obtuvieron el mayor número de preferencias por los pacientes para la recepción de CB. Todos los estamentos obtuvieron al menos 9 preferencias. CB: consejería breve, TENS: técnico en enfermería de nivel superior.

La CB otorgada a pacientes fumadores por estamento clínico se encuentra graficada en la Figura 2. El mayor porcentaje es efectuado por médicos y TENS (50%), seguido de enfermeros(as) (48%) y nutricionista (44,44%). La CB realizada por kinesiólogos(as) no se encuentra en la figura, pues los pacientes encuestados que recibieron su atención no eran fumadores. A un 19,3% de los pacientes fumadores se le preguntó por consumo de tabaco, sin embargo, no se les aconsejó que cesaran el consumo.

Los pacientes manifestaron una preferencia mayoritaria por recibir CB otorgada por médicos (75%), seguido de enfermeros(as) (38,3%), psicólogos(as) (32,1%) y matrones(as) (31,1%). Todos los estamentos de salud recibieron al menos 9 preferencias, por lo que ningún estamento fue excluido por la selección de los pacientes (Figura 2).

Tabla 4. Aceptabilidad de la CB por parte de los pacientes fumadores.

Pacientes fumadores (%) (N)	Muy desagradable (%) (n)	Desagradable (%) (n)	Indiferente (%) (n)	Agradable (%) (n)	Muy agradable (%) (n)
Todos 100 (196)	0,5 (1)	4,6 (9)	16,8 (33)	49,5 (97)	28,6 (56)
Sin deseo dejar de fumar 21,1 (42)	0 (0)	9,5 (4)	33,3 (14)	40,5 (17)	16,7 (7)

Discusión

Los resultados expuestos corresponden al reporte voluntario y anónimo de un grupo de pacientes pertenecientes a APS, inscritos en los CESFAM MTC y SAH, ubicados en la comuna de Puente Alto (Santiago).

Realidad local y nacional

La prevalencia de consumo de tabaco en población consultante APS es de un 32,5%; el 78,6% desea dejar de fumar y el patrón de consumo mayoritario es ≤ 5 cigarrillos (72%). Los profesionales de la salud APS preguntan por consumo de tabaco a los pacientes en un 43,8% de las atenciones y realizan CB en tabaco al 37,1% de los pacientes fumadores. Los pacientes muestran una preferencia por recibir CB por parte de médicos, enfermeras, psicólogos y matrones; sin embargo, no excluyen a ningún estamento clínico. Esta intervención es altamente aceptada por los pacientes fumadores ("desagradable" y "muy desagradable": 5,1%), aun en aquellos que no desean dejar de fumar ("desagradable" y "muy desagradable": 9,5%).

La prevalencia de consumo de tabaco en la población encuestada fue de un 32,5%, menor a la prevalencia nacional (40,6%), y a la obtenida en un estudio realizado en La Pintana, comuna adyacente a Puente Alto (39%) (Puschel *et al.*, 2009). Este valor podría deberse a que la población consultante en los CESFAM puede presentar mejores conductas de salud respecto a los no consultantes, o a una gradiente observada a nivel nacional determinada por el nivel educacional (NE); siendo menor la prevalencia de tabaquismo en aquellos con menor NE (25,6%) (MINSAL, 2010).

La población encuestada presentó una prevalencia de tabaquismo significativamente mayor en mujeres que en hombres (34,9% vs 23,9%), relación inversa a la realidad nacional (37,1% en mujeres vs 44,2% en hombres), al igual que en NE medio y bajo (MINSAL, 2010). Estas diferencias con la realidad nacional podrían explicarse ya que los pacientes encuestados corresponden a población consultante, y no general.

Deseo de cese y patrón de consumo

Los pacientes fumadores que desean dejar de fumar corresponden al 78,6%, nuevamente más que la prevalencia nacional (65,7%), pero acorde a la prevalencia en NE bajo (79,5%) (MINSAL, 2010).

El patrón de consumo referido fue ≤ 5 cigarrillos al día en el 72% de los encuestados. Esta distribución dista del promedio de cigarrillos al día que consumen los fumadores chilenos (10,4 cigarrillos al día) y más aún al comparar con el patrón de consumo en NE bajo (14,7 cigarrillos al día) (MINSAL, 2010).

La población encuestada se comporta de manera similar a la población de NE bajo en diversas variables. Sin embargo, no necesariamente pertenece a este grupo, pues los datos más recientes de NE muestran que el porcentaje de población en Puente Alto con NE bajo es menor al porcentaje nacional (21% vs 29%) (Biblioteca del Congreso Nacional de Chile, 2012). La información respecto a NE no se evaluó en las encuestas, por lo que las comparaciones por este factor son limitadas.

Frecuencia de CB realizada y recibida

El primer paso para realizar una CB es preguntar por consumo de tabaco. Es importante destacar que esta primera pregunta solo se realizó en un 43,8% de las atenciones. Condiciones tales como HTA, diabetes y EPOC se asociaron a una mayor frecuencia de pregunta por consumo de tabaco. Esta diferencia puede ser explicada para HTA y diabetes por la existencia de un protocolo destinado al registro clínico del control de estas enfermedades, el cual incluye el registro de consumo de tabaco del paciente. En el caso de los pacientes portadores de EPOC, es probable que se pregunte más a menudo, dada su comprobada relación causal con la enfermedad pulmonar. El 56,2% restante de atenciones en las que no se preguntó por consumo de tabaco puede ser explicado por la baja percepción del tabaco como problema de salud o invisibilidad por parte del equipo de salud descrito en equipos de salud APS en Chile (Puschel *et al.*, 2006).

La CB fue recibida por un 37,1% de los pacientes fumadores: cifra concordante con lo descrito en la literatura internacional (46,5%) (Carson *et al.*, 2012), y claramente menor a la cifra obtenida al preguntar a médicos en contexto hospitalario y de clínicas chilenas respecto a cuánta CB realizan a sus pacientes (78%) (Araya *et al.*, 2012). El mismo estudio nacional reportó que el 83% de los médicos de hospitales y clínicas en Chile preguntan siempre a sus pacientes por consumo de tabaco (Araya *et al.*, 2012). Las diferencias en los resultados pueden ser explicadas por el sesgo de quien reporta el dato (pacientes vs. clínico) o por los contextos de salud distinto (APS vs. hospital/clínica).

El dato obtenido por parte del paciente presenta riesgo de sesgo de memoria, por lo que realizar la encuesta al salir del box minimiza este riesgo; otra posible limitación es la baja retención del paciente de la información otorgada durante la atención. Si bien este último factor no se pudo controlar, consideramos que si a un paciente se le aconsejó dejar de fumar en la atención y este no retuvo esa información al salir del box, muy probablemente esa CB fue deficitaria en uno o más de los elementos que la deberían componer (Vejar, 2011; New Zealand Government, 2014). Por otro lado, cuantificar la frecuencia con que los médicos realizan una intervención clínica, por medio del reporte de los médicos de su propio actuar clínico, presenta un alto riesgo de sesgo.

A los hombres se les preguntó sobre consumo de tabaco y se les aconsejó cesar el consumo de tabaco más a menudo que a las mujeres. Estas diferencias pueden ser explicadas por las diferencias en el patrón de consumo por sexo, siendo más frecuente en hombres que en mujeres el reporte de consumo de 10 o más cigarrillos (28,5% vs 9,4%; $p = 0,004$). A pacientes de 40 a 59 años se les preguntó más por consumo de tabaco que en aquellos de 18 a 39 años, sin embargo, no hubo diferencias por edad respecto a recibir consejo para dejar de fumar.

En el proceso de encuestas, no se controló el número de pacientes por rango etario, lo que puede limitar las comparaciones realizadas con la Encuesta Nacional de Salud (ENS) y posibles diferencias detectadas por esta variable.

El mayor volumen de atenciones de salud fue otorgado por médicos, matrones (as), odontólogos y enfermeros(as). De estos profesionales, quienes más preguntaron por consumo de tabaco fueron los(as) enfermeros(as) (61,54%). De este modo, un gran número de pacientes fumadores no son pesquisados en la consulta habitual, quedando fuera de toda posible intervención para el cese de consumo, incluida la CB. Quienes más aconsejaron cesar el consumo de tabaco a fumadores fueron los médicos (49,12%). Este bajo porcentaje puede ser explicado en primera instancia

por la baja frecuencia con que se pregunta por consumo de tabaco, sumado a un 19,3% de pacientes fumadores a los que se les preguntó por consumo de tabaco, pero no se les aconsejó cesar el consumo.

En la población encuestada, a un 63,1% de los fumadores no se le realizó CB, y a un 19,3% de los fumadores a quienes se le preguntó por consumo de tabaco, no se le aconsejó cesar el consumo. Ambas cifras pueden explicarse también por percepciones y actitudes del equipo de salud, tales como ambivalencia y fatalismo respecto a estrategias para dejar de fumar (Puschel *et al.*, 2006).

Aceptabilidad de CB y preferencias de los pacientes

Se evaluó la aceptabilidad de la CB por parte de los pacientes, pues una de las barreras del equipo de salud para intervenir en tabaco es la percepción de intromisión en la privacidad del paciente (Vogt *et al.*, 2005). Los resultados de este estudio muestran una aceptabilidad mayoritariamente favorable de la CB por parte de los pacientes, lo que podría ayudar a disminuir una de las barreras del equipo de salud.

Las preferencias de los pacientes se condicen con los estamentos que realizan CB con más frecuencia, con excepción de los(as) psicólogos(as), cuyo estamento fue seleccionado con la 3ª preferencia, sin embargo, en las encuestas no se pesquisó ninguna CB realizada por estos profesionales de salud, a diferencia de todos los demás estamentos, que sí otorgaron CB.

Es relevante mencionar que todos los estamentos de salud recibieron preferencias (al menos 9 pacientes cada uno). Un dato no objetivado en las encuestas, pero detectado como una percepción altamente consistente entre los encuestadores, corresponde a la preferencia vincular por parte del paciente. En múltiples ocasiones, los pacientes, al elegir al profesional de salud que preferirían que les aconsejara dejar de fumar, seleccionaban los estamentos de acuerdo con los profesionales con quienes se atienden, y no necesariamente por la función que desempeñan en el equipo de salud.

Limitaciones

La información se obtuvo de pacientes que recibieron atención clínica entre marzo y abril del 2015, en las fechas y horarios en que los encuestadores pudieron ejecutar las encuestas. Los riesgos de sesgo para los resultados obtenidos son: de selección, de no respuesta (voluntario) y de membresía.

La encuesta realizada no se encuentra validada como instrumento, sin embargo, fue sometida a entrevistas cognitivas con pacientes que reciben atención en los CESFAM, realizándose cambios iterativos acordes a la cultura local, hasta lograr acuerdo.

El NE no fue evaluado en las encuestas, por lo que las comparaciones realizadas por esta variable asumen un comportamiento de la población encuestada similar a la de la comuna de pertenencia (Puente Alto).

Los CESFAM MTC y SAH pertenecen a la Red de Salud UC Christus, si bien son parte del Servicio de Salud Pública no pertenecen a la Municipalidad de Puente Alto. Esta diferencia no debiera implicar diferencias entre la población atendida en los CESFAM MTC y SAH, y los CESFAM Municipales.

Conclusión

El tabaquismo es un problema escasamente abordado en las atenciones clínicas APS, pese a ser una intervención altamente recomendada de realizar de acuerdo con entidades internacionales (USPSTF, 2009). Considerando la alta prevalencia de tabaquismo a nivel nacional y en población consultante en APS, intervenciones como la CB deberían de realizarse rutinariamente en las atenciones de salud.

La mayoría de los fumadores desea dejar de fumar y la minoría considera “desagradable” o “muy desagradable” ser aconsejada para cesar el consumo, aun en aquellos fumadores que no quieren dejar de fumar”. Esta información debería contribuir a eliminar la creencia o temor del personal de la salud a producir daño o molestia en pacientes fumadores al recomendarles el cese de tabaco (New Zealand Government, 2014), y a fomentar al apoyo de pacientes fumadores a cesar el consumo.

Este estudio entrega información respecto al estado actual de la CB en APS en Chile desde la perspectiva de los pacientes. Estos datos pueden aportar a futuras intervenciones orientadas al equipo de salud para aumentar la realización de CB a pacientes fumadores, pues aquellos equipos de salud entrenados en métodos promotores para el cese de consumo de tabaco han demostrado aumentar la abstinencia de tabaco en pacientes a 6 meses o más (Carson *et al.*, 2012).

Para implementar la CB como una intervención habitual en APS, será de gran relevancia considerar las barreras descritas en la literatura (New Zealand Government, 2014). Este estudio entrega información concordante con barreras conocidas para la realización de CB (invisibilidad, ambivalencia y fatalismo) (Puschel *et al.*, 2006), y agrega información que puede disminuir la percepción de intromisión en la privacidad del paciente (Vogt *et al.*, 2005).

Contribuciones y reconocimientos

Juan Alcántara G.: Revisión bibliográfica, diseño y coordinación del estudio, elaboración de encuestas, encuestador, transcriptor

de encuestas, análisis de resultados, redacción de artículo científico. Javiera Martínez-Gutiérrez: Asesoría del diseño del estudio, asesoría en la elaboración de encuestas, asesoría en redacción de artículo científico. Claudia Bambs S.: Asesoría en la elaboración de encuestas, asesoría en redacción de artículo científico. Luis Villarroel P.: Asesoría estadística, asesoría en redacción de artículo científico. Jorge Cabrolier J.: Encuestador, transcriptor de encuestas, análisis de resultados. Sebastián Flores P.: Encuestador, transcriptor de encuestas, análisis de resultados. Isabel Irrázabal U.: Encuestadora, transcritora de encuestas, análisis de resultados. Cristián Orus N.: Encuestador, transcriptor de encuestas, análisis de resultados. Franco Scheel L.: Encuestador, transcriptor de encuestas, análisis de resultados. José Vargas F.: Encuestador, transcriptor de encuestas, análisis de resultados. Sofía Verdaguer D.: Encuestadora, transcritora de encuestas, análisis de resultados. Financiamiento: Concurso de investigación 2015, postítulo. Escuela de Medicina UC. Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

A Leyla Gómez Carranza, Juan Alcántara Carbajal y María José Sepúlveda Luengo por su afecto y apoyo incondicional. A Tomás Pantoja Calderón, Carla Castañón Santibáñez y Osvaldo Carvajal Muñoz por su acotaciones críticas y constructivas.

Referencias

- Araya A, Leal S, Huerta G, Fernández A, Fernández O & Millones G. (2012). Consumo de tabaco y uso del consejo médico estructurado como estrategia preventiva del tabaquismo en médicos chilenos. *Revista médica de Chile* **140**, 347-352.
- Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. (2012). Reportes Estadísticos y Comunales. Comuna de Puente Alto.
- Cahill K, Stevens S, Perera R & Lancaster T. (2013). Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD009329.
- Carr AB & Ebbert J. (2012). Interventions for tobacco cessation in the dental setting. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD005084.
- Carrozzi L, Pistelli F & Viegi G. (2008). Pharmacotherapy for smoking cessation. *Therapeutic advances in respiratory disease* **2**, 301-317.
- Carson KV, Verbiest ME, Crone MR, Brinn MP, Esterman AJ, Assendelft WJ & Smith BJ. (2012). Training health professionals in smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD000214.

- CONACE. (2009). Octavo estudio nacional de drogas en población general de Chile 2008, ed. Área de evaluación y estudios CONACE Ministerio del Interior. Gobierno de Chile, pp. 21-22.
- Fiore M & US. Tobacco Use and Dependence Guideline Panel. (2008). *Treating tobacco use and dependence : 2008 update*. U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Rockville, Md.
- Lai DT, Cahill K, Qin Y & Tang JL. (2010). Motivational interviewing for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD006936.
- Medina E & Kaemppfer A. (1991). Tabaquismo y salud en Chile. *Boletín de la oficina sanitaria Panamericana* **111**, 112-120.
- Medina E & Kaemppfer A. (1996). Estudio de tabaquismo en siete ciudades chilenas. *Cuad Med Soc* **37**, 96-102.
- Ministerio de Desarrollo Social. (2014). Reporte comunal: Puente Alto, Región Metropolitana. Caracterización social. Serie de informes comunales, N°1, ed. Gobierno de Chile.
- MINSAL. (2010). Encuesta nacional de salud ENS Chile 2009 – 2010, ed. Departamento de Salud Pública UC.
- MINSAL. (2011). Cifras para morir. Chile el peor de América. Oficina de Tabaco, ed. División de Políticas Saludables y Promoción GdC.
- New Zealand Government. (2014). The New Zealand Guidelines for Helping People to Stop Smoking, ed. Ministry of Health.
- Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, Wollum A, Sanman E, Wulf S, Lopez AD, Murray CJ & Gakidou E. (2014). Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *Jama* **311**, 183-192.
- OMS. (2015). Nota descriptiva N° 339.
- Pichón A, Bardach A, Caporale J, Alcaraz A, Augustovski F, Caccavo F, Vallejos V, Velazquez Z, De La Puente C, Bustos L, Castillo Riquelme M & Castillo Laborde C. (2014). Carga de enfermedad atribuible al tabaquismo en Chile. Documento técnico IECS N° 8, ed. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Buenos Aires-Argentina.
- Puschel K, Thompson B, Coronado G, Rivera S, Díaz D, González L, Valencia G, Iñiguez S & Montero J. (2006). Tabaquismo en Atención Primaria: Perfil de fumadoras consultantes, creencias y actitudes de los equipos de salud y oportunidades de intervención. *Revista médica de Chile* **134**, 726-734.
- Puschel K, Thompson B, Olcay F & Ferreccio C. (2009). Factores predictores de inicio y cesación de tabaquismo en una cohorte de mujeres chilenas con 5,5 años de seguimiento. *Revista médica de Chile* **137**, 1001-1009.
- Rice VH, Hartmann-Boyce J & Stead LF. (2013). Nursing interventions for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD001188.
- Sachs JD & World Health Organization Commission on Macroeconomics. (2001). *Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development : Report of the Commission on Macroeconomics and Health : Executive Summary*. World Health Organization.
- Shafey O, Eriksen M, Ross H & Mackay J. (2009). *Atlas del Tabaco*. Atlanta, Georgia, EE.UU.
- Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J & Lancaster T. (2013a). Physician advice for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD000165.
- Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R & Lancaster T. (2013b). Telephone counselling for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD002850.
- USPSTF. (2009). Counseling and Interventions to Prevent Tobacco Use and Tobacco-Caused Disease in Adults and Pregnant Women: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine* **150**, 551-555.
- Vejar L. (2011). Cómo los doctores pueden ayudar a disminuir el daño a la salud causado por el cigarrillo. *Neumología Pediátrica* **6**, 3-7.
- Vogt F, Hall S & Marteau TM. (2005). General practitioners' and family physicians' negative beliefs and attitudes towards discussing smoking cessation with patients: a systematic review. *Addiction* **100**, 1423-1431.

Acantoma de células claras abdominal. Lesión infrecuente en localización atípica

Francisco Javier Torres-Gómez ^{1*}, Pilar Fernández-Machín ¹, Carolina Cantalejo-Rodríguez ²

Resumen: Introducción. El acantoma de células claras es una lesión tumoral benigna relativamente infrecuente que muestra unas características histológicas que permiten su diagnóstico. Método. Presentamos el caso de un acantoma de células claras abdominal, localización infrecuente, en un paciente de 72 años. Resultado. El diagnóstico fue establecido tras el pertinente estudio histológico pues la clínica inespecífica y la localización atípica impedían la realización de un correcto juicio clínico. Conclusiones. Pretendemos con la presentación del presente caso poner de manifiesto la histología tan peculiar de esta lesión al tiempo que, a través de una amplia revisión bibliográfica, mostramos distintas localizaciones y presentaciones atípicas de dicha entidad.

Palabras clave: acantoma; células claras; abdominal; glucógeno

Abstract: Introduction. Clear cell acanthoma is a relatively rare benign tumoral lesion showing histological features that allow diagnosis. Method. We report the case of abdominal clear cell acanthoma, unusual location in a patient of 72 years. Results. The diagnosis was established after the relevant histological study as nonspecific clinical and atypical location prevented the realization of a proper clinical trial. Conclusions. We intend with the presentation of this case highlight the peculiar histology of this lesion while, through an extensive literature review, we show different locations and atypical presentations of this entity.

Keywords: acanthoma; clear cells; abdominal; glucogen

Fecha de envío: 3 de abril de 2016- Fecha de aceptación: 31 de mayo de 2016

Introducción

El acantoma de células claras es una infrecuente lesión tumoral benigna cuya etiología neoplásica o traumática-reactiva es aún debatida. Se trata de una lesión epidérmica de diagnóstico histológico pues sus rasgos clínicos impiden su certero diagnóstico. Se suele asociar a una típica localización en piernas de mujeres mayores. Localizaciones distintas dificultan más su diagnóstico para el que, a pesar de su típica histología, es necesario realizar diagnósticos diferenciales. Presentamos un caso de acantoma de células claras en la más que infrecuente localización en pared abdominal en un paciente varón y mayor. Aprovechamos la ocasión para hacer una revisión de la literatura y profundizar en el conocimiento de esta peculiar entidad.

Método:

Nuestro paciente es un varón de 72 años que consultó en el Servicio de Dermatología debido a una lesión popular pruriginosa de 0,4 cm de dimensión máxima con crecimiento progresivo a nivel de pared abdominal (Figura 1). En superficie se observaba una

delgada capa queratósica. Con los juicios de queratosis seborreica o granuloma piógeno pero sin poder descartar que se tratara de un carcinoma de células basales, se decidió realizar la exéresis lesional y remitirla al laboratorio de Anatomía Patológica para realizar el estudio histológico correspondiente.

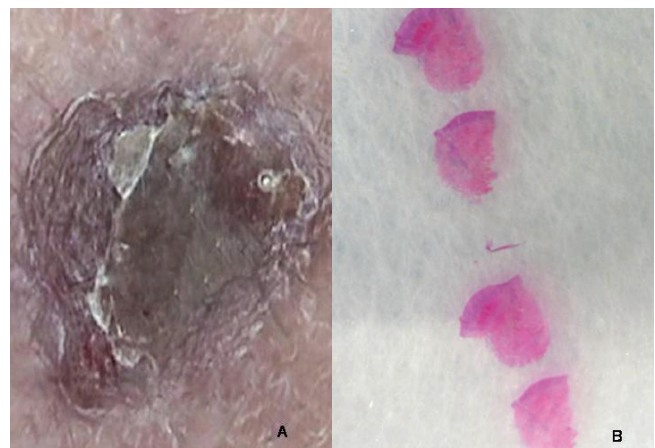


Figura 1: Acantoma de células claras abdominal. Imagen macroscópica (A) y macro-microscópica (B).

(1) Área de gestión Clínica de Biotecnología. Agencia Sanitaria Bajo Guadalquivir. Sevilla. Spain

(2) Servicio de Dermatología. Agencia Sanitaria Bajo Guadalquivir. Sevilla. Spain

*Autor de correspondencia: javiertorresgomez@yahoo.es



Resultado:

El estudio microscópico demostró una hiperplasia epitelial irregular sin atipia, con discreta-moderada espongirosis y una llamativa exocitosis de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos. En superficie se apreciaba una capa de hiperparaqueratosis con formación de microabscesos neutrofilicos focales. En el seno del epitelio se distinguían sábanas de queratinocitos con células claras, bien delimitados de los queratinocitos adyacentes y de aquellos del estrato basal epidérmicos que les servían de marco (Figuras 2-4). Tales hallazgos determinaron el diagnóstico de acantoma de células claras, corroborado por los resultados de la tinción de PAS llevada a cabo, mostrando la tinción rosada-magenta de los citoplasmas de las "células claras". En dermis, si bien se observaba una proliferación de pequeños vasos sin atipia, ésta no era muy evidente.

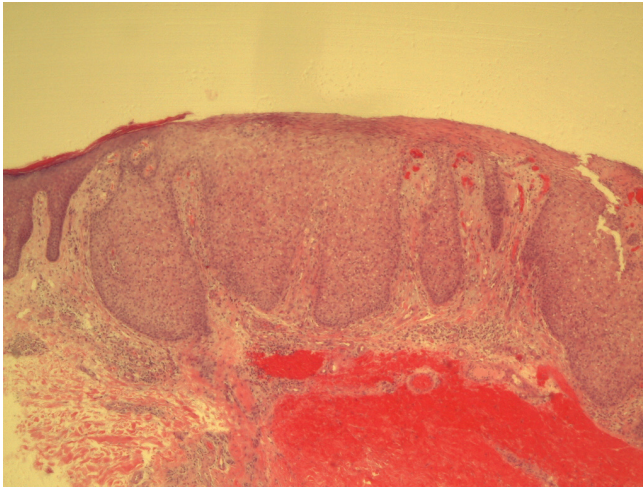


Figura 2: Acantoma de células claras abdominal. Silueta lesional en la que se observa una hiperplasia irregular de la epidermis con queratinocitos con citoplasma claro bien delimitados de los adyacentes. HE 40x.

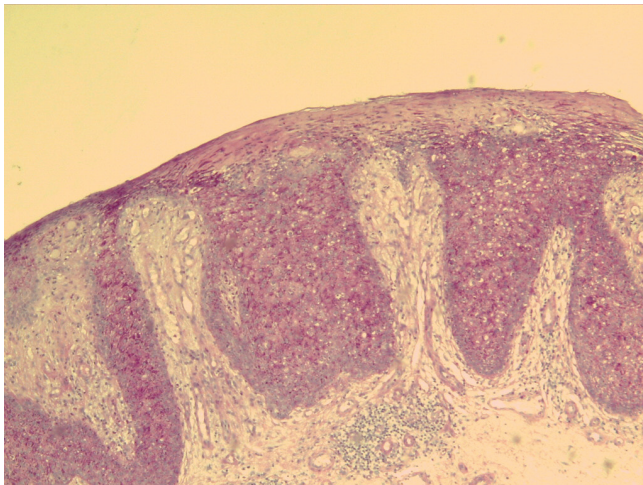


Figura 3: Acantoma de células claras abdominal. Con la tinción de PAS, las células claras adquieren una tonalidad citoplasmática rosada-magenta. PAS 40x.

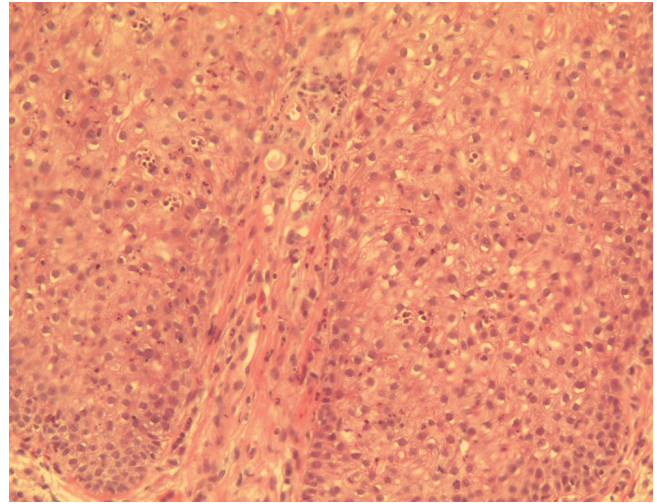


Figura 4: Acantoma de células claras abdominal. En el seno de la población de células claras se observan leucocitos polimorfonucleares neutrófilos aislados o formando pequeños grupos. HE 200x.

Discusión y conclusiones:

El acantoma de células claras, también denominado acantoma de células pálidas o acantoma de Degos en honor al autor que primero lo individualizó y describió en la literatura (Degos *et al.*, 1962) es, como su nombre indica, una lesión hiperplásica o proliferativa epitelial (epidérmica) caracterizada por la presencia de células con citoplasma claro bien diferenciadas de los queratinocitos adyacentes (Degos *et al.*, 1962; Fine & Chernosky, 1969). Esta sencilla definición debe ser completada para individualizar una entidad para la que aun se discute su naturaleza neoplásica (benigna) o reactiva, relacionándola con la psoriasis. Por ello, es necesario precisar que las células claras se encuentran perfectamente delimitadas de los queratinocitos adyacentes y del estrato basal, que conserva características tintoriales intactas con hematoxilina-eosina (HE). La palidez citoplasmática característica es debida al acúmulo de glucógeno de los mismos, fácilmente demostrado con técnicas de PAS, que condicionan una coloración citoplasmática rosada-magenta (McKee *et al.*, 2005; Kazakov *et al.*, 2012; Lever *et al.*, 2015). Pero es preciso precisar más aun en cuanto a la histología lesional pues distintos tipos de poroma podrían cumplir con los requisitos hasta ahora expuestos (Lever *et al.*, 2015). Es muy frecuente, e incluso podría decirse que característica, la presencia de infiltración de la epidermis por leucocitos polimorfonucleares neutrófilos con o sin leucocitoclasia asociada, aislados o formando microabscesos (también frecuentes a nivel del estrato córneo hiperqueratósico-paraqueratósico), uno de los rasgos que, unido a la propia hiperplasia epitelial psoriasiforme y a la frecuente paraqueratosis superficial, permite postular relaciones etiológicas con la psoriasis (McKee *et al.*, 2005; Kazakov *et al.*, 2012; Lever *et al.*, 2015).

Cabe preguntarse si existen rasgos clínicos distintivos del acantoma de células claras. Independientemente del gran número de presentaciones y localizaciones descritas en la literatura, que posteriormente analizaremos, se trata de lesiones por lo general numulares y cupuliformes de pequeño tamaño (2-4 mm) que muestran una tonalidad rosada o rojizo pardusca, con trazas queratósicas o telangiectásicas superficiales frecuentes. Se trata, pues, de rasgos inespecíficos que impiden el diagnóstico clínico inicial, siendo necesario recurrir a la histología para realizar la caracterización lesional. Diagnósticos clínicos diferenciales realizados con frecuencia son queratosis seborreica, nevus epidérmico, eczema numular, la propia psoriasis y, como en nuestro caso, el granuloma piogénico.

El estudio histológico de distintos acantomas de células claras permite realizar correlaciones clínico-patológicas, la primera de ellas dirigida a justificar la tonalidad rosada o rojiza de gran número de especímenes. La misma puede estar relacionada con una evidente neovascularización que, en localización dérmica está presente en la mayoría de los casos. Se trata de vasos de pequeño calibre sin atipia endotelial, rodeados de una respuesta fibrótica de la lámina propia (Rotaru *et al.*, 2014). Dicha respuesta tisular, además de la posible presencia de edema asociado, es propia de la presentación más frecuente del acantoma de células claras: en la pierna de mujer de edad avanzada. En tal caso, dichos cambios podrían ser del mismo modo atribuidos a problemas circulatorios (insuficiencia venosa) con los que podrían confundirse. El caso que presentamos, de localización abdominal, adolece de cambios tan marcados, reforzando la teoría previamente expuesta.

El diagnóstico de acantoma de células claras puede establecerse sin la concurrencia de técnicas histoquímicas y/o inmunohistoquímicas si bien con técnicas de PAS puede ponerse de manifiesto la presencia de glucógeno en el citoplasma de las células claras, confirmándose el diagnóstico (Desmons *et al.*, 1977; McKee *et al.*, 2005; Kazakov *et al.*, 2012; Tempark & Shwayder, 2012; Rotaru *et al.*, 2014; Lever *et al.*, 2015). La histoquímica también ha contribuido a aclarar la verdadera patogénesis lesional al demostrar la ausencia de fosforilasa en los queratinocitos "claros", poniendo de manifiesto la incapacidad de dichas células de degradar correctamente el glucógeno, fenómeno fisiológico tanto en los queratinocitos adyacentes como en aquellos que conforman el estrato basal que enmarca a las células claras.

La microscopía electrónica podría demostrar la presencia de vacuolas de glucógeno en las células claras pero no es necesario recurrir a un estudio tan detallado para alcanzar un diagnóstico correcto (Lever *et al.*, 2015).

Como hemos comentado, no es necesario el concurso de técnicas inmunohistoquímicas con fines diagnósticos si bien en la literatura el acantoma de células claras ha sido intensamente estudiado desde esta perspectiva, caracterizando a la lesión de un modo más que minucioso (Desmons *et al.*, 1977; Tempark & Shwayder, 2012; Rotaru *et al.*, 2014).

Son muchas y variadas las aproximaciones al acantoma de células claras desde el punto de vista dermatoscópico (Blum *et al.*, 2001; Bugatti *et al.*, 2003; Lacarrubba *et al.*, 2003; Zalaudek *et al.*, 2003; Miyake *et al.*, 2014; Lyons *et al.*, 2015; Tiodorovic-Zivkovic *et al.*, 2015) siendo el patrón "en cuentas de collar" el más frecuentemente descrito. Algunos trabajos incluso plantean desde este punto de vista el diagnóstico diferencial con la psoriasis, entidad con la que se ha relacionado el acantoma de células claras (Blum *et al.*, 2001; Bugatti *et al.*, 2003; Zalaudek *et al.*, 2003).

Existen numerosas variantes clínicas y asociaciones descritas del acantoma de células claras. Precisamente se ha descrito el desarrollo de un acantoma de células claras sobre una placa de psoriasis (Finch & Tan, 2000). También se ha descrito a la asociación con Enfermedad de Bowen multifocal (Shirai *et al.*, 2014). Generalmente hemos precisado que se trata de una lesión única de crecimiento lento y progresivo con localización preferente en la pierna de una mujer con edad media-avanzada. No obstante, se han descrito localizaciones tan heterogéneas como la axila (Lever *et al.*, 2015), primer dedo del pie (Wang & Chi, 2006), pezón (Nazzaro, 2014), el dorso de la mano (Cetinozman *et al.*, 2016) e incluso en un injerto cutáneo (Wang & Chi, 2005), siendo nuestro caso el primero descrito en pared abdominal. Llama la atención la descripción de una veintena de casos de acantomas de células claras múltiples haciendo hincapié algunas de ellas la rápida progresión presentada por algunas de las lesiones (Monari *et al.*, 2010; Rotaru *et al.*, 2014; Martínez Escaname *et al.*, 2015). También han sido descritas variantes "gigantes" del acantoma de células claras asociadas a tratamiento con infliximab en un paciente con psoriasis, sin transcendencia pronóstica (Cavicchini *et al.*, 2015) e incluso se han descrito lesiones con la misma histología inducidas por un dermatofibroma en crecimiento (Silverstein & Marghoob, 2012).

Son muchas las variantes histológicas descritas, llamando especialmente la atención aquellas que mostraban pigmentación clínica, correspondiéndose aquella con la presencia de melanocitos dendríticos en distintos estratos epidérmicos, cuadro histológico muy cercano al descrito en el melanoacantoma (Pierard, 1991; Saeki *et al.*, 2014; Jacyk *et al.*, 2016). En otros casos, la pigmentación se debía al depósito de hemosiderina en torno a vasos de la dermis superficial y conformando una banda a nivel de dermis reticular en una localización expuesta a traumas como es el muslo (Bugatti

& Filosa, 2011). Por último, queremos destacar la asociación del acantoma de células claras con un siringofibroadenoma ecrico (Shalin *et al.*, 2013).

No se han descrito casos de malignización del acantoma de células claras debiendo replantearse el diagnóstico en caso de ser demostrada agresividad o recidiva lesional no asociada a técnica de exéresis insuficiente. Si bien a priori no se contempla en las distintas clasificaciones el acantoma de células claras maligno, Lin y cols. (Lin *et al.*, 2016) describen una lesión que podría ser encuadrada en esta definición.

Desde el punto de vista terapéutico son muchas y variadas las aproximaciones realizadas. Parece lógico pensar que la exéresis quirúrgica es el tratamiento de elección de una lesión hasta cierto punto inespecífica desde el punto de vista clínico que puede ser confundida con un carcinoma. En nuestro caso, como en casi todos se optó por esta opción, sin que se hayan descrito recidivas posteriores. Entre las alternativas con éxito recogidas para el tratamiento del acantoma de células claras destacamos la crioterapia (Altman *et al.*, 1989; Betti *et al.*, 1995), el fluoruracilo (García Almagro *et al.*, 1979), el láser de dióxido de carbono (Chi *et al.*, 2005) o el calcipotriol tópico (Scanni & Pellacani, 2014).

Contribuciones

El presente trabajo ha sido diseñado y escrito con el consentimiento y la participación de los tres autores sin que existan fuentes de financiación o posibles conflictos de interés que dificulten su publicación.

Referencias

Altman AR, Basler E & Rosen T. (1989). Cryosurgical treatment of clear cell acanthoma. *International journal of dermatology* 28, 334-335.

Betti R, Brusca C, Inselvini E, Palvarini M & Crosti C. (1995). Successful cryotherapeutic treatment and overview of multiple clear cell acanthomas. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 21, 342-344.

Blum A, Metzler G, Bauer J, Rassner G & Garbe C. (2001). The dermatoscopic pattern of clear-cell acanthoma resembles psoriasis vulgaris. *Dermatology* 203, 50-52.

Bugatti L & Filosa G. (2011). Hemosiderotic clear-cell acanthoma: a pigmented mimicker. *Indian journal of dermatology* 56, 426-427.

Bugatti L, Filosa G, Broganelli P & Tomasini C. (2003). Psoriasis-like dermoscopic pattern of clear cell acanthoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 17, 452-455.

Cavicchini S, Nazzaro G & Marchetti S. (2015). Fast-growing 'giant' clear cell acanthoma detected by dermoscopy during treatment with infliximab in a psoriatic patient. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 29, 1642-1644.

Cetinozman F, Jansen P & Willemze R. (2016). Clear cell acanthoma on the dorsum of the hand. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 30, 378-380.

Chi CC, Wang SH & Huang HS. (2005). Clear cell acanthoma successfully treated with a carbon dioxide laser. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 31, 1355-1358.

Degos R, Delort J, Civatte J & Poireres-Baptista A. (1962). Tumeur épidermique d'aspect particulier: acanthome à cellules claires. *Ann Dermatol Syphiligr* 89, 361-371.

Desmons F, Breuillard F, Thomas P, Leonardelli J & Hildebrand HF. (1977). Multiple clear-cell acanthoma (Degos): histochemical and ultrastructural study of two cases. *International journal of dermatology* 16, 203-213.

Finch TM & Tan CY. (2000). Clear cell acanthoma developing on a psoriatic plaque: further evidence of an inflammatory aetiology? *The British journal of dermatology* 142, 842-844.

Fine RM & Chernosky ME. (1969). Clinical recognition of clear-cell acanthoma (Degos'). *Archives of dermatology* 100, 559-563.

García Almagro D, Bueno C, Corripio F, Lecona M & Jaqueti G. (1979). [Multiple clear cell acanthoma in a patient with psoriasis. Treatment with 5-fluorouracil]. *Medicina cutanea ibero-latino-americana* 7, 109-113.

Jacyk WK, Baran W & Essop A. (2016). Multiple pigmented clear cell acanthoma in an African patient. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 30, 494-496.

Kazakov DV, Spagnolo DV, Kacerovska D, Rychly B & Michal M. (2012). *Cutaneous type adnexal tumors outside the skin*. Wolters Kluwer, Philadelphia.

Lacarrubba F, de Pasquale R & Micali G. (2003). Videodermatoscopy improves the clinical diagnostic accuracy of multiple clear cell acanthoma. *European journal of dermatology : EJD* 13, 596-598.

Lever WF, Schaumburg-Lever G & Gottlieb B. (2015). *Histopathology of the Skin. 11th Edition*. Philadelphia.

- Lin CY, Lee LY & Kuo TT. (2016). Malignant Clear Cell Acanthoma: Report of a Rare Case of Clear Cell Acanthoma-Like Tumor With Malignant Features. *The American Journal of dermatopathology* **38**, 553-556.
- Lyons G, Chamberlain AJ & Kelly JW. (2015). Dermoscopic features of clear cell acanthoma: five new cases and a review of existing published cases. *The Australasian journal of dermatology* **56**, 206-211.
- Martinez Escaname M, Arzberger E, Hofmann-Wellenhof R & Masone C. (2015). Multiple clear-cell acanthomas. *The Australasian journal of dermatology* **56**, e46-48.
- McKee PH, Calonje E & Granter SR. (2005). *Pathology of the Skin: With Clinical Correlations*. Elsevier Mosby, Philadelphia.
- Miyake T, Minagawa A, Koga H, Fukuzawa M & Okuyama R. (2014). Histopathological correlation to the dermoscopic feature of "string of pearls" in clear cell acanthoma. *European journal of dermatology : EJD* **24**, 498-499.
- Monari P, Farisoglio C, Gualdi G, Botali G, Ungari M & Calzavara-Pinton P. (2010). Multiple eruptive clear cell acanthoma. *Journal of dermatological case reports* **4**, 25-27.
- Nazzaro G. (2014). Clear cell acanthoma of the nipple: another report from Italy. *Anais brasileiros de dermatologia* **89**, 189.
- Pierard GE. (1991). Melanocytes in clear cell acanthoma. *The American Journal of dermatopathology* **13**, 430.
- Rotaru M, Iancu GM, Gheuca Solovastru L, Glaja RF, Grosu F, Bold A & Costache A. (2014). A rare case of multiple clear cell acanthoma with a relatively rapid development of the lower legs. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie* **55**, 1171-1179.
- Saeki H, Matsuzaki H, Ito K, Nobeyama Y & Nakagawa H. (2014). Pigmented clear cell acanthoma of the finger simulating pigmented nevus. *International journal of dermatology* **53**, e579-581.
- Scanni G & Pellacani G. (2014). Topical calcipotriol as a new therapeutic option for the treatment of clear cell acanthoma. *Anais brasileiros de dermatologia* **89**, 803-805.
- Shalin SC, Rinaldi C & Horn TD. (2013). Clear cell acanthoma with changes of eccrine syringofibroadenoma: reactive change or clue to etiology? *Journal of cutaneous pathology* **40**, 1021-1026.
- Shirai A, Saeki H, Matsuzaki H, Ito K & Nakagawa H. (2014). Multiple clear cell acanthoma associated with multiple Bowen's disease. *International journal of dermatology* **53**, e386-388.
- Silverstein D & Marghoob A. (2012). Clear cell acanthoma induced by a dermatofibroma. *Dermatology online journal* **18**, 14.
- Tempark T & Shwayder T. (2012). Clear cell acanthoma. *Clinical and experimental dermatology* **37**, 831-837.
- Todorovic-Zivkovic D, Lallas A, Longo C, Moscarella E, Zalaudek I & Argenziano G. (2015). Dermoscopy of clear cell acanthoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* **72**, S47-49.
- Wang SH & Chi CC. (2005). Clear cell acanthoma occurring in a split-thickness skin graft. *Plast Reconstr Surg* **116**, 146e-149e.
- Wang SH & Chi CC. (2006). Clear cell acanthoma occurring on the hallux: the first case report. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* **20**, 1144-1146.
- Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R & Argenziano G. (2003). Dermoscopy of clear-cell acanthoma differs from dermoscopy of psoriasis. *Dermatology* **207**, 428; author reply 429.

Urticaria pigmentosa de presentación atípica en la infancia: reporte de un caso clínico

Catherina Moll-Manzur ¹, Camila Downey ², María Teresa Dossi ^{C2}

Resumen - La Urticaria Pigmentosa es el tipo más frecuente de mastocitosis cutánea (MC) de inicio en la edad pediátrica, representando el 75% de las MC. Se presenta con máculas y/o pápulas de color amarillo a café-rojizo, usualmente con signo de Darier positivo y prurito. El 88% presenta compromiso de tronco. En este artículo compartimos el caso de Urticaria Pigmentosa de presentación atípica: predominio de lesiones en cara y sin compromiso de tronco.

Palabras clave: Urticaria Pigmentosa, mastocitosis.

Abstract - Urticaria Pigmentosa is the most common form of cutaneous mastocytosis (CM) starting in childhood and accounts for 75% of all the CM cases. It presents with yellow to brown-reddish macules or papules, usually with positive Darier sign and itching. Trunk involvement is present in 88% of patients. In this article we describe a case of Urticaria Pigmentosa with an atypical presentation: facial predominance without trunk involvement.

Keywords: Urticaria Pigmentosa, mastocytosis.

Fecha de envío: 25 de noviembre de 2015 - Fecha de aceptación: 31 de mayo de 2016

Introducción

Las mastocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades, caracterizadas por la acumulación de mastocitos en la piel (mastocitosis cutáneas) y/o en órganos extracutáneos (mastocitosis sistémicas). La mayoría de las formas pediátricas corresponden a formas exclusivamente cutáneas. La Urticaria Pigmentosa (UP), también llamada mastocitosis cutánea máculo-papular, es la forma de mastocitosis pediátrica más frecuente y afecta predominantemente el tronco. A continuación, presentamos un caso clínico de UP de presentación atípica, con predominio de lesiones en cara y sin compromiso de tronco.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 3 años de edad, sana, con historia de lesiones cutáneas persistentes, pruriginosas localizadas principalmente en cara y brazos, desde los 6 meses de edad. No presentaba dolor abdominal, osteoarticular ni cefalea. El examen físico evidenció la presencia de máculas de color café de diferentes tamaños, localizadas en mejillas (Figura 1) y en la cara extensora de las extremidades superiores, sin compromiso de tronco. El signo de Darier era positivo. Tenía dermatografismo rojo, sin hepatoesplenomegalia ni adenopatías. El diagnóstico diferencial incluyó Urticaria Pigmentosa, histiocitosis céfalica benigna e hiperpigmentación posinflamatoria.

(1) Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

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

Autor de correspondencia: mtdossi@gmail.com





Figura 1: Apariencia clínica de la UP. Máculas de color café de diferentes tamaños, localizadas en mejillas, nariz y mentón.

Los exámenes de laboratorio revelaron: hemograma, velocidad de sedimentación y pruebas hepáticas normales, triptasa sérica: 1.33 ug/L (normal) y ecotomografía abdominal normal.

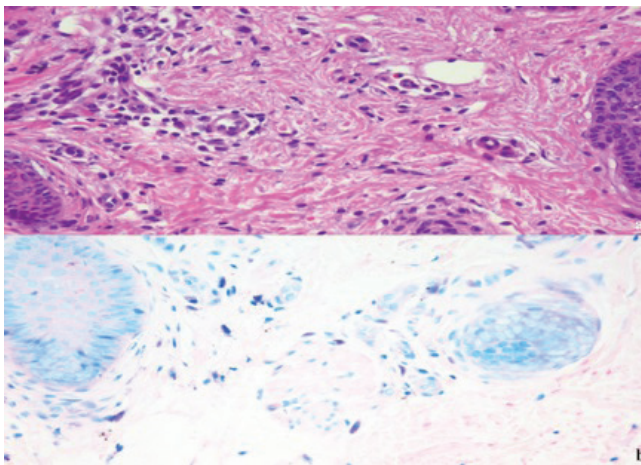


Figura 2: (a) Estudio histopatológico de la UP. Tinción de Hematoxilina-eosina muestra dermis con infiltrado perivascular superficial linfocitario y de mastocitos abundantes. (b) Tinción de Giemsa en muestra histopatológica de la lesión.

Existe presencia de infiltrados mastocitarios.

El estudio histopatológico fue consistente con UP (Figuras 2a y 2b). La paciente se manejó con levocetirizina clorhidrato, con buena respuesta.

Discusión

La mayoría de las mastocitosis en la edad pediátrica corresponden a formas exclusivamente cutáneas y transitorias. Aproximadamente el 90% de las mastocitosis pediátricas se presenta en menores de 2 años, con una frecuencia hombre-mujer de 1.5: 1 (Ben-Amitai *et al.*, 2005; Meni *et al.*, 2015).

De las mastocitosis cutáneas (MC), el 75% corresponde a la UP, seguida por el mastocitoma (20%) y la mastocitosis cutánea difusa (5%) (Meni *et al.*, 2015).

La UP se presenta más frecuentemente con múltiples maculopápulas, de color café o rojizas, de forma oval y diferentes tamaños (variante polimórfica). La variante monomórfica es rara en niños y se presenta con lesiones homogéneas redondeadas, de menor tamaño que las de la variante polimórfica (Hartmann *et al.*, 2016).

En cuanto a la distribución, las lesiones de UP se localizan de forma asimétrica y generalizada, comprometiendo el tronco, cabeza, cuello y extremidades (Hartmann *et al.*, 2016). El compromiso de tronco se presenta en un 88% de los casos de la UP (Ben-Amitai *et al.*, 2005).

El mastocitoma suele presentarse con una o un par de lesiones tipo placas o nódulos, de color amarillo-cafesoso o rojizo-cafesoso. La mastocitosis cutánea difusa, en cambio, se presenta con un eritema difuso, aumento de las marcas de la piel e infiltración con frecuentes vesículas.

El signo de Darier es altamente sensible y específico, encontrándose presente entre el 70%-90% de todos los casos de MC (Hannaford & Rogers, 2001; Akoglu *et al.*, 2006; Meni *et al.*, 2015; Azaña *et al.*, 2016b). Este se produce al rozar la lesión, produciéndose una urticación intensa. Puede asociarse además a prurito y dermatografismo.

Un porcentaje importante se presenta con síntomas secundarios de la degranulación mastocitaria. El más frecuente es el *flushing* (24,5% de los casos), seguido por los síntomas gastrointestinales, el dolor óseo y la cefalea. La anafilaxia se produce en un 10% de los niños con MC (Hartmann *et al.*, 2016).

Tabla 1: Factores que exacerbaban una degranulación mastocitaria (Modificado de (Hannaford & Rogers, 2001; Azaña et al., 2016b, a).

1) Agentes físicos	
<ul style="list-style-type: none"> · Calor · Ejercicio · Cambios bruscos de temperatura 	<ul style="list-style-type: none"> · Irritación mecánica de la piel · Procedimientos invasivos (quirúrgicos o endoscópicos del tracto gastrointestinal)
2) Emocionales	
Ansiedad	
3) Drogas	
<ul style="list-style-type: none"> · Antiinflamatorios (Aspirina y AINEs) · Anestésicos locales · Antibióticos (anfotericina B, polimixina B, vancomicina) · Antitusígenos · Opioides · Relajantes musculares e inductores 	<ul style="list-style-type: none"> · Alcaloides (quinina, escopolamina) · Medios de contraste iodados · Narcóticos · Hidroxiurea · Alcohol · Expansores plasmáticos
4) Picaduras	
<ul style="list-style-type: none"> Abeja Avispa 	<ul style="list-style-type: none"> Hormigas de fuego Serpientes
5) Comidas	
<ul style="list-style-type: none"> · Colorantes · Frutos secos · Frutas cítricas · Crustáceos 	<ul style="list-style-type: none"> · Chocolate · Carne ahumada · Tomate · Habas

Puede ocurrir una exacerbación sintomática ante ciertos factores, entre los que destacan factores físicos (calor y cambios bruscos de temperatura), emocionales (ansiedad), drogas (antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos locales, opioides, narcóticos, relajantes musculares e inductores y algunos antibióticos), picaduras (hemi-nópteros) y algunas comidas (frutos secos, crustáceos, chocolate) entre otros, que se detallan en la tabla 1 (Hannaford & Rogers, 2001; Heide et al., 2008; Azaña et al., 2016a; Lange et al., 2016).

La severidad de los síntomas sistémicos no se ha correlacionado con un compromiso sistémico. Sin embargo, el hallazgo de organomegalia (hepatoesplenomegalia y linfadenopatías) se ha considerado como un fuerte indicador de enfermedad sistémica (Carter et al., 2015).

Como estudio inicial a un paciente con mastocitosis pediátrica puede solicitarse un hemograma completo y niveles de triptasa sérica. La mayoría de los niños con UP presenta valores normales de triptasa sérica al diagnóstico. Si bien en adultos es clara la asociación entre niveles altos de TS y la infiltración de la médula ósea, esta asociación no está tan clara en pediatría (Hartmann et al., 2016). Niveles elevados de triptasa se han encontrado en niños con extenso compromiso cutáneo; los cuales tienen mayor riesgo de presentar síntomas potencialmente graves debido a la liberación de mediadores de los mastocitos (Azaña et al., 2016a).

El diagnóstico de las MC es clínico y se confirma con una biopsia de lesiones cutáneas (y de la piel circundante en caso de sospecharse una mastocitosis difusa cutánea) (Hannaford & Rogers, 2001). En estos casos, la presencia infiltrados mastocitarios cutáneos confirma el diagnóstico.

El tratamiento de las MC es esencialmente sintomático. En general, no se requiere ninguna terapia, sin embargo, en niños con excesivo prurito y/o enrojecimiento deberán evitarse los factores que exacerbaban los síntomas (tabla 1).

La terapia sistémica en base a antihistamínicos H₁ constituye la primera línea de tratamiento farmacológico y resulta efectiva en reducir el prurito (Zegpi-Trueba et al., 2015). Puede además combinarse con el uso de antihistamínicos H₂ (Castells et al., 2011). El cromoglicato de sodio oral (15-20 mg/kg/día) y los antileucotrienos generalmente se usan cuando los síntomas no mejoran con antihistamínicos (Azaña et al., 2016b). En niños mayores de 2 años, pueden considerarse los corticoides tópicos por períodos de 3-6 semanas. La fototerapia con psoralenos combinados con UV-A o UV-B se reserva para casos raros de compromiso cutáneo masivo, con síntomas severos que no responden a las terapias antes mencionadas y/o con repetidas formaciones de ampollas (Hannaford & Rogers, 2001; Azaña et al., 2016b).

El pronóstico de la UP es generalmente bueno, con un curso benigno y autolimitado (Carter *et al.*, 2015). La mayoría de los niños con UP presenta una remisión parcial o total de las lesiones en la pubertad (Hartmann *et al.*, 2016).

Las UP son descritas en tronco en alrededor de un 90% de los casos pediátricos (Ben-Amitai *et al.*, 2005). Este es un ejemplo con afectación exclusivamente facial y de extremidades superiores, por lo tanto, es una patología que debiera considerarse dentro del diagnóstico diferencial de lesiones que comprometen la cara en niños.

Contribuciones y reconocimientos:

Catherina Moll-Manzur: redacción del manuscrito. Camila Downey: revisión y aprobación del manuscrito. María Teresa Dossi C: revisión y aprobación del manuscrito. Ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés.

Referencias:

- Akoglu G, Erkin G, Cakir B, Boztepe G, Sahin S, Karaduman A, Atakan N, Akan T & Kolemen F. (2006). Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* **20**, 969-973.
- Azaña JM, Torrelo A & Matito A. (2016a). Update on Mastocytosis (Part 1): Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Actas dermo-sifiliograficas* **107**, 5-14.
- Azaña JM, Torrelo A & Matito A. (2016b). Update on Mastocytosis (Part 2): Categories, Prognosis, and Treatment. *Actas dermo-sifiliograficas* **107**, 15-22.
- Ben-Amitai D, Metzker A & Cohen HA. (2005). Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* **7**, 320-322.
- Carter MC, Clayton ST, Komarow HD, Brittain EH, Scott LM, Cantave D, Gaskins DM, Maric I & Metcalfe DD. (2015). Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *The Journal of allergy and clinical immunology* **136**, 1673-1679 e1671-1673.
- Castells M, Metcalfe DD & Escribano L. (2011). Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *American journal of clinical dermatology* **12**, 259-270.
- Hannaford R & Rogers M. (2001). Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *The Australasian journal of dermatology* **42**, 15-21.
- Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, Matito A, Broesby-Olsen S, Siebenhaar F, Lange M, Niedoszytko M, Castells M, Oude Elberink JN, Bonadonna P, Zanotti R, Hornick JL, Torrelo A, Grabbe J, Rabenhorst A, Nedoszytko B, Butterfield JH, Gotlib J, Reiter A, Radia D, Hermine O, Sotlar K, George TI, Kristensen TK, Kluin-Nelemans HC, Yavuz S, Hagglund H, Sperr WR, Schwartz LB, Triggiani M, Maurer M, Nilsson G, Horny HP, Arock M, Orfao A, Metcalfe DD, Akin C & Valent P. (2016). Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *The Journal of allergy and clinical immunology* **137**, 35-45.
- Heide R, Beishuizen A, De Groot H, Den Hollander JC, Van Doormaal JJ, De Monchy JG, Pasmans SG, Van Gysel D, Oranje AP & Dutch National Mastocytosis Work G. (2008). Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatric dermatology* **25**, 493-500.
- Lange M, Lugowska-Umer H, Niedozytko M, Wasag B, Limon J, Zawrocki A, Niedozytko B, Sobjanek M, Plata-Nazar K & Nowicki R. (2016). Diagnosis of Mastocytosis in Children and Adults in Daily Clinical Practice. *Acta dermato-venereologica* **96**, 292-297.
- Meni C, Bruneau J, Georjgin-Lavialle S, Le Sache de Peuffeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S, Fraitag S, Dubreuil P, Hermine O & Bodemer C. (2015). Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *The British journal of dermatology* **172**, 642-651.
- Zegpi-Trueba MS, Hasbun-Acuna P & Berroeta-Mauriziano D. (2015). [Mastocytosis: Case report and literature review]. *Revista chilena de pediatria*.

Exostosis subungueal y su diagnóstico diferencial: a propósito de un caso

María Teresa Dossi C.¹, Catherina Moll-Manzur²

Resumen: Los tumores y pseudotumores ungueales representan un desafío diagnóstico, principalmente, dada la compleja anatomía de la uña y la apariencia clínica similar de estas lesiones. La exostosis subungueal es una entidad de baja frecuencia que debe considerarse en el diagnóstico de las masas subungueales. No es un tumor verdadero, sino crecimiento anormal de hueso o una calcificación de tejido cartilaginoso. En el siguiente artículo, se comunica el caso de una exostosis subungueal y realizamos una breve discusión, enfatizando los diagnósticos diferenciales, principalmente el melanoma subungueal, que debe sospecharse siempre y derivarse en forma precoz.

Palabras clave: exostosis; exostosis subungueal; enfermedades de las uñas.

Abstract: Nail tumors and pseudotumors represent a diagnostic challenge, mainly due to the complex anatomy of the nail and similar clinical appearance of these lesions. Subungual exostosis is an entity of low frequency, which should be considered in the differential diagnoses of subungual masses. It is not a true tumor, but an overgrowth of bone or cartilage tissue calcification. In the following article, we report the case of a subungual exostosis and perform a brief discussion, emphasizing the differential diagnoses, including the subungual melanoma, which should always be suspected and referred in a timely manner.

Keywords: Exostoses; subungual exostoses; nail diseases.

Fecha de envío: 30 de Octubre de 2015 - Fecha de aceptación: 31 de Mayo de 2016

Introducción

La exostosis subungueal (ES) es una entidad poco frecuente, considerada como un crecimiento anormal de hueso o una calcificación de tejido cartilaginoso. Su importancia clínica radica en que puede ser una fuente de dolor y deformidad, incluso permanente, de la lámina ungueal. Además, su diagnóstico diferencial es amplio e incluye tumores malignos como el melanoma subungueal, que tienen un mal pronóstico y que han de sospecharse siempre y derivar de forma precoz.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 17 años de edad, sin antecedentes de importancia. Acudió a consulta dermatológica por presentar una lesión dolorosa de 5 meses de evolución, de crecimiento lento, localizada en el ортеjo mayor derecho. No presentaba historia de traumatismo local, ni episodios de sangrado o supuración. El examen de piel y fanéreos mostró la presencia de uña distrofica, con un nódulo firme de aproximadamente 1 cm de diámetro mayor, localizado en la superficie dorsomedial distal del ортеjo mayor derecho (figura 1).

Las otras uñas no presentaban alteraciones y el resto del examen físico era normal. Se sospechó inicialmente un tumor glómico frente a un melanoma maligno nodular amelanótico. La ecotomografía resultó compatible con una ES asociada a tejido granulador perilesional (figura 2). Los hallazgos radiográficos se aprecian en la figura 3. Se decidió realizar una resección quirúrgica de la ES del ортеjo mayor derecho. La histopatología confirmó el diagnóstico, encontrándose hiperqueratosis y tejido óseo con proceso reparativo, compatible con ES. La paciente evolucionó sin complicaciones postoperatorias y sin recurrencia de lesión a 6 meses de seguimiento.



Figura 1: Apariencia clínica de la exostosis. Nódulo firme localizado en la superficie distal del ортеjo mayor derecho.

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

(2) Interna de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Autor de correspondencia: mtdossi@gmail.com



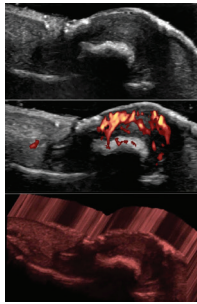


Figura 2: Ultrasonografía de ortejo mayor derecho. compatible con una exostosis subungueal, asociada a tejido de aspecto inflamatorio y granulomatoso en la periferia y cambios distróficos secundarios a nivel de la placa ungueal.



Figura 3: Radiografía oblicua de ortejo mayor derecho. Lesión exofítica radio-opaca en la superficie distal de la primera falange distal. No hay evidencia de disrupción cortical.

Discusión:

La ES es una entidad poco frecuente, considerada como un crecimiento anormal de hueso o una calcificación de tejido cartilaginoso (Wortsman *et al.*, 2010). Suele aparecer en los niños y en adultos jóvenes, característicamente, en la segunda y tercera década de la vida (Morais, 2013; Ward & Dittmer, 2013). Su fisiopatología no se conoce con claridad, sin embargo, se cree que corresponde a una reacción metaplásica, con osificación endocondral, tras microtraumas repetidos o infecciones crónicas (Ilyas *et al.*, 2001; Morais, 2013; Ward & Dittmer, 2013; DaCabra *et al.*, 2014). La mayoría de las veces, compromete los pies, especialmente el dorso distal del ortejo mayor. Clínicamente se manifiesta como un nódulo firme doloroso rosado, de crecimiento lento, de localización periungueal o subungueal, asociado a alteraciones ungueales, como onicolisis, onicodistrofia, onicocriptosis, e incluso hiperqueratosis subungueal. Además, pueden producirse alteraciones de los tejidos blandos, con infección secundaria y la formación de un granuloma piogénico. Como exploraciones complementarias, que sirven para confirmar el diagnóstico, se encuentran la ultrasonografía *doppler* y la radiografía simple. La ultrasonografía *doppler* aumenta la certeza diagnóstica clínica del ES de un 23% a un 100% (Wortsman *et al.*, 2010). En este examen, el ES aparece como una estructura hiperecica, con refuerzo acústico posterior, localizada debajo de

la lámina ungueal, a la que desplaza hacia arriba. En la radiografía simple, se observa típicamente una lesión exofítica radio-opaca pedunculada o sésil, localizada en la superficie dorsomedial de la falange distal, y sin evidencia de disrupción cortical (Ward & Dittmer, 2013; DaCabra *et al.*, 2014).

Como diagnósticos diferenciales de las masas subungueales, deben considerarse principalmente, los tumores benignos y malignos de origen ungueal o periungueal.

Tumor glómico: es una neoplasia vascular benigna rara, que se presenta como una pápula o nódulo rojo-violáceo, que característicamente duele en forma paroxística con el frío o la presión. Afecta la lamina ungueal distal y puede presentar eritroniquia y distrofia ungueal. Los hallazgos ultrasonográficos más característicos son: la presencia de un nódulo bien definido e hipoeicoico, con un componente hipervascular profuso, que afecta la matriz ungueal y la remodelación cortical activa de hueso de la falange distal. El estudio histopatológico muestra una masa sólida de células glómicas, vasos sanguíneos y células musculares lisas.

Tumores fibrosos: son tumores benignos derivados del tejido conectivo, que más frecuentemente se originan de la matriz ungueal, aunque también pueden surgir del lecho ungueal o del pliegue ungueal proximal, y extenderse hacia la lamina ungueal. Tienen una tasa de crecimiento lenta y generalmente no duelen. Existen varios tipos de fibromas ungueales.

Quiste digital mixoide o quiste mucinoso: clínicamente se presenta como un nódulo indolente translúcido en el dorso del dedo, entre la articulación interfalángica distal y el pliegue ungueal proximal. Por compresión de la matriz, puede haber un surco longitudinal en la lámina ungueal, así como también el drenaje espontáneo de un material viscoso. A la ultrasonografía, generalmente se aprecia como un nódulo anecoico avascular, ovalado o redondeado, con refuerzo acústico posterior. El diagnóstico de certeza se realiza por medio de la histopatología, en la cual se aprecia una colección de fluido mucinoso sin revestimiento epitelial, como un pseudoquiste.

Quiste sinovial: presenta una clínica similar al quiste mixoide, pero aparece en pacientes con cambios degenerativos articulares o sinovitis. A diferencia del quiste mixoide, presenta una comunicación con las estructuras de la articulación interfalángica distal. El diagnóstico de certeza se realiza por medio de la histopatología.

Granulomas: son tumores vasculares benignos, que se presentan como un nódulo de rápido crecimiento, compuesto de tejido granulador rojo y friable, que sangra fácilmente. Generalmente, ocurren secundariamente a inflamación crónica o traumática del lecho ungueal. El diagnóstico se confirma por medio de la histopatología.

Melanoma subungueal: pese a que es una variante poco común del melanoma, es el principal diagnóstico diferencial a descartar, debido a su comportamiento agresivo y mal pronóstico, si se diagnostica en forma tardía. Por ello, debe sospecharse y derivarse de forma oportuna. Generalmente, aparece en pacientes de 50 a 70 años de edad, aunque también puede ocurrir en más jóvenes. Debe sospecharse ante la aparición de una melanoniquia longitudinal, con signo de Hutchinson, distrofia ungueal o la aparición de un tumor subungueal (amelanótico), que puede sangrar. Si bien la dermatoscopia puede ser de utilidad, debe siempre realizarse una biopsia de la matriz, lecho ungueal y de la lámina ungueal. A la histopatología, se observa característicamente un aumento del número de melanocitos, con múltiples núcleos, atipia y distribución pagetoide, con o sin invasión estromal. En muchos casos, se observa melanina en el tercio inferior de la epidermis de la matriz ungueal.

Carcinoma de células escamosas (incluyendo la enfermedad de Bowen): es el tumor maligno más frecuente de la uña. Las formas de presentación son variadas e incluyen hiperqueratosis, onicolisis, paroniquia, distrofia de la lámina ungueal, eritroniquia longitudinal e incluso la presencia una masa subungueal. El diagnóstico debe confirmarse por medio de la histopatología.

En general, la ES se maneja con extirpación quirúrgica, dada la naturaleza progresiva de esta entidad. Una revisión de casos clínicos encontró que la escisión marginal completa mitigaría el riesgo de recurrencia a un 4%, sin embargo, la calidad de la evidencia es limitada, y no hay consenso sobre la mejor técnica que derive en una menor tasa de recurrencia y menores complicaciones cosméticas (DaCabra *et al.*, 2014). Asimismo, se sugiere realizar una delicada separación de las estructuras del lecho ungueal subyacente y, posteriormente, un adecuado manejo de la herida, para evitar la oncodistrofia que es una complicación común del tratamiento quirúrgico (DaCabra *et al.*, 2014).

La aparición de una masa ungueal en un paciente es un desafío diagnóstico, incluso para el dermatólogo, dada la apariencia clínica similar de estos tumores y pseudotumores ungueales. El médico no especialista debe reconocer este tipo de lesiones y derivar de forma oportuna, en pos de tener un diagnóstico de certeza. En este sentido, si bien la ecotomografía puede ser de utilidad para aumentar la sensibilidad diagnóstica, sin embargo, para la confirmación del diagnóstico, se requiere la histopatología.

Contribuciones y reconocimientos

María Teresa Dossi C: revisión y redacción del manuscrito. Catherina Moll-Manzur: redacción del manuscrito. Fuentes de financiamiento: ninguna. Conflictos de interés: ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés. Se obtuvo permiso del paciente para la toma de fotografías clínicas.

Referencias

- DaCabra MP, Gupta SK & Ferri-de-Barros F. (2014). Subungual exostosis of the toes: a systematic review. *Clinical orthopaedics and related research* **472**, 1251-1259.
- Ilyas W, Geskin L, Joseph AK & Seraly MP. (2001). Subungual exostosis of the third toe. *Journal of the American Academy of Dermatology* **45**, S200-201.
- Morais P. (2013). Subungual nodule of the great toe. *Australian family physician* **42**, 213-215.
- Ward CM & Dittmer A. (2013). Subungual exostosis of the finger: case report and review of the literature. *The Iowa orthopaedic journal* **33**, 228-231.
- Wortsman X, Wortsman J, Soto R, Saavedra T, Honeyman J, Sazunic I & Corredoira Y. (2010). Benign tumors and pseudotumors of the nail: a novel application of sonography. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* **29**, 803-816.

Desarrollo de la microbiota gastrointestinal en lactantes y su rol en salud y enfermedad

Carolina A. Serrano ¹, Miguel León ¹, Paul R. Harris ^{1*}

Resumen - Durante la última década, con la aparición de técnicas de secuenciación de última generación basadas en la filogenia del gen ARN ribosomal 16S y complejas plataformas bioinformáticas, la composición del microbioma y su rol en salud y enfermedad ha sido sujeto de investigación activa. Existe una evidencia creciente que relaciona la disbiosis microbiana y un aumento del riesgo de desarrollar enfermedades de tipo inflamatorio, autoinmune, y metabólico tales como asma, diabetes, obesidad y enfermedades gastrointestinales crónicas. El ensamblaje de la microbiota intestinal en los humanos comienza antes y durante el proceso de parto y evoluciona con la alimentación durante la infancia y debe ser entendido en profunda relación con el microbioma de su madre. La comprensión del impacto de la microbiota en la morbilidad en seres humanos necesariamente requiere de una etapa previa como es el conocimiento del desarrollo y ensamblaje precoz de la microbiota en recién nacidos, y como las intervenciones médicas como la elección en la ruta de parto (parto cesárea *versus* parto vaginal), uso precoz de antibióticos, selección de fórmula láctea (lactancia materna *versus* fórmulas artificiales), entre otros, pueden modificar en forma sustancial su conformación y a través de cambios en el desarrollo del sistema inmune, ejercer un impacto en salud y enfermedad en neonatos, lactantes y posteriormente a lo largo de la vida de un ser humano.

Palabras clave: microbioma; microbiota; disbiosis.

Abstract- In the last years, with the development of massive last generation sequencing techniques based on the phylogeny of 16S rRNA gene and complex bioinformatics platforms, the composition of the human microbiome and its role in health and disease has been an active subject of research. There is growing evidence that associate the intestinal disbiosis with an increase risk to develop chronic inflammatory, autoimmune, and metabolic diseases such as asthma, diabetes, obesity and chronic gastrointestinal conditions. The assembly of the intestinal microbiome in human begins before and during the birth process, progressing with the feeding during infancy and it must be understood in a close relationship with the microbiome of their mothers. The comprehension of the impact of microbiome in human morbidity will require of a previous stage, the knowledge of the development and early assembly of the microbiome in newborns, and to understand how early medical intervention such as delivery route (C-section *versus* vaginal delivery), early use and abuse of antibiotics, selection of formula patterns (human milk *versus* formula bottle milk) among others, may substantially modify the microbiome conformation and to have a profound impact in the development of the immune system, affecting later in life the development of disease in neonates, infants and adults.

Keywords: *microbiome; microbiota; disbiosis.*

Fecha de envío: 27 de enero de 2016 - Fecha de aceptación: 18 de abril de 2016

Abreviaciones usadas en el texto

ARN: Ácido ribonucleico; OTU: Unidad taxonómica operacional;
Ig: Inmunoglobulina; EEI: Enfermedad inflamatoria intestinal;

CU: Colitis ulcerosa; CD: Enfermedad de Crohn; NOD: Nucleotide binding oligomerization domain; IL: Interleuquina; TNF: Factor de necrosis tumoral; DM: Diabetes mellitus.

(1) Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile; Cód. Postal 8330024

*Autor de Correspondencia: pharris@med.puc.cl



1. El microbioma humano

Durante la última década, el estudio de la microbiota humana ha llamado la atención de diversas disciplinas científicas. La microbiota se refiere a agregados microbianos que ocupan un nicho especial en superficies de mucosa y piel a lo largo del cuerpo humano, abarcando alrededor de 10^{14} células microbianas (10 veces más que las células del cuerpo humano), y sobre 3,3 millones de genes únicos (150 veces el genoma humano) (Cho & Blaser 2012). El genoma colectivo de la microbiota es conocido como microbioma. Históricamente, la dinámica ecológica de las bacterias comensales humanas ha sido un campo de difícil estudio, principalmente debido a las dificultades técnicas asociadas con la naturaleza no cultivable de la mayoría de estas bacterias. Con el avance tecnológico que llevó a la aparición de técnicas de secuenciación de última generación, que emplean, entre otros, la filogenia del gen ARN ribosomal 16S además de complejas plataformas bioinformáticas, la composición del microbioma y su rol en salud y enfermedad ha sido sujeto de investigación activa durante los últimos años. El proyecto Microbioma Humano, finalizado el año 2012, estableció un punto de partida para evaluar el rol del microbioma en la salud y enfermedad describiendo la composición del microbioma en diversos sitios del cuerpo en adultos sanos provenientes de EE. UU. (Turnbaugh et al. 2007). Existe además, una evidencia sostenida obtenida a partir de estudios clínicos, epidemiológicos y en animales que exploran asociaciones entre la disbiosis microbiana y el desarrollo de enfermedades. Dicha disbiosis correlaciona de manera positiva con un aumento del riesgo de desarrollar enfermedades de tipo inflamatorio, autoinmune, y metabólico tales como asma, diabetes, obesidad y enfermedades gastrointestinales crónicas (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, enfermedad celiaca) (Cho & Blaser 2012).

El ensamblaje de la microbiota intestinal comienza antes y durante el proceso de parto y evoluciona con la alimentación durante la infancia. El microbioma de un recién nacido no puede ser comprendido completamente en función del individuo aislado, sino en profunda relación con el microbioma de su madre. La variación en la composición de la microbiota intestinal humana es atribuida frecuentemente a tasas crecientes de partos por cesárea, el uso de antibióticos y alimentación en base a fórmulas lácteas, entre otros (Cho & Blaser 2012). Más aún, nuestro concepto dogmático sobre nichos estériles en el cuerpo humano (por ej., placenta) se ve desafiado actualmente por la reciente evidencia acerca de cómo estos nichos podrían funcionar como repositorio de una biomasa activa que alberga un microbioma único (Prince et al. 2015).

2. Factores que influyen el desarrollo de la microbiota intestinal en recién nacidos

El feto permanece esencialmente estéril hasta la ruptura del saco amniótico. La microbiota oral, intestinal, vaginal y del tracto urinario materno contribuye a la siembra inicial de la microbiota neonatal. Con el paso a través del canal de parto, los recién nacidos son inoculados al nacer (transmisión vertical) y en conjunción con un número variable de exposiciones posteriores (transmisión horizontal) se establecerá la composición de su microbiota inicial, que evolucionará en el tiempo, siendo entre los 2 y 3 años indistinguible de una microbiota adulta (Yatsunenکو et al. 2012). En la evolución de los mamíferos, los cambios o pérdidas potenciales en la transmisión vertical de la microbiota desde la madre a su descendencia podrían ser compensados a través de la transmisión horizontal (agua potable contaminada con heces, elevado contacto físico, conglomeración social y familias numerosas). Sin embargo, la pérdida progresiva de la microbiota transmitida verticalmente en ausencia de reemplazo horizontal representa un fenómeno acumulativo de cohorte de nacimiento. Los eventos que promueven una disminución en la diversidad y riqueza de la microbiota han sido asociados clásicamente con riesgo de enfermedad. Por lo que es crucial comprender cómo la práctica médica moderna y el estilo de vida occidental afectan el desarrollo y la diversidad de la microbiota. Al menos 3 factores claves han sido identificados: tasas de cesárea, uso de antibióticos, y patrones de alimentación (Dominguez-Bello et al. 2010).

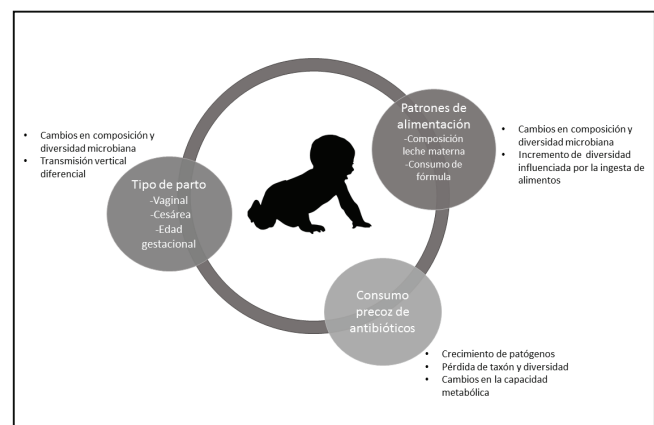


Figura 1. Factores que influyen sobre el desarrollo de la microbiota en niños

i. Partos por cesárea. Durante la última década, las tasas de partos por cesárea se han incrementado a nivel mundial con proporciones sobre un 30% en EE. UU. y acercándose al 40% en Chile (Health at a Glance: OECD Indicators, 2013). A medida que los neonatos pasan a través del canal de parto materno, adquieren bacterias ácido-lácticas desde la microbiota vaginal materna, específicamente *Lactobacillus*, *Prevotella*, y *Sneathia spp.* A pesar de que solo algunos microbios colonizarán de forma permanente al lactante, la exposición inicial es fundamental para el desarrollo apropiado del ecosistema de la microbiota adulta (Domínguez-Bello *et al.* 2010). Por el contrario, las comunidades bacterianas precursoras en bebés nacidos por cesárea son similares a la flora de la piel materna, tales como *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium spp.* Más aún, un estudio en Italia describió una mayor diversidad en la microbiota intestinal de bebés nacidos por vía vaginal en comparación a bebés nacidos por cesárea, con ausencia de *Bifidobacterium* en estos últimos (Biasucci *et al.* 2008). Estudios de transmisión vertical del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG, ingerido por la madre durante el embarazo, señalaron que el probiótico fue transmitido en distinta proporción a lactantes nacidos por vía vaginal (100%) o cesárea (50%), sugiriendo que la transmisión vertical ocurrió, aunque de manera diferencial dependiendo del tipo de parto (Schultz *et al.* 2004). Un reciente estudio de Bäckhed y cols. en un completo análisis metagenómico de deposiciones, describió la microbiota de una cohorte de 98 madres y sus recién nacidos con muestras obtenidas los días siguientes al parto, 4 y 12 meses después (Bäckhed *et al.* 2015). A diferencia de muchos de los estudios anteriores que utilizan filogenia del ARN ribosomal 16S, la composición y diversidad microbiana fue determinada a través del ensamblaje de novo de metagenomas bacterianos comparables con las clasificaciones a nivel de especie. Entre las unidades taxonómicas operacionales obtenidas a partir de los perfiles metagenómicos (MetaOTUs) observadas en la microbiota fecal de los recién nacidos por parto vaginal, se encontraban mayoritariamente los géneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides* y *Escherichia/Shigella*. Adicionalmente, la tasa de similitud entre las MetaOTUs consideradas como primeros colonizadores en los bebés (muestras perinatales de deposición) y las MetaOTUs descritas en las deposiciones de la madre es cercana al 72%. Por el contrario, en los bebés nacidos por cesárea, existe un enriquecimiento de bacterias similares a las encontradas en la piel y la vía oral, además de bacterias ambientales presentes durante el nacimiento (por ej., *Enterobacter hormaechei*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Veillonella*). Los autores también reportaron una disminución significativa en la similitud entre las muestras de la madre y sus hijos, indicando que el tipo de parto es un factor fundamental en la estructuración de las comunidades bacterianas iniciales de la sucesión (Bäckhed *et al.* 2015). Un factor adicional que debe ser

considerado en el establecimiento de la microbiota del recién nacido es la edad gestacional. De hecho, neonatos prematuros y a término presentan diferencias significativas en la composición de su microbioma por medio de análisis de electroforesis en gel con gradiente de desnaturalización (Schwiertz *et al.* 2003). Por otra parte, La Rosa y cols. demostraron en un estudio de seguimiento de 58 niños prematuros residentes en una unidad de cuidados intensivos de neonatología, donde la exposición a agentes microbianos está altamente controlada, que el ensamblaje de la microbiota en estos recién nacidos ocurrió a través de una sucesión estable de bacterias específicas interrumpidas por cambios poblacionales significativos.

En detalle, la sucesión comenzó con el establecimiento de las clases bacterianas del grupo *Bacilli* a *Gammaproteobacteria* a *Clostridia*, independientemente del tipo de parto, dieta y edad de los recién nacidos. Dichos factores externos alteraron la temporalidad de la sucesión, no la secuencia de la misma, indicando que en el caso de bebés prematuros, la edad gestacional es el factor principal en el establecimiento de las primeras fases de la microbiota (La Rosa *et al.* 2014). La prematuridad también se asocia con crecientes tasas de admisión hospitalaria, enterocolitis necrotizante, nutrición enteral o parenteral, entre otros (Hällström *et al.* 2004; Wang *et al.* 2013).

ii. Antibióticos. Los antibióticos (AB) son uno de los medicamentos más comunes proporcionados a niños (Chai *et al.* 2012), y su injustificada sobreutilización parece ser universal entre diversos países (Hicks *et al.* 2013). Adicionalmente a los efectos adversos tradicionalmente relacionados con su uso y a la promoción de resistencia bacteriana, existe una asociación entre el uso de AB en niños, especialmente en la infancia temprana, y la presencia de enfermedades crónicas en adultos tales como asma, diabetes y obesidad (Biedermann & Rogler 2015). Se han propuesto cuatro tipos de disbiosis microbianas asociadas al uso de antibióticos: la pérdida de un taxón clave, la pérdida de diversidad, cambios en la capacidad metabólica, y el crecimiento (*blooming*) de patógenos. En detalle, los cambios agudos en la composición de la microbiota asociados con AB pueden llevar a enfermedades, ya sea por pérdida de taxones relevantes, que son claves en mantener un balance en la microbiota, y su impacto asociado en el desarrollo del sistema inmune, o por una pérdida significativa de la biodiversidad y sus consecuencias asociadas descritas claramente en la hipótesis de la higiene. Esta última señala que el aumento de la prevalencia de patologías alérgicas se correlaciona con una falta de estimulación inmune asociada a la exposición temprana a microorganismos (Okada *et al.* 2010). Los nichos vacíos pueden ser llenados por patógenos, y una recuperación lenta o parcial de la microbiota puede ser asociada con cambios en la composición de la misma luego de la recuperación, que derivan a su vez en cambios en su

capacidad funcional. Por otra parte, el impacto en la composición de la microbiota dependerá de la edad del hospedero, siendo más crítica en los primeros 6 meses de vida (cuando el desarrollo de la inmunidad adaptativa es crítico) (Rautava *et al.* 2004). Por lo tanto, el impacto a largo plazo de la exposición a AB (u otros factores ambientales) dependerá de la edad de exposición. Al respecto, el grupo de Nobel y cols. desarrolló un modelo murino, que recapitula el uso de antibióticos a dosis terapéuticas en la población joven, demostrando que la exposición temprana a macrólidos y β -lactámicos causa cambios progresivos en la composición, diversidad y funcionalidad de la microbiota gastrointestinal de manera dependiente del tipo y número de cursos de antibióticos administrados (Nobel *et al.* 2015).

iii. Patrones de alimentación. La composición inicial de la microbiota, basada principalmente en la ruta de parto, es transitoria y es profundamente modificada por los patrones de alimentación. Tras el nacimiento, a medida que los recién nacidos comienzan a consumir leche materna o fórmula, los cambios en el ambiente local intestinal continúan hasta alterar la composición y diversidad de especies bacterianas que habitan el intestino del lactante (Harmsen *et al.* 2000; Sela & Mills 2010). La leche humana contiene su propia microbiota caracterizada por la predominancia de *Proteobacterias* y *Firmicutes*, prebióticos (por ej., oligosacáridos de la leche humana) y factores antimicrobianos (por ej., sIgA, lactoferrina, lisozima) (Hunt *et al.* 2011). Las fuentes potenciales de bacterias presentes en la leche humana corresponden al intestino materno (vía éntero-mamaria), la microbiota de la piel del pecho y la microbiota oral del lactante. La composición de la leche humana es también influenciada por la edad gestacional (altas concentraciones de citoquinas e inmunoglobulinas) (Moles *et al.* 2015), el peso de la madre y la lactancia temprana tras el parto en comparación con etapas de lactancia posteriores (Cabrera-Rubio *et al.* 2012). Cambios en la predominancia de phyla bacterianos específicos han sido relacionados con el tipo de dieta. Bajo la influencia de la leche materna, el intestino del recién nacido es colonizado por *Proteobacterias* y *Firmicutes*, seguido por un incremento gradual en *Actinobacterias*. En contraste, *Enterococos* y *Enterobacterias* predominan en bebés alimentados con fórmula (Palmer *et al.* 2007). En un estudio comparativo de recién nacidos de 4 semanas alimentados exclusivamente por leche materna y fórmula, la microbiota intestinal en los primeros se compone principalmente con bacterias del phylum *Actinobacteria* con predominancia de la familia *Bifidobacteriaceae* y el género *Bifidobacterium*, en contraposición a una disminución en la proporción de *Actinobacterias*, con un concomitante aumento en *Firmicutes* y *Proteobacterias* (Lee *et al.* 2015).

Un estudio adicional por Koenig y cols. también sugirió que la diversidad de la microbiota estaba fuertemente influenciada por la

ingesta de alimentos, incrementando la diversidad de esta (Koenig *et al.* 2011). Con la inclusión de alimentos no lácteos y carbohidratos, los *Bacteroidetes* superaron la cantidad de *Proteobacterias* y *Actinobacterias*. Al término del primer año de vida, predominaban los *Bacteroides* y *Firmicutes* (Koenig *et al.* 2011; Vaishampayan *et al.* 2010), y a la edad de 2-3 años, el microbioma intestinal ya era similar al del intestino adulto (Yatsunenko *et al.* 2012).

3. Disbiosis microbianas y su rol en enfermedades pediátricas

i. Enfermedades atópicas y asma: el asma es una de las enfermedades inflamatorias crónicas más prevalentes en la niñez en países desarrollados, mostrando una tendencia al alza bastante significativa en los países en vías de desarrollo (Asher & Pearce 2014). La etiología de esta patología es compleja e incluye predisposiciones genéticas como exposiciones ambientales. En niños que no poseen una predisposición genética, se ha descrito una estrecha relación entre la exposición a antibióticos a temprana edad, que son capaces de modificar la composición y diversidad de bacterias intestinales, con un riesgo aumentado para el desarrollo de asma en la niñez independientemente si la exposición ocurre *in utero*, en el periodo neonatal o a través de la leche materna (Azad & Kozyrskyj 2012). Por otra parte, en el modelo murino se describen niveles de IgE circulantes anormalmente altos en ratones libres de gérmenes o con diversidad microbiana reducida en el tracto intestinal, indicando una estrecha correlación entre disbiosis microbianas y alteraciones inmunológicas características de enfermedades atópicas (Russell *et al.* 2013). El reciente establecimiento de una cohorte de 3542 recién nacidos y sus familias por un conglomerado de investigadores canadienses (CHILD) (Subbarao *et al.* 2015), con énfasis en el estudio del desarrollo de alergia y asma, presenta una oportunidad única para evaluar el efecto de la microbiota en dichas patologías pediátricas. Al respecto, un análisis de un subgrupo de 319 infantes de un año enrolados en esta cohorte demostró que los lactantes en riesgo de desarrollar asma presentaban una composición y diversidad de la microbiota diferencial a los 3 meses de edad con niveles disminuidos de los géneros bacterianos *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* y *Rothia*. Fuera de esto, la inoculación de estos géneros bacterianos en un modelo murino de asma mostró una disminución de la inflamación en la vía aérea, correlacionando directamente a la microbiota con la protección de la vía aérea (Arrieta *et al.* 2015).

ii. Enfermedad inflamatoria intestinal: al igual que las enfermedades alérgicas, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye tanto la colitis ulcerosa (CU) como la enfermedad de Crohn (CD), es una patología de etiología compleja, caracterizada por inflamación crónica intestinal de grado variable, donde confluyen susceptibilidades genéticas (polimorfismos en NOD2 e IL-23R, entre otros)

(Liu *et al.* 2015), alteraciones a nivel inmune, cambios en los patrones de colonización de bacterias intestinales y una serie de factores ambientales. En población pediátrica, Hansen y cols. describieron en grupo pequeño de pacientes, una disminución en α -diversidad en la microbiota determinada a partir de biopsias colónicas en pacientes con CD con respecto a controles con macroscopía y microscopía normal en el colon, si bien no observaron cambios significativos en la composición a nivel de phylum entre los grupos de pacientes con diagnósticos diferenciales (Hansen *et al.* 2012). Además, Kolho y cols., correlacionaron cambios en la composición y diversidad de la microbiota en muestras de deposiciones con los niveles de actividad inflamatoria determinada por niveles de calprotectina fecales en un grupo de 68 pacientes pediátricos con EII. A un mayor nivel de inflamación intestinal, observaron una reducción en la riqueza de la microbiota, que se caracterizaba por la abundancia de bacterias Gram-positivas, particularmente de los grupos *Clostridium* clústeres IV y XIVa (Kolho *et al.* 2015). Interesantemente, encontraron una asociación entre la presencia de determinados grupos microbianos que funcionaban como predictores del nivel de inflamación y con la respuesta al tratamiento con TNF- α , donde la presencia de dichos grupos funcionaba como predictor de la capacidad de responder al tratamiento. En ese mismo ámbito, Papa y cols., utilizando algoritmos que buscaban describir conjuntos de características que clasifican muestras en distintos subgrupos, analizaron data de secuenciación del gen 16s ribosomal obtenida tanto de datos publicados como de muestras fecales de pacientes pediátricos, e identificaron patrones bacterianos asociados con patología que distinguen pacientes controles de pacientes con CU y CD (Papa *et al.* 2012). Recientemente, Gevers y cols., en un estudio realizado en una de las cohortes pediátricas vírgenes a tratamientos más grandes para CD (n=447), demostraron una correlación entre estatus de la enfermedad y el aumento en la abundancia de las familias *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae*, y *Fusobacteriaceae*. Adicionalmente, describieron una disminución en los grupos de *Erysipelotrichales*, *Bacteroidales*, y *Clostridiales*. Otro hallazgo importante en el estudio de dicha cohorte fue la disminución en la diversidad de especies con cambios en la composición de la microbiota en los pacientes con CD expuestos a antibióticos, demostrando un efecto de amplificación de las disbiosis microbiana observada en los pacientes con CD (Gevers *et al.* 2014).

iii. Obesidad: otras consecuencias asociadas con la modificación de la microbiota intestinal es la aparición de cambios metabólicos negativos en el hospedero, como la obesidad y la diabetes tipo 2. Esta relación ha sido inicialmente evidenciada a partir de estudios en ratones libres de gérmenes, los cuales han demostrado resistencia al desarrollo de obesidad inducida por dieta, destacando un rol fundamental de la microbiota intestinal en la promoción

de la adiposidad (Bäckhed *et al.* 2007). La microbiota intestinal participa activamente en la cosecha de energía a partir de la dieta, proceso que se ve incrementado durante el desarrollo de la obesidad (Turnbaugh *et al.* 2006), tanto en un mayor procesamiento de polisacáridos y absorción de monosacáridos, como en el almacenamiento de triglicéridos en adipocitos, además de la ganancia de peso (Bäckhed *et al.* 2004). Un factor clave que influye en este proceso es la composición de la microbiota intestinal. Estudios han demostrado diferencias entre individuos no obesos y obesos, donde la microbiota intestinal de estos últimos se ha asociado a un mayor número de *Firmicutes* y *Actinobacterias*, junto a la disminución en *Bacteroidetes* (Ley *et al.* 2006; Turnbaugh *et al.* 2006). Notablemente, el fenotipo asociado con obesidad ha demostrado ser transmisible hacia ratones libres de gérmenes a través del trasplante de una microbiota "obesa" (proveniente ya sea desde humanos o ratones obesos), destacando el rol activo de las comunidades bacterianas sobre esta condición (Turnbaugh *et al.* 2006; Ridaura *et al.* 2014). Interesantemente, un reciente caso clínico reportó la ganancia significativa de peso en un paciente que recibió un trasplante de microbiota fecal desde un donante sano con sobrepeso, sugiriendo que la obesidad podría ser transmitida también en humanos (Alang & Kelly 2015). Por otra parte, la exposición temprana a antibióticos ha sido estrechamente relacionada con el desarrollo de obesidad en animales y humanos (Cox & Blaser 2015). Estudios han descrito un efecto de la exposición prenatal a antibióticos sobre el peso de neonatos y el desarrollo de obesidad durante la niñez (Vidal *et al.* 2013; Ajslev *et al.* 2011). Más aún, dosis sub-terapéuticas de antibióticos han demostrado incrementar la adiposidad en ratones tras el destete, lo que podría ser extrapolado a problemas metabólicos a largo plazo en lactantes (Cho *et al.* 2012).

iv. Diabetes: la diabetes es un desorden donde se observan elevados niveles de glucosa en la sangre, principalmente debido a la resistencia a la insulina y/o a la secreción inadecuada de esta. Funciones propias de la microbiota (por ej., producción de butirato y ácidos biliares secundarios) parecen ser claves para mejorar la sensibilidad a insulina (Allin *et al.* 2015). De hecho, pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) se caracterizan por presentar una disbiosis microbiana intestinal, y una menor abundancia de bacterias productoras de butirato (Qin *et al.* 2012). Más aún, individuos obesos, los cuales presentan una menor riqueza en su microbiota fecal, han sido relacionados con un mayor grado de inflamación y a la vez una menor sensibilidad a la insulina (Le Chatelier *et al.* 2013). De esta manera, el perfil alterado en la microbiota de individuos obesos podría modular la permeabilidad intestinal e incrementar la secreción de endotoxinas llevando a la inflamación crónica y al posterior desarrollo de DM2 (Everard & Cani 2013). Igualmente, se han descrito diferencias en la microbiota de pacientes con DM2 frente a adultos no diabéticos, evidenciando una menor

diversidad fecal microbiana (Larsen *et al.* 2010). Fuera de esto, estas diferencias podrían reflejarse incluso en los recién nacidos, donde la composición bacteriana del neonato puede ser fuertemente influenciada por el estado de la diabetes materna (Hu *et al.* 2013), sugiriendo que la microbiota característica de dicha patología podría ser transferida por parte de la madre a sus hijos. En el caso de la diabetes de tipo 1 (DM1), a pesar de ser una enfermedad de tipo autoinmune, factores adicionales como la microbiota intestinal podrían cumplir un rol clave en esta patología, siendo conocido su papel en el desarrollo del sistema inmune y la mantención de la tolerancia a nivel de mucosa. Roesch y cols. describieron diferencias significativas en ciertas comunidades bacterianas responsables de la modulación de DM1 al momento del desarrollo de diabetes (Roesch *et al.* 2009). Más aún, un reporte reciente ha descrito diferencias en la composición de la microbiota de niños con DM1 frente a niños sanos, presentando un menor número de bacterias fundamentales para mantener la integridad intestinal, lo que podría explicar la alterada permeabilidad intestinal observada en este tipo de pacientes (Murri *et al.* 2013).

En recientes años, el estudio del microbioma humano y su relación con enfermedades se ha convertido en un campo de estudio de crecimiento explosivo determinado en gran parte por el advenimiento de tecnología de vanguardia, que ha permitido la secuenciación masiva del mismo. Sin embargo, la comprensión de su impacto en el desarrollo de morbilidad en humanos necesariamente requerirá de una etapa previa como es el conocimiento del desarrollo y ensamblaje precoz de la microbiota en recién nacidos, y como intervenciones médicas precoces en la vida de un ser humano, asociadas con estilos de vida occidentales modernos, y aparentemente inofensivos (ruta de parto, uso precoz de antibióticos, selección de fórmula láctea) pueden modificar en forma sustancial su conformación, y de esta manera tener un rol crítico en el desarrollo del sistema inmune en neonatos, lactantes y posteriormente a lo largo de la vida de un ser humano.

Contribuciones y reconocimientos

CAS, ML y PRH contribuyeron con la revisión independiente de la literatura, selección de trabajos, la escritura y revisión crítica del manuscrito. Los autores declaran no tener conflictos de interés. Trabajo financiado por Fondecyt #1130387 y #11140232.

Referencias

Ajslev T, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TI, Jess T. (2011). Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *International journal of obesity* **35**, 522–529.

Alang N, Kelly CR. (2015). Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation. *Open Forum Infectious Diseases* **2**, ofv004.

Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. (2015). Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology* **172**, R167–R177.

Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, Kuzeljevic B, Gold MJ, Britton HM, Lefebvre DL, Subbarao P, Mandhane P, Becker A, McNagny KM, Sears MR, Kollmann T; CHILD Study Investigators, Mohn WW, Turvey SE, Finlay BB. (2015). Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Science Translational Medicine* **7**, 307ra152.

Asher I, Pearce N. (2014). Global burden of asthma among children. *The international journal of tuberculosis and lung disease* **18**, 1269–1278.

Azad MB, Kozyrskyj AL. (2012). Perinatal programming of asthma: the role of gut microbiota. *Clinical & developmental immunology* **2012**, 932072.

Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, Li Y, Xia Y, Xie H, Zhong H, Khan MT, Zhang J, Li J, Xiao L, Al-Aama J, Zhang D, Lee YS, Kotowska D, Colding C, Tremaroli V, Yin Y, Bergman S, Xu X, Madsen L, Kristiansen K, Dahlgren J, Wang J. (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host & Microbe* **17**, 690–703.

Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. (2007). Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **104**, 979–984.

Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **101**, 15718–15723.

Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. (2008). Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *The Journal of nutrition* **138**, 1796S–1800S.

Biedermann L, Rogler G. (2015). The intestinal microbiota: its role in health and disease. *European journal of pediatrics* **174**, 151–167.

Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. (2012). The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *American Journal of Clinical Nutrition* **96**, 544–551

- Chai G, Governale L, McMahon AW, Trinidad JP, Staffa J, Murphy D. (2012). Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002-2010. *Pediatrics* **130**, 23–31.
- Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, Gao Z, Mahana D, Raju K, Teitler I, Li H, Alekseyenko AV, Blaser MJ. (2012). Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* **488**, 621–626.
- Cho I, Blaser MJ. (2012). The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature reviews Genetics* **13**, 260–170.
- Cox LM, Blaser MJ. (2015). Antibiotics in early life and obesity. *Nature reviews Endocrinology* **11**, 182–190.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **107**, 11971–11975.
- Everard A, Cani PD. (2013). Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best practice & research Clinical gastroenterology* **27**, 73–83.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, González A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandall W18, Hyams J, Huttenhower C, Knight R, Xavier RJ. (2014). The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host and Microbe* **15**, 382–392.
- Hällström M, Eerola E, Vuento R, Janas M, Tammela O. (2004). Effects of mode of delivery and necrotising enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* **23**, 463–470.
- Hansen R, Russell RK, Reiff C, Louis P, McIntosh F, Berry SH, Mukhopadhyay I, Bisset WM, Barclay AR, Bishop J, Flynn DM, McGrogan P, Loganathan S, Mahdi G, Flint HJ, El-Omar EM, Hold GL. (2012). Microbiota of de-novo pediatric IBD: increased *Faecalibacterium prausnitzii* and reduced bacterial diversity in Crohn's but not in ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology* **107**, 1913–1922.
- Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, Welling GW. (2000). Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* **30**, 61–67.
- Health at a Glance: OECD Indicators. (2013). Consultado el: (01 de diciembre de 2015). En: <http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2013>.
- Hicks LA, Taylor TH Jr, Hunkler RJ. (2013). More on U.S. Outpatient Antibiotic Prescribing, 2010. *New England Journal of Medicine* **369**, 1175–1176.
- Hu J, Nomura Y, Bashir A, Fernandez-Hernandez H, Itzkowitz S, Pei Z, Stone J, Loudon H, Peter I. (2013). Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLoS one* **8**, e78257.
- Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schütte UM, Beck DL, Abdo Z, Fox LK, Williams JE, McGuire MK, McGuire MA. (2011). Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS one* **6**, e21313.
- Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT, Ley RE. (2011). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **108**, 4578–4585.
- Kolho KL, Korpela K, Jaakkola T, Pichai MV, Zoetendal EG, Salonen A, de Vos WM. (2015). Fecal Microbiota in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Its Relation to Inflammation. *The American Journal of Gastroenterology* **110**, 921–930.
- La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y, Weinstock GM, Sodergren E, Hall-Moore CM, Stevens HJ, Bennett WE Jr, Shaikh N, Linneman LA, Hoffmann JA, Hamvas A, Deych E, Shands BA, Shannon WD, Tarr PI. (2014). Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **111**, 12522-12527.
- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. (2010). Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS one* **5**, e9085.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T; MetaHIT consortium, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* **500**, 541–546.

- Lee SA, Lim JY, Kim BS, Cho SJ, Kim NY, Kim OB, Kim Y. (2015). Comparison of the gut microbiota profile in breast-fed and formula-fed Korean infants using pyrosequencing. *Nutrition Research and Practice* **9**, 242–248.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. (2006). Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* **444**, 1022–1023.
- Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, Ripke S, Lee JC, Jostins L, Shah T, Abedian S, Cheon JH, Cho J, Daryani NE, Franke L, Fuyuno Y, Hart A, Juyal RC, Juyal G, Kim WH, Morris AP, Poustchi H, Newman WG, Midha V, Orchard TR, Vahedi H, Sood A, Sung JJ, Malekzadeh R, Westra HJ, Yamazaki K, Yang SK; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; International IBD Genetics Consortium, Barrett JC, Franke A, Alizadeh BZ, Parkes M, B K T, Daly MJ, Kubo M, Anderson CA, Weersma RK. (2015). Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature Genetics* **47**, 979–986.
- Moles L, Manzano S, Fernández L, Montilla A, Corzo N, Ares S, Rodríguez JM, Espinosa-Martos I. (2015). Bacteriological, Biochemical, and Immunological Properties of Colostrum and Mature Milk From Mothers of Extremely Preterm Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **60**, 120–126.
- Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, Cardona F, Soriguer F, Queipo-Ortuño MI. (2013). Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC medicine* **11**, 46.
- Nobel YR, Cox LM, Kirigin FF, Bokulich NA, Yamanishi S, Teitler I, Chung J, Sohn J, Barber CM, Goldfarb DS, Raju K, Abubucker S, Zhou Y, Ruiz VE, Li H, Mitreva M, Alekseyenko AV, Weinstock GM, Sodergren E, Blaser MJ. (2015). Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment. *Nature communications* **6**, 7486.
- Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. (2010). The “hygiene hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: An update. *Clinical and Experimental Immunology* **160**, 1–9.
- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS biology* **5**, e177.
- Papa E, Docktor M, Smillie C, Weber S, Preheim SP, Gevers D, Giannoukos G, Ciulla D, Tabbaa D, Ingram J, Schauer DB, Ward DV, Korzenik JR, Xavier RJ, Bousvaros A, Alm EJ. (2012). Non-invasive mapping of the gastrointestinal microbiota identifies children with inflammatory bowel disease. *PLoS one* **7**, e39242.
- Prince AL, Chu DM, Seferovic MD, Antony KM, Ma J, Aagaard KM. (2015). The Perinatal Microbiome and Pregnancy: Moving Beyond the Vaginal Microbiome. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* **5**, a023051.
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto JM, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* **490**, 55–60.
- Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. (2004). The hygiene hypothesis of atopic disease—an extended version. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* **38**, 378–388.
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JI. (2014). Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice. *Science* **341**, 1–22.
- Roesch LF, Lorca GL, Casella G, Giongo A, Naranjo A, Pionzio AM, Li N, Mai V, Wasserfall CH, Schatz D, Atkinson MA, Neu J, Triplett EW. (2009). Culture-independent identification of gut bacteria correlated with the onset of diabetes in a rat model. *The ISME journal* **3**, 536–548.
- Russell SL, Gold MJ, Willing BP, Thorson L, McNagny KM, Finlay BB. (2013). Perinatal antibiotic treatment affects murine microbiota, immune responses and allergic asthma. *Gut Microbes* **4**, 158–164.
- Schultz M, Göttl C, Young RJ, Iwen P, Vanderhoof JA. (2004). Administration of oral probiotic bacteria to pregnant women causes temporary infantile colonization. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* **38**, 293–297.
- Schwartz A, Gruhl B, Löbnitz M, Michel P, Radke M, Blaut M. (2003). Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. *Pediatric research* **54**, 393–399.
- Sela D, Mills D. (2010). Nursing our microbiota: Molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides. *Trends in Microbiology* **18**, 298–307.

- Subbarao P, Anand SS, Becker AB, Befus AD, Brauer M, Brook JR, Denburg JA, HayGlass KT, Kobor MS, Kollmann TR, Kozyrskyj AL, Lou WY, Mandhane PJ, Miller GE, Moraes TJ, Pare PD, Scott JA, Takaro TK, Turvey SE, Duncan JM, Lefebvre DL, Sears MR; CHILd Study investigators. (2015). The Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILd) Study: examining developmental origins of allergy and asthma. *Thorax* **70**, 998–1000.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* **444**, 1027–1031.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. (2007). The human microbiome project. *Nature* **449**, 804–810.
- Vaishampayan PA, Kuehl JV, Froula JL, Morgan JL, Ochman H, Francino MP. (2010). Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. *Genome biology and evolution* **2**, 53–66.
- Vidal AC, Murphy SK, Murtha AP, Schildkraut JM, Soubry A, Huang Z, Neelon SE, Fuemmeler B, Iversen E, Wang F, Kurtzberg J, Jirtle RL, Hoyo C. (2013). Associations between antibiotic exposure during pregnancy, birth weight and aberrant methylation at imprinted genes among offspring. *International journal of obesity* **37**, 907–913.
- Wang X, Buhimschi CS, Temoin S, Bhandari V, Han YW, Buhimschi IA. (2013). Comparative Microbial Analysis of Paired Amniotic Fluid and Cord Blood from Pregnancies Complicated by Preterm Birth and Early-Onset Neonatal Sepsis. *PLoS one* **8**, e56131.
- Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* **486**, 222–227.

Homenaje al Profesor Alfonso Gómez-Lobo (Q.E.P.D.) bioética y “bienes humanos básicos”

Paulina Taboada ^{1,2,3*}

Resumen: El objetivo de este artículo es rendir un homenaje al Profesor Alfonso Gómez-Lobo (q.e.p.d.) dando a conocer su aporte al desarrollo de la Bioética contemporánea y la reciente publicación (2015) de su libro póstumo “*Bioethics and the Human Goods. An Introduction to Natural Law Bioethics*”, trabajado en conjunto con su colega y amigo, el Prof. John Keown, de la Universidad de Georgetown.

Alfonso Gómez-Lobo fue - sin duda - uno de los más prestigiosos filósofos latinoamericanos de la segunda mitad del siglo XX y nuestra Universidad tuvo el honor de contarle entre sus Académicos durante los últimos años de su vida, desempeñando labores académicas simultáneamente en las Facultades de Filosofía y Medicina.

Su propuesta de fundamentar la Bioética a partir de los llamados ‘bienes humanos básicos’ representa una importante contribución al desarrollo de esta disciplina académica y –como tal- merece ser conocida y valorada por nuestra Comunidad Académica.

Palabras clave: ética; bioética; bienes humanos; ley natural; ontología; principialismo

Abstract: The goal of this article is to pay a tribute to Professor Alfonso Gómez-Lobo (r.i.p.) by showing his unique contribution to the development of contemporary Bioethics and by announcing the recent publication (2015) of his late book “*Bioethics and the Human Goods. An Introduction to Natural Law Bioethics*”, written in collaboration with his friend and colleague from the Georgetown University, Prof. John Keown.

Alfonso Gómez-Lobo was doubtless one of the most prestigious Latin-American Philosophers of the second half of the 20th. Century and our University had the privilege of counting him among its Academicians during the last years of his life. He worked simultaneously at the Faculties of Philosophy and Medicine.

His proposal to found Bioethics on the so-called ‘basic human goods’ represents an important contribution to the development of this academic discipline and - as such - ought to be known and valued by our Academic Community.

Keywords: ethics; bioethics; human goods; natural law; ontology; principalism

Fecha de envío: 1 de mayo de 2016 - Fecha de aceptación: 31 de Mayo de 2016

Antecedentes

Personas de la talla académica, filosófica y humana de Alfonso Gómez-Lobo no se encuentran todos los días. Además de un brillante investigador, Gómez-Lobo fue también un profesor ejemplar: un verdadero pedagogo, que supo explicar los problemas filosóficos más complejos con una argumentación rigurosamente lógica, simple y clara a la vez, comprensible para todos. Su agudeza en la penetración filosófica, elegancia en la argumentación y claridad

expositiva fueron siempre acompañadas de una admirable simplicidad y coherencia de vida. De hecho, para Gómez-Lobo, la filosofía no era simplemente una profesión, sino un modo de vida. “El estilo socrático, dialógico, paciente y riguroso fue su sello personal.” (Boeri *et al.*, 2011) Más que discutir, Gómez-Lobo siempre invitaba a dialogar. “Como el viejo Sócrates platónico, Alfonso siempre demostró genuina ignorancia; pero como Sócrates, siempre pensó que la generación de la aporía no era parálisis del pensamiento, sino, precisamente, su comienzo.” (Boeri *et al.*, 2011)

(1) Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile (desde 1996)

(2) Centro de Bioética y Unidad Docente Asociada de Bioética PUC

(3) Pontificia Academia para la Vida del Vaticano

Autor de correspondencia: paulina.taboada@gmail.com



En sus intercambios de ideas, Gómez-Lobo siempre exigía rigurosidad lógica en la argumentación, aspecto que él mismo cuidaba con especial esmero. No obstante, lo que realmente le importaba no era la mera rectitud lógica de la argumentación, sino la verdad de las proposiciones y su consonancia con la vida. De ahí su interés por mostrar la concordancia entre la reflexión filosófica teórica y la toma de decisiones de índole práctica. Como él mismo afirmaba: “sin un entramado razonablemente firme de convicciones éticas resulta prácticamente imposible dirigir la propia vida manteniendo una cierta coherencia entre los propósitos generales y las múltiples decisiones concretas.” (Gómez-Lobo, 2006b).

Este interés le llevó —entre otras cosas— a dedicar parte importante de su tiempo al estudio de la ética aplicada, específicamente en el ámbito de la Bioética. “Quien supo repensar los criterios para evaluar las acciones humanas y escribir un libro de ética, supo también arriesgarse a estar presente en los foros donde se toman hoy las decisiones importantes para el devenir humano.” (Boeri et al., 2011) Es así como Alfonso Gómez-Lobo llegó a ser miembro del President’s Council on Bioethics de los EE.UU. y de la Pontificia Academia para la Vida.

Fundamentación de la (bio)ética en los ‘bienes humanos básicos’

El aporte original de Alfonso Gómez-Lobo al desarrollo de la Bioética contemporánea es su propuesta de fundamentar las cuestiones éticas a partir de los ‘bienes humanos’ (Tabla 1). Se trata, en definitiva, de una reformulación contemporánea de la teoría ética tradicional de la Ley Natural, planteada de un modo que resulta atractivo y fácilmente comprensible en el contexto cultural actual.

Tabla 1. Bienes humanos básicos

1	La vida y la salud
2	La familia y los amigos
3	El trabajo y el juego
4	La experiencia estética
5	El conocimiento teórico y práctico
6	La armonía interior

Su análisis comienza con un razonamiento estrictamente lógico: “Si utilizamos el término ‘bueno’ para designar aquello que conviene tratar de obtener, no puede ser falso que, en cuanto seres racionales, tenemos justificación para perseguirlo” (Gómez-Lobo, 2006b). Sin embargo, la experiencia muestra que “muchos bienes son sólo ‘bienes aparentes’: su aspecto atractivo esconde sus defectos. (Pero) nosotros buscamos bienes reales, bienes que no sólo parezcan buenos, sino que verdaderamente lo sean.” (Gómez-Lobo,

2006b). Gómez-Lobo reconoce que esta “distinción entre los bienes reales y los aparentes se opone de lleno a una tesis muy popular en nuestros días, aunque ya era conocida por los antiguos griegos.” (Gómez-Lobo, 2006b). Aceptando esta distinción, Alfonso Gómez-Lobo se aparta explícitamente de algunas concepciones éticas - muy difundidas en la actualidad - que postulan que no sería posible identificar criterios racionales universalmente válidos para discernir entre lo bueno y lo malo.

En su búsqueda de un ‘criterio racional’, Gómez-Lobo se pregunta si “¿será realista confiar en encontrar un criterio (y sólo uno) para distinguir las cosas buenas de las malas, especialmente tomando en cuenta que éstas últimas a veces también aparentan ser buenas?” (Gómez-Lobo, 2006b). Esta búsqueda de un criterio racional le lleva a una forma de fundamentar la ética, que Gómez-Lobo llegó a considerar como “altamente plausible, aunque de ningún modo perfecta ni exenta de debilidades”, (Gómez-Lobo, 2006b).

Su propuesta es que la referencia explícita a ciertos ‘bienes humanos básicos’ es lo que nos ofrece un criterio racional sólido para la valoración ética de los actos humanos libres. De este modo, serán buenas todas las acciones que respeten o promuevan la realización de algún ‘bien humano básico’. Por el contrario, serán malos los actos que no respeten o dañen voluntariamente alguna instancia de ‘bien humano básico’.

Entre aquello que los seres humanos generalmente consideramos como ‘verdaderos bienes’, Gómez-Lobo enumera, por ejemplo: la vida y la salud; la familia y los amigos; el trabajo y el juego (es decir la dimensión lúdica de la vida humana); la experiencia de la belleza; el conocimiento teórico y práctico; y la armonía interior. Sin embargo, él mismo se encarga de aclarar que esta enumeración de ‘bienes humanos’ no pretende ser exhaustiva. No obstante, estima que es necesario hacerla, pues ella permite poner en evidencia que una vida en la que se logren armonizar estos bienes será una vida buena, una vida lograda, una vida plena o una vida feliz.

Partiendo de esta base, Gómez-Lobo no busca construir una suerte de ‘ideología’, sino llevar a cabo una reflexión ético-filosófica rigurosa, que tiene origen en la experiencia humana que compartimos todos. Logra re-vitalizar de este modo una concepción ética desarrollada por Aristóteles y que mantiene hoy plena vigencia, como han demostrado pensadores contemporáneos de la talla de Grisez & Shaw (1988), Finnis (2011), Sumner & Boyle (1996), Vanier & Spink (2001) y el propio Alfonso Gómez-Lobo.

Para los que gustan de respuestas fáciles, esta concepción ética puede resultar frustrante, pues no encontrarán en ella principios, normas o reglas que les digan *a priori* lo deben hacer. Hallarán, en cambio, una invitación a discernir esas guías de comportamiento en

el interior de sí mismos, descubriendo el modo en que se pueden hacer realidad las aspiraciones más profundas del corazón humano: la verdad, el bien, la belleza, la unidad y la trascendencia. Pero esto exige aprender a distinguir los deseos realmente profundos, de aquellos más superficiales, que a veces nos confunden en la búsqueda de la verdadera felicidad. Por lo mismo, esta forma de hacer ética es muy exigente, pues nos compromete en un hondo trabajo personal.

Aporte al desarrollo de la Bioética contemporánea

La aplicación que el mismo Alfonso Gómez-Lobo hizo de esta forma de fundamentar la ética a algunos de los temas más controvertidos de la Bioética contemporánea ha quedado recogida en sus libros y en numerosos artículos publicados en diversas revistas especializadas y de divulgación (Gómez-Lobo, 1989, 1998, 2003, 2004a, b, 2005, 2006a, b, 2007a, c, b, 2008a, b, 2009a, b, c).

A esto se suma la publicación reciente (Septiembre 2015) de un libro póstumo, trabajado en conjunto con el Prof. John Keown, titulado: "Bioethics and the Human Goods. An Introduction to Natural Law Bioethics" (Gómez-Lobo & Keown, 2015) y publicado por la Universidad de Georgetown, donde Gómez-Lobo trabajó por más de 30 años.

En estas publicaciones ha quedado plasmada la contribución original que Alfonso Gómez-Lobo hace a la Bioética contemporánea, aporte que no sólo se refiere a la sólida fundamentación filosófica de algunas cuestiones éticas complejas, sino también a su metodología, en cuanto genuino diálogo interdisciplinario. Su libro póstumo (2015) ofrece a estudiantes y público general una breve introducción a la bioética desde la perspectiva de Ley Natural. En contraste con las teorías Utilitarias y Principialistas, que dominan los debates bioéticos actuales, Gómez-Lobo propone un enfoque que se centra en la una comprensión del florecimiento humano, basado en el respeto y la promoción de los llamados 'bienes humanos', especialmente la salud y la vida.

El libro está dividido en dos secciones: 1. Fundamentos y 2. Temas particulares. En la sección de fundamentación, se esboza una comprensión del contenido de los principios de autonomía, no-maleficencia, beneficencia y justicia desde la perspectiva de la Ley Natural, haciendo un contraste con el enfoque Principialista. Gómez-Lobo critica el enfoque Principialista por dejar sin especificar el contenido de los cuatro principios arriba señalados y argumenta que, sin un conocimiento de los 'bienes humanos', es difícil – si no imposible – discernir cuáles son los actos que verdaderamente promueven el bien y cuales los que evitan el mal, como nos piden los principios de beneficencia y no-maleficencia respectivamente. Asimismo, propone un contenido objetivo para la comprensión de los principios de autonomía y justicia.

Para Alfonso Gómez-Lobo, los debates bioéticos contemporáneos son, en definitiva, debates acerca de planteamientos éticos y ontológicos más de fondo. En este contexto, explica - en forma sencilla y asequible a público general - la dicotomía fundamental entre las principales posturas éticas y ontológicas que se debaten hoy. Concretamente, se refiere a la contraposición entre éticas consecuencialistas y no-consecuencialistas, entre las que se incluye su naturalmente propuesta de la ética de los 'bienes humanos'.

También explica el contraste entre las concepciones ontológicas dualistas y monistas. Sostiene que, mientras que para las primeras lo central para definir a la persona humana sería la conciencia (o ciertas funciones cerebrales), las segundas afirman la unidad substancial entre mente y cuerpo. Es así como estas últimas logran fundamentar la dignidad y unicidad irreplicable de cada persona humana en su ser substancial, que es el mismo en cada una de las etapas de su desarrollo, con independencia de su condición de salud o enfermedad.

Para mostrar las enormes implicancias que estas diferentes concepciones ontológicas y éticas tienen en el abordaje de las cuestiones bioéticas actuales, Gómez-Lobo comienza estratégicamente analizando el debate sobre la investigación con embriones "in vitro". Este ejemplo concreto le sirve de base para elaborar los conceptos ontológicos y éticos, que luego aplicará para analizar las cuestiones morales al inicio y al final de la vida humana. La conclusión a la que Gómez-Lobo llega en este libro es que la vida juega un rol central en la ética de los 'bienes humanos', tanto como fin en sí misma, como en cuanto medio esencial para disfrutar cualquier otro de los bienes humanos básicos.

Al final del libro se incluyen, como apéndices, dos textos: el primero sobre el estatuto del embrión humano, elaborado en conjunto con el Profesor Robert George de la Universidad de Princeton; el segundo, una declaración personal de Gómez-Lobo sobre los criterios para la determinación de la muerte (George & Gómez-Lobo, 2002).

Aunque el libro no aborda temas de justicia en la distribución de recursos, ni cuestiones relacionadas con las discriminación en la provisión de salud por razones de edad, sexo, raza, condición social, discapacidad u otras, al articular y defender la igualdad fundamental entre todos los seres humanos, especialmente de los más vulnerables, muestra que la ética de los 'bienes humanos' es capaz de hacer una contribución importante al desarrollo de la bioética actual, en la que dominan posturas – como la Utilitarista y la Principialista – que, en definitiva, niegan esa igualdad básica.

En este libro póstumo, así como también en todas sus otras publicaciones, ha quedado plasmada la contribución original que Alfonso Gómez-Lobo hace a la Bioética contemporánea. Dicho aporte no sólo se refiere a la sólida fundamentación filosófica de algunas

cuestiones éticas complejas, sino también a su metodología, en cuanto genuino diálogo interdisciplinario. La acuciosidad con la que Alfonso Gómez-Lobo lleva a cabo su análisis de los temas del debate bioético actual pone en evidencia el riguroso reconocimiento y respeto por los límites propios de cada disciplina. Admitiendo abiertamente la propia incompetencia en materias científicas, Gómez-Lobo se preocupa de fomentar activamente un verdadero diálogo interdisciplinario, en el que personas competentes en materia científica le aporten datos fidedignos y actualizados, así como una reflexión sobre las posibles implicancias de estos datos para la ciencia. De este modo logra una admirable precisión en el manejo y análisis los datos científicos, que constituye un sólido fundamento para una profunda reflexión filosófica sobre sus implicancias ontológicas y éticas.

Es así como el análisis del pensamiento bioético de Alfonso Gómez-Lobo constituye, no sólo un valiosísimo aporte para la reflexión sobre los principales argumentos del debate bioético contemporáneo, sino también un testimonio ejemplar del rigor metodológico que debemos exigirle a este debate. De hecho, los escritos de Gómez-Lobo ponen en evidencia su característico rigor metodológico y argumentativo, junto a una admirable libertad de pensamiento, que le lleva a cuestionar algunos temas que muchos consideran hoy como zanjados.

Consideraciones finales

A modo de reflexión final, podemos afirmar que en los escritos del Profesor Alfonso Gómez-Lobo han quedado plasmadas las cualidades que tanto admiramos en su persona: "su rigor argumentativo, la fineza en el análisis conceptual, la precisión en la expresión de ideas y la búsqueda de armonía entre lo dicho y lo hecho." (Boeri *et al.*, 2011). En efecto, los que tuvimos el privilegio de conocerlo personalmente, somos testigos de que Alfonso Gómez-Lobo transmitió su concepción de la filosofía y de la (bio)bioética no sólo a través de sus escritos, sino también -sobre todo- mediante el testimonio de su vida personal coherente, que irradiaba plenamente sus enseñanzas.

Su afirmación de que "si alguien logra llevar una vida de búsqueda y apropiación de los bienes básicos, esa persona podrá acceder a una vida realizada y plena, al menos en cuanto es posible para quienes habitamos un mundo imperfecto, donde la enfermedad, la vejez y la muerte ponen en peligro el goce de cualquier bien". (Gómez-Lobo, 2006b), se vio plenamente confirmada en el ocaso de su propia vida. A nosotros nos cabe agradecer no sólo sus enseñanzas, sino también su propio testimonio de lo que constituye una vida 'bien vivida' o 'vida plena'.

Referencias

- Boeri M, Ooms N, Bradley D, Carrasco A, Cordua C, Leshner J, Sherman N, Torreti R & Vigo A. (2011). *El espíritu y la letra: un homenaje a Alfonso Gómez-Lobo*. Colihue, Buenos Aires.
- Finnis J. (2011). *Natural Law and Natural Rights*. OUP Oxford.
- George RP & Gómez-Lobo A. (2002). The Moral Status of Human Embryo. Statement of Professor George (Joined by Dr. Gómez-Lobo). In *Human Cloning and Human Dignity: The Report of the President's Council on Bioethics*, ed. Kass LR. PublicAffairs.
- Gómez-Lobo A. (1989). Exposición breve de la ética socrática. *Estudios Públicos* **34**, 1-14.
- Gómez-Lobo A. (1998). Exposición breve de la ética aristotélica. *Estudios Públicos* **71**, 297-319.
- Gómez-Lobo A. (2003). Clonación humana: posibilidades y problemas éticos. *Estudios Públicos* **89**, 5-22.
- Gómez-Lobo A. (2004a). Does Respect for Embryos Entail Respect for Gametes. *Theoretical Medicine* **25**, 199-208.
- Gómez-Lobo A. (2004b). On the ethical evaluation of stem cell research: remarks on a paper by N. Knoepffler. *Kennedy Institute of Ethics journal* **14**, 75-80.
- Gómez-Lobo A. (2005). On potentiality and respect for embryos: a reply to Mary Mahowald. *Theoretical medicine and bioethics* **26**, 105-110.
- Gómez-Lobo A. (2006a). Aristóteles y una disputa de Bioética. *Estudios Públicos* **102**, 27-42.
- Gómez-Lobo A. (2006b). *Los bienes humanos. Ética de la ley natural*. Mediterráneo, Santiago de Chile.
- Gómez-Lobo A. (2007a). Individuality and human beginnings: a reply to David DeGrazia. *The Journal of law, medicine & ethics : a journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics* **35**, 457-462.
- Gómez-Lobo A. (2007b). A Note on Metaphysics and Embryology. *Theoretical medicine and bioethics* **28**, 331-335.
- Gómez-Lobo A. (2007c). Quality of Life and Assisted Nutrition. In *Artificial Nutrition and Hydration: The New Catholic Debate*, ed. Tollefsen C, pp. 103-110. Springer Netherlands.

- Gómez-Lobo A. (2008a). Commentary on Dennett. In *Human Dignity and Bioethics: Essays Commissioned by the President's Council on Bioethics*, ed. Schulman A & Bioethics PsCo, pp. 95-98. President's Council on Bioethics.
- Gómez-Lobo A. (2008b). Inmortalidad y resurrección. Problemas filosóficos y respuestas actuales. *Estudios Públicos* **112**, 267-284.
- Gómez-Lobo A. (2009a). Eutanasia y bienes humanos. Una contribución al debate actual. Texto inédito de conferencia dictada en Salón de honor, Casa Central, PUC.
- Gómez-Lobo A. (2009b). Fundamentaciones de la Bioética. *Acta Bioethica* **15**, 42-45.
- Gómez-Lobo A. (2009c). Identidad personal y criterios de muerte. *Estudios Públicos* **114**, 35-52.
- Gómez-Lobo A & Keown J. (2015). *Bioethics and the Human Goods: An Introduction to Natural Law Bioethics*. Georgetown University Press.
- Grisez GG & Shaw RB. (1988). *Beyond the New Morality: The Responsibilities of Freedom*. University of Notre Dame Press.
- Sumner LW & Boyle JM. (1996). *Philosophical Perspectives on Bioethics*. University of Toronto Press.
- Vanier J & Spink K. (2001). *Made for Happiness: Discovering the Meaning of Life with Aristotle*. House of Anansi Press, London.

The challenges of evolution and the metaphysics of creation

William E. Carroll¹

For as long as human beings have reflected on nature and their place in nature, they have been fascinated with questions of origins: their own individual origins, the origins of their family, of the human race, the origin of life and, ultimately, of the universe itself. We move carelessly at times among different senses of what we mean by “origins,” resulting in ambiguity and confusion. We can speak of origins in terms of cosmology, biology, philosophy, and theology, but, if we fail to keep distinct the different senses of “origin” and the different modes of analysis with respect to various disciplinary inquiries, our understanding is seriously compromised. To speak of the origin of life – or, perhaps better, the origins of life, we need to be attentive to recent developments in biology, especially evolutionary biology, and the relationship of these developments to broad themes in the philosophy of nature, metaphysics, and theology.

What are the challenges – alleged and real – that evolutionary biology presents to traditional notions of creation and of God as Creator? After the life and work of Charles Darwin “any thoughts we may have about God can hardly remain the same as before.” Such, at least, is the observation of Professor John Haught of Georgetown University, and it is a view shared by many. As Haught notes, “Evolutionary science has changed our understanding of the world dramatically, and so any sense we may have of a God who creates and cares for this world must take into account what Darwin and his followers have told us about it” (Haught, 2000). Although evolutionary science has significantly changed our view of the world and of ourselves, I am not persuaded that our thoughts about God need to undergo a radical revision. Of course, it depends on the particular thoughts about God to which one is referring. “As long as we think of God,” Haught writes, “only in terms of ‘order’ or ‘design,’ the ‘atheism’ of many evolutionists will seem appropriate.” Rather than accept the conclusions of the “new atheism,” associated with thinkers such as Richard Dawkins and Daniel Dennett, who connect atheism with Neo-Darwinian materialism, Haught and others urge a “new theism” consistent with the evolving universe disclosed by contemporary science.

More generally, the contention is that the novelty, dynamism, chance, and self-organizing principles which we find in nature are not consistent with an omnipotent, omniscient, and timeless God, especially as that God came to be described using categories of Aristotelian philosophy. Additional reasons offered for rejecting the traditional conception of God include the claim that Thomas Aquinas’ famous distinction between God as Primary Cause and the whole array of secondary causes is incoherent and that the god of Aristotle and Aquinas is religiously objectionable since such an unchanging god is not the God of love, or a God who suffers for us, as depicted in the Bible.

A view more radical than Haught’s proposal to find a new understanding of God in keeping with the insights of contemporary science is that of Steven Pinker. Pinker, professor of psychology at Harvard, is well-known for his recent book, *The Better Angels of our Nature: Why Violence Has Declined*. In an essay in the journal *The New Republic*, with the title, “Science is Not Your Enemy” (6 August 2013), he tells scholars working in the humanities that they should welcome the insights science offers for their disciplines. What is of special interest for us are his remarks about science and religion. Whereas Pinker thinks that humanists need not fear science, certainly those thinkers committed to broadly religious views of the world do have much to worry about if Pinker is right. As he says, “the moral worldview of any scientifically literate person – one who is not blinkered by fundamentalism, -- *requires* [my italics] a radical break from religious conceptions of meaning and value.” He offers a litany of what “we know”:

To begin with, the findings of science entail that the belief systems of all the world’s traditional religions and cultures – their theories of the origins of life, humans, and societies – are factually mistaken. We know, but our ancestors did not, that humans belong to a single species of African primate that developed agriculture, government, and writing late in its history. We know that our species is a tiny twig of a genealogical tree that embraces all living things and that emerged from prebiotic chemicals almost four billion years ago.

Fecha de envío: 17 de mayo de 2016 - Fecha de aceptación: 31 de mayo de 2016

(1) Faculty of Theology and Religion, University of Oxford
Autor de Correspondencia: william.carroll@bfriars.ox.ac.uk



We know that our intuitions about space, time, matter, and causation are incommensurable with the nature of reality on scales that are very large and very small. We know that the laws governing the physical world (including accidents, disease, and other misfortunes) have no goals that pertain to human well-being. There is no such thing as fate, providence, karma, spells, curses, augury, divine retribution, or answered prayers – though the discrepancy between the laws of probability and the workings of cognition may explain why people believe there are. And we know that we did not always know these things, that the beloved convictions of every time and culture may be decisively falsified, doubtless including some we hold today.

If Pinker is correct, and if we are “scientifically literate,” we must reject as false what traditional religions tell us about the origins of life and, in particular, of human life. It is not difficult to find any number of examples which suggest that one must choose between so-called traditional religious conceptions of God and divine agency, on the one hand, and the claims of evolutionary biology – as well as cosmology and the neurosciences – on the other hand.

On the contrary, I think that the challenges that evolutionary biology present to theology do not so much demand a “new theism,” much less a return to some form of deism, or an outright embrace of atheism, as they offer us the opportunity to re-appropriate insights of Thomas Aquinas, especially concerning the doctrine of creation, God’s transcendence, and God’s action in the world. In a moment, I will say a little more about why there ought to be a renewed interest in the philosophy and theology of Thomas Aquinas in the context of developments in biology, but first, some general remarks.

Evolutionary biology surely challenges the conception that each of the various types of living things is the result of some *special* divine act, some kind of special creation, or that the order and design in nature must be the result of a type of divine manipulation with little or no reference to natural causes themselves. Too often creation had been seen as the bestowing of order and thus, if order could be explained by biological processes, it would seem that there was no need for a creator. The importance of God as designer and orderer had been emphasized by the physico-theologians (especially in England) in the seventeenth and eighteenth centuries; it was a view of God strongly criticized by David Hume. Indeed, various forms of modern atheism have their origins in the rejection of the God set forth by physico-theology.

In important ways, evolutionary biology has helped us to see the inadequacies of what had become generally accepted understandings of creation and of divine agency, but these apparently discredited understandings are not those of Thomas Aquinas. The god who, after Darwin, must be seen in new terms is not really

the God described by Thomas. My point is that after Darwin’s challenge we have new reasons for returning to the thought of Thomas Aquinas on these and related topics. We do not need to appeal, as many do, to a kenotic theology of creation, according to which God limits His power in order to allow for the vibrant causal agency in nature that evolution and the other sciences now describe. Nor must we embrace versions of process theology in which God and nature are evolving together. As we shall see, the autonomy and integrity of nature, so important for contemporary science, are part of Thomas’ created universe: creation, for him, is the causing of existence, it ought not to be identified essentially as the ordering of reality. The path to God as Creator, that Darwin has helped to prepare by rejecting certain established views of god as the grand designer, can lead us back to Thomas’ view of creation and science.

My over-arching concern is about the relationship between the traditional doctrine of creation and the claims made by and on behalf of contemporary science, in particular claims that have their roots in evolutionary biology. As will be evident, my analysis of creation and the natural sciences will also be relevant to claims made using various cosmological theories about the origin of the universe as well as claims about divine agency in a world described by relativity theory and quantum mechanics.

Contemporary science, and especially evolutionary biology, raise important questions as to how we understand nature and human nature, and, in some cases, God as well. Many of these questions are properly the subject of a philosophy of nature – that more general science of nature which examines the nature of change, time, the unity and identity of individual substances, the nature of life and how living things differ from the non-living. We might add to this list the vexed question of what it means to speak of a “species” and whether we can distinguish among the meanings of species in biology and philosophy. My focus in this essay, however, is on *creation* and the natural sciences, and, as my title indicates, I will discuss the “metaphysics of creation,” since, as you will see, a central thesis I will defend is that creation is properly a subject in metaphysics and theology, not in the natural sciences. Indeed, I will emphasize the metaphysical understanding of creation, especially as that understanding was developed by Thomas Aquinas. We will have to keep in mind fundamental distinctions among the explanatory domains of the contemporary natural sciences, the philosophy of nature, metaphysics, and theology. A great deal of the confusion in discourse today about evolution and creation – and about cosmology and creation, for that matter – is the result of the failure to keep these explanatory domains distinct, indeed, the failure to recognize that there are explanatory domains of reality beyond those of the natural sciences.

As part of the justification for my emphasis on the importance of understanding the doctrine of creation in examining developments in contemporary biology about what living things are and how they have developed, I should like to call to your attention a new book by Michael Hanby, *No God, No Science? Theology, Cosmology, and Biology*. I mentioned his analysis in previous lectures, but for now, let me note a crucial thesis he defends. Hanby claims that “the doctrine of creation is essential to an understanding of the universe that is both comprehensive and nonreductive; and that the scientific and Darwinian revolutions, for all their stunning success in increasing our knowledge of the universe, have left us with a universe so reduced and fractured that it threatens to undermine the rationality and intelligibility of their own achievement.” As a result of embracing an extrinsic notion of God as creator, that is, to think of God as a grand designer, the modern world “evacuates creatures of the unity, intelligibility, and interiority inherent in our elementary experience of them. This erases the difference heretofore distinguishing things ‘existing by nature’ from artifacts, as the objects of science are reimagined as sometimes highly organized aggregations of externally related parts” (Hanby, 2012). To see nature simply as the product of a divine craftsman is to reduce nature to an artifact and to find the intelligibility of nature exclusively in terms of “extrinsic relations” governing the interaction of parts. Only with a proper understanding of who the Creator is and what a creature is can one have an adequate understanding of living things precisely as living.

A return to the analysis of Thomas Aquinas would help to defuse much of the confusion in contemporary discourse about evolution, a discourse that can easily become obscured in broader political, social, and philosophical contexts. Evolution and creation have taken on cultural connotations, serve as ideological markers, with the result that each has come to stand for a competing world-view. For some, to embrace evolution is to affirm an exclusively secular and atheistic view of reality, and evolution is accordingly either welcomed or rejected on such grounds. Too often “creation” is confused with various forms of “creationism,” which embrace either a literalistic reading of the Bible or think that creation *must* mean a kind of divine intervention in cosmic history with God’s directly creating each individual species of living things.

The choice for many seems to be between an exclusively natural explanation of the origin and development of life: an explanation in terms of common descent, genetic mutations, and natural selection, on the one hand, and, on the other hand, an explanation that sees divine agency as the source of life in all its diversity and holds that human beings, created in the image and likeness of God, have a special place in the universe. The difference *appears* stark: either Darwin or God.

There are three features of evolutionary biology that seem to be of particular relevance to religious belief. The first is the claim of common ancestry: the view that all living things are historically and organically interconnected. Commentators describing the publication of a kind of rough draft of the total genetic constitution of the human species, its genome, were quick to point out that, since human genes look much like those of fruit flies, worms, and even plants, we have further confirmation of common descent from. To affirm a fundamental continuity among living things challenges the notion that distinct species were created by God through special interventions in nature. Common descent challenges as well the theological view that human beings, created in the image and likeness of God, represent an ontological discontinuity with the rest of nature. Specifically, it would seem that any notion of an immaterial human soul must be rejected if one is to accept the truths of contemporary biology.

More troublesome, so it seems, is the commitment to natural selection as the mechanism by which biological change has occurred. As a result of chance variations at the genetic level, variations in organisms result in some being better adapted to their environment and, then, nature “selects” these better adapted organisms and eliminates competitors. It is through this process of natural selection that evolutionary biology explains the way in which we can account for the diversity of species in the world. When proposed by Darwin, the radical nature of this claim was immediately obvious since it had been well-established that the emergence of new forms of life was the result of the action of a higher power in or above nature. Although there are debates among evolutionary theorists about the randomness and contingency at the basis of evolution, many biologists argue that *at the very least* biology itself does not reveal any fundamental order, purpose, or meaning in nature. For some, the randomness of evolutionary change is conclusive evidence that there is no purpose whatsoever in nature.

Francisco Ayala, a distinguished biologist and philosopher, commenting on the theological and philosophical implications of natural selection, writes:

“[I]t was Darwin’s greatest achievement to show that the directive organization of living beings can be explained as the result of a natural process, natural selection, without any need to resort to a creator or other external agent. . . . Darwin’s theory encountered opposition in religious circles, not so much because he proposed the evolutionary origin of living things (which had been proposed many times before, even by Christian theologians), but because his mechanism, natural selection, excluded God as accounting for the obvious design of organisms. . . . This is the conceptual revolution that Darwin completed – that everything in nature, including the

origin of living organisms, can be explained by material processes governed by natural laws. This is nothing if not a fundamental vision that has forever changed how mankind perceives itself and its place in the universe.”

Ayala emphasizes the radical nature of the Darwinian Revolution: it has, he says, “forever changed” how human beings understand themselves and their place in the universe. Many writers see a third feature of evolutionary biology which, for them, has crucial implications for religion: the pain, suffering, and waste in the world of living things – that evolutionary biology discloses -- and which is incompatible with any notion of an all-good and an all-powerful God. Although evidence from biology may bring the problem of evil in nature to our attention with a particular clarity, if not poignancy, it is not, however compelling it may be, an especially *new* argument against belief in a loving and providential God. Questions of evil in the world, whether it be the physical evil of pain and suffering, or the moral evil of sin, engaged the attention centuries ago of great thinkers such as Augustine and Aquinas.

Well before the time Darwin published *On the Origin of Species* (1859), the meaning of creation was often associated with the natural theology made famous by William Paley. Extrapolating from his famous example of finding a watch in the forest and concluding that there must be a watch-maker, Paley remarks: “every indication of contrivance, every manifestation of design, which existed in the watch, exists in the works of nature, with the difference, on the side of nature, of being greater and more, and that in a degree which exceeds all computation” (Paley & Paxton, 1826). Such design is particularly evident in the anatomical features of living things, so that even more than the watch, the natural world exhibits “proof of design, and of a designing Creator” (Paley & Paxton, 1826). The evidence of design is so overwhelming, that Paley can write of “the necessity of an intelligent Creator.” Paley’s excursion into natural theology occurs in the context of a widely accepted natural philosophy according to which nature is conceived in inert mechanistic terms and God’s agency is viewed as a master craftsman or designer. It was easy to conflate a designer with a creator and to argue for God as creator from the evidence of design in the natural world – evidence that called for an external designer. “The assumption that nature is possessed of vital powers or inherent forces sufficient to create its own order, or even to create life, was considered by William Paley to be tantamount to atheism” (Feser, 2013).

It was precisely such a notion of God as designer that Darwinian evolution has often been judged to call into question – or, at least, this was (and is) the fear of many who opposed the new theory.

The Darwinian challenge to natural theology was expressed by Darwin himself: “the old argument from design in nature, as given by Paley, which formerly seemed to me so conclusive, fails, now that the law of natural selection has been discovered” (Hodge & Radick, 2003).

There is a lively scholarly debate concerning the reaction of Darwin, himself, to the tradition – or better, the traditions of natural theology – evident in 19th Century Britain (Kohn, 1989). Some see Darwin as a “reformer of natural theology,” emphasizing the regularity and intelligibility of the laws of nature as evidence for these laws’ being created, rather than referring to the particular features and adaptiveness of natural phenomena, as Paley had. Another school of thought sees Darwin influenced by the naturalism – indeed, in some sense, a pantheistic ground of being – of thinkers like Alexander von Humboldt. Similarly, we need to recognize there was not a simple negative Christian reaction to Darwin. Some scholars like Aubrey Moore (1848-1890), who taught at Oxford, and Frederick Temple, later Archbishop of Canterbury, found that evolutionary biology offered an impetus for an expanded notion of God’s action in the world – a God who is other than a master mechanic! Moore famously argued that under the guise of a foe, Darwin had done the work of a friend (Moore, 1889). It is not my purpose to explore the intricacies of how best to understand Darwin; rather, I am interested in looking at how the widely accepted view of Darwinian evolution as challenging the notion of creation opens up new possibilities for a more sophisticated understanding of creation (in the thought of Thomas Aquinas). We need to keep in mind, as well, that the very term “Darwinism” has many senses. It has taken on an “iconic meaning” and becomes part of a variety of scientific and philosophical theories – some of which are part of rival and incommensurable conceptual frameworks. At times, there has been what one scholar calls a “retrospective coronation” of certain features of Darwin’s theory, and an incorporating within that theory of particular philosophical themes such as “chance,” “contingency,” “randomness,” “mechanism,” and “materialism.” Often these features are not really what Darwin himself would endorse (Sloan, 2005). Again, I do not wish to offer an account of the vicissitudes associated with the various uses of “Darwinism” and “Neo-Darwinism.” Here, I want only to emphasize a crucial phenomenon – the connection between the acceptance of Darwinian theory and the rejection of a particular view of creation (Depew, 2005). Although, as Michael Hanby has pointed out, despite the rejection of appeals to a grand designer or master craftsman, nature itself continued and continues to be seen in mechanistic terms. Responsibility for what has been produced may be transferred from God to “laws of nature,” but nature itself remains obscured, as we lose the distinction between organisms and artifacts.

If we identify God's creative act as essentially being the causing of order and design in nature, and hence view God as a kind of supernatural artisan or craftsman, we can see how evolutionary biology serves as a challenge to a god so conceived. Whereas some thinkers see the rejection of such a view of God as an opportunity to conceive of God in radically new terms, there is also an opportunity, I would suggest, to re-visit the traditional notion of God as Creator set forth by thinkers such as Thomas Aquinas. The designer god who has been replaced by natural processes is not the Creator Thomas describes. "After Darwin" we have the opportunity for a new appreciation of Thomas' analysis of creation. Why embrace this opportunity rather than follow some of the variants of a new theism? Well, the principal reason is that what Thomas says on the subject is true!

One final observation before we turn directly to Thomas Aquinas. One of the difficulties in taking seriously what Thomas has to say about creation and science – or about ethics, natural law, and metaphysics, for that matter – is that we face a grand meta-narrative of modernity, according to which the modern world, in particular the modern world of science, has its origins in an intellectual revolution in the 17th Century which involved the rejection of Aristotelian science, and the philosophical insights associated with it. According to this narrative, modern science, in the figures of Galileo and Newton, for example, made scientific advances by rejecting the science inherited from antiquity and the Middle Ages. If we study Aristotle or Thomas at all, we look to their thought, especially on science, as fossils of an extinct species, worthy of archaeological interest at best. It is not my purpose here to offer a challenge to this narrative of modernity. Here I want to acknowledge its existence and ask that you put it aside, at least for a little while, to consider Thomas a worthy interlocutor for contemporary issues and not someone whose thought has somehow been made obsolete by the arrival of modernity.

After Darwin, we should no longer accept those notions of creation and divine agency which are incompatible with an evolving universe in which there is real novelty and in which the processes of development and the emergence of new species can be explained by principles in the universe. Thomas Aquinas remains an excellent guide for coming to terms with "God after Darwin." As Thomas would argue, the very processes which evolutionary biology explains depend upon God's creative act. The ultimate intelligibility of evolution itself depends upon a source which transcends the processes of nature. In fact, without creation understood as the very fact that all that is completely dependent upon God as cause, there would be no evolution at all. Furthermore, for Thomas, nature contains intrinsic principles of dynamic activity, an integrity which is not challenged by a robust notion of divine omnipotence, but is made possible by this omnipotence.

Thomas Aquinas on Creation

For the rest of my comments I want to describe briefly what Thomas says about creation (Baldner *et al.*, 1997; Carroll & Velásquez, 2002; Carroll, 2011). First, a quick linguistic point. Each time I use the word "creation" I mean the act by which causes things be, as distinct from the results of that act – for the results, I will speak of creatures or created effects.

Mediaeval discussions about creation (especially the intelligibility of *creatio ex nihilo*), divine agency, and the autonomy of nature, and ultimately the very possibility of the natural sciences' discovering real causes in nature, provide a rich source of insights for us today. What Avicenna, Maimonides, and Thomas Aquinas, for example, saw so clearly, that creation is an account of the existence of things, not of changes in and among things, allows us to conclude that there is no contradiction between creation, so understood, and any conclusion in the natural sciences.

The key to Thomas's analysis is the distinction he draws between creation and change, or, as he often remarked: *creatio non est mutatio*. In the *Summa contra Gentiles* (Book III, c. 18, 2), he observes: "creation is not a change, but the very dependency of the created act of being upon the principle from which it is produced. And thus creation is a kind of relation. . . ." Creation, as a metaphysical and theological notion, affirms that all that is, in whatever way or ways it is, depends upon God as cause. The natural sciences, whether Aristotelian (with which Thomas was primarily concerned) or those of our own day, have as their subject the world of changing things: from the rippling gravitational waves in the early universe, to subatomic particles to acorns to galaxies. Whenever there is a change there must be something that changes. Whether the changes are biological or cosmological, without beginning or end, or temporally finite, they remain processes. Creation, on the other hand, is the radical causing of the whole existence of whatever exists. To cause completely something to exist is not to produce a change in something, is not to work on or with some existing material. If, in producing something new, an agent were to use something already existing, the agent would not be the *complete* cause of the new thing. But such complete causing is precisely what creation is. To create is to cause existence, and all things are totally dependent upon the Creator for the very fact that they are. As Thomas remarks in his treatise, *De substantiis separatis* [c. 9]: "Over and above the mode of becoming by which something comes to be through change or motion, there must be a mode of becoming or origin of things without any mutation or motion, through the influx of being." The expression "*ex nihilo*," or out-of-nothing, helps to capture the kind of causing which creation involves. God does not use anything at all – anything, that is, other than His own

omnipotence, in the act of creating. God does not change “nothing” into “something.” Rather, any thing separated from God as cause would be absolutely nothing at all.

God’s creative act is the causing of existence, of the very being of all things that are and in whatever way or ways they are. To be created is to be completely dependent upon the Creator for all that one is. Such dependence in being is disclosed not in the natural sciences, but in metaphysics.

Thomas distinguishes between creation understood philosophically, in the discipline of metaphysics, and creation understood theologically. An important feature of this distinction with respect to our understanding of creation, is that, from a philosophical point of view, time is irrelevant to what it means to be created. The priority of Creator to creature is not a temporal order of before and after. Thus, for Thomas, an eternal created universe, that is a universe without a temporal beginning is completely intelligible. Thomas *believes* that the universe is not eternal, but he finds no reason to think that a created eternal universe is impossible. Thomas would have no difficulty accepting the *intelligibility* of contemporary cosmological theories which posit, for example, an eternal series of big bangs or an elaborate multiverse scenario according to which our universe is but one of an infinite number of universes. At least he would not think that these speculations, nor those in evolutionary biology, called into question the fact that whatever kind of universe there is, it still would be a created one.

Thomas shows us how to distinguish between the being or existence of creatures and the operations they perform. God causes creatures to exist in such a way that they are the real causes of their own operations.

For Thomas, God is at work in every operation of nature, but the autonomy of nature is not an indication of some reduction in God’s power or activity; rather, it is an indication of His goodness. It is important to recognize that, for Thomas, divine causality and creaturely causality function at fundamentally different levels. In the *Summa contra Gentiles* (III, c. 70. 8), Thomas remarks that “the same effect is not attributed to a natural cause and to divine power in such a way that it is partly done by God, and partly by the natural agent; rather, it is wholly done by both, according to a different way, just as the same effect is wholly attributed to the instrument and also wholly to the principal agent.” It is not the case of partial or co-causes with each contributing a separate element to produce the effect. God, as Creator, transcends the order of created causes in such a way that He is their enabling origin. For Thomas the differing metaphysical levels of primary and secondary causation require us to say that any created effect comes totally

and immediately from God as the transcendent primary cause and totally and immediately from the creature as secondary cause (Shanley, 1998). In response to the objection that it is superfluous for effects to flow from natural causes since they could just as well be directly caused by God alone, Thomas writes that the existence of real causes in nature “is not the result of the inadequacy of divine power, but of the immensity of God’s goodness.”

For Thomas, creation is not primarily some distant event; rather, it is the on-going complete causing of the existence of all that is. At this very moment, were God not causing all that is to exist – from quantum processes to the color of the sky, to our own thoughts, hopes, and dreams – were God not to be causing everything that is, there would be nothing at all.

No matter how random one thinks evolutionary change is; no matter how much one thinks that natural selection is the master mechanism of change in the world of living things; the role of God as Creator, as continuing cause of the whole reality of all that is, is not challenged. We need to remember Thomas’ fundamental point that creation is not a change, and thus there is no possibility of conflict between the explanatory domain of the natural sciences – the world of change – and that of creation. Evolutionary biology and all the natural sciences provide analyses of the changing world of physical reality, and offer explanations in terms of the causes and processes characteristic of physical things. Creation is an explanation of the ultimate origin of all things, including all things physical, and including their activities. The key words here are “ultimate origin”. This kind of origin has nothing to do with a temporal beginning, nor with the origin and development of living things by natural processes; rather the doctrine of creation speaks to the on-going cause of *existence itself* – without which there would be no physical things to study, nor anyone to study them.

References

- Baldner SE, Carroll WE & Studies PloM. (1997). *Aquinas on Creation: Writings on the “Sentences” of Peter Lombard, Book 2, Distinction 1, Question 1*. Pontifical Institute of Mediaeval Studies.
- Carroll WE. (2011). *Creation and Science: Has Science Eliminated God?* Catholic Truth Society.
- Carroll WE. (2016). The Challenges of Evolution and the Metaphysics of Creation. In *Agora Lecture*. Pontificia Universidad Católica de Chile.
- Carroll WE & Velásquez O. (2002). *La creación y las ciencias naturales: actualidad de Santo Tomás de Aquino*. Ediciones Universidad Católica de Chile.
- Darwin C. (1859). *The Origin of Species*.

- Depew D. (2005). Darwin's Multiple Ontologies. In *Darwinism and Philosophy*, ed. Höhle V & Illies C, pp. 92-116. University of Notre Dame Press.
- Feser E. (2013). Between Aristotle and William Paley: Aquinas's Fifth Way. *Nova et Vetera* **11**, 740.
- Hanby M. (2012). *No God, No Science: Theology, Cosmology, Biology*. John Wiley & Sons, Incorporated.
- Haught JF. (2000). *God After Darwin: A Theology of Evolution*. New York: Basic Books.
- Hodge J & Radick G. (2003). *The Cambridge companion to Darwin*. Cambridge, U.K. ; New York : Cambridge University Press, 2003.
- Kohn D. (1989). Darwin's Ambiguity: The Secularization of Biological Meaning. *The British Journal for the History of Science* **22**, 215-239.
- Moore A. (1889). *Science and Faith* London.
- Paley W & Paxton J. (1826). *Natural theology; or, Evidences of the existence and attributes of the Deity, illustr. by plates and notes by J. Paxton*.
- Shanley BJ. (1998). Divine Causation and Human Freedom in Aquinas. *American Catholic Philosophical Quarterly* **72**, 100-108.
- Sloan PR. (2005). It Might Be Called Reverence. In *Darwinism and Philosophy*, ed. Höhle V & Illies C, pp. 143-165. University of Notre Dame Press.

Instrucciones para autores y política editorial de ARS MEDICA*

ENFOQUE Y ALCANCE DE LA REVISTA

ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas, es una publicación académica arbitrada y cuatrimestral publicada por la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Nuestra misión es promover el conocimiento y la práctica de las distintas áreas y sub-disciplinas de la medicina resaltando sus implicancias en la sociedad actual. ARS MEDICA propone ser un canal de expresión para toda la comunidad nacional e internacional interesada en temas relacionados con la medicina y la salud, en toda su diversidad y profundidad. 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.

SECCIONES DE LA REVISTA

Editoriales

Las editoriales suelen proporcionar comentarios y análisis en relación con un artículo editado en la revista. Se puede incluir una figura o una tabla. Esta sección normalmente es escrita por algún miembro del comité editorial o solicitado a algún autor mediante una invitación. Las editoriales se limitan a 750 palabras, con un máximo de 10 referencias.

Ensayos de opinión

Los ensayos de opinión son similares a las editoriales, pero no están vinculados a un artículo en particular. Estas opiniones pueden estar relacionadas a política sanitaria e impacto de la práctica médica en la esfera social. El texto está limitado a 1.000 palabras.

Artículos de investigación

Los artículos de investigación son informes científicos originales desprendidos de los resultados de investigación clínica básica. El texto está limitado a 3.500 palabras, con un resumen limitado a 250 palabras y un máximo de 6 tablas y figuras en total. Se considera un máximo de hasta 40 referencias.

Protocolo de revisión sistemática

El protocolo de una revisión sistemática (RS) establece a priori los métodos que se utilizarán en la futura RS con el objetivo de minimizar el sesgo. El protocolo debe comunicar los aspectos contextuales y conceptuales pertinentes a la pregunta de motivación de la RS y proporcionar la justificación de la misma, así como especificar los criterios de inclusión y exclusión de estudios primarios. El protocolo también debe especificar los métodos que serán utilizados para identificar y seleccionar la evidencia, extraer los datos, evaluar la calidad metodológica de los estudios primarios, y sintetizar y difundir los resultados. Los protocolos de revisión sistemática deben tener una extensión entre 3.000-3.500 palabras, 4 elementos (figuras y/o tablas) y un máximo de 40 referencias, con un resumen máximo 250 palabras.

Implicaciones clínicas de artículos de investigación básica

Este tipo de artículo analiza artículos de investigación individuales de Ars Medica o de revistas que publican estudios preclínicos. El objetivo es explicar los hallazgos y hacer comentarios sobre sus posibles aplicaciones clínicas en menos de 750 palabras. En esta sección se puede incluir una figura y hasta 10 referencias.

Casos clínicos

Los casos clínicos son informes breves que describen y detallan resultados del seguimiento de uno a tres pacientes o a una familia. El texto está limitado a 2.000 palabras, un máximo de 4 tablas y figuras en total, y hasta 25 referencias. Los casos clínicos comienzan con un breve resumen de no más de 100 palabras.

Manuscritos de resolución de problemas clínicos

Estos consideran el proceso paso a paso de la toma de decisiones clínicas. Incluye la información sobre un paciente que se presenta ante un médico experto o un equipo médico en etapas (escrito en negrita) para simular la forma en que dicha información surge en la práctica clínica. La respuesta del médico (en letra normal), en donde se explica cómo se presenta la nueva información, compartiendo su razonamiento con el lector. El texto no debe exceder las 2.500 palabras y 15 referencias, con un resumen de máximo 250 palabras.

*El siguiente documento corresponde a una versión resumida de las instrucciones y política editorial de Ars Medica. Se recomienda al lector, visitar el sitio web <http://www.arsmedica.cl> con el objeto de acceder a una versión extendida de la información.

Perspectivas

Son breves piezas que cubren una amplia variedad de temas de actualidad y son de interés para la atención de la salud y la medicina. Este tipo de artículos se limitan a 1000-1200 palabras y por lo general incluyen una figura o tabla. Hay un máximo de 5 referencias.

Resumen estructurado

Un resumen estructurado representa una clara síntesis de los rasgos sobresalientes de un artículo y se escribe en tiempo pasado. Este resumen trata una pregunta claramente definida y utiliza métodos explícitos y sistemáticos para identificar, seleccionar y evaluar críticamente la investigación relevante, para recopilar y analizar los datos de los estudios incluidos. Debe definir objetivo, describir métodos, expresar de manera completa los resultados y su relevancia en la solución del problema, presentar un caso, incluir la intervención (médica o quirúrgica), describir la técnica, para finalmente presentar las conclusiones. El resumen estructurado debe incluir un resumen en español e inglés que no supere las 250 palabras, y un máximo de 6 palabras clave (en español e inglés). La bibliografía y lectura complementaria sugerida debe venir en el formato exigido por la revista en las instrucciones para los autores.

Revisiones (reviews)

Los artículos de revisión se someten al mismo proceso de revisión por pares que los artículos de investigación originales. Esta sección debe ser escrita con un lenguaje general, por lo que se puede incluir material básico para un lector no especializado. El texto de la revisión puede subdividirse mediante encabezados que describen las principales ideas que se discuten. Estos deben tener una extensión entre 3.000-3.500 palabras, 4 elementos (figuras y/o tablas) y un máximo de 40 referencias; con un resumen máximo 250 palabras. Las revisiones deben citar referencias adecuadas para documentar las declaraciones que no consideran conocimientos generales. También se pueden proporcionar una lista de recursos impresos y / o electrónicos para mayor información.

Conflictos de interés: Debido a que la esencia de los artículos de revisión es la selección e interpretación de la literatura, Ars Medica espera que los autores de este tipo de publicación (reviews) no tengan asociaciones financieras significativas con una empresa (o su competidor) que tenga un producto y/o servicio discutido en el artículo.

Artículos de práctica clínica

Los artículos de práctica clínica son opiniones basadas en la evidencia de temas de interés para los profesionales en ejercicio; tanto los proveedores de atención primaria y especialistas. Los artículos de esta serie deben incluir las siguientes secciones: el problema clínico, estrategias y pruebas, áreas de incertidumbre,

las directrices de las sociedades profesionales, las conclusiones y recomendaciones de los autores. El texto está limitado a 2.500 palabras, 40 referencias y un pequeño número de figuras y tablas que no supere los 4 elementos; con un resumen máximo de 250 palabras. Estos artículos no incluyen un resumen.

Informes especiales

Los informes especiales son artículos que pueden abordar diversos temas de especial interés para la comunidad médica. Se limitan a 2500 palabras y un resumen máximo de 250 palabras. En esta sección se incluyen tópicos que abordan la legislación en salud, ética y derechos humanos.

Artículos medicina y sociedad

Cubren una gama de aspectos sociales de la medicina y la atención sanitaria, incluyendo la sociología médica, la antropología, la historia y la ética entre otras áreas. Se aceptan textos de no más de 2.000 palabras, con un resumen de máximo 250 palabras.

Cartas al editor

Las cartas al editor proporcionan un foro para que los lectores comenten acerca de artículos publicados recientemente en la revista; es el espacio para publicar artículos concisos y/o informes de nuevos casos.

Nota de importancia: Todos los artículos escritos en idioma español deben incluir una versión en inglés del título, resumen y palabras clave (title, abstract, keywords)

PROCESO DE EVALUACIÓN POR PARES

No publicación previa

Ars Medica espera que los artículos que se someten a revisión no se hayan publicado previamente. Esta política se emplea para respetar el tiempo invertido por el equipo editorial en la revisión independiente y para proteger la originalidad del contenido.

Revisión por pares / proceso de publicación

Ars Medica emplea un proceso de revisión por pares riguroso y orientado a evaluar los manuscritos que califican por su precisión científica, novedad y pertinencia. El proceso apunta a mejorar la investigación y prevenir la exageración de resultados.

Autoría

El crédito de la autoría requiere (a) contribuciones sustanciales en la concepción y el diseño del artículo; o la contribución a la adquisición, análisis o interpretación de los datos, (b) la redacción del artículo o la revisión crítica de contenido intelectual importante, (c) la aprobación final de la versión que se publicará, y (d) en ser responsable de todos los aspectos de la obra relativas a la exactitud o integridad

de la información presentada. Cada autor debe firmar una declaración que acredite que él o ella cumple con los criterios de autoría. Cualquier cambio en la autoría después de la presentación debe ser aprobado por escrito por todos los autores. Es de responsabilidad de cada persona que aparece como autor de un artículo publicado en *Ars Medica* haber contribuido de manera significativa e identificable, las cuales deben ser explicitadas en referencia a la acción de los autores en el diseño, ejecución, análisis y escritura del artículo.

FRECUENCIA DE PUBLICACIÓN

El proceso de recepción de manuscritos se encuentra abierto sin fechas límites preestablecidos. Los autores que cumplan con las políticas de sección y las directrices para los autores podrán contar con un proceso de revisión fluido y expedito. En la medida que el proceso editorial se complete, los artículos quedarán disponibles en la sección en "prensa" del sitio web www.arsmedica.cl. Su publicación estará sujeta a un calendario trianual que se informará periódicamente.

INSTRUCCIONES PARA SOMETER UN ARTÍCULO

Los artículos deben ser escritos en español, en tamaño carta, destacando claramente el orden de los capítulos y secciones del artículo. Debe contener los siguientes elementos:

Título: Título corto (no más de 50 caracteres) en español.

Title: Título corto (no más de 50 caracteres) en inglés.

Autores: Nombres y apellidos de los autores y coautores del trabajo, indicando con un asterisco al autor correspondiente.

Datos biográficos: Aproximadamente 100 palabras por autor, máximo 150 (opcional).

Afiliación: Departamento, nombre de la institución, dirección postal completa (dirección, ciudad, país, código postal, número de teléfono y correo electrónico para todos los autores) de él/los autores.

Resumen: Máximo 250 palabras (en excepciones límite menor), debe consistir en cuatro párrafos, Introducción, Métodos, Resultados y Conclusiones. Debe describir brevemente el problema que se aborda en el estudio, cómo se llevó a cabo el estudio, los resultados más destacados, y lo que los autores concluyen desde los resultados obtenidos.

Abstract: Máximo 250 palabras, idéntico en contenido a la versión en español, en Inglés.

Palabras clave: Selección de 6 palabras o frases (en minúsculas y separadas por punto y coma [;]). Los manuscritos deben incluir además del título, resumen y palabras clave en inglés.

Keywords: Selección de 6 palabras o frases (en minúsculas y separadas por punto y coma [;]) en inglés.

Introducción: Debe establecer el marco contextual del problema a resolver. Se explica en esta parte el objetivo del artículo, los antecedentes, su estado en la comunidad científica y la razón por la que ese artículo aporta algo nuevo a la ciencia. La introducción debe ser breve y procurar utilizar las principales palabras clave, las más importantes estarán igualmente en el título, en la introducción.

Metodología: Explica cómo se ha realizado la investigación, con qué materiales, experiencias, estudios y métodos. Dónde y cómo se ha realizado.

Resultados: Incluyen datos obtenidos, interpretaciones, comentarios. En cualquier caso, tienen que ser muy claros y concisos. Los resultados pueden ser apoyados por tablas, gráficos e imágenes (figuras).

Discusión y conclusiones: La discusión trata la importancia e interpretación de los resultados, comparándolos con otros existentes, y relacionando ese artículo con otros y con otras investigaciones hechas en el mismo contexto. Es el resumen de la investigación y su estado actual. Aquí se pueden plantear objetivos futuros a seguir en la línea de investigación.

Contribuciones y reconocimientos: En esta sección se detallan las contribuciones de cada autor al trabajo, las fuentes de financiamiento y los posibles conflictos de interés declarados por los autores.

Referencias: El artículo debe concluir con una lista de los documentos y libros citados en el texto que no debe sobrepasar las 40 referencias, las cuales deben citarse de la siguiente forma en el texto principal:

Para cita a documento con autor único: "Por estas razones, se decidió realizar una nueva revisión sistemática con un enfoque más amplio (Gotzsche, 2000)"

Para cita con dos autores: "una declaración personal de Gómez-Lobo sobre los criterios para la determinación de la muerte" (George & Gómez-Lobo, 2002).

Para cita a documento con más de dos autores: "Esta familia de nuevas drogas tiene las ventajas de la administración oral y de una farmacocinética y respuesta anticoagulante predecible (Mueck *et al.*, 2008)"

Formato de referencias:

Artículos de revistas

Akoglu G, Erkin G, Cakir B, Boztepe G, Sahin S, Karaduman A, Atakan N, Akan T & Kolemen F. (2006). Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* **20**, 969-973.

Heide R, Beishuizen A, De Groot H, Den Hollander JC, Van Doormaal JJ, De Monchy JG, Pasmans SG, Van Gysel D, Oranje AP & Dutch National Mastocytosis Work G. (2008). Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatric dermatology* **25**, 493-500.

Libro

Vanier J & Spink K. (2001). *Made for Happiness: Discovering the Meaning of Life with Aristotle*. House of Anansi Press, London.

Sachs JD & World Health Organization Commission on Macroeconomics. (2001). *Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development: Report of the Commission on Macroeconomics and Health: Executive Summary*. World Health Organization.

Capítulo de Libro

George RP & Gómez-Lobo A. (2002). The Moral Status of Human Embryo. Statement of Professor George (Joined by Dr. Gómez-Lobo). In *Human Cloning and Human Dignity: The Report of the President's Council on Bioethics*, pp 119-124 ed. Kass LR. PublicAffairs.

Sloan PR. (2005). It Might Be Called Reverence. En *Darwinism and Philosophy*, ed. Höhle V & Illies C, pp. 143-165. University of Notre Dame Press.

Informe

CONACE. (2009). Octavo estudio nacional de drogas en población general de Chile 2008, ed. Área de evaluación y estudios CONACE Ministerio del Interior. Gobierno de Chile, pp. 21-22.

Conferencia

Carroll WE. (2016). The Challenges of Evolution and the Metaphysics of Creation. En *Agora Lecture*. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Sugerimos utilizar nuestro estilo de citación para el software End-Note para su empleo en herramienta Citar mientras se escribe (Cite While You Write CWYW) disponible en el siguiente vínculo: <http://www.arsmedica.cl/docs/ArsMedica.ens>

En el caso de no utilizar software de edición de referencias sugerimos revisar los artículos ya publicados.

El orden de la sección de referencias es estrictamente alfabético y sólo debe considerar la cronología como segundo parámetro cuando hay más de un artículo citado con la primera autoría del mismo investigador.

Formatos. Utilice una convención de nombres lógica para sus archivos enviados (textos, imágenes, tablas). Se sugiere (contenido, apellido primer autor, año, extensión. Ej. manuscrito_perez_2015.docx). Proporcionar títulos a ilustraciones por separado (Ej. Figura 1 Agudelo 2015. Tiff).

Producir imágenes cerca del tamaño deseado de la versión impresa. Presentar cada figura como un archivo separado.

Independientemente de la aplicación utilizada, cuando se finalice la generación de sus figuras, convierta las imágenes a uno de los siguientes formatos (tenga en cuenta los requisitos de resolución de los gráficos, los medios tonos y combinaciones de línea / medios tonos se indican a continuación):

EPS: dibujos vectoriales. Incorporar la fuente o guardar el texto como "gráficos".

TIFF: fotografías en color o en escala de grises (medios tonos): utilice siempre un mínimo de 300 dpi.

TIFF: dibujos en mapa de bits: utilizan un mínimo de 1.000 dpi.

TIFF: Combinaciones de línea de mapas de bits / medio tono (de color o escala de grises): un mínimo de 500 dpi se requiere.

Si crea sus figuras en una aplicación de Microsoft Office (Word, PowerPoint, Excel), entonces por favor envíe "tal cual".

Por favor no envíe archivos optimizados para el uso de la pantalla (como GIF, BMP, PICT, WPG); la resolución de estos es demasiado baja, ni envíe gráficos que son desproporcionadamente grande para el contenido.

Cuando su artículo sea aceptado para publicación el comité editorial podrá solicitar una versión de mayor resolución de las figuras que sean necesarias.

Leyendas de figuras. Asegúrese de que cada ilustración tenga una leyenda. Las leyendas se suministran por separado (un archivo de texto) del archivo de la figura (Se sugiere nombrar siguiendo la recomendación más arriba descrita). Una leyenda debe incluir un título breve (no en la propia figura) y una descripción de esta. Mantenga el texto en las ilustraciones al mínimo, pero explique todos los símbolos y abreviaturas utilizadas dentro de esta.

Las figuras que incluyen más de una imagen deben ser etiquetados como a, b, c, etc. (en minúsculas, utilice negro o blanco de acuerdo al fondo de la figura de manera contrastante).

Fotografías de pacientes. Si se utilizan fotografías de pacientes, estos no deben ser identificables. Cada una de las fotografías debe ir acompañada por un permiso escrito para utilizarlas.

Tablas. Las tablas deberán ser numeradas con números arábigos en el orden en que se citan en el texto. Deben tener un breve título descriptivo colocado en la parte superior. Una descripción breve también se acepta. Evite reglas verticales. Coloque las notas a las tablas por debajo del cuerpo de la tabla e indicadas con letras minúsculas en superíndice. Las tablas deben ser enviadas en Microsoft Word y no tener vínculos con el documento principal u otros archivos. Para los artículos originales, normalmente existe un límite de 6 figuras y tablas (total) por manuscrito. Figuras y tablas adicionales pueden ser considerados como documentación suplementaria para la publicación.

Unidades. Los autores deben expresar todas las medidas en unidades convencionales, con sistema internacional (SI) incluidas dentro de un paréntesis en el texto.

Abreviaturas. A excepción de las unidades de medida, las abreviaturas y/o acrónimos deben ser explicadas la primera vez que se menciona en el texto. Dicho concepto debe ir precedida por las palabras que define.

Nombres de medicamentos. Se deben utilizar los nombres genéricos de los medicamentos que se utilizan en el estudio. Cuando se utilizan marcas propias en investigación, incluya el nombre de la marca y el nombre del fabricante entre paréntesis después de la primera mención del nombre genérico en la sección Métodos.

Revisión de artículos. Los manuscritos recibidos son analizados preliminarmente con el objeto de evaluar su originalidad —lo que incluye un estudio antiplagio realizado con software especializado—, un análisis de pertinencia y el cumplimiento de todos los requisitos exigidos precedentemente. Los manuscritos potencialmente aceptables serán revisados formalmente en un periodo de tiempo más extenso con el objeto de asegurar la excelencia de la publicación. Todos los autores recibirán una notificación por correo electrónico informando el estado de aceptación de su manuscrito.

Garantías. Cuando corresponda, en los lugares apropiados del manuscrito, por favor proporcione los siguientes elementos:

- Una declaración de que el protocolo de investigación fue aprobado por las juntas de revisión institucional pertinentes o comités de ética y que todos los participantes humanos dieron su consentimiento informado.
- La identidad del personal que analizó los datos.
- Para ensayos clínicos, el número de registro y el nombre del registro de dichos ensayos.

Archivos y Figuras (Formatos electrónicos). Todos los textos, referencias, leyendas de las figuras y tablas deben estar en un documento electrónico (preferiblemente un Documento en formato Word). Usted debe cargar sus figuras por separado del archivo de texto que contiene el manuscrito. Dentro del manuscrito debe indicarse una sugerencia de inserción de cada figura y/o tabla.



FACULTAD DE MEDICINA PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Campos Clínicos de excelencia, clave para una Facultad de Medicina de vanguardia

La Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile tiene como misión formar profesionales de excelencia, respetuosos de la dignidad de las personas que se transformen en agentes de cambio para la sociedad. Los amplios y diversos campos clínicos, tanto hospitalarios como ambulatorios, se convierten en una de las principales fortalezas que logran integrar estándares, que facilitan el aprendizaje de los estudiantes al priorizar la seguridad y calidad en la atención de los pacientes.

El compromiso público de la Facultad de Medicina UC se refleja a través de sus seis carreras, Medicina, Enfermería, Odontología, Kinesiología, Fonoaudiología y Nutrición, además de múltiples especialidades que por medio de sus académicos y comprometidos estudiantes, constituyen un campo clínico universitario de excelencia.

La Facultad cuenta además con tres recintos hospitalarios, incluyendo el Hospital de niños crónicos Josefina Martínez, ocho centros de atención ambulatoria y tres Centros de Salud Familiar Universitarios, pertenecientes a su Red de Salud UC-Christus. A ellos se agregan dos importantes hospitales del sistema público de salud. Uno de ellos de alta complejidad, el Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, con más de 50 años de historia junto a la Facultad. El segundo, es el nuevo Hospital Clínico La Florida el cual ha permitido ampliar la formación a más alumnos de las carreras de la salud.

Todos estos campos clínicos se complementan para entregar a los estudiantes una experiencia clínica profunda y variada, desde la atención primaria, mediante la promoción y prevención de la salud, hasta la atención de alta complejidad, abarcando diversos sectores socioeconómicos y culturales de la población.

CAMPOS CLÍNICOS

Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río SSMSO • Hospital Clínico La Florida Dra. Eloísa Díaz Inzunza, SSMSO • Hospital Josefina Martínez • Centros de Salud Familiar del SSMSO • Clínica Familia • Hogar de Cristo • Hospital de Urgencia Asistencia Pública (HUAP) • Armada de Chile • Clínica Meds S.A • Hospital Roberto del Río SSMN • Hospital Luis Calvo Mackenna SSMO • Municipalidad de Macul • Asociación Chilena de Seguridad • Mutual de Seguridad • Instituto Nacional del Tórax • Instituto de Neurocirugía • Liga Chilena contra la Epilepsia • Clínica Psiquiátrica del Carmen • Pequeño Cottolengo • Coaniquem • Fundación Las Rosas • Instituto Nacional del Cáncer • Fundación Patronato Madre-Hijo • Instituto Nacional de Rehabilitación Pedro Aguirre Cerda • Fundación Batuco • Corporación Municipal Lo Prado • Hospital de Los Ángeles • Hospital de Talca • Municipalidad de Vichuquén • **Red de Salud UC CHRISTUS:** Hospital Clínico UC-CHRISTUS • Clínica UC • Clínica San Carlos de Apoquindo • Centro Médico San Joaquín • Centro Médico Alcántara • Centro Médico San Jorge • Centro Médico Irrazábal • Centro Médico Lira • Centro Especialidades Médicas • Centro del Cáncer • Centros Áncora • Centro Odontológico UC



cerca de **2.000**
académicos y especialistas



2.500 + 700
alumnos de pregrado alumnos de postgrado



+ 1.500
camas



+ 800 mil
consultas
ambulatorias anuales



ESCUELA DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMAS DE MAGÍSTER

Escuela de Medicina UC



Magíster en **Bioética**



Magíster en **Educación Médica**



Magíster en **Epidemiología**



Magíster en **Nutrición**

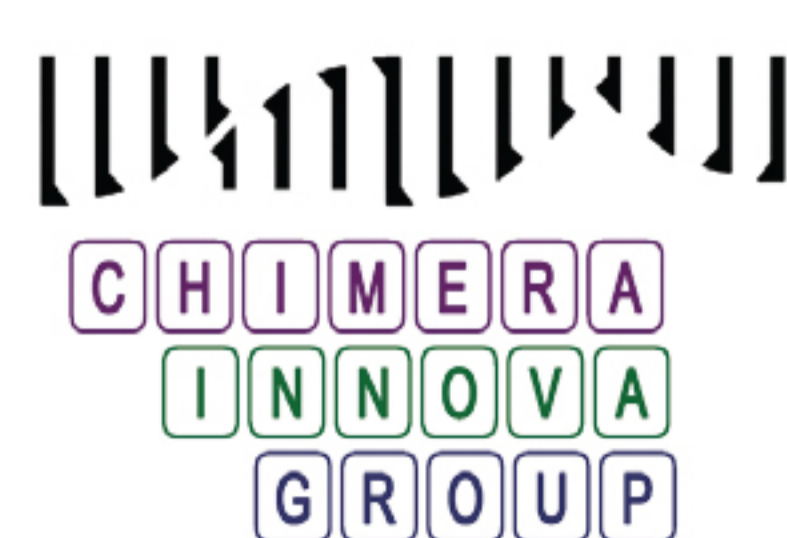


Magíster en **Salud Pública**

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



DOI: 10.11565/arsmed.v41i1



www.chimerag.com



FACULTAD DE MEDICINA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CHILE

www.med.uc.cl



ARS Medica Revista de Ciencias Médicas



@arsmedicaPUC



ARS Medica Revista de Ciencias Medicas