

REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

SEPTIEMBRE 2016
VOLUMEN 9, NÚMERO 2.



Fundada en Santiago de Chile en 2001.
Editada en Santiago de Chile por la
*Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la
Universidad de Chile.*
Versión en línea ISSN 0718-672X

Revista Chilena de Estudiantes de Medicina
Volumen 9 – Número 2 – Septiembre, 2016
Versión en Línea ISSN 0718-672X

Revista Chilena de Estudiantes de Medicina, fundada en 2001, es editada por la ***Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile***, Avenida Independencia 1027, Programa de Anatomía del Desarrollo, Block A, Oficina 1, Comuna de Independencia, Santiago de Chile

Se permite el almacenamiento y cualquier forma de difusión de este número o partes del mismo, con la referencia debida a su origen.

Diseño de portada, edición gráfica y compaginación: Ignacio A. Pérez Gallegos.
Revisor editorial principal: José Miguel Espinoza Rodríguez
Editor de resúmenes en inglés y traductor: Ignacio A. Pérez Gallegos.



REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

Fundada en el año 2001

SEPTIEMBRE 2016 · VOLUMEN 9 · NÚMERO 2

VERSIÓN IMPRESA ISSN 0718-6711 · VERSIÓN EN LÍNEA ISSN 0718-672X

Ignacio Alejandro Pérez Gallegos

DIRECTOR

José Miguel Espinoza Rodríguez

SUBDIRECTOR – EDITOR MENTOR EN JEFE

COMITÉ EDITORIAL

José Miguel Espinoza Rodríguez

Lucas Pablo González Johnson

Derek Ulric Gützlaff Ilarzi

Ignacio Alejandro Pérez Gallegos

COMITÉ EDITORIAL MENTOR

José Miguel Espinoza Rodríguez

Derek Ulric Gützlaff Ilarzi



ACADEMIA CIENTÍFICA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Fundada en el año 1984

DIRECTORIO 2013 – 2016

José Miguel Espinoza Rodríguez

PRESIDENTE

Néstor Nicolás Abarzúa Avilés

VICEPRESIDENTE

Ximena Alejandra Salas Osorio

SECRETARIA

Felipe Andrés Cid Troncoso

TESORERO

FISCALÍA

Derek Ulric Gützlaff Ilarzi

COMITÉ DE ÉTICA

Lucas Pablo González Johnson

Pablo Alfonso Ortiz Cea

REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

Ignacio Alejandro Pérez Gallegos

DIRECTOR

José Miguel Espinoza Rodríguez

SUBDIRECTOR



ACADEMIA CIENTÍFICA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Fundada en el año 1984

MIEMBROS TITULARES

José Miguel Espinoza Rodríguez
Derek Gützlaff Ilarzi
Ximena Salas Osorio
Felipe Cid Troncoso
Roberto Vergara Fernández
Néstor Abarzúa Avilés
Cristóbal Bourgeois Silva
Álvaro Yévenes Sánchez
Karla Contreras Miranda
Karina Torres Bastías
Christian Ortiz Saravia
Melissa Galdames Soto
Lucas González Johnson
Ignacio A. Pérez Gallegos
Pablo Ortiz Cea
Gustavo Gutiérrez Oporto
Pablo Arriagada Piña
Joaquín Aracena Aravena

MIEMBROS ASOCIADOS

Raúl Castillo Astorga
Lucía Del Valle Batalla
Felipe Gonthier Norambuena
Mario Salinas Sanhueza
Diego Fica Serrano
Matías Hernández Martínez



ACADEMIA CIENTÍFICA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Fundada en el año 1984

MIEMBROS HONORARIOS

Prof. Dr. Alejandro Goic Goic

Profesor Emérito – Universidad de Chile

Premio Nacional de Medicina

Maestro de la Medicina Interna Chilena

Prof. Dr. Fernando Mönckeberg Barros

Premio Nacional de Medicina

Premio Nacional de Ciencias Aplicadas y Tecnológicas

Prof. Dr. Rodolfo Armas Merino

Premio Nacional de Medicina

Maestro de la Medicina Interna Chilena

Prof. Dr. David Lemus Acuña

Profesor Titular – Universidad de Chile

Director Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo

Presidente del Gabinete Asesor – Academia Científica de Estudiantes de Medicina
de la Universidad de Chile

Prof. Dra. Emilia Sanhueza Reinoso

Profesor Asociado – Universidad de Chile

Asesora – Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile

Lic. José Miguel Espinoza Rodríguez

Presidente – Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile

Editor Mentor en Jefe – Revista Chilena de Estudiantes de Medicina



REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

Fundada en el año 2001

COMITÉ REVISOR

Prof. Dr. Mauricio Cereceda Brantes

Profesor Adjunto – Universidad de Chile.
Médico Cirujano – Universidad de Chile.
Especialidad en Medicina Interna – Universidad de Chile.
Especialidad en Cardiología – Universidad de Chile.
Subespecialidad en Electrofisiología – Universidad de Chile.

Prof. Dr. Luis David Lemus Acuña

Profesor Titular – Universidad de Chile.
Médico Veterinario – Universidad de Chile.
PhD en Ciencias – Universidad Complutense de Madrid.
Director Programa Anatomía y Biología del Desarrollo – Instituto de Ciencias Biomédicas.
Miembro Honorario – Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile.

Prof. Dra. Laura Mendoza Inzunza

Profesor Asistente – Universidad de Chile.
Médico Cirujano – Universidad de Concepción.
Especialidad en Medicina Interna – Pontificia Universidad Católica de Chile.
Especialidad en Neumología – Pontificia Universidad Católica de Chile.
Diploma en Educación en Ciencias de la Salud – Universidad de Chile.

Prof. Ramón Rodrigo Salinas

Profesor Titular – Universidad de Chile.
Químico Farmacéutico – Universidad de Chile.
Magíster en Ciencias – Universidad de Chile.
Programa Farmacología Molecular y Clínica – Instituto de Ciencias Biomédicas.

Prof. Dra. Emilia Sanhueza Reinoso

Profesor Asociado – Universidad de Chile.
Médico Cirujano – Universidad de Chile.
Magíster en Ciencias Médicas – Universidad de Chile.
Programa Fisiopatología – Instituto de Ciencias Biomédicas. Miembro Honorario – Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile.

Prof. Dr. Rubén Torres Durán

Profesor Asociado – Universidad de Chile.
Médico Cirujano – Universidad de Chile.
Especialidad en Medicina Interna – Universidad de Chile.
Especialidad en Nefrología – Universidad de Chile.
Magíster en Ciencias Biomédicas – Universidad de Chile.

ÍNDICE

Editorial	343
A message from Professor Mark Hanson, who was awarded the Rector's Medal of the University of Chile in June 2016.	343
Hanson M	
Un mensaje del Profesor Mark Hanson, a quien le fue conferida la Medalla Rectoral de la Universidad de Chile en junio de 2016. (Traducción).	345
Hanson M	
Acerca del razonamiento científico.	347
<i>On scientific reasoning</i>	
González L, Pérez IA	
Artículos Originales	349
Determinantes en la elección de farmacología convencional frente a la homeopática en la Comuna de Santiago Centro.	349
<i>Determinants in the choice of conventional pharmacology against homeopathy in the Commune of Santiago Centro.</i>	
San Martín E, Segura C, Oliva C, Paredes D, Muñoz D	
Ecotomografía renal como estudio inicial de malformaciones urológicas en niños hospitalizados por infección del tracto urinario.	355
<i>Renal ecotomography as initial study in children hospitalized for presenting urinary tract infection</i>	
Rojas G, Toledo D, Pastene E, Pineda T, Muñoz C	
Screening de prevalencia de anticuerpo anticore total virus hepatitis B por medio de test rápido en pacientes VIH positivo.	361
<i>Screening of hepatitis B core antibody prevalence using a rapid test in vih positive patients.</i>	
Peirano F, Acuña P, Provoste F, Cornejo F, Bustos V, Acuña M	
Caracterización de eventos hipoglicémicos en niños y adolescentes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1.	367
<i>Characterization of hypoglycemic events on kids and teenagers with type 1 Diabetes Mellitus diagnosis.</i>	
Cornejo F, López P, Zapico M, Acuña P	
Reportes de Casos	373
Falla hepática aguda como forma de presentación inicial de hepatitis autoinmune. Reporte de un caso.	373
<i>Acute liver failure as the initial manifestation of autoimmune hepatitis. Case report.</i>	
Santana I, Yuan C, Carrillo F	
Reporte de caso: Síndrome de Evans en una embarazada.	377
<i>Case report: Evans Syndrome in a pregnant patient.</i>	
Fritzsche N, Hinojosa C, Frías MF, Iglesias J	

Neumotórax como primera manifestación de malformación adenomatoidea quística en el adulto: a propósito de un caso.	381
<i>Pneumothorax as first sign of cystic adenomatoid malformation in the adult: a case report.</i> Mery H, Volosky A, Ravanales M, Lisboa D	
Síndrome de DRESS: una reacción medicamentosa severa de la piel.	385
<i>DRESS syndrome: a severe skin drug reaction.</i> Volosky A, Pineda T, Bechan A, Rojas G	
Revisiones Bibliográficas	391
Leucemia mieloide aguda: fisiopatología, clasificación molecular y pronóstico. Revisión 2016.	391
<i>Acute myeloid leukemia: pathophysiology, molecular classification and prognosis. Review 2016.</i> Foncea H	
Instrumentalización de la vía urinaria: aproximación a la práctica como médico general.	405
<i>Instrumentalization of the urinary tract: an approach to practice as a general practitioner.</i> Castillo J	



EDITORIAL

A MESSAGE FROM PROFESSOR MARK HANSON, WHO WAS AWARDED THE RECTOR'S MEDAL OF THE UNIVERSITY OF CHILE IN JUNE 2016.

Mark Hanson¹

¹Institute of Developmental Sciences, University of Southampton, UK

I was given a copy of Charles Darwin's "The Voyage of The Beagle" (which appeared initially in 1839 but not published as this title until 1905) in 1963. I was fourteen years old and was just beginning to think seriously about a career in medicine and science. When I read of Darwin's observations during his travels in Chile, I learnt for the first time how comparison between the biology and the culture of different countries could yield very deep insights. This was clearly the case for Darwin, not only in his famous comparison between the finches on the various islands of the Galapagos, but in his speculations about the geology, history and culture of Chile, different from anything he had encountered in England.

It would not be until almost thirty years later, however, that I had my first opportunity to visit Chile, at the invitation of Professor Anibal Llanos at the University of Chile in Santiago and with the encouragement of my then PhD student (now a Professor in the University of Cambridge) Dino Giussani. We had obtained a small grant from The Royal Society in London to make the visit possible. I hardly knew what to expect as I stepped off the plane in Santiago. My school education had taught me nothing about South America and I spoke no Spanish. What followed was undoubtedly one of the most important chapters in my career.

Dino and I had been studying the mechanisms underlying the responses of the fetus to episodes of acute hypoxia in the sheep, using a model in which the fetus was chronically instrumented to allow a range of physiological variables to be studied in the conscious animal over the course of many days. We were able to induce acute hypoxaemia in the fetus by giving the pregnant sheep a low oxygen gas mixture to breathe, usually for a period of one hour. Our results had important clinical relevance, as the level of hypoxaemia we induced was similar to that experienced by the human fetus during labour and delivery, and there was considerable interest in finding measures such as heart rate

variation that would indicate whether the fetus was coping well with this challenge or should be delivered.

Revealing though these studies were, we knew that there was another aspect of the story which we were ignoring. The problem of fetal growth restriction was, and still is, very important, not only for short term survival of the baby but because it was at that time becoming appreciated that low birthweight babies had a higher risk of cardiovascular disease and diabetes in later life.

Ultrasound-guided blood sampling from the growth restricted fetus showed that such fetuses were similarly hypoxaemic to our sheep fetuses. It was clear that we needed to study not only the effects of acute hypoxia on the fetus, but also those of chronic hypoxia sustained for many weeks of gestation. Furthermore, we needed to find out how such chronic hypoxia would influence the response to the acute hypoxia which the fetus would be likely to encounter weeks later during birth. Would the fetus adapt to the hypoxia, making it less susceptible to the subsequent hypoxia, or would the chronic hypoxia lower its ability to respond to the acute hypoxia, making it at greater risk and perhaps more likely to need to be delivered? We had no way of answering this question in London, at sea level, where it was impossible to induce hypoxia for such a long period of time in our large animal model.

So started a collaboration with Anibal Llanos and his group. Together we showed the effects of living at altitude on the fetal and neonatal responses to hypoxia, in terms of reflexes, endocrine and paracrine processes. Always inventive and always ready to take the studies to the next level, Anibal's team investigated the molecular processes underlying these responses in different tissues in both the llama and the sheep. The studies are now on the verge of uncovering the epigenetic basis of some of these processes and of piloting novel treatments to prevent the damaging effects of hypoxia. I cannot do justice to the importance of this long series of studies by trying to summarise them in a





few lines, but I urge students to read them as an example of scientific rigour and thorough investigation, all directed towards improving understanding of human health. Instead, I would like to record some of the things which I learnt during what is now twenty five years of collaboration with my Chilean friends.

The first lesson, which was immediately apparent to me in the early 1990s, is that it is possible to conduct good science even with very limited resources. Resources in terms of equipment and facilities were indeed somewhat limited in those days, after a period of very difficult times for Chilean society. But if one asks the right, answerable question, and is willing to work hard, progress is possible. For Anibal Llanos and his team no effort was too great and the time commitment was irrelevant. When they demonstrated what they could achieve, we were able to convince external bodies such as the Wellcome Trust to fund their work, and sustained support has also come from Chilean scientific bodies to endorse this point. What a great demonstration of what Peter Medawar called “the art of the soluble”!

For the second lesson, I had an inkling of the message as it was partly the reason which first brought Dino and I to Chile – namely that great insights can come from thinking laterally, across borders, whether they are scientific disciplines, species, developmental stages, or continents. I had not expected what we learnt from this lateral thinking to be so revealing. The smaller the intellectual box in which we confine ourselves, the more limited the vision we will have. For those readers early in their careers in medicine and science, the future will be much more cross-disciplinary than my early experiences were, and those who can culture the skill of thinking outside their box will in my view make the greatest contributions.

The last lesson I would like to highlight is a personal one. It is to record my immense gratitude to my Chilean collaborators for their enduring friendship over the years. Biomedical research is highly competitive, as perhaps it should be to maintain standards, and gaining funding and getting work published can be very tough, especially if we are breaking new ground and challenging accepted dogma. It is also extremely hard work. What makes it not just bearable, but actually a real joy, is to work with collaborators who are friends¹. Such friendship makes the frustrations of research easier to bear, and the successes even more rewarding.

Darwin would have understood very well the insights we gained from comparing the responses to hypoxia of the llama, evolved for life at high altitude, with those of the sheep, a newcomer to the altiplano. I re-read some of Darwin’s “The Voyage of the Beagle” before I came to Chile this year, and noticed something I had missed. Darwin was in Chile at the time of the devastating earthquake in Concepcion in 1835. He was impressed and shocked by the enormous refiguring of the landscape which such geological upheavals could produce. Then, pondering the layers of shells which he found lifted above the coastline and even in the Andes, he realised that they must have been laid down by a series of such dramatic events over a vast period of time. The timeframe might not be so different from that which deposited layers of fossils in his native English coastline, as shown by his friend the geologist Charles Lyell. We can see his thinking about how species as well as landscapes might change over epochs. This led to some of his early scientific publications and of course eventually to his ideas about evolution. Chile has a long history of scientific and cultural achievements and a long history of inspiring its visitors. I am very grateful that I have been given the opportunity to be involved in just a tiny way in that continuing tradition.

¹ I was very saddened to learn recently of the death of Dr. Raquel Riquelme who was such a pillar of strength in Anibal Llanos’ lab and a great friend to us all.





EDITORIAL

UN MENSAJE DEL PROFESOR MARK HANSON, A QUIEN LE FUE CONFERIDA LA MEDALLA RECTORAL DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE EN JUNIO DE 2016.

Mark Hanson¹

¹Institute of Developmental Sciences, University of Southampton, UK

En 1963 me dieron una copia de “El Viaje del Beagle” de Charles Darwin (que inicialmente apareció en 1839 pero no se publicó bajo este título sino hasta 1905). Tenía catorce años de edad y estaba recién comenzando a pensar seriamente sobre una carrera en la medicina y la ciencia. Cuando leí las observaciones de Darwin durante sus viajes en Chile aprendí por primera vez cómo la comparación de la biología y la cultura entre los diferentes países podía arrojar perspectivas muy profundas. Este era claramente el caso de Darwin, no solo en su famosa comparación entre los pinzones en las numerosas islas de los Galápagos, sino también en sus especulaciones sobre la geología, historia y cultura de Chile, todas diferentes a cuanto había conocido en Inglaterra.

Sin embargo, no sería sino casi treinta años después que tuve mi primera oportunidad para visitar Chile, invitado por el Profesor Aníbal Llanos de la Universidad de Chile en Santiago y animado por mi entonces estudiante de PhD (hoy Profesor en la University of Cambridge) Dino Giussani. Habíamos obtenido un pequeño grant de la Royal Society en Londres para hacer el viaje posible. Apenas sabía qué esperar cuando salí del avión en Santiago. Mi educación escolar no me había enseñado nada sobre Sudamérica y no hablaba español. Lo que a continuación ocurrió constituyó indudablemente uno de los capítulos más importantes de mi carrera.

Dino y yo habíamos estado estudiando los mecanismos subyacentes a las respuestas del feto de oveja a episodios de hipoxia aguda, utilizando un modelo en que el feto era manipulado crónicamente para permitir estudiar un rango de variables fisiológicas en el animal conciente en el curso de muchos días. Fuimos capaces de inducir una hipoxemia aguda en los fetos al hacer respirar una solución gaseosa baja en oxígeno a la oveja grávida, usualmente por un periodo de una hora. Nuestros resultados tenían gran relevancia clínica, ya que el nivel de hipoxemia que logramos inducir es similar a aquel que experimenta el feto

humano durante el parto y alumbramiento y había un interés considerable en hallar mediciones tales como la variación de la frecuencia cardiaca que indicaran si el feto estaba afrontando bien este desafío o bien debería ser dado a luz.

A pesar de lo reveladores que eran estos estudios, sabíamos que había otra parte de la historia que estábamos ignorando. El problema de la restricción del crecimiento fetal era, y aún es, muy importante, no solo para la sobrevivencia a corto plazo del recién nacido sino también porque en esos momentos se estaba comenzando a apreciar que aquellos individuos con bajo peso al nacer tenían mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes en la vida posterior.

El muestreo de sangre guiado por ultrasonido a los fetos con restricción de crecimiento mostró que estos fetos eran similarmente hipoxémicos en relación a nuestros fetos de oveja. Era claro que necesitábamos estudiar no solo los efectos de la hipoxia aguda en el feto, sino también los efectos de la hipoxia crónica sostenida durante muchas semanas de gestación. Es más, necesitábamos averiguar cómo dicha hipoxia crónica podría influir en la respuesta a la hipoxia aguda que el feto probablemente encontrará semanas después durante el parto. ¿Podría el feto adaptarse a la hipoxia, haciéndose menos susceptible al episodio siguiente? ¿O bien la hipoxia crónica disminuiría la habilidad del feto a responder a la hipoxia aguda, colocándolo en un riesgo mayor y quizás haciendo más probable la necesidad de ser dado a luz anticipadamente? No teníamos forma alguna de responder esto en Londres, a nivel del mar, donde era imposible una hipoxia inducida por un periodo tan largo en nuestro gran modelo animal. Así comenzó una colaboración con Aníbal Llanos y su grupo. Juntos demostramos los efectos de vivir a grandes altitudes en las respuestas fetales y neonatales a la hipoxia, en términos de los reflejos y los procesos endocrinos y paracrin. Siempre inventivo y siempre listo para llevar los





estudios al siguiente nivel, el equipo de Aníbal investigó los procesos moleculares subyacentes a estas respuestas en diferentes tejidos tanto en la llama como en la oveja. Estos estudios están ahora a punto de develar las bases epigenéticas de algunos de estos procesos y de probar nuevos tratamientos para prevenir los efectos dañinos de la hipoxia. No puedo hacerle justicia a la importancia de estas largas series de estudios al tratar de resumirlas en unas pocas líneas, pero exhorto a los estudiantes a leerlos como un ejemplo de rigor científico e investigación exhaustiva, todos dirigidos a mejorar el conocimiento de la salud humana. Me gustaría entonces registrar algunas de las cosas que aprendí durante los que ahora son veinticinco años de colaboración con mis amigos chilenos.

La primera lección, que se hizo inmediatamente evidente para mí a inicios de los años noventa, es que es posible llevar a cabo buena ciencia incluso contando recursos muy limitados. Desde luego que en esos días los recursos, en términos de equipo e instalaciones, eran de alguna manera limitados, después de un periodo con momentos muy difíciles para la sociedad chilena. Pero si uno plantea la pregunta correcta, capaz de ser respondida, y está dispuesto a trabajar duro, el progreso es posible. Para Aníbal Llanos y su equipo ningún esfuerzo era demasiado grande y el compromiso de tiempo era irrelevante. Cuando demostraron lo que podían lograr fuimos capaces de convencer a instituciones externas, como el Wellcome Trust, para financiar su trabajo, y el apoyo sostenido también ha provenido de instituciones científicas chilenas. ¡Qué gran demostración de lo que Peter Medawar llamó “el arte de lo resoluble”!

Para la segunda lección, tuve cierta noción del mensaje ya que fue en parte la razón que nos trajo en primer lugar a Dino y a mí a Chile, es decir, aquellas grandiosas perspectivas que pueden obtenerse al pensar lateralmente, cruzar fronteras, ya sean disciplinas científicas, especies, etapas del desarrollo o continentes. No había esperado que lo que aprendimos de este pensamiento lateral fuera tan revelador. Mientras más pequeña la caja intelectual en que nos confinamos a nosotros mismos, más limitada es la visión que tendremos. Para aquellos lectores que se encuentren en la alborada de sus carreras en medicina y ciencia, su futuro será mucho más transdisciplinario de lo que fueron mis primeras experiencias, y aquellos que puedan cultivar la habilidad de pensar fuera de su caja harán, en mi opinión, las mayores contribuciones.

La última lección que quiero destacar es una personal. Es declarar mi inmensa gratitud a mis colaboradores chilenos por su amistad perdurable a lo largo de los años. La investigación biomédica es altamente competitiva, como tal

vez deba serlo para mantener estándares, y tanto la obtención de financiamiento como la publicación pueden ser muy difíciles, especialmente si estamos innovando al abrir nuevos caminos y desafiar el dogma establecido. También es un trabajo extremadamente duro. Lo que lo hace no solo soportable, sino un verdadero placer y alegría, es trabajar con colaboradores que son amigos¹. Tal amistad hace a las frustraciones de la investigación más fáciles de sobrellevar y a los éxitos los hace aún más gratificantes.

Darwin habría comprendido muy bien los aprendizajes que obtuvimos al comparar las respuestas frente a hipoxia de la llama, que ha evolucionado toda su vida a grandes altitudes, con aquellas de la oveja, un recién llegado al altiplano. Volví a leer “El Viaje del Beagle” de Darwin antes de venir este año a Chile y noté algo que había pasado por alto. Darwin estuvo en Chile al momento del devastador terremoto de Concepción de 1835. Él quedó impresionado e impactado por la enorme reconfiguración del paisaje que tales estremecimientos geológicos podían producir. Entonces, ponderando las capas de conchas que encontró elevadas sobre la línea costera e incluso en los Andes, se dio cuenta de que estas debieron haber sido llevadas allí por una serie de eventos dramáticos similares en un vasto periodo de tiempo. El marco temporal no sería quizás tan diferente a aquel que depositó capas de fósiles sobre su costa inglesa natal, como fue demostrado por su amigo, el geólogo Charles Lyell. Podemos apreciar su pensamiento sobre cómo las especies al igual que los paisajes podrían cambiar a lo largo de las épocas. Esto condujo a algunas de sus publicaciones científicas tempranas y, eventualmente, por supuesto, a sus ideas sobre la evolución. Chile tiene una larga historia de logros científicos y culturales y una larga historia de inspirar a sus visitantes. Estoy muy agradecido de que se me haya dado la oportunidad de estar involucrado tan solo en una pequeña forma en esa persistente tradición.

¹ Me entristecí mucho al enterarme del fallecimiento de la Dra. Raquel Riquelme, quien era un fuerte pilar en el laboratorio de Aníbal Llanos y una gran amiga para todos nosotros.





EDITORIAL

ACERCA DEL RAZONAMIENTO CIENTÍFICO.

ON SCIENTIFIC REASONING.

Lucas González^{1,2}, Ignacio A. Pérez^{1,3}.

¹Estudiante de medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

²Miembro del Comité de Ética, Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile, Santiago, Chile

³Director, Revista Chilena de Estudiantes de Medicina, Santiago, Chile

La razón es una facultad y propiedad del hombre y, como toda propiedad de aquel, un producto de su evolución. Muchas civilizaciones la utilizaron de forma más o menos rudimentaria, hasta que los hombres de los Balcanes, dejando atrás paulatinamente el horizonte mítico, le dieron un lugar central en la explicación de las cosas del mundo. El razonamiento es el ejercicio de la razón. Parecieran haber tres condiciones fundamentales para este ejercicio adecuado: 1) Búsqueda del conocimiento basada en la capacidad de pensar y excluyente de conceptos extra-naturales, 2) Condiciones materiales adecuadas (ya se ha dicho que el hambre es enemiga del filosofar) y 3) Precisión de los términos utilizados en este razonar, claridad en las definiciones (decía Voltaire “Si queréis conversar conmigo, definid primero vuestros términos” y comentaba Durant “¿Cuántas discusiones hubieran podido deshincharse en un párrafo, si los disputantes hubiesen osado definir sus términos!”), esta condición, entonces, es importante no solo para el individuo aislado, sino para el razonar de los hombres con otros hombres).

El razonamiento científico se ha definido como la aplicación de los principios de la ciencia (principios que rigen el quehacer fundamental de la ciencia, es decir, la investigación científica) a la resolución de problemas. Tiene que ver con la capacidad de generar hipótesis y someterlas a prueba para adquirir conocimientos que podemos asumir verdaderos hasta que nueva evidencia permita disputar su veracidad (esto es, por medio del método científico). Es deseable un desarrollo alto de este tipo de razonamiento en esa forma particular de educación llamada instrucción primaria y secundaria, y también en la instrucción superior. En este punto deben poner mucha atención aquellos que se preocupan de la “calidad de la educación”. Y no solo para actividades que se sustentan claramente en la ciencia, sino en todos los ámbitos de la vida. Esto, porque estamos

convencidos de que este tipo de razonamiento es una herramienta de utilidad para cada ciudadano y para la sociedad en general, y también para el desarrollo de lo político y la política. Nos parece conveniente que el ciudadano de a pie, que enfrenta múltiples problemas y toma múltiples decisiones, sepa de ciencia y sepa razonar científicamente, y que el legislador sepa también bastante de lo mismo.

Por supuesto, no es deseable que este tipo específico de razonamiento opaque a los otros. Dejar de lado la filosofía, la lógica, el conocimiento político, el saber de la historia, no es sabio. Tampoco es sabio apartar todo lo que no es razón. La razón es precaria y la ciencia falible, como comprendió Santayana, pero son los dos principales elementos capaces de dar seguridad al hombre (dice Santayana que la fe en la inteligencia... es la única fe sancionada por sus frutos), por lo que hay que incentivarlos (si queremos vivir una vida que no dependa del miedo, sino de seguridades). Ni todo a la razón ni muy poco a la razón. Como nos dice Santayana, junto a Sócrates, la vida sin razonamiento es indigna del hombre.

Ahora, es necesario aclarar nuestros términos. La palabra ciencia puede significar muchas cosas. Aquí utilizamos el concepto de ciencia asociado al método hipotético deductivo, también llamado método científico (aquel que a partir de la identificación de un problema origina una hipótesis provisional de la que se extraen ciertas consecuencias esperadas, las cuales a su vez se ponen a prueba mediante la experimentación, confirmando o rechazando así la hipótesis). A este método contribuyeron muchos y su origen se asocia especialmente a Galileo. Pero en su origen el concepto ciencia era intercambiable con otras formas de uso de la razón que no utilizaban el método hipotético deductivo, como la filosofía. Esto puede resultar





confuso, pero no debe olvidarse que ni ciencia ni filosofía son entidades separadas del hombre. Ambas son actividades del ser humano y serán, por lo tanto, lo que el hombre efectivamente haga de ellas. La originalidad griega fue el uso de la razón para abordar el mundo, aquí nace el alimento de la ciencia y la filosofía y aquí ambos términos eran intercambiables. Con posterioridad, estos y otros usos de la razón fueron adquiriendo estatus propios (el concepto de ciencia adquirió un carácter independiente con el desarrollo de su método particular y con la llamada revolución científica de los siglos XVI y XVII d.C) . Lo que une ciencia y filosofía, entonces, es su origen: ambas son actividades que se fundaron y continúan fundadas en el uso de la razón.

Creemos necesario contar con herramientas capaces de medir, con buena metodología, el razonamiento científico de los individuos. Dichos tests tendrían que ser aplicados, por ejemplo, en los cursos universitarios, para conocer el nivel de habilidades esenciales de los estudiantes al inicio, durante y después de su instrucción y para medir la correlación entre el razonamiento científico y el rendimiento académico. Retomando lo ya dicho, la formación del razonamiento científico debería ser un eje de la formación escolar, de modo que estos tests también tendrían que aplicarse a este nivel, para orientar las estrategias educativas utilizadas. Diversos autores proponen que para mejorar el desempeño científico es necesario mejorar ciertas estrategias educativas, entendiendo que no solo son importantes los resultados del aprendizaje o outputs sino también los aportes o inputs entregados y que es necesario modificar el proceso evaluativo, centrándonos ahora en habilidades del pensamiento de orden superior, como son la creación y el análisis, por sobre las “viejas” habilidades del recordar solamente. Se ha señalado que estas habilidades de orden superior requieren un procesamiento cognitivo superior y que además tienen mayores beneficios como son el desarrollo del pensamiento crítico y la solución lógica de problemas. Entonces, un desafío para nuestras sociedades es el desarrollo de nuevos programas educativos cuyas metas sean el desarrollo de estas importantes habilidades, y la aplicación de herramientas adecuadas para medirlas. Por último, es importante que el diseño e implementación de estos tests y de los programas educativos consideren variables tanto académicas como extra-académicas.





ARTÍCULO ORIGINAL

DETERMINANTES EN LA ELECCIÓN DE FARMACOLOGÍA CONVENCIONAL FRENTE A LA HOMEOPÁTICA EN LA COMUNA DE SANTIAGO CENTRO.

DETERMINANTS IN THE CHOICE OF CONVENTIONAL PHARMACOLOGY AGAINST HOMEOPATHY IN THE COMMUNE OF SANTIAGO CENTRO.

Evelyn San Martín¹, Constanza Segura¹, Carolina Oliva¹, Diego Paredes¹, Diego Muñoz¹.

¹Interno de medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

RESUMEN

Introducción: La medicina alternativa se ha posicionado en un lugar importante dentro de las prácticas de medicina en nuestro país, y dentro de ellas se encuentra la farmacoterapia homeopática.

Objetivos: Es por ello que esta investigación pretende describir el consumo de la farmacoterapia alopática y homeopática, además de aproximarse al perfil del usuario.

Materiales y Métodos: Para ello, se objetivaron las causas que determinaron la elección de fármacos alopáticos u homeopáticos, dentro de la población de la comuna de Santiago Centro. Esto se logró mediante un estudio transversal, con la recolección de datos por medio de encuestas (con preguntas de respuesta breve) en la comuna de Santiago Centro, a personas que salieron o entraron a farmacias alopáticas y homeopáticas, durante 5 días.

Resultados: Los resultados mostraron que gran parte de los consumidores de ambas medicinas pertenecen a adultos jóvenes (42.9% de homeopatía y 67.5% de alopátia), la mayoría de usuarios de homeopatía complementaban con hábitos vida saludable (71.4%), pero el fenómeno no ocurría viceversa. En la mayoría de las personas el uso de Medicina Homeopática recomendado por algún cercano (50%), en cambio, en los usuarios de Medicina Alopática la mayoría es recetado por un médico (92.5%).

Discusión: Pudimos apreciar que los factores más importantes para elegir algún tipo de Medicina fueron la indicación por el médico, seguridad de los fármacos, información sobre otro tipo de medicina y la efectividad de los fármacos.

PALABRAS CLAVE: homeopatía; alopátia; farmacología; recolección de datos.

ABSTRACT

Introduction: Alternative medicine has gained importance in our country's medical practice, and within alternative medicine there's homeopathic drug therapy.

Objectives: That is why this research aims to describe the consumption of allopathic and homeopathic drug therapy, in addition to approximate the user's profile.

Materials and Methods: To do that, we objectified the causes that determined the choice between allopathic or homeopathic drugs within the population of the Commune of Santiago Centro. This was achieved by a cross-sectional study with data collection through surveys (with short answer questions) in the Commune of Santiago Centro, applied to people who left or entered allopathic and homeopathic pharmacies, for a period of 5 days.

Results: The results showed that most of the consumers of both kind of drugs belong to young adults (42.9% in the case of homeopathy and 67.5% in the case of allopathy), most users of homeopathy supplemented their treatment with healthy living habits (71.4%), but the phenomenon did not happen vice versa. In most people the use of homeopathic





medicine was recommended by a close person (50%). In contrast, allopathic drugs were prescribed to most users by a doctor (92.5%).

Discussion: We could see that the most important factors in the choice of a type of medicine were the prescription by the medical doctor, drug safety, information on alternative medicine and effectiveness of drugs.

KEYWORDS: homeopathy; allopathy; pharmacology; data collection.

INTRODUCCIÓN

La medicina alternativa es un término referido a productos y prácticas médicas que no forman parte de los cuidados estándar, las que son practicadas por profesionales de la salud¹. Ésta también puede suponer un complemento a la medicina tradicional, llamándose Medicina Complementaria. Las terapias de Medicina Alternativa y Complementaria (MAC) se han clasificado por la NCCAM (National Center for Complementary and Alternative Medicine) en: Medicina de mente y cuerpo (meditación, oración), Medicina integral (homeopatía, neuropatía), Prácticas Biológicas (hierbas, vitaminas y alimentos), Prácticas de manipulación y basadas en el cuerpo (quiropática, osteopatía y masaje) y Medicina sobre la base de energías referidas al biocampo (toque terapéutico, Reiki y chi gong), o al Bioelectromagnetismo².

Este estudio se enfocará en la Homeopatía, que consiste en la observación del individuo y del estudio de sus síntomas para dar con el remedio útil para su afección, para cada caso en particular, conforme a la ley de similitud³. La Homeopatía cree que el ser humano es una unidad constituida por un espíritu, cuerpo y conciencia, elementos que deben estar en equilibrio⁴. Es una terapéutica establecida por el doctor S. Hahnemann hace más de 200 años y su terapéutica nace de la base que “los semejantes se curan con los semejantes”, implicando sanar enfermedades por medio de sustancias que produzcan los síntomas análogos al que se quiere curar. Es una farmacéutica natural, la cual utiliza ingredientes, como plantas, minerales y animales, para estimular las defensas de la persona^{3,5}. En Chile, los médicos que practican la Medicina Tradicional poseen poco tiempo para la consulta con sus pacientes, impidiendo identificar en profundidad la situación y experiencia del sujeto y con ello la relación Médico-Paciente muchas veces se quiebra. Esta mala relación genera desconfianza y resultados pobres con los tratamientos recetados, por el poco conocimiento del paciente en sí⁶.

Es así, como los pacientes no sólo recurren a la medicina tradicional, sino que también a la medicina alternativa⁷, observándose que en el último año, el 2% de Reino Unido y un 15% de Alemania ha consultado a un homeópata y en Estados Unidos un 2.1% de los adultos había utilizado

medicamentos homeopáticos⁸; un 36% de la población francesa usa regularmente homeopatía⁹; y en Chile, un 71% de la población la ha utilizado alguna vez¹⁰. Se ha visto, además, un incremento de investigaciones científicas y de la validación de esta medicina por instituciones serias, aportando información sobre la seguridad y eficacia del tratamiento homeopático y de otras terapias alternativas¹¹⁻¹⁴.

Es así, como en patologías psiquiátricas, la medicina alternativa ha sido mayormente aceptada, tanto por la buena accesibilidad a los remedios y por la falta de estigmatización de su terapia, como por la perspectiva de la mejoría subjetiva del paciente, logrando buenos resultados^{15,16}. También se ha postulado a la homeopatía como medicina preventiva para ciertas afecciones¹⁷. Sin embargo, esta medicina no está exenta de riesgos, destacándose en un estudio que 2/3 de los usuarios reportan efectos adversos leves frente a la terapia, los cuales son generalmente subdiagnosticados^{18,19}. Además, puede producir la agravación de la enfermedad a tratar^{18,20}, una agravación de una enfermedad concomitante²¹, o producir toxicidad por interacción con otros medicamentos²².

Por lo tanto, esta terapia necesita ser regulada por el estado para evitar que sea aplicada en forma indebida y negligente^{10,23,24}. Y es por eso que el Ministerio de Salud ha ido reglamentando y difundiendo las medicinas no convencionales²⁵. A su vez, el Colegio de Homeópatas en Chile se encarga de la difusión y promoción de su terapia, y en el año 2010 se publicó el decreto que reconoce y regula la Homeopatía como profesión auxiliar de la salud²⁶.

En Chile, existen farmacias que se dedican a vender estos remedios, que destacan por sus componentes naturales y aparentemente más saludables²⁷.

Es así como planteamos la identificación de las razones por las cuáles la sociedad busca otras alternativas para el tratamiento y cuidado de su salud, formulando la pregunta que busca responder esta investigación: ¿Cuáles son las motivaciones de las personas para decidir recurrir a la homeopatía, en la comuna de Santiago Centro?

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo transversal descriptivo con el fin de describir las razones por las cuales las personas escogen farmacología homeopática o alopática. Para ello se





realizó un muestreo por conveniencia, en que se seleccionaron 4 farmacias ubicadas en la comuna de Santiago Centro, Región Metropolitana. La población de estudio corresponde a un total de 164 personas que acudieron a cualquiera de estas farmacias, quienes aceptaron participar de este trabajo. De ellas, 80 personas acudieron a farmacias alopáticas y 84 a homeopáticas. El trabajo de campo se desarrolló durante 5 días y como técnica de recolección de datos se utilizó la entrevista individual realizada por los integrantes de la investigación, para lo cual se contaba con un cuestionario. Se incluyeron todas las personas que aceptaron participar, por medio de la firma de un consentimiento informado, previa realización de la entrevista. Se excluyó todo aquel que no aceptó participar en forma voluntaria.

Las variables dependientes corresponden a: 1) motivo para escoger un tipo de farmacología, 2) la recomendación por terceros, 3) indicación de médico, 4) creencias sobre la farmacología a la que no está acudiendo, 5) perfil del paciente según presencia de enfermedad crónica, uso fármacos de uso crónico y presencia de estilo de vida saludable, 6) tratamiento complementado por otra farmacología, 7) nivel socioeconómico según quintil y 8) rango etario al que pertenece. La variable independiente corresponde a la elección de un tipo de farmacología. Para la organización de resultados se utilizaron los programas Stata® y Microsoft® Excel. Su presentación se realizó a través de tablas.

RESULTADOS

De un total de 164 encuestados, 84 de ellos acudieron a una farmacia homeopática y 80 a una de tipo alopática (convencional). Los resultados se presentan en las **Tabla 1** y **Tabla 2**.

DISCUSIÓN

Dentro de la comuna de Santiago Centro, si analizamos las preferencias por rango etario, la tendencia de los usuarios se mantiene similar en ambos tipos de farmacias, siendo la población entre 18 y 30 años la que más acude. Además, hay una mayor proporción de personas que superan los 30 años de edad en los consumidores de productos homeopáticos (54.8%), a diferencia de quienes prefieren farmacología convencional (32.5%). Esto es semejante a lo observado en países como Francia, en donde más del 72% de los consumidores de farmacología homeopática son mayores de 30 años⁹.

También podemos ver que en ambos tipos de farmacología existe mayor proporción de consumidores pertenecientes a

los niveles socioeconómicos más altos (sobre 40% se ubicaría en el V quintil).

TABLA 1. DETERMINANTES POR CADA FARMACOLOGÍA

VARIABLES	HOMEOPÁTICA	ALOPÁTICA
Rango Etario		
< 18 años	2,3 %	0 %
18-30 años	42,9 %	67,5 %
31- 45 años	28,6 %	22,5 %
46- 60 años	21,4 %	7,5 %
>60 años	4,8 %	2,5 %
Nivel Socioeconómico (Quintil)		
I	7,1 %	2,5 %
II	7,1 %	7,5 %
III	19,1 %	20 %
IV	23,8 %	22,5 %
V	42,9 %	47,5 %
Perfil del paciente		
Con enfermedad crónica	69,1 %	45 %
Usuario crónico de fármacos	57,1 %	30 %
Mantiene estilo de vida saludable	71,4 %	51,3 %
Motivo para elección		
Características del producto	76,2 %*	17,5 %
Ubicación cercana a trabajo/hogar	16,7 %	60 %**
Prestigio del tipo de medicina	4,8 %	5 %
Precio económico	2,4 %	17,5 %
Recomendación por cercanos		
Sí	50 %	18,7 %
No	50 %	81,3 %
Prescrito por médico		
Sí	7,1 %	92,5 %
No	92,9 %	7,5 %
Usa además		
Alopatía	85,7 %	-
Homeopatía	-	26,2 %
*: Más sano y con menos RAM. Sin químicos artificiales -		
**: En busca de receta médica de farmacología convencional		

TABLA 2. CREENCIAS SOBRE LOS MOTIVOS PARA ESCOGER UN TIPO DE FARMACOLOGÍA

	HOMEOPÁTICA SOBRE ALOPÁTICA	ALOPÁTICA SOBRE HOMEOPÁTICA
- Prescripción médica	36,9 %	-Eficacia de dichos fármacos 40 %
- Efectividad	29,7 %	- Insuficiencia de fármacos
- Seguridad avalada por estudios	14,2 %	convencionales para algunas
- Recomendación por terceros	13,1 %	patologías 37,5 %
- Otros (ignorancia de RAM,		-Menos efectos secundarios 15 %
desconfianza de alopátia, más popular) 5 %		-Recomendación de terceros 6,2 %
		-Otros (ignorancia de RAM,
		complementan tratamiento) 1,3 %

Probablemente debido a que la mayoría de las personas que son catalogadas dentro de los quintiles más bajos de la Región Metropolitana pertenecen al sistema FONASA (51.7%)²⁸, por lo que sus medicamentos son entregados por su centro de salud correspondiente por área de residencia,





disminuyendo la necesidad de compra en centros farmacéuticos.

En cuanto a las motivaciones, quienes utilizaban farmacología homeopática referían que sus motivaciones estaban orientadas a un producto enmarcado en una alternativa terapéutica efectiva, libre de productos químicos, evitando así los posibles efectos adversos de los fármacos alopáticos (76.2%), algo similar a lo ocurrido en la población francesa, en donde la mayoría indicaba esto como su principal motivo de consumo⁹. Por otro lado, la mayoría de quienes preferían la farmacología convencional se debía principalmente a la indicación explícita de un médico (92.5%), por lo que su ingreso a una determinada farmacia alopática se basaba únicamente en conseguir lo recetado en algún local cercano a su hogar o lugar de trabajo (60%). También se observa que la mitad de los encuestados en un centro homeopático, reconocen la influencia de terceros en su elección, a diferencia con lo ocurrido en las farmacias convencionales (18.7%).

Cuando se indagan sobre las concepciones de los usuarios de farmacología homeopática, sobre la alopática, afirman que aquella terapia convencional se ha consolidado en la región gracias a la indicación médica, la que se basa en su efectividad y seguridad clínica, existiendo una desconfianza a la medicina alternativa (5%). Sin embargo, existe conocimiento sobre los efectos adversos en ellos, lo que ellos asocian a la presencia de químicos artificiales, lo que haría que grupos de personas escojan la farmacología homeopática, similar a lo ocurrido en Francia⁹. En el caso de quienes usaban medicina alopática, consideraban que la farmacología homeopática mantiene medicamentos efectivos, pero que quienes la utilizan lo hacen en contexto de la necesidad de complementar tratamientos convencionales (37.5%), lo que explicaría el mayor número de pacientes con enfermedades crónicas existentes en este

grupo (69.1%).

Es así como en ambos grupos existe noción de la importancia de un tratamiento más integral, pero que se observa más pronunciadamente en el grupo de homeopatía, tanto en mantener estilos de vida saludables (71.4%), como el utilizar tratamientos complementarios (85.7%).

En ambos casos, se apuntó a la ignorancia de las personas sobre algunos puntos de ambas farmacologías, principalmente hacia la homeopática, ya que quienes eligen alopática consideran que existe ignorancia sobre los efectos adversos de la medicación homeopática (1.3%), los que han sido descritos en variados estudios¹⁸⁻²². Por lo que es importante realizar mayor difusión de estos efectos adversos de la medicina no convencional.

Concluimos que es necesario que el personal de salud reconozca que la población chilena se está adhiriendo a la medicina no convencional¹⁰ y aquí se evidencia que, en la comuna de Santiago Centro, su población la está utilizando como una forma de complementar el tratamiento convencional. Recalamos la importancia de que los médicos se instruyan en el tema de la medicina homeopática para poder aconsejar, prescribir y controlar esta terapia, con el fin de obtener buenos resultados^{15,16} y controlar los efectos secundarios¹⁸⁻²².

Finalmente, consideramos que es importante ampliar el estudio sobre esta temática, apuntando a un tipo de muestreo en que sea factible realizar asociaciones estadísticas. Sin embargo, catalogamos este estudio como un acercamiento a los determinantes que influyen en las decisiones de las personas para la elección de uno o ambos tipos de farmacología, ya que esto se debiese considerar al indicar un tratamiento médico debido a los prejuicios que se evidenciaron en este estudio.

Información sobre el artículo

Recibido el 25 de abril de 2016.

Aceptado el 1 de septiembre de 2016.

Publicado el 27 de septiembre de 2016.

Autor corresponsal: Evelyn San Martín Meza, esm.m2010@gmail.com

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo

Citar de la siguiente forma en formato de la National Library of Medicine (Vancouver):





San Martín E, Segura C, Oliva C, Paredes D, Muñoz D. Determinantes en la elección de farmacología convencional frente a la homeopática en la Comuna de Santiago Centro. *Rev Chil Estud Med.* 2016 Sep; 9(2): 349-54.

Referencias

1. Peña A, Paco O. Medicina alternativa: intento de análisis. *Anales de la Facultad de Medicina.* 2007 Mar;68(1):87-96.
2. Salud complementaria, alternativa o integral: ¿Qué significan estos términos? [Internet]. NCCIH. 2012 [cited 2016 Aug 29]. Available from: <https://nccih.nih.gov/node/3768>.
3. Avello L M, Avendaño O C, Mennickent C S. Aspectos generales de la homeopatía. *Revista médica de Chile.* 2009 Jan;137(1):115-20.
4. Notas para la historia de la homeopatía. *Revista Cubana de Medicina General Integral.* 1999 Oct;15(5):587-90.
5. Fernández Pérez JA, Barajas Arroyo G, Romano Rodríguez M del C. La Homeopatía: Un modelo médico clínico terapéutico, una medicina complementaria. *Gaceta Homeopática de Caracas.* Enero de 2008;16(1):017-24.
6. Godoy MA. ¿POR QUÉ LA MEDICINA COMPLEMENTARIA? *Revista chilena de pediatría.* 2003 Jan;74(1):114-6.
7. Yañez E. Medicina Alternativa y Complementaria en la Ciencia Médica-Inicios. *Cuad Méd Soc (Chile).* 2004 Dic;44(4):274-280.
8. Clarke TC, Black LI, Stussman BJ, Barnes PM, Nahin RL. Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002-2012. *Natl Health Stat Report.* 2015 Feb 10;(79):1-16.
9. Enquête nationale - Les Français et l'homéopathie. Ipsos [Internet] [citado 30 marzo 2016]. Disponible en: http://www.ipsos.fr/sites/default/files/attachments/presentation_conference_de_presse_boiron_140212_v2.pdf.
10. Enquête nationale - Les Français et l'homéopathie. Ipsos [Internet] [citado 30 marzo 2016]. Disponible en: http://www.ipsos.fr/sites/default/files/attachments/presentation_conference_de_presse_boiron_140212_v2.pdf.
11. Bodeker G, Kronenberg F. A Public Health Agenda for Traditional, Complementary, and Alternative Medicine. *Am J Public Health.* Octubre de 2002;92(10):1582-91.
12. Nortje G, Oladeji B, Gureje O, Seedat S. Effectiveness of traditional healers in treating mental disorders: a systematic review. *Lancet Psychiatry.* 2016 Feb;3(2):154-70.
13. Pal SK. Homeopathic Medicine and Palliative Cancer Care: A Case Report. *Science, Technology and Arts Research Journal.* Marzo de 2013;2(1):60-3.
14. Danno K, Cognet-Dementhon B, Thevenard G, Duru G, Allaert F-A, Bordet M-F. Effectiveness of homeopathic medicine associated with allopathic medicine in the outpatient management of influenza-like illnesses or ear, nose, and throat disorders by pharmacists. *J Manag Care Pharm.* 2013 Oct;19(8):631-41.
15. Gureje O, Nortje G, Makanjuola V, Oladeji B, Seedat S, Jenkins R. The role of global traditional and complementary systems of medicine in treating mental health problems. *Lancet Psychiatry.* 2015 Feb;2(2):168-77.
16. Sáez GD, Balmy S, Rubio AS, García MLR, Tirado CR, Villet S. Estudio epidemiológico sobre trastornos de ansiedad en atención primaria: integración de la homeopatía en el abordaje terapéutico. *Revista Médica de Homeopatía.* Mayo de 2015;8(2):61-9.
17. Beghi GM, Morselli-Labate AM. Does homeopathic medicine have a preventive effect on respiratory tract infections? A real life observational study. *Multidiscip Respir Med.* 2016;11:12.
18. Stub T, Musial F, Kristoffersen AA, Alræk T, Liu J. Adverse effects of homeopathy, what do we know? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2016 Jun;26:146-63.
19. Malinauskiene L, Isaksson M, Bruze M. Systemic contact dermatitis in a gold-allergic patient after treatment with an oral homeopathic drug. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Feb;68(2):e58.
20. Sarembaud A. Des aggravations en homéopathie : constatations et propositions. *La Revue d'Homéopathie.* Marzo de 2016;7(1):2-5.
21. Gunjan P, Shephali J, Leena B, Shikha P, Bist HK (2012) Homeopathic Medicine as an Exacerbating Factor of Central Serous Chorioretinopathy. *J Clin Exp Ophthalmol* 3:259.





22. Moltó J, Miranda C, Malo S, Valle M, Andreu A, Bonafont X, et al. Consumo de plantas medicinales en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Patrones de uso y factores relacionados. *Medicina Clínica*. Febrero de 2012;138(3):93-8.
23. Viviana Andrea Caqueo Tapia. Automedicación en Adultos Mayores con Patologías Crónicas, asistentes al Hospital Base de Osorno [Internet] [Tesis presentada como parte de los requisitos para optar al grado de Licenciado en Enfermería]. [Valdivia, Chile]: Universidad Austral de Chile; 2007 [citado 5 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2007/fmc256a/doc/fmc256a.pdf>.
24. Podolsky SH, Kesselheim AS. Regulating Homeopathic Products - A Century of Dilute Interest. *New England Journal of Medicine*. 21 de enero de 2016;374(3):201-3.
25. Medicinas Complementarias - Ministerio de Salud. Gobierno de Chile [Internet]. [citado 5 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.minsal.cl/medicinas-complementarias/>.
26. DTO-19 16-MAR-2010 MINISTERIO DE SALUD, SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA - Ley Chile - Biblioteca del Congreso Nacional [Internet]. [citado 5 de mayo de 2016]. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1011739&idParte=0>.
27. Beneficios de la Homeopatía - Farmacias Knop [Internet]. [citado 5 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.farmaciasknop.cl/tiendaonline/content/27-beneficios-de-la-homeopatia>.
28. Boletín Estadístico 2012-2013 - Información Institucional del Fondo Nacional de Salud (FONASA) [Internet]. [citado 2 de junio 2016]. Disponible en: https://www.fonasa.cl/portal_fonasa/site/artic/20140607/pags/20140607230746.html.





ARTÍCULO ORIGINAL

ECOTOMOGRAFÍA RENAL COMO ESTUDIO INICIAL DE MALFORMACIONES UROLÓGICAS EN NIÑOS HOSPITALIZADOS POR INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO.

RENAL ECOTOMOGRAPHY AS INITIAL STUDY IN CHILDREN HOSPITALIZED FOR PRESENTING URINARY TRACT INFECTION.

Gonzalo Rojas¹, Diego Toledo¹, Elías Pastene¹, Tomás Pineda¹, Claudia Muñoz¹.

¹Estudiante de Medicina, Universidad de universidad.

RESUMEN

Introducción: La Infección del Tracto Urinario (ITU) es una de las patologías infecciosas más frecuentes en pediatría. Como factores de riesgo más relevantes se encuentran el reflujo vesicoureteral y las malformaciones urogenitales. El estudio con imágenes es imprescindible para estudiar posibles anomalías del tracto urinario, demostrando la mejor correlación costo-beneficio.

Objetivos: Describir las características y resultados de las ecotomografías renales y vesicales de pacientes hospitalizados por ITU en el Hospital San Martín de Quillota (HSMQ) en el año 2014.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, estudio de casos en que se incluyó a niños hospitalizados en el servicio de pediatría del HSMQ, durante el año 2014 ingresados con diagnóstico de ITU.

Resultados: Ingresos por ITU 99 pacientes, excluyéndose 27 casos con un número total de 72 pacientes. De estos 71% fueron de sexo femenino, 76% lactantes. Del total de ecotomografías 55% resultaron normales, 31% compatibles con Pielonefritis Aguda (PNA) y 14% con alteración anatómica, siendo lo más frecuente el doble sistema pielocaliciario.

Discusión: Hubo similitud entre la información entregada por la literatura de un 12 a 15% de ecotomografías alteradas y un 14% en este estudio.

PALABRAS CLAVE: infección urinaria; malformación renal; ecotomografía renal; malformación urológica.

ABSTRACT

Introduction: Urinary Tract Infection (UTI) is one of the most common infectious diseases in children. Vesicoureteral reflux and urogenital malformations are among the most significant risk factors. The imagenological studies are essential for detecting possible anatomical or functional urological abnormalities. Within them, renal ultrasound (US) has the best cost-benefit relation.

Objectives: To describe the characteristics and results of renal and vesical ultrasound done on patients hospitalized in Hospital San Miguel de Quillota (HSMQ) during 2014, diagnosed with UTI.

Materials and Methods: This descriptive cases study includes children hospitalized under the diagnose of UTI in the Pediatric Service of HSMQ during 2014.

Results: 99 patients entered with the diagnose of UTI, 72 patients met the inclusion criteria. 71% of them were female and 76% were under 1 year old. From the total of US, 55% resulted normal, 31% showed acute pyelonephritis (APN) and 14% anatomical abnormalities, where duplicated collecting system was the highest frequency condition.



Discussion: There were similar results in literature that showed 12-15% of altered US compared to 14% obtained in this study.

KEYWORDS: urinary tract infection; renal abnormalities; renal ecotomography; urological malformation.

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las patologías infecciosas más frecuentes en pediatría. El 8 a 10% de las niñas y el 2 a 3% de los niños ha padecido una ITU sintomática antes de los siete años de edad, siendo más frecuente en varones en los primeros seis meses de vida y produciéndose un incremento progresivo con predominio de niñas a partir del año de vida.¹⁻⁴

La infección del tracto urinario se define como la colonización bacteriana del sistema urogenital.⁵ La vía habitual de llegada de microorganismos al aparato urinario es la ascendente, a partir de gérmenes del intestino que colonizan la uretra o la zona perineal, salvo en el periodo neonatal o circunstancias concretas en las que puede producirse por vía hematogena.⁶

Dentro de las complicaciones se encuentran la nefritis intersticial aguda, necrosis papilar, absceso renal o perirrenal, cicatrices renales, infecciones metastásicas, urosepsis y shock⁶. Al existir compromiso de parénquima, a largo plazo, aumenta riesgo de desarrollar hipertensión arterial (HTA), proteinuria, alteración de la función renal, ITU gestacional e ITU recurrente⁷.

El agente aislado más frecuente es la *Eschericia coli* (86% a 90%). Entre el 10% a 14% restante se distribuye entre *Klebsiella spp*, *Proteus*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus* y *Pseudomonas spp*. En recién nacidos es frecuente encontrar uropatógenos relacionados con el tracto vaginal de la madre.⁷

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar una ITU se encuentran la edad menor a un año, ausencia de circuncisión, sexo femenino, disfunción intestinal y/o vesical, cateterización vesical, alteración de la flora bacteriana periuretral, actividad sexual, malformaciones del tracto urogenital y reflujo vesicoureteral (RVU), siendo estos dos últimos los más determinantes en pacientes pediátricos. Las malformaciones urogenitales producen trastornos obstructivos generando zonas de ectasia de orina, que en contexto de colonización bacteriana forma un excelente caldo de cultivo que favorece la proliferación y adhesión al epitelio vesical. Según una revisión publicada sobre malformaciones antenatales detectadas por ecotomografías, se describe que más frecuentes son la

dilatación del tracto superior (28%), displasia renal multiquística unilateral (11%), agenesia renal unilateral (4%), entre otras⁸. El RVU consiste en el paso retrógrado de orina desde la vejiga hacia el tracto urinario superior. Se observa en 1% de los recién nacidos y se presenta entre el 30 a 45% de pacientes pediátricos tras su primera ITU y en el 20 – 25% de niñas escolares con ITU recurrente⁹⁻¹⁰.

La forma habitual de presentación se relaciona con síntomas como fiebre, dolor abdominal y/o lumbar, vómitos y disuria, sin embargo en pacientes pediátricos debe sospecharse con pocos hallazgos al examen físico por lo que el uso de exámenes es vital para el diagnóstico.¹¹⁻¹² Para esto se utilizan diversos métodos, dentro de los cuales los más utilizados son la orina completa y el urocultivo.¹³

La sospecha diagnóstica se inicia en presencia de nitritos, pirocitos, bacterias y leucocitos en orina, lo que se puede obtener mediante una tira reactiva¹³

El diagnóstico certero se realiza con presencia de proliferación bacteriana medida en unidades formadoras de colonias (UFC) como lo muestra la **Tabla 1**.

Tabla 1. Criterios microbiológicos de los diferentes métodos de recolección de orina en el diagnóstico de ITU en niños

Método recolección	N° de organismos	N° de colonias por ml
Punción suprapúbica	1	> 1
Sondeo transuretral	1	≥ 10 000
Segundo chorro	1	≥ 100 000
Recolector	1	≥ 100 000

Fuente: Salas, et al. Actualización en el diagnóstico y manejo de la infección urinaria en pediatría. Revista Chilena de Pediatría. 2012 vol: 83 p 269 – 278.

El tratamiento empírico de la ITU se define bajo parámetros establecidos según los microorganismos habituales de la flora perineal y el patrón de resistencia local. En líneas generales para el tratamiento de la ITU baja se recomienda el uso de cefalosporinas como fármacos de primera línea y quinolonas como segunda línea con una duración entre 3 a 4 días. Para las ITU alta se utilizan empíricamente los mismos tipos de fármacos en sus respectivas líneas de tratamiento con una duración de 7 a 10 días. El tratamiento específico se establece según resultado de antibiograma realizado a urocultivo.¹⁴

En contexto pediátrico es vital el diagnóstico precoz de una ITU para realizar tratamiento oportuno, evitar



complicaciones¹⁵ y detectar de forma precoz anomalías del tracto urinario, por lo que la ecotomografía renal-vesical constituye un pilar fundamental en el estudio de esta patología. En la literatura se describe un rango entre un 12% a un 15% de anomalías en ecotomografías realizadas a pacientes con ITU¹⁶. En Chile se desconoce la incidencia real de ITU por región y no existe una cifra real del porcentaje de ecotomografía alteradas en contexto de ITU, sin embargo es posible contar con ciertos datos estadísticos que permitan evaluar la realidad local de los distintos establecimientos hospitalarios dentro del país. Según un estudio realizado por el Doctor José Urrea Venegas nominado, “Perfil de los diagnósticos pediátricos en el servicio de urgencia del Hospital San Martín de Quillota”, la ITU corresponde a la quinta causa de hospitalización en el servicio de pediatría del Hospital San Martín de Quillota¹⁷.

Es por tanto relevante conocer nuevos antecedentes que permitan evaluar la efectividad del estudio de anomalías del tracto urinario dentro de la realidad local contando con cuantificación de hallazgos patológicos con ecotomografía renal precoz para así dimensionar la detección de anomalías estructurales comparando la realidad local con lo que establece la literatura.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, estudio de casos donde se analizaron informes de ecotomografías realizadas a pacientes hospitalizados con diagnóstico de ITU en el Hospital San Martín de Quillota, durante el año 2014. Este corresponde a un hospital docente tipo 2 de mediana complejidad que cuenta con un servicio de pediatría.

Los informes rescatados para la obtención de datos de este estudio se realizaron por especialistas radiólogos los cuales usaron un ecógrafo marca Phillips modelo HD15. El Hospital no cuenta con subespecialistas en nefrología infantil ni en radiología pediátrica.

Los criterios de inclusión fueron: niños hospitalizados en el servicio de pediatría que fueran ingresados con el diagnóstico de ITU lo que proporcionó un número inicial de 99 casos. El principal criterio de exclusión fueron aquellos pacientes con ecotomografía realizada pero sin su informe correspondiente, con lo que quedó un número de casos final de 72.

A través del libro de ingresos del año 2014, se obtuvieron los datos de los pacientes hospitalizados por ITU en el servicio de pediatría. Estos datos correspondían a nombre,

apellido, número de ficha, sexo, días de estadía hospitalaria, mes de hospitalización y edad.

Se presentó el estudio al comité de ética de la Universidad Andrés Bello, quienes dieron su aprobación el día 30 de abril del año 2015, mediante una carta enviada por correo electrónico. También se presentó al jefe de servicio de pediatría del Hospital San Martín de Quillota, quien entregó su aprobación para efecto de solicitud de informes de ecotomografías. Mediante estos documentos se solicitó a la jefa del servicio de radiología del HSMQ, quien aprobó el acceso a informes.

Se realizó una tabla en Microsoft Office Excel 2010® con las variables de sexo, edad, mes de hospitalización, días de estadía hospitalaria y resultados de la ecotomografía. Se realizó un análisis estadístico con cálculo de porcentaje.

RESULTADOS

El total de pacientes con diagnóstico de ITU fueron 99, de los cuales 27 no tenían informe ecotomográfico por lo cual fueron eliminados del estudio, quedando 72 pacientes. De estos un caso presentaba en su informe ecotomográfico hallazgos descritos como Pielonefritis Aguda (PNA) junto con malformación nefrourológica, por lo cual se consideró para esta variable como dos casos distintos.

La mayor frecuencia se obtuvo en el sexo femenino con 51 casos (70,8%) versus 21 casos de sexo masculino (29,2%) (Figura 1).

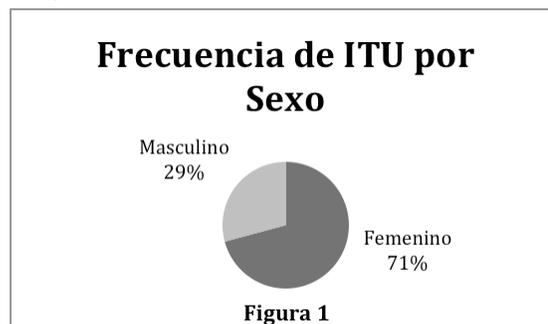


Figura 1. Frecuencia de ITU por sexo

Los grupos etarios de presentación comprenden desde Recién nacido hasta adolescente, encontrándose el mayor número de casos con 55 individuos (76%) en el grupo correspondiente a Lactantes y de ellos 39 casos (54%) corresponden a Lactantes Menores. (Tabla 2).

Resultados de ITU según sexo y edad. En recién nacidos un 100% de los pacientes con ITU eran varones. En lactantes, pre-escolares y escolares se observó un predominio del sexo



femenino. Finalmente en adolescente no se observó predominio en ningún sexo (Tabla 3).

Respecto los hallazgos de las ecotomografía, se obtuvo 40 casos (55%) con resultado normal, 23 casos (31%) con signos de Pielonefritis Aguda y 10 casos (14%) con malformaciones nefrourológicas.

De las 10 Malformaciones Nefrourológicas encontradas la más frecuente fue Doble sistema pielocaliciario con 3 casos (30%), seguido por 2 casos de riñón dúplex (20%) y 2 casos de nefromegalia (20%). Finalmente con un caso por patología se observó hipotrofia renal (10%), vejiga neurogénica (10%) y dilatación pielocaliciaria (10%) (Tabla 4).

Tabla 2. ITU según rango etario

	Frecuencia	Porcentaje
Recién Nacido	2	2.8
Lactante Menor	39	54.2
Lactante Mayor	16	22.2
Pre-Escolar	10	13.9
Escolar	3	4.2
Adolescente	2	2.8
Total	72	100.0

Tabla 3. ITU según sexo y edad

	Sexo			
	Femenino		Masculino	
	N°	%	N°	%
Recién Nacido	0	0	2	100
Lactante menor	23	60,5	15	39,4
Lactante mayor	16	100	0	0
Pre-escolar	7	70	3	30
Escolar	3	100	0	0
Adolescente	1	50	1	50

Tabla 4. Malformaciones Diagnosticadas por Ecografía

	Frecuencia	Porcentaje
Riñón Dúplex	2	2.8
Doble sistema Pielocaliciario	3	4.2
Vejiga Neurogénica	1	1.4
Hipotrofia Renal	1	1.4
Dilatación Pielocaliciaria y ureteroceles intravesicales	1	1.4
Nefromegalia	2	2.8
Total	10	13.9

DISCUSIÓN

Dentro de las ecotomografías renales y vesicales realizadas al grupo de pacientes descritos, existe un 55% de ellas que no demuestra alteración en su resultado, un 31% tiene hallazgos compatibles con PNA y 14% con presencia de anomalías del tracto urogenital.

Sin embargo, este 55% de pacientes sin alteraciones en la ecografía, no significa que no padezcan algún tipo de anomalía genitourinaria ya que existen dos variables no cuantificadas en este estudio; la sensibilidad y especificidad de la ecografía renal para la detección de malformaciones en pacientes pediátricos con ITU. La ecotomografía renal en este contexto, al ser comparada con la ureterocistografía, tiene una sensibilidad para detectar cualquier anomalía muy baja, que varía entre un 5 y 28%¹⁸, es decir, tiene un índice de falsos negativos muy alto¹⁸⁻¹⁹.

Respecto a la distribución de ITU según rango etario y sexo se observó en recién nacidos un predominio de casos en el sexo masculino, concordante a lo descrito en la literatura¹⁻⁴. Sin embargo en lactantes se demuestra una variación ya que se observó mayor frecuencia de ITU en sexo femenino con una relación H: M 1: 2,6 donde según la literatura se describe en una relación de 1:1. El resto de los grupos, pre-escolares, escolares y adolescentes demuestran predominancia del sexo femenino, similar a lo descrito en la bibliografía^{1-4,19}.

En relación a los datos obtenidos de ecotomografía que demuestran anomalías en el tracto urogenital se puede establecer un 14% de hallazgos respecto a la población total, cuya cifra es concordante con datos globales de alteraciones ecográficas en pacientes pediátricos con cifras cercanas al 12%^{16,20}, sin embargo no se establece comparación respecto a los tipos de alteraciones descritas por falta de información en la literatura, contribuyendo a aportar datos para futuros estudios sobre los tipos de alteraciones expuestas por medio de ecotomografía en pacientes pediátricos. Por otro lado es importante destacar que esta concordancia contribuye a inferir la confiabilidad del ultrasonido en el HSMQ.



Información sobre el artículo

Recibido el 9 de junio de 2016.

Aceptado el 1 de septiembre de 2016.

Publicado el 27 de septiembre de 2016.

Autor corresponsal: Gonzalo Rojas Gallegos, gonzalo.rojas@gmail.com

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo

Citar de la siguiente forma en formato de la National Library of Medicine (Vancouver):

Rojas G, Toledo D, Pastene E, Pineda T, Muñoz C. Ecotomografía renal como estudio inicial de malformaciones urológicas en niños hospitalizados por Infección del Tracto Urinario. Rev Chil Estud Med. 2016 Sep; 9(2): 355-60.

Referencias

1. Baciulis V, Verrier-Jones K. Urinary tract infection. ESPN Handbook. European Society for Paediatric Nephrology: Basel; 2002: 153-157.
2. Espinosa R. Infección urinaria. Nefrología Pediátrica. 2a ed. Madrid: Aula Médica; 2006: 507-520.
3. Garcia-Fuentes M, et all. Infecciones del tracto urinario. Tratado de Pediatría. 9a ed. Madrid. Ergon, 2006; 1692-1703.
4. Wald E. Urinary tract infections in infants and children: a comprehensive overview. Curr Opin Pediatr 2004; 16: 85-88
5. Shaikh N. Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors. In UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 09, 2016.)
6. Grupo de trabajo de la Guía de practica clínica de infecciones de vías urinarias. Guía de atención en medicina general infecciones de vías urinarias, Ministerio de Salud de Colombia; 2015
7. González J, Rodríguez L. Infección de vías urinarias en la infancia. Protoc Diagn Ter Pediatr 2014; 1:91-108
8. Rosenblum ND. Overview of congenital anomalies of the kidney and urinary tract In UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 09, 2016.)
9. Shaikh N. Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors. In UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 09, 2016.)
10. Mattoo TK. Clinical presentation, diagnosis, and course of primary vesicoureteral reflux. In UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 09, 2016.)
11. Beetz R. Evaluation and management of urinary tract infections in the neonate. Curr Opin Pediatr 2012;24:205-11.
12. Biyikli NK, Alpay H, Ozek E, Akman I, Bilgen H. Neonatal urinary tract infections: analysis of the patients and recurrences. Pediatr Int 2004;46:21-5
13. Grabe M. Guidelines on urological infections. European Association of Urology. Eur Urol 2015
14. Salas P, Barrera B, González C, Zambrano P, Salgado D, Quiroz L et al. Actualización en el diagnóstico y manejo de la infección urinaria en pediatría. Rev Chil Pediatr 2012; 83(3):269-278
15. Robinson JL, Le Saux NA. Management of urinary tract infections in children in an era of increasing antimicrobial resistance. Expert Rev Anti Infect Ther 2016 Jun 27
16. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. N Engl J Med. 2003;348(3):195-202
17. Urrea VJ. Perfil de los diagnósticos pediátricos en el servicio de urgencia del hospital San Martín de Quillota (HSMQ). Ponencia presentada en el LI Congreso Chileno de pediatría, 19-22 Octubre 2011, Concepción





18. Caleb P. Nelson, MD, MPH,^a Emilie K. Johnson, MD, MPH, Tanya Logvinenko, PhD and Jeanne S. Chow, MD. (10 de febrero de 2014). Ultrasound as a Screening Test for Genitourinary Anomalies in Children With UTI. *Pediatrics*, 133, 394-400
19. Alshamsan, L., Al Harbi, A., Fakeeh, K., & Al Banyan, E. (2009). The value of renal ultrasound in children with a first episode of urinary tract infection. *Annals of Saudi Medicine*, 29(1), 46-49
20. Chang S, Shortliffe L: Pediatric urinary tract infections. *Pediatr clin N Am* 2006; (53): 379-400





ARTÍCULO ORIGINAL

SCREENING DE PREVALENCIA DE ANTICUERPO ANTICORE TOTAL VIRUS HEPATITIS B POR MEDIO DE TEST RAPIDO EN PACIENTES VIH POSITIVO.

SCREENING OF HEPATITIS B CORE ANTIBODY PREVALENCE USING A RAPID TEST IN VIH POSITIVE PATIENTS.

Felipe Peirano¹, Pedro Acuña², Felipe Provoste¹, Francisca Cornejo², Valentina Bustos¹, Martín Acuña³.

¹Interno de medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

²Interno de medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile

³Estudiante de medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile

RESUMEN

Introducción: La coinfección por virus hepatitis B (VHB) en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es frecuente. El test rápido de anticuerpo contra antígeno Core del VHB (HBcAc) permite establecer si un paciente ha tenido contacto con el virus de manera rápida y accesible, sin embargo su rendimiento ha sido variable.

Objetivos: Evaluar la utilidad de un Test Rápido de HBcAc y su correlación con determinación serológica por ELISA de HBcAc total en una muestra de pacientes VIH(+) y HBsAg(-).

Materiales y Métodos: Estudio de prueba diagnóstica. Determinación de HBcAc por Test Rápido (One Step HBcAb Test, Intec Products Inc), comparando con determinación de HBcAc total por método ELISA (Roche Diagnostics), en 338 pacientes portadores de VIH con HBsAg(-), durante octubre 2012 a mayo 2014. Análisis por medio de tabla 2x2.

Resultados: En la muestra de 338 pacientes, un 7.9% (n=27) tuvo un test rápido HBcAc positivo. En la determinación de HBcAc por ELISA, un 35.2% de la muestra fueron positivos. Al analizar el desempeño del test rápido frente al test por ELISA, encontramos una Sensibilidad de 22.7%, con una Especificidad de 100%, además un Valor Predictivo Positivo de 100%, con Valor Predictivo Negativo de 70.4%; Likelihood Ratio positivo de ∞ y Likelihood Ratio negativo de 0.77.

Discusión: Los hallazgos de este estudio sugieren que el uso de test rápido en la muestra estudiada no constituye un método de screening adecuado, debido a la baja Sensibilidad que demostró esta prueba en individuos VIH(+) con HBsAg(-).

PALABRAS CLAVE: anticuerpos VHB; HBcAb; HBsAb; VIH; sensibilidad; especificidad.

ABSTRACT

Introduction: Co-infection with hepatitis B virus (HBV) in patients with immunodeficiency virus (HIV) is common. Rapid test for Hepatitis B core antibody (HBcAb) can determine whether a patient has had contact with the virus fast and easily, but its performance has been variable.

Objectives: To evaluate the utility of a HBcAb Rapid Test and its correlation with ELISA serological determination of total HBcAb in a sample of HIV(+) patients.

Materials and Methods: Diagnostic Test Study. Determination of HBcAb by Rapid Test (One Step HBcAb Test, Intec Products Inc), by comparing with determination of total HBcAb by ELISA method (Roche Diagnostics) in 338 HIV-infected patients with HBsAg(-), during October 2012 until May 2014. Analysis by a 2x2 table.





Results: In the 338 patients sample, 7.9% (n=27) had a positive HBcAb rapid test. In the ELISA HBcAb determination, 35.2% of the sample was positive. When analyzing the performance of the rapid test compared with ELISA test, it was found a Sensitivity of 22.7% and a Specificity of 100%, with a Positive Predictive Value of 100% and a Negative Predictive Value of 70.4%; positive Likelihood Ratio of ∞ and negative Likelihood Ratio of 0.77.

Discussion: The findings of this study suggest that the use of this rapid test in the study sample is not a suitable screening method, because of the low sensitivity showed by this test in HIV(+) with HbsAg(-) patients.

KEYWORDS: Hepatitis B antibodies; HBcAb; HBsAb; HIV, sensitivity; specificity.

INTRODUCCIÓN

La infección por virus Hepatitis B (VHB) afecta a 2 mil millones de personas a nivel mundial, de los cuales 5% cronifican, pudiendo evolucionar hasta en un 40% de los casos a cirrosis hepática y todas las complicaciones que esta conlleva¹. Debido a que poseen los mismos medios de transmisión, aproximadamente el 10% la población con virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es portadora de Hepatitis B crónica, unas 100 veces más que en la población general². En Chile se estima que cerca de la mitad de los pacientes VIH(+) han tenido contacto con VHB, presentando alguno de sus marcadores positivos³. En individuos VIH(+) la coinfección por VHB evoluciona de manera mucho más agresiva, con mayores niveles de viremia, declinación más rápida del anticuerpo contra antígeno de superficie del VHB (HBsAc) y tienen mayor riesgo de desarrollar infección crónica, cirrosis, cáncer de hígado y enfermedad hepática terminal^{4,9}.

Existen diversos marcadores que indican el contacto con el VHB y que se modifican si el paciente logra crear inmunidad o no contra el virus⁵. La infección aguda con VHB se diagnostica mediante el antígeno de superficie del VHB (HBsAg), el cual se hace positivo junto al anticuerpo contra antígeno Core del VHB (HBcAc) tipo IgM y el antígeno e del VHB (HBeAg). Si el paciente logra crear inmunidad contra el VHB (lo que ocurre entre el 85 y 95% de los casos) el HBsAg se hará negativo antes de 6 meses y se presentará positivo el HBcAc, siendo el HBcAc el único presente durante el periodo de ventana entre la desaparición del HBsAg y la aparición del HbsAc. Por otro lado, en el caso de que la infección cronifique, el HBsAg estará positivo por más de 6 meses y estarán altos los niveles de HBcAc tipo IgG, habiendo niveles indetectable de HBsAc⁶.

La presencia aislada del HBcAc, puede ocurrir en tres casos: 1) durante el periodo de ventana, 2) años después de la infección por VHB cuando los niveles de HBsAc son indetectables y 3) bajos niveles de replicación viral con poca producción de HBsAg los cuales son neutralizados por los

HbsAc. Es por esto que su determinación es importante para definir el estado de infección y su manejo⁷.

Los métodos por ELISA son actualmente el *gold standard* para detectar marcadores de HBV. Sin embargo, son relativamente caros, y se demora en obtener el resultado⁸. El uso de test rápido por método inmunocromatográfico para HBcAc se ha aplicado en distintas poblaciones, principalmente en donantes de sangre, como método de *screening*, con la ventaja de ser un método barato y de fácil aplicación. Sin embargo, al compararlos con métodos por ELISA de determinación de HBcAc los resultados han sido variables⁹. Además la presencia de marcadores de VHB pareciera comportarse distinto en población VIH(+) mostrando una menor sensibilidad y mayor especificidad¹⁰. En nuestro medio no existen antecedentes de uso en población VIH(+), donde su determinación adquiere especial relevancia.

El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de un Test Rápido de HBcAc y su correlación con la determinación serológica por ELISA de HBcAc total en una muestra de pacientes VIH(+), en vista de su posibilidad de uso como *screening* en esta población.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

Estudio transversal de prueba diagnóstica en el cual se incluyeron 318 pacientes VIH(+) reclutados en un programa de vacunación contra el VHB en el departamento de infectología del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, Chile, durante octubre 2012 a mayo 2014. Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años, con HBsAg(-) y con una asistencia de por lo menos 2 de los últimos 3 controles por VIH.

Test rápido

En primer lugar a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado se les tomó una muestra de sangre de 5ml, por el





personal de enfermería del equipo de infectología del Hospital Dr. Gustavo Fricke. Luego se realizó la determinación de HBcAc por Test Rápido (*One Step HBcAb Test*, Intec Products Inc), aplicando 100µl (3 gotas) en la cinta del test y se analizó antes de los 15 minutos, tal como aparece descrito en el manual del fabricante. El resultado fue analizado por personal entrenado del Hospital, considerando como resultado positivo cuando aparece una línea roja en la zona de control de la cinta; negativo cuando además de la línea roja de control se agrega una línea roja en la zona de test de la cinta; e inválido cuando no aparece ninguna línea roja o cuando aparece solo la línea en la zona de test sin una línea en la zona control de la cinta.

Método de Referencia

El resto de la muestra obtenida se recolectó en un tubo capilar heparinizado, luego fue centrifugado y almacenado a -20°C un Tubo Eppendorf en el laboratorio ACLIN, Viña del Mar, para llevar a cabo la cuantificación del HBcAc total por método de ELISA (Roche Diagnostics). El resultado de cada muestra fue informado entre 30 y 90 días de su envío.

Análisis de Datos

Los datos fueron analizados mediante tablas 2x2 a través de Medcalc® 13.3. Se calculó la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP), Valor Predictivo Negativo (VPN), *Likelihood Ratio* positivo (LR+), *Likelihood Ratio* negativo (LR-) y los Intervalos de Confianza (IC) 95% para estimar la efectividad de los test rápidos. Los resultados fueron evaluados comparándolos con el método de ELISA como *gold standard*.

La sensibilidad se calculó como la proporción de resultados positivos del test rápido dentro de los resultados positivos por método de ELISA. La especificidad se calculó como la proporción de resultados negativos del test rápido dentro de los resultados negativos por método de ELISA. El VPP y VPN fueron calculados como la proporción de verdaderos positivos dentro de los resultados positivos del test, y como la proporción de verdaderos negativos dentro de los resultados negativos del test, respectivamente. El LR+ es la sensibilidad dividido 1 – especificidad. El LR- es 1 – sensibilidad dividido por especificidad.

RESULTADOS

Participantes

Se estudiaron a 338 pacientes VIH(+) HBsAg(-) a lo largo del estudio. Del total de la muestra, 119 pacientes resultaron con HBcAc(+) por método de ELISA, lo que indica una prevalencia del 35% de contacto con el virus dentro de los casos estudiados.

Rendimiento Diagnóstico

338 muestras fueron analizadas (**Figura 1**), de las cuales resultaron 27 (8%) resultaron positivas para el Test Rápido HBcAc, 311 (92%) negativas, y no hubo resultados inválidos. Al compararlas con el método de ELISA (**Tabla 1**), resultaron 27 verdaderos positivos, 92 falsos positivos, 219 verdaderos negativos, y ningún falso positivo.

Figura 1. Flujoograma STARD Test Rápido HBcAc vs. HBcAc ELISA.

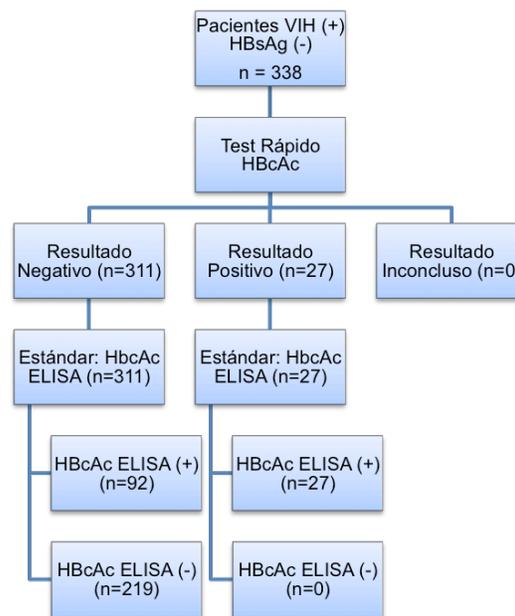


Tabla 1. Tabla 2x2 Test Rápido HBcAc vs. HBcAc ELISA.

		HBcAc ELISA		
		Positivo	Negativo	
Test Rápido HBcAc	Positivo	27	0	27
	Negativo	92	219	311
		119	219	338

Las características operativas del test rápido obtenidas en este estudio (**Tabla 2**), fueron una Sensibilidad de 22.7%, Especificidad de 100%, VPP 100%, VPN 70.4% y LR+ de ∞ y un LR- de 0.77.

Tabla 2. Rendimiento del test rápido comparado con el método ELISA.

	Sensibilidad (IC=95%)	Especificidad (IC=95%)	VPP (IC=95%)	VPN (IC=95%)	LR+ (IC=95%)	LR- (IC=95%)
Test Rápido	22.7 (15.5 -31.2)	100 (98.3-100)	100 (87.3-100)	70.4 (65-75.4)	∞ -*	0.77 (0.7-0.85)

IC: Intervalo de confianza

VPP, valor predictivo positivo

VPN, valor predictivo negativo

LR+, likelihood ratio positivo

LR-, likelihood ratio negativo

∞ : infinito

*El límite inferior del IC no pudo ser calculado y el límite superior es infinito

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio dan a conocer una población de pacientes VIH(+) con HBsAg(-) con una prevalencia de 35% de pacientes que han tenido contacto con el VHB lo que coincide con lo descrito en nuestro

medio³. Esto demuestra la alta tasa de coinfección de VIH con VHB, la cual conlleva a una evolución hacia Hepatitis B crónica de peor pronóstico en comparación a la población VIH(-) y asociándose a mayor probabilidad de desarrollar cirrosis hepática y todas sus complicaciones, como el carcinoma hepatocelular, es por esto que la detección precoz de la infección por VHB en una población de pacientes VIH(+) podría prevenir su cronificación y posteriores complicaciones.

Existe una gran variedad de test para marcadores de VHB. La mayoría de los estudios se centran en el HBsAg que es fundamental para el diagnóstico, sin embargo existen pocos estudios sobre test rápidos de otros marcadores de HBV como el HBcAc, que ha demostrado ser muy importante para detectar falsos negativos del HBsAg en etapas de la infección en donde se encuentra negativo⁷.

A pesar de que el Test Rápido HBcAc mostro una excelente Especificidad, se observó una Sensibilidad muy baja de tan solo un 22.7%, con un bajo VPN y LR- de 70.4 y 0.77 respectivamente, por lo que este test tendría un rendimiento muy deficiente para ser usado como *screening* de VBH en esta población, debido a que una gran cantidad de pacientes con HBcAc(+) no estarían siendo detectados.



Este test presentó una menor Sensibilidad y una mayor Especificidad que otros estudios de prueba diagnóstica de test rápido HBcAc hechos en donantes de sangre⁹. Esto se condice con otro estudio donde se evalúa el rendimiento de Test Rápidos para marcadores de VHB en pacientes VIH(+), en donde también se observa una menor Sensibilidad y mayor Especificidad que en población VIH (-)¹⁰. La diferencia del rendimiento entre ambas poblaciones no está del todo clara, pero se ha descrito la hipótesis que las personas portadoras de VIH, al tener un sistema inmune alterado y disminuido, alterarían el resultado de los test rápidos. Además, se podría agregar la presencia de hipergammaglobulinemia y de complejos antígeno-anticuerpos en contexto de una infección con VIH, lo que podría afectar la detección cualitativa del anticuerpo anti *core*¹¹.

Como conclusión se debe considerar la poca efectividad del test rápido HBcAc como método de *screening* de VHB en pacientes VIH(+), por lo que se hace necesario el uso de otros métodos más sensibles para su detección.

Agradecimientos

Agradecimientos especiales al Departamento de Infectología y Hepatología del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar (Dr. Francisco Fuster, EU Valeska Sarmiento, Dr. Rodrigo Ahumada, Dr. Mario Bruna, Dr. Marco Huilcamán, Dr. Werner Jensen), Dr. José Ignacio Vargas, Dra. Daniela Jensen y TM Sabrina Soto de Laboratorios ACLÍN Viña del Mar.

Información sobre el artículo

Recibido el 30 de agosto de 2016.

Aceptado el 5 de septiembre de 2016.

Publicado el 27 de septiembre de 2016.

Autor corresponsal: Felipe Peirano Pozo, pipepeirano@gmail.com

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo

Citar de la siguiente forma en formato de la National Library of Medicine (Vancouver):

Peirano F, Acuña P, Provoste F, Cornejo F, Bustos V, Acuña M. Screening de prevalencia de anticuerpo anticore total virus hepatitis B por medio de test rápido en pacientes VIH positivo. Rev Chil Estud Med. 2016 Sep; 9(2): 361-66.





Referencias

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11(2):97-107.
2. Chun HM, Fieberg AM, Hullsiek KH, Lifson AR, Crum-Cianflone NF, Weintrob AC, et al. Epidemiology of Hepatitis B virus infection in a US cohort of HIV-infected individuals during the past 20 years. *Clin Infect Dis.* 2010;50(3):426-36.
3. Pérez C, Cerón I, Fuentes G, Zañartu C, Balcells M, Elvira M, et al. Coinfecciones por virus hepatitis B, virus hepatitis C, *Treponema pallidum* y *Toxoplasma gondii* en la cohorte de pacientes VIH positivos en control en la Pontificia Universidad Católica de Chile. *Rev Med Chil.* 2009;137(5):641-8.
4. Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology.* 2009;49(5 Suppl):S138-45.
5. Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J, Dal Maso L, Steffen I, Ledergerber B, et al. Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *Aids.* 2008;22(16):2135-41.
6. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med.* 2001;135(9):759-68.
7. Antar W, El-Shokry MH, Abd El Hamid WA, Helmy MF. Significance of detecting anti-HBc among Egyptian male blood donors negative for HBsAg*. *Transfus Med.* 2010;20(6):409-13.
8. Soeung SC, Rani M, Huong V, Sarath S, Kimly C, Kohei T. Results from nationwide hepatitis B serosurvey in Cambodia using simple and rapid laboratory test: implications for National Immunization Program. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81(2):252-7.
9. El-Ghitany EM, Farghaly AG. Evaluation of commercialized rapid diagnostic testing for some Hepatitis B biomarkers in an area of intermediate endemicity. *J Virol Methods.* 2013;194(1):190-3.
10. Geretti AM, Patel M, Sarfo FS, Chadwick D, Verheyen J, Fraune M, et al. Detection of highly prevalent hepatitis B virus coinfection among HIV-seropositive persons in Ghana. *J Clin Microbiol.* 2010;48(9):3223-30.
11. Franzeck FC, Ngwale R, Msongole B, Hamisi M, Abdul O, Henning L, et al. Viral hepatitis and rapid diagnostic test based screening for HBsAg in HIV-infected patients in rural Tanzania. *PloS one.* 2013;8(3):e58468.





ARTÍCULO ORIGINAL

CARACTERIZACIÓN DE EVENTOS HIPOGLICÉMICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1.

CHARACTERIZATION OF HYPOGLYCEMIC EVENTS ON KIDS AND TEENAGERS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS DIAGNOSIS

Francisca Cornejo¹, Paulina López¹, Montserrat Zapico¹, Pedro Acuña¹.

¹Interno de medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus 1 (DM1) presentan con alta frecuencia eventos hipoglicémicos que pueden llegar a ser severos y generar complicaciones a largo plazo.

Objetivos: Caracterizar hipoglicemias manifestadas en niños y adolescentes con diagnóstico de DM1 asistentes al campamento de verano de la Fundación de Diabetes Juvenil en enero, 2016.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo analítico de corte transversal basado en encuestas autoaplicadas realizadas en 102 niños y adolescentes.

Resultados: Los síntomas que se presentaron con mayor frecuencia fueron astenia y temblor. El horario más frecuente de presentación fue durante la tarde seguido por la noche. Hubo diferencia significativa en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1C) entre los pacientes que han cursado con hipoglicemia severa y aquellos sin aquel antecedente (7.8% v/s 11.2 %, p=0.013).

Discusión: La sintomatología en episodios hipoglicémicos es inespecífica y se manifiesta en horarios de menor vigilancia por lo que es primordial identificar los factores de riesgo de desarrollarlos y plantear un control metabólico individualizado.

PALABRAS CLAVE: Diabetes Mellitus 1; hipoglicemia; hemoglobina glicosilada

ABSTRACT

Introduction: Patients with diagnosis of Type 1 Diabetes Mellitus (T1D) frequently present hypoglycemic events which can be severe and produce long-term complications.

Objectives: To characterize hypoglycemic events on kids and teenagers with T1D diagnosis who attended the Youth Diabetes Foundation summer camp on January 2016.

Materials and Methods: Analytic descriptive study base on self-administer survey applied on 102 kids and teenagers.

Results: The most common hypoglycemic symptoms were asthenia and tremor. The most frequent moments of the day in which the hypoglycemic events took place were in the evening and in the night. There was a significant difference between the glycosylated hemoglobin levels and the patients who had at least one severe hypoglycemia and those who had not (7.8% v/s 11.2 %, p=0.013).

Discussion: The symptoms presented in hypoglycemic events were unspecific and took place at hours of the day with lower vigilance so it is essential to be able to identify the risk factors for their development and to pose a personalized metabolic control.



KEYWORDS: Type I Diabetes Mellitus; hypoglycemia; glycosylated hemoglobin.

INTRODUCCIÓN

La complicación más frecuente de la Diabetes Mellitus 1 (DM1) en la infancia es la hipoglicemia, siendo más frecuente a menor edad del paciente, ocurriendo hasta en un 9.6% de pacientes menores de 6 años¹. Una hipoglicemia se define como todo episodio caracterizado por la disminución en la concentración de glucosa en sangre bajo un umbral que expone a la persona a un potencial daño². Las hipoglicemias severas, descritas como aquellas que presentar síntomas neurológicos severos (convulsiones o coma) o requieren la asistencia de terceros para su manejo pueden llevar a complicaciones neurológicas tanto agudas como permanentes³, por lo que es esencial saber cómo reconocer su sintomatología asociada para poder tratarlas de forma oportuna.

Al presentarse un evento hipoglicémico se produce inicialmente una activación del sistema adrenérgico debido a una estimulación del sistema nervioso simpático y liberación de epinefrina seguido de síntomas neuroglucopénicos manifestándose en el paciente síntomas inespecíficos los cuales son difíciles de pesquisar, por lo que es fundamental tener en consideración cuales son los más frecuentes y en qué momento del día se presentan para así poder tener una vigilancia activa sobre ellos⁴.

En cuanto a las hipoglicemias severas, se describe que se generan con mayor facilidad en pacientes menores, con controles metabólicos muy estrictos, en adolescentes usuarios de alcohol o deportistas con un alto gasto energético⁶.

Es por esto que el objetivo de este estudio es caracterizar los eventos hipoglicémicos en niños y adolescentes con diagnóstico de DM1.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo analítico de corte transversal, en el que se incluyeron 102 niños y adolescentes entre 8 y 18 años con diagnóstico de DM1 asistentes a campamento de verano de la Fundación de Diabetes Juvenil (FDJ) en enero, 2016. La muestra se estratificó en 2 grupos según edad, siendo 12 años el punto de corte. Los criterios de inclusión utilizados fueron: diagnóstico confirmado de DM1, ser mayor de 8 años y poseer consentimiento informado firmado por tutores. Se realizaron encuestas autoaplicadas, confeccionadas por médicos generales, becado de pediatría, visadas por especialista endocrinólogo y psicóloga infantil. Se obtuvieron variables generales como edad y sexo

asociado también a datos relacionados con la patología a estudiar siendo estos la edad al debut, último valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c), sintomatología durante evento hipoglicémico y horario en los cuales estos se presentan. Mediante el programa SPSS® v21 se realizó en primera instancia análisis descriptivo y luego análisis inferencial utilizando las pruebas *t-Student* o de Mann Whitney para la comparación de medias, según la modalidad de distribución de las variables.

RESULTADOS

El grupo menor de 12 años se conformó por 34 pacientes, siendo el 55.9% de sexo femenino y cuya media de edad fue de 9.7 años. La media de la HbA1c de la muestra fue de 8.3% y el promedio de edad de debut fue de 5.5 años.

La correlación entre el valor de HbA1c y el tiempo desde el diagnóstico de DM1 muestra una asociación lineal entre ambas variables, con un índice de Pearson = 0.45 (p=0.008) con un R² corregido de 20%.

Los síntomas que se presentaron con mayor frecuencia en los episodios hipoglicémicos de los pacientes fueron astenia (94.1%), temblor (85.3%) y mareos (73.5%). La totalidad de los síntomas descritos se encuentran representados en la **Figura 1**.

El horario de presentación más frecuente de los eventos hipoglicémicos de la muestra fue en la tarde (55.9%) seguido en segundo lugar por la noche (8%). Los datos se representan en la **Figura 2**.

En el grupo de mayores de 12 años, la muestra se conformó por 68 niños, de los cuales el 57.4% era de sexo femenino y cuya media de edad fue 14.2 años. El promedio de HbA1c presentada por los pacientes fue de 9.8%. La media de edad de debut fue de 8.7 años.

La correlación entre el valor de HbA1c y el tiempo desde el diagnóstico de DM1 no mostró correlación lineal entre ambas variables con un índice de Pearson = 0.1 (p=0.3).

Los síntomas de mayor frecuencia presentados en episodios de hipoglicemia fueron: temblor (86.8%), astenia (69.1%) y diaforesis (67.6%). Estos valores se encuentran representados en la **Figura 3**.

Con respecto al horario de presentación de hipoglicemias, el 45.5% respondió que durante la tarde y el 29.4% en la noche. Los resultados están expuestos en la **Figura 4**.

Un 39.7% (n=27) de los encuestados manifestó haber tenido al menos 1 episodio de hipoglicemia severa, siendo el promedio de edad de presentación 10.9 años. La media de veces de hipoglicemias severas manifestadas en estos



pacientes fue de 2.5 veces.

El resultado del análisis bivariado entre los pacientes con antecedente de hipoglicemia severa y aquellos sin este antecedente mostró diferencias significativas en los niveles de Hb1Ac con (7.8% v/s 11.2%, $p=0.013$) y en el tiempo en años desde el diagnóstico de DM1 (7.5 v/s 4.5, $p=0.002$).

Figura 1. Síntomas presentados en eventos hipoglicémicos en menores de 12 años (n=68)

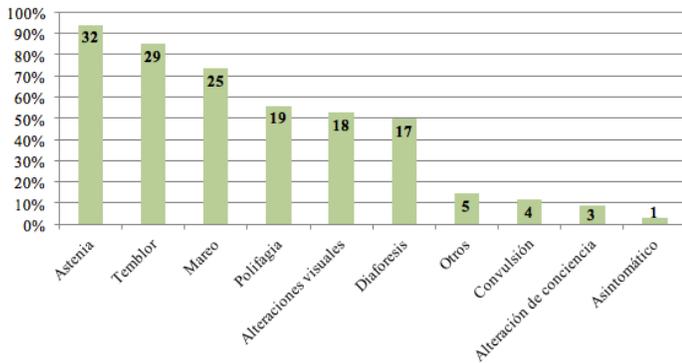


Figura 2. Horario de presentación de episodios hipoglicémicos en menores de 12 años.

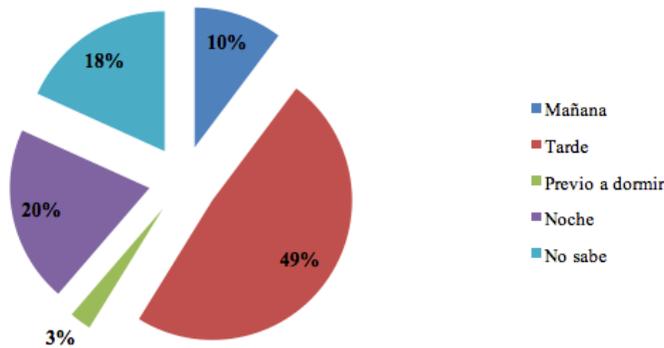


Figura 3. Síntomas presentados en eventos hipoglicémicos en mayores de 12 años (n=34)

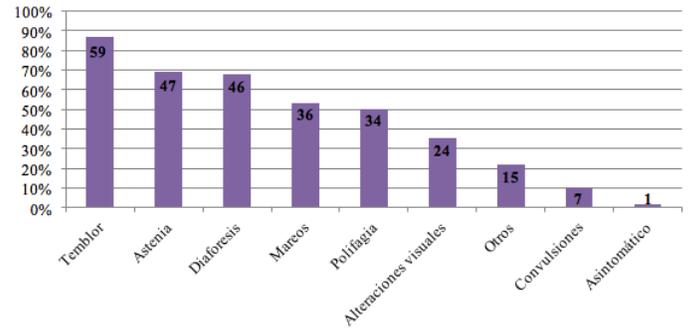
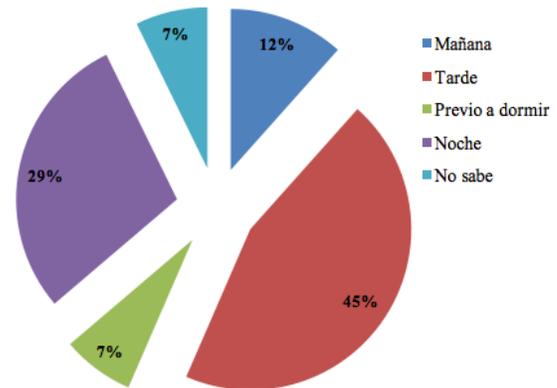


Figura 4. Horario de presentación de hipoglicemias en mayores de 12 años.



DISCUSIÓN

La Asociación americana de Diabetes (ADA) y la Sociedad internacional de Diabetes en niños y adolescentes (ISPAD) sugieren una meta de hemoglobina glicosilada (HbA1c) a cumplir de $<7.5\%$ ⁷. La media de HbA1c tanto los menores como los mayores de 12 años arrojó cifras mayores al objetivo siendo el promedio 8.3 y 9.5% respectivamente. Esto puede deberse a la idea de que un control estricto de la HbA1c genera mayor riesgo de generar eventos hipoglicémicos hipótesis que la ADA anteriormente avalaba por lo que sus cifras de HbA1c como meta eran mayores⁸. Sin embargo, la experiencia clínica con los métodos modernos de manejo sugieren que la meta establecida en la actualidad no necesariamente aumenta el riesgo de hipogli-

cemias severas¹² es más, se dice que sería un factor asociado a mejor calidad de vida en torno a salud⁸. No obstante la ADA enfatiza en que las metas glicémicas debiesen ser establecidas de forma individual para cada paciente dependiendo de su historia de hiperglicemias o hipoglicemias severas, complicaciones micro y macro vasculares, estilo de vida, entre otras⁹.

La edad de presentación de la DM1 tiene una distribución bimodal con un *peak* entre los 4 y 6 años y otro a los 10 a 14 años de edad¹⁰. Se describe que un 45% de los niños existe una presentación antes de los 10 años¹¹. La media de edad de debut en el grupo de menores y de mayores de 12 años fue de 5.5 y 8.7 años respectivamente, siendo del total de la muestra un 66.3% menores de 10 años al momento del diagnóstico, cifra relativamente mayor a la descrita en





estudios internacionales. Esto se puede deber tanto a las variables genéticas de cada etnia como a los distintos factores de riesgo en los cuales estos están expuestos, por lo que la necesidad de estudios de mayor complejidad que investigue este fenómeno son necesarios.

En cuanto a la correlación entre el tiempo de diagnóstico de DM1 y el valor de HbA1c, en los menores de 12 años se presentó una asociación significativa pudiendo determinar que a mayor tiempo de diagnóstico se manifiesta un valor de Hb1Ac de mayor cuantía. Esto se puede deber a que a medida que pasa el tiempo el control metabólico de esta patología se hace menos estricto y/o se manifiesta un incumplimiento del régimen tanto por falta de adherencia al tratamiento como también por un fenómeno que se desarrolla en pacientes de larga data llamado “*Fear of Hypoglycemia*” descrito en la literatura como la preocupación persistente tanto de niños como de tutores por la aparición de estos eventos y sus eventuales complicaciones, por lo que sin autorización médica mantienen valores glicémicos por sobre lo esperado para evitar así estos episodios hipoglicémicos^{14,15}. Por otro lado, se describe que en niños de menor edad, los episodios hipoglicémicos son más comunes y severos debido a que tanto la ingesta de comida como la actividad física y adherencia al tratamiento son menos predecibles en comparación con niños de mayor edad, por lo que en los menores de 6 años un control estricto de la glicemia sí podría aumentar a largo plazo el riesgo de hipoglicemia¹⁹ razón por la cual se podría explicar el menor control metabólico estricto en este rango etario.

Con respecto a la caracterización de los síntomas de los eventos hipoglicémicos, en los menores de 12 años la más frecuente fue Astenia (94.1%) seguida por Temblor (85.3%) y Mareos (73.5%), mientras que en los mayores de 12 años fue en primer lugar Temblor (86.8%) luego Astenia (69.1%) y Diaforesis (67.6%). Esta sintomatología concuerda con la literatura en torno a lo inespecífico y poco preciso de manifestación por lo que aquí juega un rol fundamental la vigilancia activa de la presencia de síntomas inespecíficos en el día a día para prevenir así la manifestación de hipoglicemias severas y sus graves consecuencias¹⁶.

La literatura internacional describe que en niños, la hipoglicemia nocturna es común, reportándose incidencias de hasta en el 47% en distintas series¹⁷. En ambos grupos etarios el horario más frecuente de hipoglicemias fue en la tarde y en segundo lugar en la noche, coincidiendo parcialmente con los estudios internacionales. Sin embargo, debido a la dificultad de precisar de forma categórica el horario de hipoglicemia, puede que estemos frente a un

sesgo por lo que nos incita a plantear un nuevo estudio para poder describir de forma más detallada esta situación.

En un registro multicéntrico internacional, eventos de hipoglicemia severa ocurrieron en un 9.6% en niños de 1 a <6 años, en un 5.2% entre 6 a <13 y en un 6.3% en aquellos entre 13 y <18 años^{18,19}. En este estudio se pesquisó que en los mayores de 12 años un 39.7%¹⁶ habrían padecido al menos un episodio de hipoglicemia severa. Si bien existe una gran diferencia de incidencia de hipoglicemia severa comparado con los demás estudios, es importante considerar que en esta investigación se efectuó una encuesta autoaplicada por lo que puede que se haya generado un error de concepto con respecto a la definición de hipoglicemia severa al momento de contestarla aun cuando se adjuntó su explicación en el encabezado de la pregunta²⁰.

El grupo con el antecedente de haber cursado con al menos un evento hipoglicémico severo tuvo de forma significativa un menor valor de Hb1Ac comparado con aquellos que nunca han manifestado una hipoglicemia severa. Este resultado avalaría el concepto determinado por la ADA, mencionado anteriormente, el cual hace alusión a la individualización de la meta de Hb1Ac, tomando en consideración tanto el riesgo del paciente de padecer un episodio hipoglicémico, como las eventuales complicaciones de un estado hiperglicémico crónico²¹.

A modo de conclusión, los eventos hipoglicémicos en pacientes con diagnóstico de DM1 son de elevada frecuencia y pueden llegar a ser severos. Su sintomatología asociada es inespecífica y se manifiesta en horarios del día en el que hay menor vigilancia, por lo que es fundamental poseer un índice de sospecha alto para así poder realizar una terapia oportuna y precoz evitando las posibles complicaciones asociadas.





Agradecimientos

A la Dra. Victoria Novik Assael, Médico Internista, Endocrinóloga.

Al Dr. Franco Giraudo Abarca, Médico-Cirujano, Universidad de Chile, Departamento de Educación, Fundación Diabetes Juvenil de Chile.

Información sobre el artículo

Recibido el 30 de agosto de 2016.

Aceptado el 6 de septiembre de 2016.

Publicado el 27 de septiembre de 2016.

Autor corresponsal: Francisca Cornejo González, franciscacornejog@gmail.com

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo

Citar de la siguiente forma en formato de la National Library of Medicine (Vancouver):

Cornejo F, López P, Zapico M, Acuña P. Caracterización de eventos hipoglicémicos en niños y adolescentes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1. Rev Chil Estud Med. 2016 Sep; 9(2): 367-72.

Referencias

1. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:180.
2. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1845.
3. Hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Authors Lynne L Levitsky, MD Madhusmita Misra, MD, MPH Oct 08, 2014.
4. DeRosa MA, Cryer PE. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287:E32.
5. Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the Continuous Glucose Monitoring System in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2002; 141:625.
6. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:102.
7. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37:2034.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1:S14.
9. Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes: Pathophysiology, prevalence, and prevention, 2nd, American Diabetes Association, Alexandria, VA 2012.
10. Felner EI, Klitz W, Ham M, et al. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:213.
11. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297:2716.
12. Kalyva E, Malakonaki E, Eiser C, Mamoulakis D. Health-related quality of life (HRQoL) of children with type 1 diabetes mellitus (T1DM): self and parental





- perceptions. *Pediatr Diabetes* 2011; 12:34.
13. Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the Continuous Glucose Monitoring System in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2002; 141:625.
 14. Cengiz E, Xing D, Wong JC, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes* 2013; 14:447.
 15. Marrero DG, Guare JC, Vandagriff JL, Fineberg NS. Fear of hypoglycemia in the parents of children and adolescents with diabetes: maladaptive or healthy response? *Diabetes Educ* 1997; 23:281.
 16. Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Med Clin North Am.* 2015;99:1-16.
 17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014;37:S14-8.
 18. Morran MP, Vonberg A, Khadra A, Pietropaolo M. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Mol Aspects Med.* 2015;42:42-60.
 19. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014;15:S102-14.
 20. Tauschmann M, Hovorka R. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: toward closed-loop systems. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11:943-55.
 21. Smart CE, Annan F, Bruno LP, Higgins LA, Acerini CL; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014.





REPORTE DE CASO

FALLA HEPÁTICA AGUDA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN INICIAL DE HEPATITIS AUTOINMUNE. REPORTE DE UN CASO.

ACUTE LIVER FAILURE AS THE INITIAL MANIFESTATION OF AUTOIMMUNE HEPATITIS. CASE REPORT.

Iván Santana¹, Chulong Yuan¹, Felipe Carrillo¹.

¹Interno de medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

RESUMEN

Introducción: La hepatitis autoinmune es una enfermedad crónica de causa desconocida, asociada a una pérdida de tolerancia frente a autoantígenos presentes en el hepatocito.

Caso Clínico: Se presenta el caso de una paciente de género femenino de 49 años de edad, sin antecedentes mórbidos conocidos, quien consulta por un cuadro de reciente inicio de compromiso del estado general y progresivo compromiso de conciencia. Al ingreso destaca compromiso de conciencia (Escala de Coma de Glasgow: 5 puntos) e ictericia de escleras. Dentro de los exámenes de laboratorio destaca tiempo de protrombina 11%, elevación de enzimas hepáticas, anticuerpos antinuclear y antimúsculo liso positivos (1:80), anticuerpo antimicrosomal tipo 1 de hígado y riñón negativo y gammaglobulinemia normal. De forma paralela, se pesquisa la aparición de Síndrome de Evans. Se plantea falla hepática aguda de probable etiología autoinmune, por lo que se solicita biopsia hepática transyugular y se inicia terapia corticoidal sistémica. La biopsia mostro hepatitis de interfase. Posteriormente, la paciente responde favorablemente al tratamiento indicado, desestimándose la necesidad de trasplante hepático ortotópico.

Discusión: La hepatitis autoinmune se puede presentar de forma crónica (67 a 73%) o aguda (27 a 33%), progresando sólo excepcionalmente a falla hepática aguda. En vista de que no existe un examen patognomónico de esta patología, su diagnóstico se establece mediante el análisis conjunto de criterios clínicos, bioquímicos, inmunológicos, histológicos y respuesta al tratamiento. Responde favorablemente a terapia inmunosupresora e incluso, en casos de falla hepática aguda, el (la) paciente puede llegar a no requerir trasplante hepático.

PALABRAS CLAVE: falla hepática aguda; hepatitis autoinmune.

ABSTRACT

Introduction: Autoimmune hepatitis is a chronic disease of unknown cause, associated with a tolerance loss to self-antigens present in the hepatocyte.

Clinical Case: We present the case of a female 49 years old patient, without any previous disease, presenting easy fatigability, lassitude and decreased of consciousness. The patient presented 5 points in the Glasgow Coma Scale and sclera jaundice. Relevant laboratory findings were: protrombine time 11%, elevated liver enzymes, positive antinuclear antibody (1:80) and antismooth muscle antibody (1:80), negative liver kidney microsome type 1 antibody and normal serum gamma globulin concentrations. In parallel, the patient presents Evans Syndrome. Autoimmune etiology is suspected, so transjugular liver biopsy is requested and corticoidal systemic therapy is initiated. Biopsy showed interface hepatitis. Subsequently, the patient responds favorably to prescribed treatment, so orthotopic liver transplantation is not necessary.

Discussion: Autoimmune hepatitis can have a chronic (67-73%) or acute (27-33%) presentation, progressing only exceptionally to acute liver failure. Given that there is disease's pathognomonic test, the HAI is diagnosed by the joint



analysis of clinical, biochemical, immunological, histological and treatment response criteria. Most of patients respond to immunosuppressive therapy and even in cases of acute liver failure, they may not require liver transplantation.

KEYWORDS: acute liver failure; autoimmune hepatitis.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatopatía inflamatoria crónica de causa desconocida, asociada a una pérdida de tolerancia frente a autoantígenos presentes en el hepatocito. Se caracteriza por tener autoanticuerpos circulantes en plasma, niveles séricos elevados de gammaglobulinas y, generalmente, favorable respuesta al tratamiento inmunosupresor^{1,2}.

Su prevalencia en la población general es aproximadamente de 2 a 17 por cada 100.000 habitantes². Afecta tanto a niños como adultos de todo rango etario, principalmente del género femenino. En adultos, presenta un pico de incidencia aproximadamente a los 40 años de edad. Posee una amplia y homogénea distribución geográfica⁴, no obstante, se describen áreas con una prevalencia mayor a la descrita, tales como Alaska⁵ (42.9 casos por 100.000 habitantes) y Nueva Zelanda⁶ (24.5 casos por 100.000 habitantes).

Si bien su etiología es desconocida, se atribuye su patogenia a una alteración en la inmunorregulación, en donde secundariamente a un estímulo ambiental, en sujetos genéticamente predispuestos, se desencadenaría una respuesta autoinmune que ocasiona el daño hepatocelular⁷.

A continuación, se presenta el caso de una paciente que debuta con falla hepática aguda como forma de presentación inicial de hepatitis autoinmune.

CASO CLÍNICO

Paciente de 49 años de sexo femenino, sin antecedentes mórbidos conocidos, acude a urgencias del Hospital Barros Luco Trudeau en febrero de 2016 por cuadro de reciente aparición caracterizado por astenia, adinamia, hiporexia y progresivo compromiso de conciencia. Al examen físico destaca compromiso de conciencia (*Glasgow Coma Scale* (GCS): 5 puntos) e ictericia de escleras, sin otros hallazgos patológicos. Tomografía computada (TC) de cerebro sin evidencia de lesión aguda. Dentro de los exámenes de laboratorio, al ingreso, destaca: transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) 14.390U/L (Valor Normal (VN): <35U/L), transaminasa glutámico-pirúvica (TGP) 9.925U/L (VN: <43U/L), fosfatasa alcalina (FA) 150U/L

(VN: 65-95U/L), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) 102U/L (VN: <28 U/L), tiempo de protrombina (TP) 11% (VN:70-100%), bilirrubina total 2,5mg/dL (VN: 1mg/dL), de predominio directo. Serología negativa para infección por virus hepatotropos y no hepatotropos exclusivos. Anticuerpos antinuclear (ANA) y antimúsculo liso (ASMA) positivos, con títulos de 1:80 y anticuerpo antimicrosomal tipo 1 de hígado y riñón (anti LKM-1) negativo. Valores plasmáticos de inmunoglobulina G dentro de rangos normales. Se establece que la paciente cursa con falla hepática aguda (FHA) de probable etiología autoinmune, por lo que se solicita biopsia hepática transyugular (la cual muestra, posteriormente, hepatitis de interfase) y se administra terapia corticoidal sistémica, siendo además trasladada a centro de referencia por eventual indicación de trasplante hepático ortotópico (THO). De forma concomitante, la paciente evoluciona con disminución progresiva tanto del hematocrito como del recuento plaquetario, presentando los siguientes los exámenes de laboratorio: hematocrito 30% (VN: 34-46%), hemoglobina 9.2g/dL (11-16g/dL), lactato deshidrogenasa (LDH) 560U/L (VN: 65-155U/L), bilirrubina total 3.9g/dL, con componente indirecto de 1.8g/dL (VN: 0.2-0.8g/dL) y recuento de plaquetas $72 \times 10^3/\mu\text{L}$ (VN: $150-450 \times 10^3/\mu\text{L}$), Test de Coombs directo débil positivo y componente 3 del complemento (C3) 45mg/dL (VN: 88-206mg/dL) determinándose por tanto, la presencia de un fenómeno de anemia hemolítica con trombocitopenia (Síndrome de Evans). Tanto desde el punto de vista gastroenterológico como hematológico, la paciente presenta una favorable respuesta al tratamiento ya mencionado, evolucionando con recuperación progresiva del compromiso de conciencia (GCS: 14 puntos), normalización de la función hepática y disminución de actividad hemolítica, por lo que se desestima necesidad de THO y es contraderivada al centro de origen para continuar su manejo.

DISCUSIÓN

La presentación clínica de la HAI puede ser crónica o aguda. La forma crónica es la más frecuente (entre un 67-73%), abarcando en su mayoría (40-43% del total) a pacientes asintomáticos que resultan diagnosticados a partir del hallazgo de niveles elevados de transaminasas en controles de rutina. El resto del grupo (27-30% del total)



suele debutar con manifestaciones de daño hepático crónico. Por otro lado, de los que se presentan en forma aguda (entre un 27-33%) un grupo excepcional debuta como falla hepática aguda^{2,8,9}. Es necesario tener en cuenta la potencial asociación de HAI con otras enfermedades autoinmunitarias, tal como ocurrió en el caso expuesto.

En cuanto al diagnóstico de la HAI, es posible mencionar que existe el sistema de puntuación establecido por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune en el año 1999¹⁰, que se basa en criterios clínicos, bioquímicos, inmunológicos, histológicos y respuesta al tratamiento inmunosupresor. En el 2008 se desarrolla un nuevo sistema de puntuación simplificado¹¹, que en comparación al primero presenta menor sensibilidad para el diagnóstico de HAI (100% en el original frente al 95% en el simplificado) pero una mayor especificidad para su exclusión (73% en el original frente al 90% en el simplificado). Por lo tanto aquellos casos típicos son identificados con el sistema simplificado, mientras que los de presentación atípica lo son con el sistema original¹². Es por esto que para el caso clínico expuesto se utilizó el sistema establecido en 1999, que categorizó a nuestra paciente en “diagnóstico definitivo”.

El tratamiento de la HAI se realiza mediante inmunosupresores¹³, y su indicación depende de factores tales como la severidad de los síntomas, el grado de elevación plasmática de aminotransferasas, el nivel plasmático de gammaglobulinas, los hallazgos anatomopatológicos y los eventuales efectos adversos de la terapia. En el caso de pacientes con FHA, quienes usualmente requieren THO, se ha reportado que el manejo con corticoides sistémicos puede inducir regresión del cuadro agudo¹⁴, llegando incluso a la ausencia de necesidad de llevar a cabo el trasplante. Sin embargo, se ha visto que esta medida puede asociarse a un aumento de complicaciones sépticas.

De lo anteriormente expuesto, es importante señalar que en todo paciente con FHA se tenga un alto índice de sospecha de HAI como posible etiología. Lo que puede ser realizado desde el primer contacto con el paciente y la investigación anamnésica (género femenino con antecedente de

enfermedad autoinmune distinta de HAI). Además, un diagnóstico etiológico precoz permitirá el inicio oportuno de terapia inmunosupresora y eventual la regresión del cuadro pudiendo incluso, en casos de FHA no ser necesario el THO. Cabe mencionar que, si bien la paciente presentó una favorable respuesta al tratamiento con corticoides sistémicos, es importante realizar un seguimiento a largo plazo a fin de evaluar el impacto de la terapia sobre su morbimortalidad.





Información sobre el artículo

Recibido el 11 de junio de 2016.

Aceptado el 29 de agosto de 2016.

Publicado el 27 de septiembre de 2016.

Autor corresponsal: Iván Santana Larraguibel, santanalarraguibel@gmail.com

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo

Citar de la siguiente forma en formato de la National Library of Medicine (Vancouver):

Santana I, Yuan C, Carrillo F. Falla hepática aguda como forma de presentación inicial de hepatitis autoinmune. Reporte de un caso. Rev Chil Estud Med. 2016 Sep; 9(2): 373-76.

Referencias

1. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis – Current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:887–913.
2. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *J Hepatol* 2015;62:S1–S186.
3. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EI, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. *Hepatology* 2010;51:2193–213.
4. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:365–385.
5. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2402–2407.
6. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Gearry RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1681–1686.
7. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54–66.
8. García-Torres ML, Primo J, Ortuño JA, Martínez M, Antón MD, Zaragoza A et al. Estudio clínico de la hepatitis autoinmune en el adulto en Valencia. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:400–4.
9. Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:117–24.
10. Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:929–38.
11. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008; 48:169–76.
12. Liberal R, Grant CR, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:435–40.
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2015;63:971–1004.
14. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, Schilsky M, Lee WM, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology*. 2014;59:612–21.





REPORTE DE CASO

REPORTE DE CASO: SÍNDROME DE EVANS EN UNA EMBARAZADA.

CASE REPORT: EVANS SYNDROME IN A PREGNANT PATIENT.

Nicole Fritzsche¹, Claudia Hinojosa¹, María Francisca Frías¹, Jorge Iglesias².

¹Interno de medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

²Ginecobstetra, Unidad de Puerperio, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Dr. Luis Tisné Brousse, Santiago, Chile

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Evans es una enfermedad poco frecuente, de etiología no del todo clara, que se presenta con trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune, por lo que su presentación clínica responde a un espectro de posibilidades.

Caso Clínico: El caso presentado corresponde a una mujer de 20 años diagnosticada con síndrome de Evans a los 14 años, en tratamiento con prednisona. Cursa su primer embarazo. Durante el primer trimestre hospitalizada en 4 ocasiones por síntomas hemorrágicos asociados a trombocitopenia, requiriendo transfusión en una ocasión. A las 36+6 semanas de gestación inicia trabajo de parto, se asiste parto vaginal eutócico, sin complicaciones durante el expulsivo. En puerperio, 48 horas post-parto se pesquió gingivorragia y petequias en paladar duro y extremidades inferiores, con recuento plaquetario hasta 22.000/mm³, transfundiéndose nuevamente. Se observa durante 48 horas posteriores, en las cuales permanece asintomática, con recuento plaquetario de 30.000/mm³, finalmente se va de alta junto a recién nacida, sin complicaciones.

Discusión: Es una entidad de baja incidencia, de curso crónico, con diferentes expresiones clínicas y tratamiento limitado, pero que es aún más reducido en embarazadas. Sólo existen 13 reportes sobre esta enfermedad en gestantes, quienes han respondido al tratamiento de primera línea. Por lo cual es relevante reportar la evolución de esta patología en una embarazada sin otras comorbilidades que resultó en un parto sin complicaciones.

PALABRAS CLAVE: trombocitopenia; embarazo; anemia.

ABSTRACT

Introduction: Evans Syndrome is a rare disease whose etiology is not entirely clear, it is presented with thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia, so its clinical presentation reflects a spectrum of possibilities.

Clinical Case: The case presented consists of a 20 years old woman diagnosed with Evans Syndrome at age 14, treated with prednisone. She is in her first pregnancy. During the four first months of gravidity, she was hospitalized 4 times for bleeding symptoms associated with thrombocytopenia, requiring blood transfusion once. At 36 + 6 weeks she started labour, a vaginal eutocic delivery was carried out without complications. After 48 hours postpartum, the patient presented bleeding gums and petechiae in the hard palate and lower extremities, with platelet count in 22.000/mm³, she needed a second blood transfusion. She was under observation for 48 hours, in which the patient remained asymptomatic, with platelet count of 30.000/mm³. Finally she was discharged with the newborn and without any complications.

Discussion: It is a low incidence entity, of chronic course with different clinical expressions and limited treatment, but it is further reduced in pregnant women. There are only 13 reports of this disease in pregnant women, who have responded to first-line treatment. Therefore it is important to report the evolution of this disease in a pregnant without other





comorbidities that resulted in an uncomplicated delivery.

KEYWORDS: thrombocytopenia; pregnancy; anemia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Evans fue descrito por primera vez en 1951 por Robert Evans. Es un cuadro en el que coexisten trombocitopenia inmune (PTI) y anemia hemolítica autoinmune (AHAI), con Coombs positivo. También se ha asociado en una minoría de pacientes, neutropenia y pancitopenia, además de una disminución en los niveles de inmunoglobulinas (A, G y M)¹. La incidencia estimada de este síndrome es de 0.8% a 3.7% de todos los casos de trombocitopenia autoinmune o anemia hemolítica autoinmune². La etiología de la enfermedad aún no está del todo clara¹.

Fisiopatológicamente, los anticuerpos que causan hemólisis son distintos a los que causan destrucción plaquetaria. Los eritrocitos son destruidos de forma directa por anticuerpos contra la porción proteica del grupo Rh, mientras que las plaquetas son destruidas por anticuerpos anti-GPIIb/IIIa³.

El objetivo de la presentación de este caso, es revisar una entidad poco frecuente en la población y aún menos frecuente en las embarazadas, discutir el tratamiento suministrado y la evolución de la paciente, para tener en consideración las diferentes alternativas que nos presenta la literatura con respecto a qué hacer en estos casos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 20 años diagnosticada con síndrome de Evans a los 14 años, en tratamiento regular con prednisona. Sin otros antecedentes médicos ni quirúrgicos, sin alergias. No tabáquica, consume alcohol ocasionalmente, no consume otras drogas ni medicamentos. Cursa su primer embarazo, por lo que al momento del diagnóstico es derivada a unidad de alto riesgo en atención secundaria (Hospital San Juan de Dios).

Durante el primer trimestre estuvo hospitalizada en 4 ocasiones por síntomas hemorrágicos asociados a trombocitopenia hasta 43.000/mm³. Además, en el curso del embarazo presentó candidiasis vaginal, condilomatosis y molusco contagioso genital, los cuales fueron tratados. Dentro de los exámenes de seguimiento destacaron: anticuerpos (Ac) anticardiolipinas IgG negativo, Ac Anticardiolipinas IgM positivo moderado, serología para virus Hepatitis B y C negativos.

Posterior a su última hospitalización (14 semanas), se indicó prednisona 65mg/día por 3 semanas, dosis que disminuyó semanalmente a 50mg/día, 40mg/día, hasta mantenerse en 20mg/día hasta el final del embarazo.

Durante el segundo trimestre mantuvo controles regulares en hematología con recuentos plaquetarios del orden de 150.000/mm³, siendo el menor 133.000/mm³.

A las 22 semanas, bajo el contexto de estudio de un síndrome antifosfolípidos concomitante, se solicita serología para anticoagulante lúpico y anticardiolipinas, cuyos títulos resultaron normales.

En el tercer trimestre, debido a cambio de residencia ingresó a unidad de Feto Alto Riesgo (FAR) en hospital Luis Tisné Brousse (HTLB), periodo en el que se mantuvo asintomática, con recuentos plaquetarios del orden de 130.000/mm³ en controles quincenales y luego semanales en alto riesgo.

A las 36+6 semanas de gestación, consultó en servicio de urgencias del HLTB por pérdida de líquido claro por genitales de 2 horas de evolución, sin metrorragia, con dinámica uterina aislada, en buenas condiciones generales, hemodinámicamente estable, afebril. Sin evidencia de fenómenos hemorrágicos al examen (equimosis, gingivorragia ni petequias). Los exámenes de laboratorio al ingreso fueron: hematocrito 37.5% hemoglobina 12.5mg/dl, plaquetas 21.000/mm³.

Ingresó a la unidad de partos, donde le transfundieron 8 unidades de plaquetas alcanzando un recuento de 50.000/mm³, posteriormente se administró la primera y única dosis de anestesia epidural. El registro fetal intraparto mostró una desaceleración prolongada, MEFI categoría II, por lo que se procedió a reanimación con lateralización y oxígeno. Se trasladó a sala de partos, tanto el parto y neonato fueron atendidos por matrona, en presencia de anestesista y médicos de turno. Se realizó episiotomía media lateral derecha, extrayéndose recién nacido femenino, de 2.295 gramos, 49cm, APGAR 9-9, con 1 circular de cordón reductible. El examen físico fue concordante con 37 semanas, sin particularidades. Posteriormente, alumbramiento natural y completo (placenta 400 gr, longitud cordón aproximadamente 65cm), no se visualizan desgarros. No se realizó revisión instrumental. Se administró oxitocina en infusión continua (hasta 20 unidades) y atosiban 1 ampolla endovenosa, el útero se retrae sin complicaciones.

Ingresó a recuperación hemodinámicamente estable,





afebril, sin sangrado mayor al habitual. El recuento plaquetario de control fue de 33.000/mm³, hematocrito 28.5% y hemoglobina 9.7 mg/dl. A las 2 horas fue trasladada a puerperio, con alojamiento conjunto, donde evolucionó favorablemente y se aumentó prednisona a 30mg/día. A las 48 horas post-parto se pesquisó gingivorragia y petequias en paladar duro y extremidades inferiores, el recuento plaquetario fue de 22.000/mm³, por lo que se transfundieron 8 unidades de plaquetas nuevamente. Se observó durante 48 horas posteriores, en las cuales permaneció asintomática, con recuento plaquetario de 30.000/mm³.

Se decidió alta a los 4 días postparto, se indicó tratamiento con prednisona 30mg/día y cita agendada para evaluación por hematología en 10 días.

DISCUSIÓN

El enfrentamiento de los trastornos autoinmunes en la práctica clínica siempre representan un desafío, en particular una trombocitopenia en una paciente que deberá enfrentarse a un procedimiento que necesariamente ocasionará pérdidas hemáticas.

Las trombocitopenias inmunes suelen presentarse en la infancia, en varones mayoritariamente. Sin embargo, el síndrome de Evans es más común en las mujeres cuando son adultas en una proporción de 2:1, sucediendo lo contrario en los niños⁽¹⁾.

El primer caso de este síndrome en embarazadas fue reportado en el año 1966 por Silverstein⁽⁴⁾, desde esa publicación a la fecha, sólo han sido publicados 13 reportes de 14 mujeres embarazadas con esta patología, según la revisión realizada por Lefkou *et al.* que registraron los casos publicados hasta noviembre del 2008. Sólo fueron incluidas en la revisión, los casos descritos en inglés, por lo que la cifra de casos expuesta en la revisión es de ocho.

La evolución típica de la enfermedad es la cronicidad, aunque también se describe remisión espontánea y exacerbación del cuadro⁽¹⁾. Las pacientes cursaron durante su embarazo con distintas expresiones clínicas, desde asintomáticas a hemorragias de distintos sistemas⁽⁴⁾.

Los tratamientos disponibles para el síndrome de Evans van desde corticoides, gamaglobulina intravenosa, azatioprina, plasmaféresis y esplenectomía. Durante el embarazo, las terapias posibles de usar se reducen a corticoesteroides, gamaglobulina y esplenectomía en los casos refractarios. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el uso de altas dosis de corticoides pudiesen generar otras comorbilidades debido a la inmunosupresión generada⁽⁵⁾. También, se ha

descrito uso de azatioprina en una paciente con síndrome de Evans concomitante con lupus eritematoso sistémico (LES), sin efecto negativo durante la gestación y la lactancia⁽¹⁾.

En el caso de nuestra paciente, era usuaria de corticoides antes del embarazo, por lo que se continuó con ese tratamiento, en general con dosis de hasta 20mg/día de prednisona. Presenta la variedad trombocitopenia inmune sin anemia hemolítica autoinmune, con exacerbaciones durante el embarazo, requiriendo transfusión de plaquetas en una oportunidad, con buena respuesta, sin necesidad de esplenectomía. Los recuentos de hematocrito se mantuvieron en rangos adecuados, sin necesidad de transfusión de glóbulos rojos.

El síndrome de Evans puede ser una patología diagnosticada antes del embarazo o incluso durante el embarazo⁽⁶⁾. El diagnóstico diferencial radica en distinguirlo de otras entidades como púrpura trombocitopénica trombótica, anemias hemolíticas microangiopáticas, síndrome hemolítico urémico⁽⁷⁾. Alrededor de un 50% de los casos, están asociados con otras condiciones autoinmunes, como LES, desórdenes linfoproliferativos e inmunodeficiencia común variable⁽⁸⁾. También puede ser inducido por drogas (ejemplo cefalosporinas, levodopa, metildopa, penicilina, diclofenaco)⁽⁹⁾.

La elección de la vía de interrupción del embarazo de una paciente con síndrome de Evans depende de la indicación obstétrica. Las complicaciones hemorrágicas no tienen relación con la vía⁽¹⁰⁾. En nuestro caso se privilegió la evolución espontánea del trabajo de parto, sin complicaciones.

En cuanto a los resultados neonatales, la frecuencia de trombocitopenia (<150.000 plaquetas/mm³) en recién nacidos ha sido estimada en 1 a 4%⁽¹⁰⁾. En nuestro caso, la recién nacida presentó recuentos hematológicos normales, permaneciendo hospitalizada en puerperio y dada de alta a domicilio al mismo tiempo que su madre, sin necesidad de atención neonatal extraordinaria.

Esta patología poco usual, incluso menos frecuente durante el embarazo, tiene buen pronóstico. Los casos reportados en embarazadas, han respondido a la terapia de primera línea, mientras que los resultados neonatales han sido en general exitosos según las revisiones de casos efectuadas. Lamentablemente son muy pocos los casos publicados sobre esta patología en embarazadas, por lo que el número de casos con los que se cuenta para poder realizar conclusiones no son lo suficientemente significativos.





Información sobre el artículo

Recibido el 1 de mayo de 2016.

Aceptado el 11 de septiembre de 2016.

Publicado el 27 de septiembre de 2016.

Autor corresponsal: Nicole Fritzsche Villarroel, n_fritzsche@ug.uchile.cl

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo

Citar de la siguiente forma en formato de la National Library of Medicine (Vancouver):

Fritzsche N, Hinojosa C, Frías M, Iglesias J. Reporte de Caso: Síndrome de Evans en una embarazada. Rev Chil Estud Med. 2016 Sep; 9(2): 377-80.

Referencias

1. Lefkou E., Nelson-Piercy C. Hunt B, Review: Evans' syndrome in pregnancy: A systematic literature review and two new cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2010; (149): 10-17.
2. Ghashghaei R., Popa R., Shen J. Clinical communication to the editor: Evans Syndrome. *The American Journal of medicine.* 2013; 126 (11): 7-8.
3. Michael M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, Emilia G, Ruggeri M, Andrés E, Bierling P, Godeau B, Rodeghiero F. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009;114(15):3167-3172.
4. Silverstein MN, Aaro LA, Kempers RD. Evans' syndrome and pregnancy. *Am J Med Sci* 1966; 252 (2): 206-211.
5. Boren T Reyes C, Montenegro R, Raimer K, A case of Evans syndrome in pregnancy refractory to primary treatment options. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20:843-845.
6. Barboza-Retana J, Bogantes-Ledezma P, Carballo-Gutiérrez W, Díaz-Camacho J. Síndrome de Evans de aparición súbita en el embarazo. *Acta méd. costarric.* 2011; (53): 4.
7. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol.* 2006;132(2):125.
8. Price V. Auto-immune lymphoproliferative disorder and other secondary immune thrombocytopenias in childhood. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60(1):12-14.
9. Jaime-Pérez J., Guerra-Leal L, López-Razo N, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Rev Bras Hematol J Hemoter.* 2015; 37(4):230-235.
10. Gill K, Kelton J. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol.* 2000 ; (37): 275-289.





REPORTE DE CASO

NEUMOTÓRAX COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE MALFORMACIÓN ADENOMATOIDEA QUÍSTICA EN EL ADULTO: A PROPÓSITO DE UN CASO.

PNEUMOTHORAX AS FIRST SIGN OF CYSTIC ADENOMATOID MALFORMATION IN THE ADULT: A CASE REPORT.

Héctor Mery¹, Alexandra Volosky¹, Marcos Ravanales¹, Darío Lisboa¹.

¹Interno de medicina, Universidad Andrés Bello, Santiago, Chile

RESUMEN

Introducción: La Malformación Adenomatoidea Quística (MAQ) es una anomalía del desarrollo rara, habitualmente diagnosticada durante el periodo neonatal, sin embargo, existen casos que se diagnostican durante la adolescencia o adultez.

Caso Clínico: Se presenta el caso de un paciente de 20 años, sexo masculino con epigastralgia y dolor torácico tipo puntada de costado de 6 horas de evolución, con radiografía de tórax compatible con neumotórax derecho masivo, el cual es ingresado a pabellón para videotoracoscopia, evidenciándose gran bula en segmentos apical y posterior del lóbulo superior derecho, la cual es resecada y clasificada posterior análisis de anatomía patológica como una MAQ tipo II.

Discusión: Si bien es una patología diagnóstica con mucho mayor frecuencia en la edad pediátrica, es importante tener en cuenta que puede ser detectada en adultos, debiendo abogarse por un tratamiento quirúrgico por sus posibles complicaciones, con seguimiento imprescindible por el riesgo de recidiva o malignización posterior.

PALABRAS CLAVE: malformación adenomatoidea quística; neumotórax; videotoracoscopia.

ABSTRACT

Introduction: Cystic adenomatoid malformation is a rare developmental anomaly usually diagnosed during the neonatal period. However, some cases are diagnosed during adolescence or adulthood.

Clinical Case: A male patient, 20 years old with epigastric and chest pain (stitch) of 6 hours of evolution with chest radiograph compatible with massive right pneumothorax, who entered pavilion for a videothoracoscopy, showing a great bull in apical-posterior segments of the right upper lobe, which is resected and classified subsequent analysis of pathology as a cystic adenomatoid malformation type II.

Discussion: Although it is a pathology diagnosed much more frequently in children, it is important to know that it can be detected in adults too and surgical treatment should be done for possible complications, with an essential monitoring due to possible recurrence and the risk of it becoming malignant.

KEYWORDS: cystic adenomatoid malformation; pneumothorax; video-assisted thoracoscopic surgery.



INTRODUCCIÓN

La malformación adenomatoidea quística del pulmón (MAQ) es una proliferación benigna hamartomatosa de los bronquiolos terminales, con supresión del crecimiento alveolar⁽¹⁾. Según las características anatomopatológicas se han descrito diferentes tipos de MAQ⁽²⁾. Es muy poco frecuente, constituyendo el 25% de las malformaciones congénitas del pulmón, siendo diagnosticada en la gran mayoría de los casos en los dos primeros años de vida. La presentación durante la adolescencia y adultez es muy poco frecuente (17%), siendo lo más frecuente un diagnóstico radiológico incidental o en relaciones a infecciones pulmonares a repetición, neumotórax espontáneo, hemoptisis o dolor torácico⁽³⁾.

El objetivo de esta publicación es presentar un caso de neumotórax masivo como primera manifestación de una malformación adenomatoidea quística pulmonar en un paciente adulto, debido a su baja prevalencia y rara forma de presentación.

CASO CLÍNICO

Paciente de 20 años, sexo masculino, obeso, portador de esófago de Barrett, sin antecedente de tabaquismo ni hábito deportivo, estudiante de medicina, consulta al servicio de urgencias por cuadro de epigastralgia asociado a dolor torácico punzante con tope inspiratorio de 6 horas de evolución, al que se agrega ortopnea en las últimas 2 horas. Al ingreso se encuentra hemodinámicamente estable, taquicárdico, taquipneico, normotenso y afebril, con timpanismo en hemitórax derecho asociado a ausencia de murmullo pulmonar, sin otros hallazgos. En la radiografía de tórax se evidencia un gran neumotórax a derecha, con colapso masivo del pulmón y desviación izquierda del mediastino y tráquea (**Figura 1**).

Debido a la magnitud del neumotórax se plantea el ingreso a pabellón del paciente, para exploración por videotoracoscopia. Durante el acto quirúrgico se evidencia una gran bula que compromete el segmento apical y posterior del lóbulo superior derecho, los cuales son resecaos. Se realiza pleurodesis con talco y se instala pleurostomía.

El paciente evoluciona de manera satisfactoria, con retiro del tubo pleural y alta a los 8 días de hospitalización. Posteriormente, el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica evidencia una malformación adenomatoidea

quística tipo II. La tomografía computada de tórax de control, realizada al mes de la operación no muestra lesión residual.

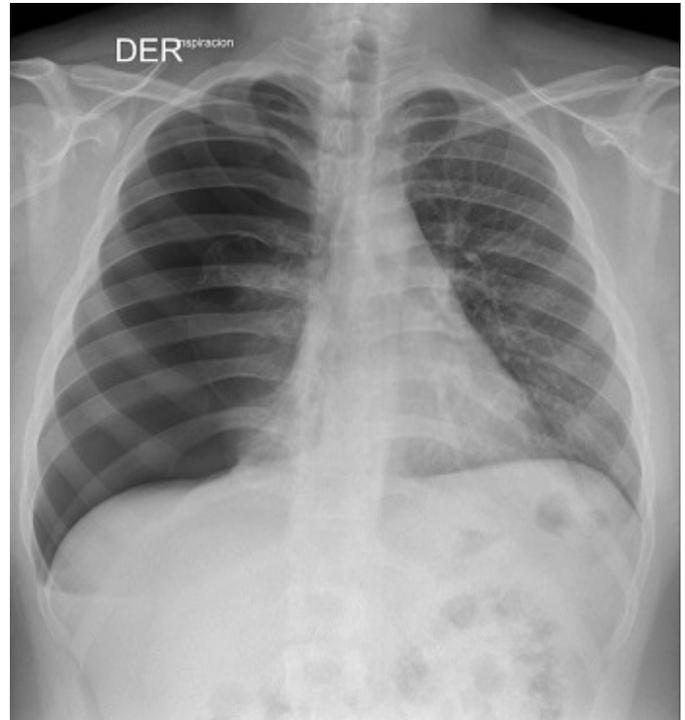


Figura 1. Radiografía de tórax de ingreso con extenso neumotórax a derecha.

DISCUSIÓN

En el caso presentado estamos frente a un paciente que no posee el fenotipo clásico esperado en el joven con neumotórax espontáneo por bulas, el cual es típico del fenotipo ectomórfico. Además, la radiografía de tórax tomada en el servicio de urgencias no muestra una lesión pulmonar compatible además de la imagen de neumotórax masivo, siendo la MAQ un hallazgo anatomopatológico post-operatorio.

El neumotórax espontáneo es aquel que ocurre en ausencia de antecedente de trauma o iatrogenia que lo justifique, subclasificándose en primario, que es el aquel que ocurre en individuos sanos, sin enfermedades pulmonares conocidas (como el paciente presentado) o secundario, el cual ocurre en pacientes con patología pulmonar previa, destacándose entre sus posibles causas la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infecciones, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias y



otras como infarto pulmonar, drogas y endometriosis torácica. Este caso inicialmente se plantearía como un neumotórax espontáneo primario, ya que el paciente no presentaba patología pulmonar conocida, sin embargo, luego de la exploración quirúrgica y el estudio anatomopatológico sería reclasificado como secundario, siendo la causa de este la MAQ^(4,5).

La malformación adenomatoídea quística (MAQ) es una enfermedad no hereditaria, de patogenia desconocida, descrita por primera vez por Ch'in y Tang en 1949. Es una anomalía del desarrollo rara, con una incidencia de 1:25.000 a 1:35.000, sin diferencias entre sexos⁽⁶⁾, representando un 25% de las malformaciones pulmonares⁽⁷⁾. Se ha sugerido que se debe a un defecto en la maduración pulmonar, quizás por fallo o asincronía en la interacción del mesénquima con el epitelio⁽⁸⁾.

La MAQ tipo II (según la clasificación de Stocker), constituye el 20-30% de los casos y se desarrollaría durante el periodo canalicular del desarrollo pulmonar. Está formada por múltiples quistes de tamaño uniforme, menores de 2cm, que remedan bronquiolos terminales entre estructuras similares a alveolos de gran tamaño. Constan de una pared de epitelio columnar o cuboideo rodeado por una delgada capa fibromuscular y raramente poseen cartilago. En un 50% de los casos se encuentra asociada a un secuestro pulmonar extralobar⁽⁹⁾. Ha sido considerada clásicamente como de peor pronóstico y de más frecuente asociación con otras anomalías.

Se detecta frecuentemente durante la gestación y el periodo neonatal, confirmándose cerca del 70% dentro de la primera semana de vida y el 90% durante los dos primeros años de vida⁽¹⁰⁾. La gran mayoría de los casos publicados en la literatura corresponden a recién nacidos, siendo excepcionales los casos en adultos.

Clínicamente se considera presentación tardía si la malformación debuta después de los 6 meses de edad, presentándose menos frecuentemente en la adolescencia y adultez, pudiendo diagnosticarse en un paciente asintomático como un hallazgo imagenológico, o por su presentación como infecciones respiratorias a repetición, neumotórax espontáneo, hemoptisis o dolor torácico⁽¹¹⁾. En el caso presentado, además de la rara primera manifestación como neumotórax, el dolor inicia en epigastrio.

Batz *et al*, en su serie de casos de MAQ en adultos, observaron que se presenta de manera más frecuente como una lesión quística/multiquística con un nivel hidroaéreo en su interior, afectando en la gran mayoría a los campos pulmonares inferiores. El método diagnóstico de elección en los adultos es la tomografía computada (TC) torácica, que permite la visualización de las estructuras quísticas, su

distribución, tamaño y localización. La resonancia magnética es útil en caso de duda diagnóstica. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio anatomopatológico. En el caso presentado no existe lesión evidente en la radiografía de tórax más que la ausencia clásica de trama bronquial del neumotórax junto con el muñón pulmonar compatible con neumotórax masivo.

También debe tenerse en cuenta en este diagnóstico el quiste broncogénico, el secuestro pulmonar, los neumatoceles, bronquiectasias, bulas subpleurales y el linfangioma quístico entre otros.

La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección en todos los pacientes debido al riesgo de transformación maligna, infecciones a repetición y crecimiento de las zonas quísticas, siendo las técnicas más utilizadas la lobectomía y segmentectomía⁽¹³⁾.

En general, el pronóstico es favorable y depende de la extensión, grado de desarrollo de los segmentos pulmonares adyacentes de la lesión, asociación con otras malformaciones y transformación maligna. El seguimiento posterior, idealmente debe realizarse con TC, con el objetivo de pesquisar posibles recidivas y malignización. El riesgo de la existencia de tejido remanente no detectado hace recomendable la realización de seguimiento clínico y radiológico a largo plazo⁽¹⁴⁾.

Por lo tanto, la MAQ es una anomalía congénita de baja prevalencia, que usualmente se presenta en el periodo neonatal, pero puede ser detectada también de manera tardía, siendo una de sus formas de presentación el neumotórax espontáneo. Se debe recurrir a un tratamiento quirúrgico sin demoras, debido a las complicaciones presentadas por esta entidad, siendo imprescindible el seguimiento por el riesgo de malignización.





Información sobre el artículo

Recibido el 28 de junio de 2016.

Aceptado el 4 de septiembre de 2016.

Publicado el 27 de septiembre de 2016..

Autor corresponsal: Héctor Mery Avendaño, hmery.av@gmail.com

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo

Citar de la siguiente forma en formato de la National Library of Medicine (Vancouver):

Mery H, Volosky A, Ravanales M, Lisboa D. Neumotórax como primera manifestación de malformación adenomatoidea quística en el adulto: a propósito de un caso. Rev Chil Estud Med. 2016 Sep; 9(2): 381-84.

Referencias

1. Cloutier M, Schaeffer D, Hight D. Congenital cystic adenomatoid malformation. Chest. 1993; 103(3):761-4.
2. Métivier AC, Denoux Y, Tcherakian C, Puyo P, Rivaud E, Mellot F, et al. [Pulmonary cystic adenomatoid malformation in an adult patient: an underdiagnosed disease]. Rev Pneumol Clin. 2011; 67(4):275-80.
3. Luján M, Bosque M, Mirapeix RM, Marco MT, Asensio O, Domingo C. Late-onset congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Embryology, clinical symptomatology, diagnostic procedures, therapeutic approach and clinical follow-up. Respiration. 2002; 69(2):148-54.
4. Wang X, Wolgemuth DJ, Baxi LV. Overexpression of HOXB5, cyclin D1 and PCNA in congenital cystic adenomatoid malformation. Fetal Diagn Ther. 2011; 29(4):315-20.
5. Barikbin P, Roehr CC, Wilitzki S, Kalache K, Degenhardt P, Bühner C. Postnatal lung function in congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Ann Thorac Surg. 2015; 99 (4):1164-9.
6. Makhija Z, Moir CR, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Nichols F. Surgical management of congenital cystic lung malformations in older patients. Ann Thorac Surg. 2011; 91(5):1568-73.
7. Bunduki V, Ruano R, da Silva MM, et al. Prognostic factors associated with congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Prenat Diagn. 2000; 20(6):459-64.
8. Anand M, Deshmukh S, Naik A, Geopande V. Congenital Cystic Adenomatoid Malformation in an Adolescent: An unusual presentation with pleural effusion and pneumatocele. The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences. 2011; 53(2): 173-6.
9. Ioachimescu O, Mehta A. From cystic pulmonary airway malformation, to bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma of the lung. Eur Respir J. 2005; 26(6):1181-7.
10. Khan N, Jones M, Greaves M. Congenital cystic adenomatoid malformation of an entire lung in a 33-years old man: a case report and review of the literatura. The British journal of radiology. 2014; 81(4):356-9.
11. Visrutaratna P, Euathrongchit J, Kattipattanapong V. Clinics in diagnostic imaging. Ruptured bronchogenic cyst. Singapore Med J. 2003; 44(6):325-9.
12. Kulwa E, Tharakan T, Baxi L. Congenital cystic adenomatoid malformation in the fetus: a hypothesis of its development. Fetal Diagn Ther. 2005; 20(5):472-4.
13. Kotecha S, Barbato A, Bush A, Claus F, Davenport M, Delacourt C. Antenatal and postnatal management of congenital cystic adenomatoid malformation. Paediatr Respir Rev. 2012; 13(3): 170-171.
14. Calvert J, Boyd P, Chamberlain P, Syed S, Lakhoo K. Outcome of antenatally suspected congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: 10 years' experience 1991-2001. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006; 91(1):26-8.





REPORTE DE CASO

SÍNDROME DE DRESS: UNA REACCIÓN MEDICAMENTOSA SEVERA DE LA PIEL.

DRESS SYNDROME: A SEVERE SKIN DRUG REACTION.

Alexandra Volosky¹, Tomás Pineda¹, Ariel Bechan¹, Gonzalo Rojas¹.

¹Interno de medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de sensibilidad a drogas con rash, eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), es una reacción adversa a drogas rara y grave, caracterizado por la triada de fiebre, alteraciones cutáneas y compromiso hematológico-visceral. Tiene una mortalidad de 10 a 30%.

Caso Clínico: Se presenta un caso de una mujer, adulto mayor, sin antecedentes mórbidos, con aparición de exantema máculo-papular en extremidades inferiores y tronco, confluyente, sin afectación de mucosas, posterior al inicio de carbamazepina, en el contexto de un diagnóstico reciente de neuralgia del trigémino, asociadas a sensación febril no cuantificada, crépitos pulmonares y eosinofilia absoluta con un infiltrado intersticial pulmonar bilateral en la radiografía de tórax.

Discusión: Debido a la temporalidad del inicio del fármaco nuevo y la aparición de lesiones cutáneas, sensación febril, eosinofilia, alteraciones pulmonares y la ausencia de lesiones mucosas, se condice con los criterios diagnósticos del síndrome de DRESS, planteados por Bocquet y nos permite hacer la diferencia con otras reacciones medicamentosas severas de la piel (síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica y la pustulosis exantemática generalizada). Al ingreso hospitalario se suspendió la carbamazepina y se inició manejo con hidrocortisona en altas dosis por 3 días, con marcada reducción de las lesiones cutáneas y de la eosinofilia. Se mantuvo una pauta oral descendente de prednisona por 30 días.

PALABRAS CLAVE: reacción adversa a fármaco; hipersensibilidad a fármaco; eosinofilia.

ABSTRACT

Introduction: Drug sensitivity syndrome with rash, eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a rare and serious adverse reaction to drugs, characterized by the triad of fever, skin changes and hematological-visceral commitment. It has a mortality rate of 10 to 30%.

Clinical Case: Elderly woman without morbid history, with appearance of maculopapular rash in lower extremities and trunk, confluent, without mucosal involvement, after the start of carbamazepine, in the context of a recent diagnosis of trigeminal neuralgia, associated to unquantified feeling feverish, pulmonary crackles and absolute eosinophilia with bilateral interstitial infiltrate on chest radiograph.

Discussion: Due to the timing of the start of the new drug and the appearance of skin lesions, feverish feeling, eosinophilic pulmonary disorders and the absence of mucosal lesions, it is consistent with the diagnosis criteria of DRESS syndrome raised by Bocquet and allows us to differentiate it from other severe drug skin reactions. At hospital admission, the carbamazepine was discontinued and management started with high doses of hydrocortisone for 3 days, with marked reduction of skin lesions and eosinophilia. Tapered oral prednisone was maintained for 30 days.

KEYWORDS: adverse drug reaction; drug hypersensitivity; eosinophilia.



INTRODUCCIÓN

El síndrome de DRESS o síndrome de sensibilidad a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (*Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) es una reacción idiosincrásica severa a drogas, caracterizado por la triada de fiebre, alteraciones cutáneas y compromiso visceral. Tiene una incidencia de 1 en 10.000 individuos expuestos a los fármacos característicamente implicados, con una mortalidad de 10 a 30%⁽¹⁾. Su primera descripción data de 1959 por Sydney Saltzstein, quien utilizó el término “linfoma inducido por medicamentos” para describir reacciones adversas a medicamentos cutáneas, con hallazgos histológicos compatibles con linfoma.

Su diagnóstico es principalmente clínico, pero es dificultoso debido a la gran variabilidad de patrones tanto de afectación cutánea como sistémico, por lo que debe tenerse el antecedente de ingesta de drogas y exámenes complementarios.

Presentamos un caso secundario a carbamazepina, el cual cumple con los criterios diagnósticos propuestos por Bocquet *et al.*, debido a su baja prevalencia y alta mortalidad.

CASO CLÍNICO

Paciente sexo femenino, 78 años, con diagnóstico de neuralgia del trigémino reciente, inicia hace un mes Carbamazepina como tratamiento para esta, presentando a la semana una erupción cutánea pruriginosa, que inicia en extremidades inferiores y que se extiende posteriormente a tronco, acompañada de sensación febril no cuantificada y compromiso del estado general. Consulta al Servicio de Urgencia Adulto del Hospital de Quilpué a los 15 días. Al ingreso vigil, orientada, afebril, hemodinamicamente estable, eupneica con exantema máculo-papular en extremidades inferiores y tronco, confluyente, sin afectación de mucosas (**Figura 1** y **Figura 2**). Al examen pulmonar destaca disminución del murmullo vesicular bibasal con crépitos bibasales; examen cardiovascular y abdominal normal. Examen neurológico sin focalidad.

De los exámenes de laboratorio destacó un hematocrito: 39.4%, hemoglobina: 12.6g/dl. Recuento de leucocitos: 11.800/mm³ con Segmentados: 62.3% (7.351/mm³); Linfocitos: 10.7% (1.262/mm³); Eosinófilos: 21.1% (2.489/mm³); Monocitos: 5.6% (660/mm³). Plaquetas de 211.000/mm³ con proteína C reactiva: 45mg/dl y velocidad de heritrosedimentación: 7mm/h.

Radiografía de tórax: Infiltrado intersticial bilateral, de

predominio basal (**Figura 3**).

Ecocardiograma: Sin evidencias de carditis.

Debido al exantema de aparición posterior a la introducción de la Carbamazepina, la eosinofilia y los infiltrados pulmonares intersticiales junto con la elevación de los parámetros inflamatorios, se plantea un síndrome de DRESS, suspendiéndose el fármaco desencadenante e iniciándose terapia glucocorticoidea endovenosa a altas dosis, la cual se mantiene durante 3 días con cambio a vía oral en pauta de dosis descendente, con franca disminución de las alteraciones cutáneas (**Figura 4**) y con normalización del examen pulmonar y de la radiografía de tórax. Para la neuralgia del trigémino se inició Gabapentina con buena respuesta clínica, sin aparición de nuevas lesiones cutáneas, hematológicas y/o viscerales. La paciente fue dada de alta luego de 10 días de hospitalización, con controles periódicos en policlínico de Medicina Interna y Dermatología, sin nuevos eventos adversos a fármacos.



Figura 1. Lesiones al ingreso.



Figura 2. Lesiones al ingreso.



Figura 3. Radiografía de tórax de ingreso con compromiso pulmonar intersticial bilateral.



Figura 4. Compromiso cutáneo tras 3 días de tratamiento glucocorticoideo endovenoso.

DISCUSIÓN

En el año 1996, Bouquet *et al*, introdujeron el término “Síndrome de DRESS” para distinguirlo de las demás reacciones cutáneas por hipersensibilidad a fármacos, siendo un subtipo de este el síndrome por hipersensibilidad a los anticonvulsivantes⁽²⁾. Los antiepilépticos aromáticos como la difenilhidantoína, el fenobarbital y la carbamazepina son los más comúnmente involucrados⁽³⁾. Esta última tiene una utilización ampliamente difundida, siendo utilizada en el tratamiento de epilepsia, neuritis, neuralgias, trastornos bipolares y otros.

Presenta un periodo de latencia variable, comúnmente entre 1 a 6 semanas y que para la carbamazepina se ha promediado en 28 días, pudiendo extenderse hasta a 3

meses⁽³⁾. Caracterizado por un cuadro de afectación cutánea severa, fiebre, linfadenopatías, eosinofilia y compromiso de órganos internos. El compromiso cutáneo, se encuentra en aproximadamente el 90% de los afectados y corresponde en la mayoría de los casos, y como en el presentado, a una erupción eritematosa máculo-papular confluyente, pruriginosa y generalizada, pudiendo también observarse edema facial y periorbitario (25%). La severidad de la afectación cutánea no guarda relación con el compromiso visceral⁽⁴⁾.

En el caso expuesto llama la atención el compromiso intersticial radiológico (el cual es poco frecuente) que no llegó a tener manifestaciones sintomáticas, pero si se asoció a disminución del murmullo vesicular de las zonas afectadas. También es posible observar afectación cardiaca, con presencia de miocarditis, la cual fue descartada en nuestra paciente con un electrocardiograma de reposo que resultó sin alteraciones, junto con un ecocardiograma normal.

En cuanto a las manifestaciones hematológicas, destacan la anemia, linfocitosis con linfocitos atípicos y eosinofilia, la cual encontramos en el 70% de los casos. También puede presentar agranulocitosis, anemia aplásica o hemolítica y/o trombocitopenia.

En 1996, Bocquet *et al* publicaron los criterios diagnósticos para el síndrome de DRESS⁽²⁾. La presencia de ≥ 3 criterios determina el diagnóstico (Tabla 1). Se debe señalar que estos no han sido validados, pero son útiles para identificar el síndrome⁽²⁾. Debido a la temporalidad del inicio de un nuevo fármaco que precede al inicio de las manifestaciones clínicas, cumpliendo 3 de los criterios, se hizo el diagnóstico de síndrome de DRESS secundario a carbamazepina.

Criterios diagnósticos DRESS (Bocquet et al, 1996)	
1.- Erupción cutánea	
2.- Anormalidades hematológicas	
	a. Eosinofilia $>1.5 \times 10^9/L$
	b. Presencia de Linfocitos atípicos
3.- Afección sistémica	
	a. Adenopatías $> 2\text{cms}$ de diámetro
	b. Hepatitis: Transaminasas > 2 veces VN
	c. Nefritis intersticial
	d. Neuropatía intersticial
	e. Carditis

Tabla 1.

El diagnóstico diferencial incluye otras reacciones cutáneas inducidas por fármacos, incluido el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrosis epidérmica tóxica (NET), la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y el pseudolinfoma inducido por medicamentos. El SSJ y la





NET tienen un inicio más temprano y el exantema se resuelve más rápidamente, siendo además más características las bulas y hay mayor involucro de mucosas, con ausencia de eosinofilia. En el PEAG, el comienzo es generalmente en las primeras 48 horas tras el inicio del fármaco responsable, el exantema dura menos de una semana y en la biopsia de piel se observan pústulas subcorneales. En el pseudolinfoma inducido por medicamentos el cuadro clínico se presentan varios meses después de la exposición al fármaco, no presenta fiebre, bulas ni afectación mucosa, sin existir afectación hepática ni eosinofilia⁽⁵⁻⁷⁾.

En todas las reacciones adversas a medicamentos severas es indispensable la hospitalización inmediata, identificar la droga causal y su suspensión precoz. En caso de polifarmacia, se deben suspender todos los fármacos que no sean absolutamente imprescindibles⁽⁸⁾. En el caso presentado, la paciente solamente era usuaria de carbamazepina, por lo que fue suspendida e ingresada al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Quilpué.

El tratamiento de elección son los glucocorticoides de acción sistémica durante varias semanas. La Sociedad Francesa de Dermatología recomienda el uso de glucocorticoides sistémicos a una dosis equivalente a 1mg/kg/día de prednisona en pacientes con algún signo de severidad, incluyendo elevación de las transaminasas cinco veces al valor normal, alteración renal, alteración pulmonar, cardíaca o hemofagocitosis. Por esta razón, al momento de la hospitalización se inicia tratamiento glucocorticoideo por vía endovenosa con hidrocortisona 100mg cada 8 horas por 3 días, más esteroides tópicos para aliviar los síntomas cutáneos.

En caso de resistencia, pueden utilizarse drogas inmunosupresoras, inmuglobulina endovenosa y/o plasmaféresis. La literatura describe el uso de ciclosporina como agente ahorrador de glucocorticoides, así como dosis elevadas de N-acetyl-cisteína (400 a 800mg cada 8 horas por 7 a 14 días), molécula que interviene en la desintoxicación de varios fármacos anticonvulsivantes e inhibe las respuestas inmunológicas implicadas en la patogenia de las reacciones de hipersensibilidad^(9,10).

La re-exposición a la droga causal es extremadamente peligrosa, posiblemente con una rápida y grave reproducción de los síntomas.





Información sobre el artículo

Recibido el 1 de mayo de 2016.

Aceptado el 11 de septiembre de 2016.

Publicado el 27 de septiembre de 2016.

Autor corresponsal: Alexandra Volosky Ferrand, alevolosky@outlook.com

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo

Citar de la siguiente forma en formato de la National Library of Medicine (Vancouver):

Volosky A, Pineda T, Bechan A, Rojas G. Síndrome de DRESS: una reacción medicamentosa severa de la piel. Rev Chil Estud Med. 2016 Sep; 9(2): 385-89.

Referencias

1. Waseem D, Latief M, Sofi N, Dar I, Khan Q. Dress Syndrome: A Review and Update. *Skin Dis Skin Care.* 2016;1:401-410.
2. Bocquet H, Boagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome. *Sem Cutan Med Surg.* 1996;115(4):250-257.
3. Karami Z, et al. Evaluation of Lymphocyte Transformation Test Results in Patients with Delayed Hypersensitivity Reactions following the Use of Anticonvulsant Drugs. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170(3):158-162.
4. Kaminsky A, Moreno M, Díaz M, Chatas V. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Int J Dermatol.* 2005;44:594-598.
5. Muciño J, Díaz de León M, Briones C, Guerrero A, Sandoval O, Sáenz A. Síndrome de DRESS: Reporte de un caso clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;51(3):330-335.
6. Del Olmo E, Galindo M, Maya A, Maya N, Barragán J, Alexanderson G. Síndrome de DRESS. Presentación de 2 casos y revisión de la literatura. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2014;77(1):47-50.
7. Mullins E, Guajardo N, Fuenzalida M, Clavero F. Reacciones cutáneas adversas a anticonvulsivantes y estabilizadores del ánimo. *Rev Chil Dermatol.* 2011;27(1):71-76.
8. García-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero C, Roujeau J. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol.* 2000;136:323-327.
9. Redondo P, De Felipe I, De la Pena A, Aramendia JM, Vanaclocha V. Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis: Treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol.* 1997;136:645-646.
10. Simonart T, Tugendhaft P, Vereecken P, De Dobbeleer G, Heenen M. Hazards of therapy with high doses of N-acetylcysteine for anticonvulsant-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 1998;138:553.







REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: FISIOPATOLOGÍA, CLASIFICACIÓN MOLECULAR Y PRONÓSTICO. REVISIÓN 2016.

ACUTE MYELOID LEUKEMIA: PATHOPHYSIOLOGY, MOLECULAR CLASSIFICATION AND PROGNOSIS. REVIEW 2016.

Héctor Foncea¹

¹Médico-Cirujano, Universidad de Chile, Santiago, Chile

RESUMEN

El propósito de esta revisión es resumir los aspectos esenciales sobre la fisiopatología, clasificación y pronóstico de la leucemia mieloide aguda (LMA), enfatizando la relación existente entre mutaciones puntuales y sobrevida esperada.

La LMA incluye un grupo de enfermedades que se caracterizan por una proliferación clonal de precursores mieloides y que resultan en manifestaciones clínicas diversas, como anemia, infecciones o hemorragias. Se postula que su formación sigue un proceso de dos pasos, en donde primero se perpetúan los precursores y luego se les confiere una ventaja replicativa. Los hallazgos citogenéticos actuales obligaron a renovar la clasificación de esta enfermedad y de esta forma, surge la clasificación 2016 de la Organización Mundial de la Salud.

Las nuevas técnicas moleculares han ayudado a categorizar a la LMA según su citogenética, lo que ha servido para otorgar pronóstico y mejorar el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: leucemia mieloide aguda; clasificación; pronóstico; fisiopatología; citogenética.

ABSTRACT

The purpose of this review is to summarize the essential aspects of the pathophysiology, classification and prognosis of acute myeloid leukemia (AML), emphasizing the relationship between point mutations and expected survival.

AML includes a group of disorders characterized by clonal proliferation of myeloid precursors that lead to different clinical manifestations such as anemia, infection or bleeding. It is postulated that its formation follows a two-step process where the precursors are perpetuated and then gives them a replicative advantage. Current cytogenetic findings forced to renew the classification of the disease and thus, the classification of the 2016 World Health Organization arises.

New molecular techniques have helped to categorize the AML by cytogenetics, which has also served to provide prognosis and improve treatment.

KEYWORDS: leukemia, myeloid, acute; classification; prognosis; physiopathology; cytogenetics.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un grupo heterogéneo de enfermedades, caracterizadas por una proliferación clonal de precursores mieloides con una capacidad reducida de diferenciarse⁽¹⁾. El resultado es la acumulación de estas formas inmaduras en medula

ósea, sangre periférica y otros tejidos en desmedro de elementos maduros (glóbulos rojos, plaqueta, granulocitos), siendo su manifestación clínica, por lo tanto, cuadros sistémicos como anemia, hemorragias o infecciones.

La LMA es el tipo de leucemia más común en adultos y es infrecuente en niños. En Europa su incidencia es de 3.62 por 100.000 habitantes, con predominio del sexo masculino. Para el caso de Estados Unidos se esperaba que el 2015 ocurrieran 20.830 casos nuevos, con una



proporción de hombres/mujeres de 1.57⁽²⁾. Con la excepción de un alza durante la niñez, se ha visto que su incidencia crece lentamente hasta los 50 años y luego aumenta de forma drástica, siendo la mayoría de los casos en forma secundaria a síndromes mielodisplásicos. Finalmente declina pasado los 80 años⁽³⁾. La edad media de diagnóstico es de 65 años⁽⁴⁾.

Considerando el alto impacto de esta enfermedad, el propósito de esta revisión es resumir los aspectos esenciales sobre la fisiopatología, clasificación y pronóstico de la LMA, enfatizando la relación existente entre mutaciones puntuales y sobrevida esperada.

FISIOPATOLOGÍA

En un adulto, durante la hematopoyesis normal se estima que la sangre periférica se mantiene en base a una población de aproximadamente 1.000 células madres hematopoyéticas (CMH), de las cuales la mayoría se encuentran en estado quiescente. Estas células tienen la capacidad de dividirse para conservar su linaje y de producir células progenitoras de las líneas celulares mieloide y linfóide mediante división asimétrica. Su producción es continua, alcanzando hasta 10¹¹ células por día, haciendo que este sistema sea susceptible a transformación maligna⁽⁵⁻⁷⁾.

La LMA nace cuando alteraciones genéticas o epigenéticas en precursores mieloides producen una proliferación celular descontrolada. Estas mutaciones se pueden desarrollar a partir de genotóxicos e incluso desde otras neoplasias hematológicas, pero lo más frecuentes es que se originen de forma primaria o *de novo*^(8,9) (Figura 1).

En la patogenia, un solo paso parece no ser el único responsable de la aparición de esta enfermedad, por lo que han surgido diversos modelos de carcinogénesis, de los cuales, el más aceptado es el de Gilliland y Griffin, en donde se propone a la LMA como resultado de dos tipos de alteraciones genéticas (*two-hit model*)⁽¹⁰⁾.

Two-hit model

Como evento inicial, alteraciones genéticas como los genes de fusión LMP/RAR α y MLLT3-MLL en células hematopoyéticas, conducirían a la formación de precursores con capacidad de autorrenovarse indefinidamente mediante el bloqueo de la diferenciación y de la apoptosis. Estas mutaciones, denominadas de Clase II, serían las responsables de que los clones acumulen nuevas

alteraciones, las cuales son muy parecidas a las encontradas conforme avanza la edad⁽¹¹⁾.

Luego, durante la evolución de la enfermedad, se piensa que ocurre un segundo evento o *second hit*, en donde mutaciones, denominadas de Clase I, como las que afectan la activación del receptor de tirosina kinasa FLT3-ITD o la vía de señalización de N-RAS, confieren una ventaja proliferativa celular respecto a la población hematopoyética normal, estableciendo la LMA. Se ha podido demostrar que *in vivo*, la inducción de eventos Clase I y Clase II, resultan en Leucemia y, aunque la mayoría de las mutaciones recientemente identificadas no se encuentran dentro de estas clases, se piensa que producen efectos sinérgicos equivalentes^(12,13).

Una tercera clase de genes que codifican para modificadores epigenéticos se ha relacionado con LMA. Las categorías principales son cambios en el estado de la metilación del ADN y alteración de las histonas u otras proteínas modificadoras de cromatina. En estos grupos se incluyen alteraciones como DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1 y EZH2^(14,15). Estas anomalías son más frecuentes en pacientes adultos que en niños⁽¹⁶⁾ (Tabla 1).

CLASIFICACIONES

Son dos los sistemas más usados en el mundo. El primero es el del Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) que se basa en características morfológicas y citoquímicas. El otro, es el de la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisada el 2008⁽¹⁷⁾ y el 2016⁽¹⁸⁾. Dado que el sistema de la OMS es más completo y actualizado, las siguientes descripciones se harán en base a éste (Tabla 2).

LMA con anomalías genéticas recurrentes

Corresponde al 11% de los casos de LMA. Cuenta con anomalías genéticas específicas que en general son de buen pronóstico. A grandes rasgos, los cambios que se introducen en la revisión 2016 son:

- A. Se modificaron algunos nombres como el del gen MLL a KMT2A;
- B. La inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 no se reconoce como un gen de fusión;
- C. Se cambió el nombre de la leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12); LMP/RAR α a leucemia promielocítica aguda con LMP-RAR α , debido a que otros reordenamientos también pueden formar esta fusión;



- D. Se reconocieron las mutaciones de NPM1 y CEBPA como entidades propias, con la salvedad de que la mutación CEBPA otorga buen pronóstico solo en su forma bialélica; y,
- E. Se agregó de forma provisional la LMA BCR-ABL1 y la LMA con mutación de RUNX1⁽¹⁸⁾.

Los subtipos definidos son los siguientes:

I. Leucemia mieloide aguda con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1.

La translocación (8;21) se presenta en promedio a los 30 años, su incidencia en LMA de novo es 5-7% y tiene un pronóstico favorable. Es una de las anomalías genéticas más frecuentes, su diagnóstico es independiente del recuento de blastos en medula ósea, puede presentarse con sarcomas mieloides y se relaciona más frecuentemente con la LMA con maduración (FAB M2)^(19,20,21).

II. Leucemia mieloide aguda con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ/MYH11.

En este subtipo de leucemia se produce la fusión del gen de transcripción CBFβ en 16q22 con el gen de la cadena pesada de miosina del musculo liso (MYH11) en 16p13.1. Ocurre más frecuente en jóvenes y se relaciona con la leucemia mielomonocítica aguda (FAB M4Eo). Se puede presentar con sarcoma mieloide al momento del diagnóstico o en la recidiva^(21,22,23).

III. Leucemia promielocítica aguda con LMP/RARα.

En la leucemia promielocítica aguda (LPA) predominan los promielocitos con un gen de fusión característico, producto de la t(15;17), pero también, debido a otros reordenamientos. Es por esto que se ha retirado del nombre la t(15;17)(q22;q12) que se incluía en la revisión 2008 para evitar confusión. Morfológicamente corresponde a la variedad M3 descrita por la FAB. Su edad promedio de presentación es a los 40 años y se presenta en el 5 a 8% de las LMA de novo. Se relaciona con coagulación intravascular diseminada y fibrinólisis. Se subdivide en los tipos hipergranular y microgranular. En este tipo de LMA se fusiona el gen receptor α de ácido retinoico (RARα) en 17q12 con el gen de la leucemia promielocítica (LMP) que es un factor de regulación nuclear en 15q22. Como resultado se forma un gen LMP/RARα en el cromosoma der(15) y un gen

RARα/LMP en el cromosoma der(17). Esto permite la expresión del transcrito del gen de fusión LMP/RARα, el cual puede heterodimerizarse con el Receptor Retinoico X (RXR) e interferir con vías que responden al ácido retinoico, impidiendo la maduración celular⁽²⁴⁾.

Normalmente el ácido retinoico es un ligando que participa en la diferenciación celular y regula la expresión génica al unirse a su receptor RARα, que a su vez se heterodimeriza con RXR. Se ha demostrado que heterodímeros RARα/RXR, en ausencia de ácido retinoico, interactúan con proteínas nucleares que producen finalmente represión de la diferenciación. Por el contrario, en presencia de ácido retinoico, se puede inducir la diferenciación mieloide normal, siendo ésta la base del uso de Ácido Holo Transretinoico (ATRA) como tratamiento de LPA, ya que se puede lograr contrarrestar la acción de la proteína de fusión LMP/RARα, reiniciar la maduración normal y conducir finalmente a la apoptosis de las células leucémicas⁽²⁴⁾. Los resultados son tan buenos que hacen que este subtipo de LMA tenga las mejores tasas de remisión. En ciertos casos raros ocurren translocaciones entre RARα y otros genes como NUMA1, NPM1, ZBTB16 y STAT5B, algunas de las cuales pueden ser resistentes a ATRA⁽²⁵⁾.

IV. Leucemia mieloide aguda con t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A.

Más frecuente en niños que en adultos. Este tipo de leucemia se produce por la t(9;11)(p22;q23), que producirá el gen de fusión MLLT3-MLL. Se asocia a la presencia de blastos monocíticos (asimilándose a las clasificaciones FAB M4 o M5), a leucocitosis y a enfermedad extramedular⁽²⁶⁾. El gen MLL en el locus 11q23 se reordena de varias formas en la LMA. Generalmente estas anomalías tienen mal pronóstico, sin embargo hay algunas excepciones que presentan un pronóstico intermedio. Los reordenamientos del 11q se relacionan a CID y ocurren aproximadamente en el 3% de las LMA de novo⁽²¹⁾.

V. Leucemia Mieloide Aguda con t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214.

Es un subtipo poco frecuente (menos del 1% de LMA de novo), se asocia a la morfología de la clasificación FAB M2 o M4 y tiene mal pronóstico⁽²¹⁾. DEK-NUP214 actúa como factor de transcripción y además altera el transporte nuclear. Se asocia con mutaciones de FLT3-ITD^(27,28).





VI. Leucemia Mieloide Aguda con $inv(3)(q21.3;q26.2)$ o $t(3;3)(q21.3;q26.2)$ GATA2, MECOM.

Los hallazgos han descartado que se produzca un gen de fusión. Por otro lado se ha visto que existe un reposicionamiento distal de un promotor de GATA2 que activa la expresión de MECOM (EVI1) y confiere simultáneamente haploinsuficiencia de GATA2. MECOM afecta la metilación del ADN. Esta leucemia se ha asociado a $del(5,7)$, trombocitosis y a displasia multilineal, particularmente a la de los megacariocitos, encontrándose un mayor número de estos en médula ósea. La $inv(3)$ ocurre en menos del 1% de las LMA de novo y tiene mal pronóstico^(29,30,31).

VII. Leucemia Mieloide Aguda con $t(1;22)(p13.3;q13.3)$; RBM15-MKL1 megacarioblástica).

Es poco frecuente y su patogénesis no está completamente dilucidada, encontrándose hasta el momento que existe alteración de la maduración plaquetaria. La $t(1;22)$ se asocia a FAB M7, ocurre de preferencia dentro de los dos primeros años de vida, es rara, de mal pronóstico y se ha asociado a organomegalias^(21,32).

VIII. Leucemia Mieloide Aguda con mutación del gen NPM1.

Se encuentra en un tercio de las LMA. Generalmente son de buen pronóstico, a menos que se asocie a una mutación de FLT3/ITD. Se relaciona con LAM FAB M4 y M5. NPM1 (gen de nucleofosmina) codifica una fosfoproteína que actúa como chaperona molecular. Mutaciones de NPM1 se han asociado a múltiples neoplasias malignas, ocurre en aproximadamente el 35% de las LMA de novo y se presenta en el 50% de las LMA con citogenética normal^(21,33).

IX. Leucemia Mieloide Aguda con mutación bialélica del gen CEBPA.

Se presenta en el 6 al 15% de las LMA de novo y se asocia a LMA FAB M4. Una mutación en CEBPA (CAAT/enhancer binding protein-alfa por sus siglas en inglés) bloqueará la activación de genes de la diferenciación granulocítica. Se ven patrones particulares que incluyen la down-regulation de genes HOX y expresión de CD7 y C34 en blastos leucémicos. Algunos estudios han demostrado que mutaciones de CEBPA en pacientes con citogenética

normal (correspondiente al 8-19%) se asocian a mejor sobrevida y disminución del riesgo de recurrencia, aunque hasta el momento sólo las formas bialélicas han demostrado mejoras significativas del pronóstico^(34,35,36).

X. Leucemia Mieloide Aguda con BCR-ABL1 (provisional).

Se decide agregar esta entidad para intentar reconocer los casos raros de LMA de novo que pudiesen beneficiarse del tratamiento con Inhibidores de tirosina kinasa. Los pacientes con LMA BCR-ABL1(+) corresponden al 0.5-3% de todos los casos y es difícil distinguirla de la leucemia mieloide crónica con transformación blástica, sin embargo se ha visto que la delección de genes de receptores de antígenos como (IGH, TCR) o IKZF1 podrían hacer el diagnóstico diferencial^(37,38).

XI. Leucemia Mieloide Aguda con mutación de RUNX1 (provisional).

Esta mutación se ha encontrado en el 8% y 16% de los pacientes jóvenes y de edad avanzada respectivamente. Se agregó en la revisión 2016 porque presenta menor tasa de remisión completa y sobrevida respecto a los demás afectados. La mutación RUNX1 se asocia directamente a otras como ASXL1 y de manera inversa a las que afectan a CEBPA y a NMP1^(39,40).

XII. Leucemia Mieloide Aguda con mutación del gen FTL3.

FLT3 es un receptor expresado en la superficie de muchos progenitores hematopoyéticos y estimula la proliferación celular. Aunque no se incluye en la clasificación, se menciona debido a que se presenta hasta en el 30% de las LMA de novo. Las mutaciones más frecuentes son FLT3/ITD y FLT3/TKD que confieren un pronóstico desfavorable para la enfermedad^(41,42).

LMA con cambios relacionados a mielodisplasia

Como su nombre lo dice, en este grupo se incluyen aquellas LMA que tienen alguna relación con mielodisplasia. Esto puede ser en base a:

- A. Un cariotipo que muestre anormalidades citogenéticas específicas compartidas con síndrome mielodisplásico (SMD),





- B. Documentación de una historia de SMD o neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas o,
- C. Por medio de la presencia de rasgos displásicos en el 50% de células maduras de médula ósea, en al menos dos líneas hematopoyéticas. Tiene mal pronóstico, en parte debido a la edad avanzada de los pacientes, pero también por su asociación con anomalías cariotípicas de mal pronóstico, siendo las alteraciones más frecuentes la pérdida del cromosoma 5 y/o 7 o un cariotipo complejo^(19,43). La nueva clasificación excluye los casos que presentan NPM1 o CEBPA bialélico, al igual que a los casos con anomalía citogenética del(9q), por no tener significancia pronóstica^(18,44).

Neoplasias mieloides relacionadas a tratamiento

Se incluye en esta clasificación a la LMA o a los SMD originados en pacientes que previamente han recibido algún tipo de terapia potencialmente mutagénica con quimio y/o radioterapia. Son de mal pronóstico debido a la alta incidencia de cariotipos de alto riesgo como pérdidas del cromosoma 5 y/o 7 o cariotipos complejos⁽⁴⁵⁾. En base a las características del agente al que el paciente fue expuesto, este grupo se clasifica en el tipo relacionados a agente alquilante y en el tipo relacionado a inhibidor de la Topoisomerasa II.

LMA sin otra especificación

Se incluye en esta categoría los casos que no cumplen los criterios de LMA anteriores⁽⁴⁶⁾. Se basa en la clasificación FAB como se muestra en la **Tabla 2**.

Sarcoma mieloide

El Sarcoma Mieloide (SM), también llamado sarcoma granulocítico, cloroma o tumor extramedular, es una masa compuesta de mieloblastos, con o sin signos de maduración, siempre de localización extramedular. Es más frecuente en hombres y se desarrolla en el 2-8% de los pacientes con LMA. Lo más frecuente es que se origine al mismo tiempo o luego del inicio de la LMA, sin embargo en algunos casos puede surgir antes. Se relaciona a monosomía 7, trisomía 8 e inv(16). En una revisión publicada por Yamauchi y Yasuda, se encontró que el 47% de los pacientes fueron mal diagnosticados al inicio, siendo más frecuentemente confundido con un Linfoma. En este mismo trabajo se describe que los sitios más habituales de ubicación del SM fueron linfonodos (15%), piel (14%),

cabeza y médula espinal (epidural, meninges, cerebro) (13%), intestino delgado (11%), mediastino (10%), hueso (9%) y ovario y útero (9%). La edad promedio del diagnóstico fue 32 años en hombres y 34 años en mujeres. En el SM el tratamiento precoz aumenta significativamente la supervivencia^(47,48).

LMA con cambios relacionados a mielodisplasia

Se presenta desde el periodo neonatal alcanzando hasta un 10% de los recién nacidos con Síndrome de Down (SD). Los pacientes con SD tienen 10 a 100 veces más riesgo de padecer LMA. Hay dos subtipos, el primero es la LMA asociada a Síndrome de Down que corresponde en la mitad de los casos a leucemia megacarioblástica aguda y que se asocia a mutaciones en GATA 1 en los primeros años de vida. El segundo se denomina mielopoyesis anormal transitoria o leucemia transitoria asociada a Síndrome de Down y ocurre generalmente dentro de los primeros 3 meses, sin embargo hasta un tercio de los casos puede progresar a LMA dentro de los primeros 3 años⁽⁴⁹⁾.

CLÍNICA

Por lo general los pacientes se presentan con síntomas derivados de las citopenias como resultado del fracaso de la hematopoyesis, lo que producirá síndrome anémico, infecciones a repetición y signos de hemorragia como equimosis, epistaxis y gingivorragia. Las otras manifestaciones serán resultados de la infiltración blástica en los órganos y en ocasiones debido la activación del proceso de coagulación de forma patológica.

DIAGNÓSTICO

Se basa en estudio de sangre periférica y médula ósea con posterior análisis por citometría y citogenética. Las recomendaciones vigentes según MINSAL 2010 para el diagnóstico de LMA se muestran en la **Tabla 3**⁽⁵⁰⁾.

Para el diagnóstico de LMA se requiere $\geq 20\%$ de blastos en aspirado de médula ósea y/o sangre periférica. No obstante, para los casos de t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13q22) CBF β /MYH11, t(15;17)(q22;q12); LMP/RAR α y sarcoma mieloide, no se necesita cumplir con un valor de blastos específico.





PRONÓSTICO

De acuerdo a la Base de datos de Cáncer del Niño PINDA y del Adulto PANDA (2006 MINSAL), la tasa de sobrevida relativa de la LMA a 5 años en Chile es de 50% para menores de 15 años y de 26% para mayores de 15 años. En el caso de la LPA, la tasa es de 68% para mayores de 15 años⁽⁵⁰⁾.

La *European LeukemiaNet Classification* considera características moleculares y citogenéticas para dividir a la LMA en 4 grupos con distinta sobrevida luego del tratamiento, clasificándolos en Favorable, Intermedio I, Intermedio II y Adverso⁽⁵¹⁾ (**Tabla 4**).

Otros factores pronósticos independientes que se asocian a baja sobrevida son edad avanzada, signos de displasia y recuento de leucocitos $>30.000/\text{mm}^3$, además de los subtipos ominosos mencionados más arriba en este texto^(52,53).

DISCUSIÓN

Las nuevas técnicas moleculares han ayudado a categorizar a la LMA según su citogenética, lo que ha servido para otorgar pronóstico y mejorar el tratamiento. Lo que se espera a futuro es poder caracterizar subtipos en cada paciente e individualizar el tratamiento.



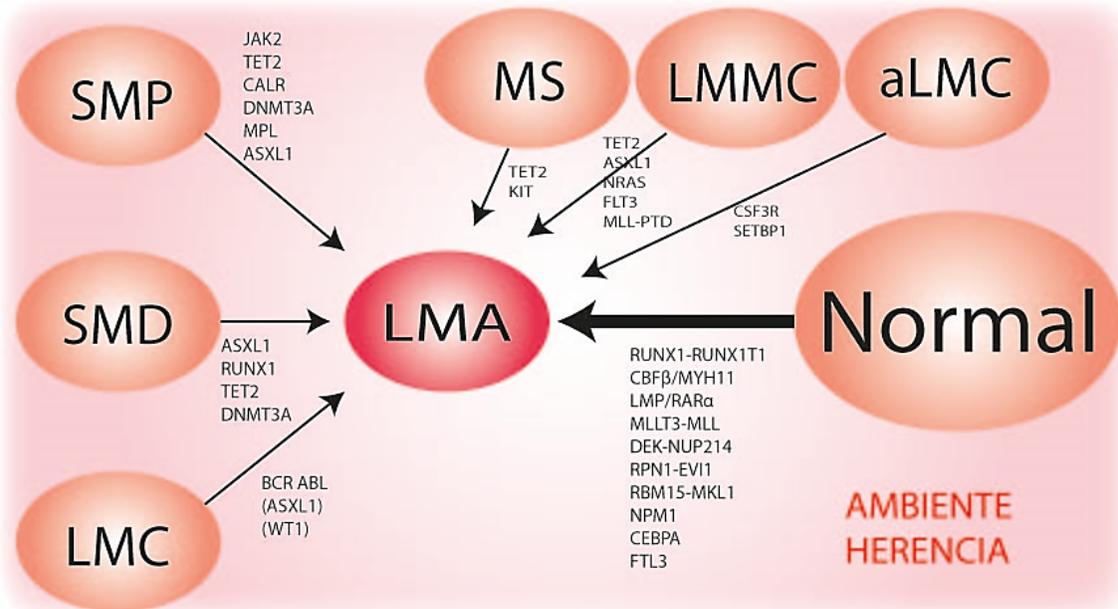


Figura 1. Algunas condiciones predisponentes al desarrollo de LMA. Se muestran neoplasias que en su evolución pueden cursar con LMA (LMA secundaria) y anomalías genéticas que se ven involucradas en la LMA “*de novo*”. SMP: síndromes mieloproliferativos; SMD: síndromes mielodisplásicos; LMC: leucemia mieloide crónica; aLMC: LMC atípica; MS: mastocitosis sistémica; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica. Modificado de Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? Carolyn S. et al. 2014 ⁽⁵⁴⁾.

Genes de Fusión	LMP-RARA, MYH11-CBFB (55), RUNX1-RUNX1T1(56)	25%
Factores de transcripción mieloide	CEBPA (57), RUNX1	22%
Genes supresores de tumores	TP53, WT1, PHF6	16%
Genes Spliceosome	SF3B1, SRSF2, U2AF1	14%
Genes de modificación de ADN	DNMT3A (58), TET2 (59), IDH1/2	44%
NPM1		27%
Modificadores de cromatina	MLL-fusions, ASXL1, EZH2, MLL-PTD	30%
Choesinas	SMC1A, SMC3, RAD21, STAG2	13%
Genes transductores de señales	FLT3 (60), NRAS, c-KIT (61), PTPN11	59%

Tabla 1. Grupos de mutaciones recurrentes en Leucemia mieloide aguda “*de novo*”. En la columna de la derecha se muestra el porcentaje de leucemias que tienen al menos una mutación de los grupos mostrados. Modificado de Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? Carolyn S. et al. 2014 (54).



LMA CON ANOMALÍAS GENÉTICAS RECURRENTES
LMA con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ/MYH11
LPA con LMP-RARα
LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
LMA con t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
LMA con t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1(megacariobástica)
LMA con mutación de NPM1
LMA con mutación bialélica de CEBPA
LMA con mutación de BCR-ABL1 (provisional)
LMA con mutación de RUNX1 (provisional)
LMA CON CAMBIOS RELACIONADOS A MIELODISPLASIA
NEOPLASIAS MIELOIDES RELACIONADAS A TRATAMIENTO
LMA SIN OTRA ESPECIFICACION
LMA mínimamente diferenciada - FAB M0
LMA sin maduración - FAB M1
LMA con maduración - FAB M2
Leucemia mielomonocítica aguda - FAB M4
Leucemia monoblástica/monocítica aguda - FAB M5a y M5b
Leucemia eritroide pura - FAB M6a y M6b
Leucemia megacarioblástica aguda - FAB M7
Leucemia basofílica aguda
Panmielosis aguda con mielofibrosis
SARCOMA MIELOIDE
PROLIFERACIONES MIELOIDES RELACIONADAS A SINDROME DE DOWN
Mielopoyesis anormal transitoria
Leucemia mielode relacionada a Síndrome de Down

Tabla 2. Clasificación de la *World Health Organization* de leucemia mielode aguda. En el caso de las LMA sin otra especificación se muestran para cada subtipo, las categorías de la clasificación FAB (Grupo Cooperativo Franco- Americano-Británico) con las que se relaciona. LMA: leucemia mielode aguda; SMD: síndrome mielodisplásico.

<ol style="list-style-type: none">1. Realizar hemograma completo2. Aspirado de M.O. y/o biopsia.3. Inmunofenotipificación en M.O. por citometría de flujo CD7, CD13, CD14, CD33, CD34, CD64, CD117, CD41a, mieloperoxidasa citoplasmática4. Estudio citogenético en médula ósea para asignar pronóstico y la elección de mejor tratamiento.5. Estudio de prueba de coagulación (TP y TTPA), fibrinógeno y Dímero D si se sospecha coagulopatía de consumo6. Estudio de función hepática, renal, LDH, calcio, fósforo y albúmina7. Estudio de marcadores moleculares, si es posible, por RT-PCR o FISH para LMA 1-ETO (RUNX1/RUNX1T1), CBFβ/MYH11 en LMA M4 Eo y LMP/RARα en sospecha de LPA.8. Radiografía de tórax AP y Lateral9. Cultivos bacterianos micóticos de sangre, orina y otros sitios.10. Serología viral para VHB, VHC, VIH, Chagas y toxoplasmosis.11. Estudio de Líquido cefalorraquídeo12. Ecocardiograma Doppler en pacientes con factores de riesgo cardiovascular13. Estudio de HLA en aquellos planificados para trasplante de M.O.14. Evaluación y tratamiento odontológico

Tabla 3. Recomendaciones MINSAL 2010 para el diagnóstico y estudio de leucemia mielode aguda. M.O: médula ósea; LPA: leucemia promielocítica aguda.



Grupo Pronóstico	Citogenética	Observaciones
Favorable	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22); (CBFβ/MYH11) LMA con mutación NPM1 LMA con mutación CEBPA	
Intermedio I	Mutación <i>NPM1</i> y <i>FLT3</i> -ITD Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD	Siempre que tengan cariotipo normal.
Intermedio II	t(9;11)(p22;q23);MLLT3-MLL Anormalidades no incluidas en grupo favorable o adverso	En este grupo faltan más estudios.
Adverso	inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1- EV11 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); MLL rearranged -5 or del(5q); -7; abnl(17p); cariotipo complejo	Cariotipo complejo es 3 o más anomalidades cromosómicas. Excluye a las LMA con anomalías genéticas recurrentes.

	Edad	Favorable	Intermedio I	Intermedio II	Adverso
Pacientes Jóvenes n=818	<60 años				
	Remisión Completa (%)	96	76	79	50
	SLDE (años)	5,5	0,8	1,2	0,6
	Sobrevida global (años)	11,5	1,2	2,1	0,8
Pacientes mayores n=732	≥ 60 años				
	Remisión completa (%)	83	61	63	39
	SLDE (años)	1,1	0,6	0,7	0,5
	Sobrevida global (años)	1,6	0,9	0,9	0,5

Tabla 4. European LeukemiaNet Classification de la LMA. Se muestran los grupos Favorable, Intermedio I, Intermedio II y Adverso, con sus criterios citogenéticos de inclusión, algunas observaciones y la sobrevida esperada para cada caso.





Información sobre el artículo

Recibido el 3 de julio de 2016.

Aceptado el 12 de septiembre de 2016.

Publicado el 27 de septiembre de 2016.

Autor corresponsal: Héctor Foncea Bobadilla, foncea.h@gmail.com

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo

Citar de la siguiente forma en formato de la National Library of Medicine (Vancouver):

Foncea H. Leucemia mieloide aguda: fisiopatología, clasificación molecular y pronóstico. Revisión 2016. Rev Chil Estud Med. 2016 Sep; 9(2): 391-403.

Referencias

1. Walter MJ, Shen D, Ding L, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2012; 366:1090-1098.
2. Alteri R, Bertaut T, Brooks D, Chambers W, Chang E, et al. Cancer Facts & Figures 2016. 1ª ed. Atlanta. American Cancer Society. 2014.
3. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood 2009; 30;113(18):4179-87.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62(1):10-29.
5. Catlin, S. N., Busque, L., Gale, R. E., Guttorp, P. and Abkowitz, J. L. The replication rate of human hematopoietic stem cells in vivo. Blood 2011;117, 4460-4466.
6. Li, L. and Clevers, H. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals. Science; 2010; 327, 542-545.
7. Beerman, I., Maloney, W. J., Weissmann, I. L. and Rossi, D. J. Stem cells and the aging hematopoietic system. Curr. Opin. Immunol. 2010; 22, 500-506.
8. Østgård, L. S. G., Kjeldsen, E., Holm, M. S., Brown, P. N., Pedersen, B. B., Bendix, K., Johansen, P., Kristensen, J. S. and Nørgaard, J. M. Reasons for treating secondary AML as de novo AML. Eur. J. Haematol. 2010; 85, 217-226.
9. Ding L., Ley T.J., Larson D.E., Miller C.A., Koboldt D.C., Welch J.S., Ritchey J.K., Young M.A., Lamprecht T., McLellan M.D., et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. Nature. 2012; 481:506-510.
10. Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. Hematology. 2004; 80-97.
11. Welch, J. S., Ley, T. J., Link, D. C., Miller, C. A., Larson, D. E., Koboldt, D. C., Wartman, L. D., Lamprecht, T. L., Liu, F., Xia, J. et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. Cell. 2012; 150, 264-278.
12. Schessl C, Rawat VP, Cusan M, Deshpande A, Kohl TM, Rosten PM, et al. The AML1-ETO fusion gene and the FLT3 length mutation collaborate in inducing acute leukemia in mice. J Clin Invest 2005; 115:2159-68.
13. The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2013; 368, 2059-2074.
14. Liang D-C, Liu H-C, Yang C-P, Jaing T-H, Hung I-J, Yeh T-C, et al. Cooperating gene mutations in childhood acute myeloid leukemia with special reference on mutations of ASXL1, TET2, IDH1, IDH2, and DNMT3A. Blood. 2013; 121(15):2988-95.
15. Green, C.L., Evans, C.M., Zhao, L. et al, The prognostic significance of IDH2 mutations in AML





- depends on the location of the mutation. *Blood*. 2011; 118:409-412.
16. Shen Y, Zhu YM, Fan X, et al. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118: 5593-603.
17. Swerdlow SH, Campo Elías A, Harris NL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4ª Ed. Lyon. IARC; 2008.
18. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., & Vardiman, J. W. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016; 127(20), 2391-2405.
19. Felicetto Ferrara, Charles A Schiffer: Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet* 2013; 381: 484-95.
20. Corpora T, Roudaia L, Oo ZM, et al. Structure of the AML1-ETO NHR3-PKA(RII α) complex and its contribution to AML1-ETO activity. *J Mol Biol*. 2010; 402:560.
21. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010; 116(3):354-365.
22. Shurtleff SA, Meyers S, Hiebert SW, et al. Heterogeneity in CBF beta/MYH11 fusion messages encoded by the *inv(16)(p13q22)* and the *t(16;16)(p13;q22)* in acute myelogenous leukemia. *Blood*. 1995; 85:3695.
23. S. A. Pileri, S. Ascani, M. C. Cox et al., "Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients," *Leukemia*. 2007; vol. 21, no. 2, pp. 340-350.
24. Altucci L, Rossin A, Raffelsberger W, et al.: Retinoic acid-induced apoptosis in leukemia cells is mediated by paracrine action of tumor-selective death ligand TRAIL. *Nat Med*. 2001; 7 (6): 680-6.
25. Zelent A, Guidez F, Melnick A, et al.: Translocations of the RAR α gene in acute promyelocytic leukemia. *Oncogene*. 2001; 20 (49): 7186-203,
26. Meyer C, Kowarz E, Hofmann J, et al. New insights to the MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia*. 2009; 23(8):1490-9.
27. Chi Y, Lindgren V, Quigley S, Gaitonde S. Acute myelogenous leukemia with *t(6;9)(p23;q34)* and marrow basophilia: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(11):1835-7.
28. Sandahl JD, Coenen EA, Forestier E, Harbott J, Johansson B, Kerndrup G, et al. *t(6;9)(p22;q34)/DEK-NUP214*-rearranged pediatric myeloid leukemia: an international study of 62 patients. *Haematologica*. 2014; 99(5):865-72
29. Bitter MA, Neilly ME, Le Beau MM, et al. Rearrangements of chromosome 3 involving bands 3q21 and 3q26 are associated with normal or elevated platelet counts in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood*. 1985; 66:1362.
30. Gröschel S, Sanders MA, Hoogenboezem R, et al. A single oncogenic enhancer rearrangement causes concomitant EVI1 and GATA2 deregulation in leukemia. *Cell*. 2014; 157(2):369-381.
31. Yamazaki H, Suzuki M, Otsuki A, et al. A remote GATA2 hematopoietic enhancer drives leukemogenesis in *inv(3)(q21;q26)* by activating EVI1 expression. *Cancer Cell*. 2014; 25(4): 415-427.
32. Cheng EC, Luo Q, Bruscia EM, et al. Role for MKL1 in megakaryocytic maturation. *Blood*. 2009; 113:2826.
33. Hollink IH, Zwaan CM, Zimmermann M, Arentsen-Peters TC, Pieters R, Cloos J, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 gene mutations in childhood acute myeloid leukemia, with emphasis on cytogenetically normal AML. *Leukemia*. 2009; 23(2):262-70.
34. Wouters BJ, Loewenbergh B, Erpelinck-Verschueren CA, van Putten WL, Valk PJ, Delwel R. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood*. 2009; 113(13): 3088-309.
35. Hollink IH, van den Heuvel-Eibrink MM, Arentsen-Peters ST, et al. Characterization of CEBPA mutations and promoter hypermethylation in pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2011; 96(3):384-392.





36. Ho PA, Alonzo TA, Gerbing RB, Pollard J, Stirewalt DL, Hurwitz C, et al. Prevalence and prognostic implications of CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2009; 113:6558-6566.
37. Konoplev S, Yin CC, Kornblau SM, et al. Molecular characterization of de novo Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(1): 138-144.
38. Nacheva EP, Grace CD, Brazma D, et al. Does BCR/ABL1 positive acute myeloid leukaemia exist? *Br J Haematol*. 2013; 161(4):541-550.
39. Schnittger S, Dicker F, Kern W, et al. RUNX1 mutations are frequent in de novo AML with noncomplex karyotype and confer an unfavorable prognosis. *Blood*. 2011;117(8): 2348-2357.
40. Mendler JH, Maharry K, Radmacher MD, et al. RUNX1 mutations are associated with poor outcome in younger and older patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and with distinct gene and MicroRNA expression signatures. *J Clin Oncol*. 2012; 30(25): 3109-3118.
41. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al.: Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia*. 2005; 19 (8): 1345-9.
42. Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? *Am Soc Hematol Educ Program Book*. 2013; (1):220-6
43. Haferlach, C., Alpermann, T., Schnittger, S. et al, Prognostic value of monosomal karyotype in comparison to complex aberrant karyotype in acute myeloid leukemia: a study on 824 cases with aberrant karyotype. *Blood*. 2012; 119:2122-2125
44. Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y, et al. The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in 116. prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. *Blood*. 2013; 122(9): 1576-1582.
45. Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2013; 40(6):666-75.
46. Walter RB, Othus M, Burnett AK, Löwenberg B, Kantarjian HM, et al. Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood*. 2013; 28;121(13):2424-31.
47. Yamauchi K, Yasuda M: Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer*. 2002; 94 (6): 1739-46
48. Solh M., DeFor T.E., Weisdorf D.J., Kaufman D.S. Extramedullary Relapse of Acute Myelogenous Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Better Prognosis Than Systemic Relapse. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(3): 665-668.
49. Mateos MK, Barbaric D, Byatt S-A, Sutton R, Marshall GM. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Translational Pediatrics*. 2015; 4(2):76-92
50. Puga B, Pilleux L, Guerra G, Undurraga S, Lois V y col. *Leucemia en personas de 15 años y más*. 2ª ed. Santiago. Ministerio de Salud. 2010
51. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet DJ, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012; 30:4515.
52. Grimwade D. The changing paradigm of prognostic factors in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012; 25(4):419-25.
53. Marcucci G., Haferlach T., Dohner H. Molecular genetic of adult acute myeloid leukemia: Prognostic and therapeutic implications. *J. Clin. Oncol*. 2011; 29:475-486.
54. Carolyn S. Grove, George S. Vassiliou. Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? *Disease Models and Mechanisms*. 2014; 7: 941-951.
55. Marcucci G, Geyer S, Zhao W, Carroll AJ, Bucci D, et al. Adding KIT inhibitor dasatinib to chemotherapy overcomes the negative impact of KIT mutation/over-expression in core binding factor acute myeloid leukemia. Results from CLGB 10801. *Blood*. 2014; 124:8.
56. Tang J.L., Hou H.A., Chen C.Y., Liu C.Y., Chou W.C., Tseng M.H. AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: Prognostic implication and interaction with other gene alternations. *Blood*. 2009; 114:5352-5361.





57. Wouters B.J., Lowenberg B., Erpelinck-Verschueren C.A., van Putten W.L., Valk P.J., Delwel R. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood*. 2009; 113: 3088-3091.
58. Rodríguez-Paredes M, Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med*. 2011; 17: 330-9.
59. Chou W.C., Chou S.C., Liu C.Y., Chen C.Y., Hou H.A., Kuo Y.Y., Lee M.C., Ko B.S., Tang J.L., Yao M., et al. TET2 mutation is an unfavorable prognostic factor in acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics. *Blood*. 2011; 118:3803-3810.
60. Gilliland D.G., Griffin J.D. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002; 100:1532-1542.
61. Paschka P., Marcucci G., Ruppert A.S., Mrozek K., Chen H., Kittles R.A., Vukosavljevic T., Perrotti D., Vardiman J.W., Carroll A.J., et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): A cancer and leukemia group B study. *J. Clin. Oncol*. 2006; 24:3904-3911.







III. Control diuresis en paciente crítico.

Fines terapéuticos:

- I. Alivio de retención aguda de orina (RAO) o retención crónica de orina (RCO).
- II. Tratamiento crónico en pacientes con fracaso en el vaciado vesical espontáneo (Hiperplasia prostática benigna (HPB) u obstrucción infravesical).
- III. Cateterismo intermitente en paciente con vejiga neurogénica.
- IV. Postoperatorio de algunas cirugías (uretra, próstata o vejiga). O prevención de retención de orina en el intra y post-operatorio de intervenciones prolongadas o en pacientes de riesgo.
- V. Administración de terapias endovesicales, como lavados, irrigaciones e instilaciones.
- VI. Hematuria de origen vesico-prostático en los cuales se requiere lavado constante⁽²⁾.

Por otra parte, las sondas pueden clasificarse según el tiempo de permanencia del catéter o según número de lúmenes. Las primeras pueden subdividirse en sondeo intermitente (ya sea único o repetido en el tiempo) donde posterior al sondeo, se retira el catéter. Sondeo temporal en el cual se permanece un tiempo definido con el catéter o sondeo permanente donde se mantiene indefinidamente⁽³⁾.

Según el número de lúmenes pueden ser de una, dos o tres vías. En el caso de las sondas de una vía, estas permiten sólo la salida de orina o lavados e instilaciones, son transitorias debido a que carecen de un sistema de fijación. En el caso de las sondas de 2 vías, una permite la salida de orina y la otra se utiliza para insuflar el balón de fijación endovesical. En las sondas de 3 vías, se agrega a las 2 vías anteriormente descritas una tercera que permite efectuar irrigaciones o instilaciones con diferentes objetivos y que son utilizadas en el manejo de cirugías urológicas o hematurias con coágulos, para lavado vesical⁽⁴⁾.

El objetivo del siguiente artículo consiste en el desarrollo y entendimiento a través de una revisión bibliográfica no sistemática de 4 temas a afrontar como médico general sobre la instrumentalización de la vía urinaria. Estos 4 temas son el cateterismo en hombres, con aproximación en mujeres, las dificultades en el cateterismo, retiro de catéter no desinflado y por último cistostomía suprapúbica percutánea.

CUERPO DE LA REVISIÓN

Cateterismo uretral en hombre

El tamaño normal de la uretra es aproximadamente 20 cm desde el meato uretral hasta el cuello vesical. Se divide en uretra prostática de 3,5 cm de largo, la uretra membranosa de 1,5 cm (relacionada con el esfínter externo contiguo o diafragma urogenital), y la uretra esponjosa o peneana de 15 cm aproximadamente (desde el bulbo esponjoso hasta el glande)⁽⁴⁾.

La uretra es relativamente estrecha a nivel del diafragma urogenital y la sínfisis púbica; si se tracciona el pene hacia abajo, se promueve el plegado de la uretra a nivel del ligamento suspensorio del pene, lo que dificulta aún más el procedimiento⁽⁵⁾.

Para la instalación de la sonda se debe siempre considerar primero que es estéril y por lo tanto tener precauciones de contaminación; y segundo que depende del paciente y del objetivo de la cateterización, es así como para la mayoría de los hombres, un catéter 16-18 French (3 French o su abreviación 3 Fr = 1 mm) es adecuado.

De esta forma:

- I. Posicionar a paciente en supino si es hombre, o posición de litotomía en mujeres.
- II. Realizar aseo de zona genital con solución antiséptica.
- III. Uso de guantes y campo estéril.
- IV. En caso de hombre, cubrir con gasa estéril el prepucio y retraerlo hasta el surco balanoprepucial con mano no dominante. En caso de ser mujer, abrir labios menores lo que expone la uretra.
- V. Traccionar pene hacia arriba, siempre con prepucio retraído. Introducir vaselina, sin disminuir presión en uretra (ya que esto generara la salida del lubricante) o lubricar directamente la sonda.
- VI. Introducir catéter completo.
En los hombres, cualquier catéter debe insertarse completamente, con el objetivo de que el balón se infle en la vejiga y no en el trayecto de la uretra. Durante el procedimiento, la salida de orina implica que el balón recién está pasando por la uretra membranosa. Por lo que el balón sigue a 3-4 cm del cuello vesical.





- A) Inflar el balón de la sonda Foley en cualquier punto antes de la correcta inserción podría generar un daño uretral iatrogénico.
 - B) Puede haber dificultad a los 16-20 cm donde se encuentra el esfínter externo, y un poco más arriba donde se encuentra la próstata.
- VII.** Verificar la capacidad del balón. Luego inflar balón con agua según su capacidad (siempre con agua, el aire puede salir del balón y el suero puede cristalizar y causar disfunción de la válvula u obstruir el lumen). Si se sobreinflan pueden romperse.
- VIII.** Traccionar sonda para que el balón quede fijo al cuello vesical.
- IX.** Fijar la sonda a muslo - asegurar prepucio retornando a la posición normal para prevenir parafimosis - recolector cerrado y en posición dependiente, siempre bajo el nivel de la vejiga².

Cateterismo uretral en mujer

La uretra femenina es corta (4 cm), recta y por lo general de gran calibre, situada superior a la vagina (directamente sobre la abertura superior de la vagina y a 2,5 cm por debajo del clítoris). Debe exponerse al abrir labios menores, muchas veces oculto (en contraste con los varones, excepto aquellos con hipospadia)⁽⁶⁾.

La exploración se facilita con la abducción de las piernas en posición de litotomía, en caso de que por nerviosismo genere una aducción de las piernas, la cateterización será muy difícil, sino imposible⁽⁷⁾.

El procedimiento es similar que en hombres, sin embargo debido a que la uretra femenina es corta, solo la mitad del total de la sonda debe insertarse para mantener segura la vía urinaria antes de inflar el balón⁽⁶⁾.

Por otro lado en mujeres con prolapso de pared anterior (antiguamente denominados ureteroceles o cistoureteroceles, donde la uretra o vejiga caen en la vagina), el trayecto de la uretra podría ser significativamente posterior. Las relaciones anatómicas en este caso pueden ser corregidas al introducir índice y dedos largos, para colocarlos a lo largo de la pared vaginal y aplicar presión hacia arriba. Esto reconstruye las relaciones anatómicas⁽⁸⁾.

Dificultades y consideraciones del cateterismo

- I.** Si existe discomfort al inflar el balón, este puede que se encuentre en la uretra. En este caso, desinflarlo rápidamente, reacomodar sonda hasta

el final y re-inflarlo. En caso de presentar problemas nuevamente, retirar sonda y realizar uretrociografía para evaluar obstrucción o falsa vía^(9,10).

- II.** Hematuria: En caso de presentarse hematuria, si esta se asocia a coágulos, existe alta probabilidad de que se obstruya la vía urinaria, en cuyo caso debe tratarse como RAO^(11,12).

El manejo será con lavado vesical.

- A) Instalar sonda de mayor tamaño (idealmente de 1 lumen, 22-24 Fr) y siliconada. En caso contrario, si es de un material más flexible, puede colapsarse durante el procedimiento⁽¹³⁾.
- B) Realizar lavado hasta retiro de coágulos con ayuda de una jeringa de 60 cc y solución salina (se extraerán coágulos con solución salina con tinte hemático, hasta que el lavado sea limpio y no persistan los coágulos).
- C) Instalación de sonda de 3 lúmenes de mayor tamaño 22-24Fr.
- D) Irrigación vesical con solución salina continua para 1-2 lts/hr (30 lts/día)^{14,15}.

- III.** Edema prepucio: En caso de haber edema del prepucio que dificulte la instalación de la sonda se debe realizar un vendaje compresivo por 10-15 min, lo que disminuye el edema⁽¹⁶⁾. Luego, con un ayudante, se traccionará el prepucio, lo que facilitará la instalación de la sonda.

Pacientes con trauma peneano, parafimosis, anasarca u obstrucción linfática significativa por radioterapia, pueden tener marcado edema cutáneo. Esto requerirá suficiente manipulación para identificar el glande, surco balanoprepucial y el meato uretral, así como asegurarse de la ausencia de estrangulación por cuerpo extraño u parafimosis^(17,18).

- IV.** Fimosis: consiste en la estrechez del prepucio que determina dificultad o incapacidad para retraer manualmente el prepucio hasta el surco balanoprepucial y descubrir totalmente el glande⁽¹⁹⁾.

En adolescentes y adultos, puede ser el resultado de una fimosis no corregida en la infancia o secundaria a balanopostitis a repetición



(bacterianas o micóticas) frecuentemente observadas en pacientes diabéticos⁽²⁰⁾. En diabéticos, el prepucio es susceptible a infecciones recurrentes y la inflamación, lo que puede generar cicatrices que dificulten la visualización del meato urinario, y con esto la instrumentalización de la vía urinaria⁽²¹⁾.

- V. Estenosis uretral: Se desarrollan como resultado de un traumatismo, infección (especialmente enfermedades de transmisión sexual), la instrumentación del tracto urinario inferior, o el drenaje de catéter permanente (como complicación a largo plazo)⁽²²⁾.

La fuerza manual no debe usarse para sortear o dilatar la estenosis uretral. La fuerza promueve un círculo vicioso de vías falsas, sangrado, y el eventual aumento de la cicatrización, lo que hace más difícil la cateterización.

Con la incapacidad para sortear una estenosis uretral con sonda Foley lleva a la consideración de dilatación uretral utilizando dilatadores, realizar una cistostomía suprapúbica, así como la interconsulta urológica.

En este caso, tanto dilatadores como catéteres filiformes son útiles. Estos últimos son flexibles, por lo general no superior a 4 Fr. Su única función es la de localizar y navegar por un segmento estenótico uretral con éxito^(23,24).

- VI. Espasmo del esfínter externo: El hombre voluntaria o involuntariamente puede contraer el diafragma urogenital (esfínter externo estriado) a nivel del vértice prostático⁽²⁵⁾.

Debido a que el aumento de la presión abdominal o contracción perineal voluntaria provoca la contracción refleja del esfínter externo, el paciente en estas situaciones debe ser tranquilizado, tratando de relajar el periné y recto⁽²⁶⁾.

La flexión plantar de los dedos de los pies y los tobillos ayuda en la relajación del suelo pélvico.

- VII. Cateterismo en paciente traumatizado: Una contraindicación al cateterismo vesical es el trauma uretral [27].

Lo ideal sería realizar uretrografía retrograda (RUG para el diagnóstico definitivo, en caso de no haber daño, se procede al cateterismo; si existe daño, se procede a realizar cistostomía suprapúbica.

- A) En caso de no haber RUG o dudas se realizará cistostomía⁽²⁸⁾.

- B) Algunos autores proponen un intento de cateterismo⁽²⁹⁾.

Dentro de la aproximación clínica inicial de paciente traumatizado con uretrorragia se encuentra, sangre en meato uretral, ascenso prostático al tacto rectal, así como equimosis peneana, escrotal o perineal o en silla de montar^(30,31).

Tradicionalmente, sangre en el meato se considera una contraindicación para la cateterización uretral empírica sin una RUG confirmatoria⁽³²⁾.

- VIII. Bacteriuria asociada a catéter y tratamiento antibiótico: El desarrollo de una bacteriuria es casi inevitable, con una incidencia que aumenta en 10% por día de cateterización⁽³²⁾.

Sólo un 10-30% de los pacientes con bacteriuria asociada a catéter presentan síntomas⁽³⁴⁾, por lo que sólo deben tratarse con antibióticos los pacientes sintomáticos previa toma de urocultivo y cambio del catéter^(35,36). El tratamiento debe ser suspendido 48 hrs después de la resolución de la infección⁽³⁷⁾.

Los antibióticos profilácticos no están indicados ya que no reducen la incidencia de bacteriuria y seleccionan gérmenes resistentes^(38,39).

Medidas de control son: lavado de manos; utilizar técnica aséptica y material estéril⁽⁴⁰⁾; asegurar catéter adecuadamente⁽⁴¹⁾; mantener sistema de recolección cerrado⁽⁴²⁾; evitar obstrucción al flujo urinario⁽⁴³⁾; no cambiar catéter en intervalos arbitrarios fijos⁽⁴⁴⁾.

Retiro de catéter no desinflado

Catéteres uretrales retenidos son un problema poco común pero frustrante. Pueden ser retenidos por balones que no se desinflan o, raramente, por nudos que se desarrollan en forma espontánea⁽⁴⁵⁾.

El anudamiento del catéter se ha asociado con la inserción de un catéter muy flexible con insuficiente fijación del balón al cuello de la vejiga. Un alambre guía a través del lumen puede tener éxito en la reducción del nudo, si falla este procedimiento, la dilatación uretral con dilatadores progresivos adyacentes al catéter retenido podría ser necesaria para permitir el posterior paso del nudo por la uretra⁽⁴⁶⁾.



Una causa común de balón “nondeflating” es el mal funcionamiento de la válvula de tipo aleta en el lumen, la cual normalmente permite pasar el fluido para llenar el balón, pero impide la salida pasiva⁽⁴⁶⁾.

Existen 2 métodos recomendados para descomprimir un balón no desinflando:

- I. La primera línea en el manejo es el corte del puerto de inflado. En general, una vez que el puerto ha sido eliminado, el balón se desinflará; si no ocurre, utilizar una jeringa para aspirar el fluido del balón.
- II. Más a menudo, existe un defecto de la válvula, o se encuentra tapada por escombros o cristales de la solución usada en la inflación. En estos casos, lo ideal es insertar un alambre delgado, rígido en el lumen del puerto del balón en un intento de corregir el defecto de la válvula-flap y con esto promover el escape de fluido del globo. Como complicación, el balón puede ser perforado por este cable. El estilete de alambre de un catéter venoso central (CVC), alambres guía de catéteres ureterales, y catéteres ureterales muy pequeños, han sido reportados con éxito en el procedimiento.
- III. Otro método es inflando con 50 a 100 ml de solución salina más, lo que facilita la visualización a través del ecógrafo y puncionar a través de una aguja suprapúbica bajo guía⁽⁴⁷⁾.

Una vez se retira el catéter, se debe inspeccionar el propio balón para confirmar fragmentos faltantes. Si no se encuentra completo, se debe evaluar la vía urinaria baja con cistoscopia con el fin de buscar y extraer el fragmento⁽⁴⁸⁾.

Cistostomía suprapúbica percutánea

En general, cualquier paciente que requeriría un catéter uretral, pero que al realizar el procedimiento este resulte frustrado, es candidato para una cistostomía suprapúbica percutánea. Del mismo modo, si hay alguna dificultad con la instrumentación de la uretra, un tubo de cistostomía suprapúbica es prudente y evita mayores lesiones de la vía urinaria.

Se debe realizar en paciente con globo vesical o en vejiga por lo menos con 200 – 250 cc, de modo contrario, existe

riesgo de lesión visceral⁽⁴⁹⁾.

En el procedimiento, con solución antiséptica, se debe aplicar anestésico local. Con una aguja N° 21-22, se punciona la pared abdominal, en línea media a 1-2 cm cefálico a la sínfisis púbica. La jeringa perpendicular al plano con una angulación de 10-20°. Se inyecta anestésico a medida que se avanza, aspirando durante la avanzada. Al llegar a la vejiga, la orina es fácilmente aspirada. Luego con bisturí, se realiza una incisión en la piel, tejido subcutáneo y fascia anterior de la pared abdominal⁽⁵⁰⁾.

La sonda esta pre-ensamblado en la cánula, junto a una vaina transparente que actúa como protección, como se observa en la **Figura 1**. Se retrae el catéter dentro de la cánula, hasta que éste queda dentro, luego se retira la vaina hasta el momento de la punción. Se introduce la cánula junto al catéter hasta la vejiga. Luego se introducir el catéter hasta el fondo, y se retirar la cánula (en este procedimiento se podría romper el catéter).

Si la sonda posee un balón, se debe inflar posterior al retiro de la cánula, ya que podría romperse el balón al inflarse con cánula en su interior^(51,52).

Dentro de las complicaciones más frecuentes asociadas al procedimiento se encuentran, las presentes en la **Tabla 1**^(53,54), situaciones que podrían revertirse con el uso de Ultrasonido⁽⁵³⁾.

DISCUSIÓN

Dentro de los conocimientos esenciales en la práctica como personal de salud se encuentra el manejo de la vía urinaria con cateterismo uretral. Se debe destacar que es una indicación médica, y como tal tiene implicancias diagnósticas o terapéuticas.

A grandes rasgos consiste en una intervención menor, y es debido a esto que puede tener tanto complicaciones como inconvenientes en su realización. Es por ello que antes de su ejecución se deben considerar antecedentes, motivo de consulta, anamnesis y examen físico del paciente que nos orienten, adviertan y preparen sobre estos posibles problemas.

En caso de que la instalación de un catéter uretral resulte frustrado o bien existe dificultad en la instrumentalización de la uretra, se opta por la instalación de una cistostomía suprapúbica percutánea, como drenaje directo de la vejiga. Al considerarse un manejo avanzado de la vía urinaria, se sugiere interconsulta a urología para evaluar la calidad del procedimiento, necesidad de una segunda intervención y/o estudio pertinente del paciente.





Figura 1. Equipo cistostomía suprapúbica

Tabla1: Complicaciones en Cistostomía Suprapúbica.
Perforación intestinal
Extravasación intraperitoneal o extraperitoneal
Infección espacio Retzius
Obstrucción sonda (sangre, mucus o acodamiento)
Salida sonda
Hematuria

Tabla 1. Complicaciones en Cistostomía Suprapúbica.



Información sobre el artículo

Recibido el 13 de junio de 2016.

Aceptado el 22 de septiembre de 2016.

Publicado el 27 de septiembre de 2016.

Autor corresponsal: Javier Castillo Venegas, javiercastillovenegas@gmail.com

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo

Citar de la siguiente forma en formato de la National Library of Medicine (Vancouver):

Castillo J. Instrumentación de la vía urinaria: aproximación a la práctica como médico general. Rev Chil Estud Med. 2016 Sep; 9(2): 405-13.

Referencias

1. Belfield PW. Urinary catheters. Br Med J (Clin Res Ed) 1988; 296:836.
2. Cravens DD, Zweig S. Urinary catheter management. Am Fam Physician 2000; 61:369.
3. Moore KN, Burt J, Voaklander DC. Intermittent catheterization in the rehabilitation setting: a comparison of clean and sterile technique. Clin Rehabil 2006; 20:461.
4. Saint S, Lipsky BA, Baker PD, et al. Urinary catheters: what type do men and their nurses prefer? J Am Geriatr Soc 1999; 47:1453.
5. Krishnan A, de Souza A, Konijeti R, Baskin LS. The anatomy and embryology of posterior urethral valves. J Urol 2006; 175:1214.
6. Lawson JO. Pelvic anatomy. I. Pelvic floor muscles. Ann R Coll Surg Engl 1974; 54:244.
7. Faasse MA, Maizels M. Catheterization of the urethra in girls. N Engl J Med 2014; 371:1849.
8. Abrams P, Andersson KE, Birder L, et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. Neurourol Urodyn 2010; 29:213.
9. Zimakoff JD, Pontoppidan B, Larsen SO, et al. The management of urinary catheters: compliance of practice in Danish hospitals, nursing homes and home care to national guidelines. Scand J Urol Nephrol 1995; 29:299.
10. Igawa Y, Wyndaele JJ, Nishizawa O. Catheterization: possible complications and their prevention and treatment. Int J Urol 2008; 15:481.
11. Lowe MA, Mason JT, Luna GK, et al. Risk factors for urethral injuries in men with traumatic pelvic fractures. J Urol 1988; 140:506.
12. Bergqvist D, Brönnestam R, Hedelin H, Ståhl A. The relevance of urinary sampling methods in patients with indwelling Foley catheters. Br J Urol 1980; 52:92.
13. Nyman MA, Schwenk NM, Silverstein MD. Management of urinary retention: rapid versus gradual decompression and risk of complications. Mayo Clin Proc 1997; 72:951.
14. Oberst MT, Graham D, Geller NL, et al. Catheter management programs and postoperative urinary dysfunction. Res Nurs Health 1981; 4:175.
15. Boettcher S, Brandt AS, Roth S, et al. Urinary retention: benefit of gradual bladder decompression - myth or truth? A randomized controlled trial. Urol Int 2013; 91:140.
16. McCollough M, Sharieff GQ. Abdominal surgical emergencies in infants and young children. Emerg Med Clin North Am 2003; 21:909.





17. Hansen RB, Olsen LH, Langkilde NC. Piercing of the glans penis. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32:219.
18. Garty BZ, Mimouni M, Varsano I. Penile tourniquet syndrome. *Cutis* 1983; 31:431.
19. Metcalfe PD, Elyas R. Foreskin management: Survey of Canadian pediatric urologists. *Can Fam Physician* 2010; 56:e290.
20. Porter WM, Bunker CB. The dysfunctional foreskin. *Int J STD AIDS* 2001; 12:216.
21. Sneppen I and Thorup J. Foreskin Morbidity in Uncircumcised Males. *Pediatrics* 2016; 137.
22. Lumen N, Hoebeke P, Willemsen P, et al. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century. *J Urol* 2009; 182:983.
23. Zhang K, Qi E, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of local steroids for urethra strictures: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol* 2014; 28:962.
24. Steenkamp JW, Heyns CF, de Kock ML. Internal urethrotomy versus dilation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomized comparison. *J Urol* 1997; 157:98.
25. Tennstedt SL, Chiu GR, Link CL, et al. The effects of severity of urine leakage on quality of life in Hispanic, white, and black men and women: the Boston community health survey. *Urology* 2010; 75:27.
26. Igawa Y, Wyndaele JJ, Nishizawa O. Catheterization: possible complications and their prevention and treatment. *Int J Urol* 2008; 15:481.
27. Lumen N, Kuehhas FE, Djakovic N, et al. Review of the current management of lower urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. *Eur Urol* 2015; 67:925.
28. Morey AF, Brandes S, Dugi DD 3rd, et al. Urotrauma: AUA guideline. *J Urol* 2014; 192:327.
29. Hsieh CH, Chen RJ, Fang JF, et al. Diagnosis and management of bladder injury by trauma surgeons. *Am J Surg* 2002; 184:143.
30. Serafetinides E, Kitrey ND, Djakovic N, et al. Review of the current management of upper urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. *Eur Urol* 2015; 67:930.
31. Koraitim MM. Pelvic fracture urethral injuries: the unresolved controversy. *J Urol* 1999; 161:1433.
32. Chapple CR, Png D. Contemporary management of urethral trauma and the post-traumatic stricture. *Curr Opin Urol* 1999; 9:253.
33. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:625.
34. Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging* 2005; 22:627.
35. Huang WC, Wann SR, Lin SL, et al. Catheter-associated urinary tract infections in intensive care units can be reduced by prompting physicians to remove unnecessary catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:974.
36. Niël-Weise BS, van den Broek PJ. Antibiotic policies for short-term catheter bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD005428.
37. Marschall J, Carpenter CR, Fowler S, et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections after removal of urinary catheter: meta-analysis. *BMJ* 2013; 346:f3147.
38. Lusardi G, Lipp A, Shaw C. Antibiotic prophylaxis for short-term catheter bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD005428.
39. Classen DC, Larsen RA, Burke JP, et al. Daily meatal care for prevention of catheter-associated bacteriuria: results using frequent applications of polyantibiotic cream. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12:157.
40. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:319.
41. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35:464.
42. Lanara V, Plati C, Paniara O, et al. The prevalence of urinary tract infection in patients related to type of drainage bag. *Scand J Caring Sci* 1988; 2:163.
43. Gould, C, Umscheid, C, Agarwal, R, et al. Guideline for the Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infections 2008, HaH Services (Ed), Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta 2008. pp.1-47.
44. Burke JP, Garibaldi RA, Britt MR, et al. Prevention of catheter-associated urinary tract infections. Efficacy of daily meatal care regimens. *Am J Med* 1981; 70:655.





45. Daneshmand S, Youssefzadeh D, Skinner EC. Review of techniques to remove a Foley catheter when the balloon does not deflate. *Urology* 2002; 59:127.
46. Patterson R1, Little B, Tolan J, Sweeney C. How to manage a urinary catheter balloon that will not deflate. *Int Urol Nephrol.* 2006;38(1):57-61. PubMed; PMID: 16502053.
47. Gülmez I, Ekmekçioğlu O, Karacagil M. Management of undeflatable Foley catheter balloons in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1997; 8(2):81-84.
48. Gülmez I, Ekmekcioglu O, Karacagil M. A comparison of various methods to burst Foley catheter balloons and the risk of free-fragment formation. *Br J Urol* 1996; 77:716.
49. Saccharow L, Pryles CV. Further experience with the use of percutaneous suprapubic aspiration of the urinary bladder. *Bacteriologic studies in 654 infants and children.* *Pediatrics* 1969; 43:1018.
50. Polnay L, Fraser AM, Lewis JM. Complication of suprapubic bladder aspiration. *Arch Dis Child* 1975; 50:80.
51. Carlson KP, Pullon DH. Bladder hemorrhage following transcutaneous bladder aspiration. *Pediatrics* 1977; 60:765.
52. Farina LA, Palou J. Re: Suprapubic catheterisation and bowel injury. *Br J Urol* 1993; 72:394.
53. Jacob P, Rai BP, Todd AW. Suprapubic catheter insertion using an ultrasound-guided technique and literature review. *BJU Int* 2012; 110:779.
54. Chen L, Hsiao AL, Moore CL, et al. Utility of bedside bladder ultrasound before urethral catheterization in young children. *Pediatrics* 2005; 115:108.



*If I have seen further, it is by standing on ye
shoulders of Giants*

(Si he visto más allá ha sido al erguirme sobre los hombros de Gigantes)

Isaac Newton



REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA
ACADEMIA CIENTÍFICA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE