

REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

OCTUBRE 2020

Volumen 13, número 1



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 13 - Número 1 - Octubre, 2020
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.

Director: Rodrigo Rivera Martínez.



REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

Fundada en el año 2001

OCTUBRE 2020 · Volumen 13 · Número 1

Versión Impresa ISSN 0718-6711 · Versión en Línea ISSN 0718-672X

Rodrigo Rivera Martínez

DIRECTOR

COMITÉ EDITORIAL

Javier Toro Pérez

Rodrigo Rivera Martínez



REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

Fundada en el año 2001

COMITÉ REVISOR Y ASESOR

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.

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. Dr. 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.

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.

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.



**ACADEMIA CIENTÍFICA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE**

Fundada en el año 1984

DIRECTORIO 2019 - 2020

Ximena Aguilera Correa

PRESIDENTA

Irma Cisternas Punchilupi

VICEPRESIDENTA

Raúl Castillo Astorga

TESORERO

Matías Montecinos Montecino

SECRETARIO

ÍNDICE

Revisiones Bibliográficas	9
Inmunoterapia sublingual como alternativa al tratamiento actual de la rinitis alérgica	9
María Jesús Garchitorena, Karime Sabat Serras, Cecilia González Almonacid	
Giardiasis una enfermedad poco diagnosticada	16
Víctor Osorio Núñez	
Nuevo rumbo para el insomnio en atención primaria: un sustituto a las benzodiazepinas	24
Francisca Donoso Mena, Valentina Saitua Pérez, María Trinidad Zegers, María José Bruera	
Hematuria microscópica en adultos	29
Augusto Carbone Andía, Catalina Cuevas Gallegos, Gonzalo Maldonado Andrade	
Injuria miocárdica por isquemia	36
Álvaro Yévenes, Lucas González	
Artículos Originales	43
Publicaciones científicas con autoría de estudiantes de Medicina en 20 revistas médicas nacionales, según Universidad chilena.	43
Edgardo Alvarado Carrasco	

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Inmunoterapia Sublingual Como Alternativa al Tratamiento

Actual de la Rinitis Alérgica

Sublingual Immunotherapy as an Alternative to the Current Treatment of Allergic Rhinitis

Maria Jesus Garchitorena Marqués¹, Karime Sabat Sarras¹, Cecilia González Almonacid¹

¹Interna de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

RESUMEN

La rinitis es una de las principales patologías alérgicas tanto en niños como adultos y sus síntomas deterioran la calidad de vida de estos pacientes. La principal terapia actual es la farmacológica en base a antihistamínicos y corticoides, sin embargo, son tratamientos usados por periodos prolongados y muchas veces no causan alivio sintomático. Es por esto, que se ha planteado como alternativa la inmunoterapia sublingual, siendo una de las más empleadas la de ácaros de polvo doméstico (HDM), por lo que el objetivo de esta revisión fue estudiar la eficacia de ésta en pacientes de 12 a 85 años con historia de larga data de rinitis alérgica. En base a la literatura, podemos afirmar que esta terapia es efectiva en reducir los principales síntomas como estornudo, prurito nasal, congestión nasal, rinorrea, picazón ocular, lagrimeo e incluso presentar mejoras en calidad de vida y sueño además de ser segura para los pacientes. No obstante, queda en duda su efectividad a largo plazo y su definición como terapia curativa.

PALABRAS CLAVE: rhinitis, allergic; desensitization, immunologic; treatment outcome.

ABSTRACT

Rhinitis is one of the most important allergic disease both in children and adults, and its symptoms compromise the quality of life of these patients. The main therapy used nowadays is pharmacological based on antihistamines and corticoids, but these treatments are used by long periods and many times they dont help to reduce the symptoms quite enough. This is why sublingual immunotherapy has been thought as an alternative treatment, being one of the most used house dust mite (HDM) so that, the objective of this revision was to study the effectiveness of it on patients age 12 to 85 with long story of allergic rhinitis. Based on literature, we can say that this therapy is effective in reducing the main symptoms, such as sneeze, runny nose, ocular itching, tearing and may even improve quality of life and sleep, also has proven to be safe for the patients. It is still in doubt its effectiveness in long-term and its use as a curative therapy.

KEYWORDS: rhinitis, allergic; desensitization, immunologic; treatment outcome.

INTRODUCCIÓN

La rinitis es una reacción alérgica que causa inflamación de la mucosa nasal frente a la exposición a sustancias extrañas específicas contenidas en el aire, tales como ácaros, polvo, polen, entre otros (1,2,3). Es la enfermedad alérgica más común en la infancia (4) y la adultez temprana y esto la clasifica como una enfermedad de relevancia en la salud pública de nuestro país en el cual se estima una prevalencia de síntomas de rinitis en niños entre 6 a 7 años de 40,46% y en adolescentes entre 13 y 14 años de un 45,7%. Sin embargo sólo un 22% de cada grupo se encuentra diagnosticado por un médico (5,6), por lo que está subdiagnosticada y subtratada. Los ácaros de polvo doméstico (HDM por sus siglas en inglés) han sido una de las principales fuentes subyacentes de rinitis y asma alérgica en la población a nivel mundial (7,8), siendo uno de los más relevantes alérgenos interiores que se conocen con una prevalencia mundial estimada de personas susceptibles de un 1-2%, lo cual es aproximadamente entre 65 y 130 millones de personas (9). Es por esto, que la mayoría de las investigaciones en inmunoterapia han usado como desensibilizante este ácaro y por tanto fue el seleccionado para esta revisión.

Dentro de los síntomas destacan los de hipersensibilidad como prurito, rinorrea, estornudos, congestión nasal, picazón en garganta, paladar (10) y se asocia además a síntomas oculares como ojos llorosos y/o conjuntivitis (2,11).

Relevancia y objetivos

En la actualidad, los tratamientos más utilizados se basan en antihistamínicos y descongestionantes, corticoides intranasales, estabilizadores de los mastocitos, anticolinérgicos y antileucotrienos (12,13). La inmunoterapia ha mejorado las opciones de resolución de síntomas (3,14) y calidad de vida de los pacientes refractarios a la terapia farmacológica además de disminuir la dosis de medicamentos antialérgicos y ser bien tolerada por los pacientes (15,16,17), por lo que es relevante estudiar su efectividad en esta población (18).

El objetivo principal de este artículo es revisar la literatura actual sobre tratamientos en rinitis alérgica en pacientes entre 12 a 85 años y discutir la efectividad de la inmunoterapia sublingual con extractos de ácaros en mejorar la calidad de vida y resolver los síntomas derivados de la rinitis en esta población.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas incluyendo Pubmed, Epistemonikos y The Cochrane

Library con los dominios "rhinitis, allergic", "desensitization, inmunologic" y "treatment outcome".

Se consideró sólo a los estudios clínicos en humanos que hayan sido publicados en los últimos cinco años encontrándonos con 61 resultados. De este grupo de estudios sólo seleccionamos a los que tenían como población objetivo pacientes entre 12 a 85 años con lo que el número de estudios se redujo a 16.

Entre estos 16 seleccionados, se juzgó la calidad de la evidencia a través de la escala MINCIR que le asigna un puntaje derivado de su calidad metodológica, considerando una alta calidad un puntaje mayor o igual a 18 puntos, alcanzado sólo por 10 estudios que fueron los que finalmente formaron el material a analizar.

Como criterio de inclusión se consideró que los estudios utilizaran como inmunoterapia las tabletas sublinguales de ácaros HDM (House Dust Mite) en pacientes hombres y mujeres entre 12 a 85 años con una historia de rinitis alérgica comprobada moderada a severa, y que se les diera la terapia por un periodo mínimo de 2 meses y máximo 2 años.

Para la evaluación de riesgo de sesgo individual por estudio utilizamos la herramienta de la colaboración Cochrane, realizada a nivel de cada estudio en su totalidad.

Los resultados de esta revisión fueron plasmados según el promedio estadístico y los principales outcomes que fueron evidenciados en cada estudio individual.

RESULTADOS

En base a lo revisado en la literatura, se puede afirmar que la inmunoterapia sublingual en base a HDM como tratamiento de la rinitis alérgica en adultos es efectiva, ya que en todos los estudios revisados se presentó una reducción considerable de los síntomas cardinales de la patología. Dentro de los síntomas que mostraron respuesta a la terapia destacan los rinosinuales (estornudo, prurito nasal, congestión nasal, rinorrea) y síntomas conjuntivales (picazón ocular y lagrimeo), siendo la respuesta en la sintomatología dependiente de la dosis y tiempo empleados (19,20). El peak de respuesta al tratamiento se demostró en la semana 8-10 (21).

Se debe considerar también que incluso un grupo de los pacientes tratados manifestaron mejoras sustanciales en su calidad de vida y de sueño, lo cual fue evaluado en estudios de duración mayor a 12 meses (21,22,23,24).

Los estudios con menor tiempo de duración (6 meses) (19,20) disminuyeron de igual manera los síntomas

rinosinuales e incluso esto fue logrado en terapias de corta duración (2 meses) (25).

El tratamiento con 12 SQ-HDM demostró una mejoría en los síntomas rinosinuales de un 22% de los pacientes comparado con el placebo (26) y considerando que la Organización Mundial de Alergia señala como clínicamente significativo una mejoría de al menos 20% (27). Este porcentaje lo cumpliría la inmunoterapia sublingual, siendo mayor a la efectividad de los antihistamínicos en la resolución de síntomas de esta patología que alcanza según la literatura un 12% (28) y 15% (29).

Por otra parte, la terapia ha demostrado tener un buen perfil de seguridad, ya que en los reportes revisados se observa que si bien tiene efectos adversos, en su mayor parte son locales (prurito e irritación de garganta) y son lo suficientemente tolerables para no interferir en la adherencia a la terapia. Dentro de los efectos adversos graves reportados se ve que en un trabajo, 1 paciente de 992 requirió adrenalina (22) pero igualmente pudo continuar el tratamiento. Igualmente otro estudio debió utilizar epinefrina en 3 pacientes de los 1482 que participaron (25).

De esta manera se evidencia que no sólo parece ser una terapia eficaz con buena respuesta sintomática a corto plazo, sino además podría considerarse un tratamiento seguro y bien tolerado.

En cuanto al riesgo de sesgo de los estudios en su mayoría presentaban bajo riesgo de sesgo, evidenciando en ciertos ítems riesgo poco claro y sólo en un estudio riesgo alto de sesgo de asignación.

Teniendo esto en consideración, se infiere que es bajo el riesgo de sesgo en la evidencia acumulativa, ya que solo se presentó alto riesgo en sesgo de selección/asignación, que en este punto no tuvo influencia en la evaluación de los resultados, puesto que en general los estudios presentaron bajo riesgo o riesgo incierto en los ítems de sesgo de desgaste. En la tabla 1 se resumen los riesgos de sesgo según cada estudio en particular.

CONCLUSIONES

Según lo que evidencia esta revisión se puede concluir que la inmunoterapia sublingual se perfila como una buena opción de tratamiento para la rinitis alérgica refractaria a la terapia farmacológica o en pacientes que por preferencia personal no quieran consumir estos medicamentos de por vida. Esto orientado a la mejoría sintomática eficaz que muestra respuesta a poco tiempo de tratamiento y a su buena tolerancia, que otorgaría a los pacientes una terapia dirigida directamente al agente etiológico de la rinitis con baja tasa de complicaciones.

A pesar de los buenos resultados de la terapia sublingual en los plazos dados por los estudios, la efectividad a largo plazo y la posibilidad de su uso como terapia finalmente curativa sigue en duda y podría ser un tema a estudiar en el futuro.

De todas formas esta nueva alternativa de tratamiento y su impacto en la calidad de vida de los pacientes permite que sea considerada, esto debido a la multiplicidad de medicamentos que a la fecha son utilizados para la rinitis alérgica pero que muchas veces tienen poca efectividad sintomática, lo que lleva a la búsqueda de nuevas terapias que otorguen un mejor perfil de acción y mayor satisfacción de los pacientes.

En cuanto a las limitaciones tanto de los estudios como de esta revisión podemos destacar que aún no hay evidencias de efectividad a largo plazo, puesto que todos los trabajos son investigaciones recientes. Respecto a esta revisión, tenemos como limitación el número acotado de estudios seleccionados y que al ser una revisión de bibliografía se realiza solo un análisis cualitativo de la información. Finalmente el bajo riesgo de sesgo, hace que éste no sea parte de las limitaciones de ésta revisión.

	GENERACIÓN ALEATORIA DE LA SECUENCIA	OCULTACIÓN DE LA ASIGNACIÓN	CEGAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y DEL PERSONAL	CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DE LOS RESULTADOS	DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS	NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE LOS RESULTADOS
Karl-Christian Bergmann, 2013						
Hendrik Nolte, 2014						
Pascal Demoly, 2015						
Michel Roux, 2016						
Hendrik Nolte, 2016						
Kimihiko Okubo, 2016						
Holger Mosbech, 2014						
Tomic-Spiric Vesna, 2016						
Y. Okamoto, 2016						
Tomokazu Matsuoka, 2017						

Tabla 1: Verde: Bajo Riesgo, Amarillo: Riesgo poco claro, Rojo: Alto Riesgo.

Correspondencia

Cecilia González Almonacid.

cigonzalet5@uc.cl

Financiamiento

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

Conflictos de intereses

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

Información sobre el artículo

Recibido el 13 de junio de 2019.

Aceptado el 29 de noviembre de 2019.

Publicado el 4 de octubre de 2020.

Referencias

1. Liu W, Chen H, Zhang D, Wu F, Zhou L. A retrospective study of clinical features of cough variant asthma in Chinese adults. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* [Internet]. 2019 [citado 10 Enero 2019];15(1). Disponible en: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-019-0318-5>
2. Siedman M, Gurgel R, Lin S, Schwartz S, Baroody F, Bonner J et al. Reviewers List. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* [Internet]. 2014 [citado 2 Enero 2019];152(1):1-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644617>
3. Moote W, Kim H, Ellis A. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma and Clinical Immunology* [Internet]. 2018 [citado 11 Noviembre 2018];14(2):53. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6157282/#_ffn_sectitle
4. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, Phase III Study Group t. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatric Allergy and Immunology* [Internet]. 2008 [citado 15 Diciembre 2018];19(2):110-124. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17651373>
5. Caussade L S, Valdivia C G, Navarro M H, Pérez B E, Aquevedo S A, Sánchez D I. Prevalencia de síntomas de rinitis alérgica y su relación con factores de riesgo en escolares de Santiago, Chile [Internet]. *Scielo*. 2006 [citado el 10 Enero 2019]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006000400008
6. Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, Salas M, Plaza Serón C, Pérez N et al. Local allergic rhinitis: Implications for management. *Clinical & Experimental Allergy* [Internet]. 2018 [citado 2 Enero 2019];49(1):6-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29900607>
7. Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2016 [citado 1 Octubre 2018];137(2):444-451.e8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26292778>
8. Calderón M, Kleine-Tebbe J, Linneberg A, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow J et al. House Dust Mite Respiratory Allergy: An Overview of Current Therapeutic Strategies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2015 [citado 10 Enero 2019];3(6):843-855. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26342746>
9. Calderón M, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow J et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know?. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2015 [citado 5 Diciembre 2018];136(1):38-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25457152>
10. Scadding G. Optimal management of allergic rhinitis. *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. 2015 [citado 24 Noviembre 2018];100(6):576-582.

Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25838332>

11. Skoner D. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *Journal Allergy Clinical Immunology* [Internet]. 2001 [citado 23 Diciembre 2018];108(1):2-8. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11449200>

12. Dominguez M, Macias J. Nuevas terapias para la rinitis alérgica. *MoleQla* [Internet]. 2015 [citado 10 Diciembre 2018];17(1):55-57. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5016698>

13. Jang T, Kim Y. Evidences for Local Allergic Rhinitis. *Journal of Rhinology* [Internet]. 2016 [citado 21 Octubre 2018];23(1):1. Disponible en: <https://doi.org/10.18787/jr.2016.23.1.1>

14. Tonnel A, Scherpereel A, Douay B, Mellin B, Leprince D, Goldstein N et al. Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. *Allergy* [Internet]. 2004 [citado 4 Enero 2019];59(5):491-497. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15080829>

15. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello E, Trebas-Pietras E, Andres L et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2014 [citado 5 Diciembre 2018];134(3):568-575.e7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797423>

16. Corzo J, Carrillo T, Pedemonte C, Plaza Martin A, Martin Hurtado S, Dige E et al. Tolerability during double-blind randomized phase I trials with the house dust mite allergy immunotherapy tablet in adults and children. *Journal Investigation Allergology Clinical Immunology* [Internet]. 2014 [citado 3 Enero 2019];24(3):154-161. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25011352>

17. Maloney J, Prenner B, Bernstein D, Lu S, Gawchik S, Berman G et al. Safety of house dust mite sublingual immunotherapy standardized quality tablet in children allergic to house dust mites. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* [Internet]. 2016 [citado 7 Diciembre 2018];116(1):59-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797423>

18. Purkey M, Smith T, Ferguson B, Luong A, Reisacher W, Pillsbury H et al. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis: an evidence based review of the recent literature with recommendations. *International Forum of Allergy & Rhinology* [Internet]. 2013 [citado 4 Diciembre 2018];3(7):519-531. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315962>

19. Nolte H, Maloney J, Nelson H, Bernstein D, Lu S, Li Z et al. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2015 [citado 17 Diciembre 2018];135(6):1494-1501.e6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636947>

20. Roux M, Devillier P, Yang W, Montagut A, Abiteboul K, Viatte A et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts: Results of a dose-ranging study in an environmental exposure chamber. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2016 [citado 12 Diciembre 2018];138(2):451-458.e5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27289490>

21. Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Yoshida Y, Kakudo S, Masuyama K. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis. *Allergy* [Internet]. 2016 [citado 3 Diciembre 2018];72(3):435-443. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27471838>

22. Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2016 [citado 5 Enero 2019];137(2):444-451.e8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26292778>

23. Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage B, Seitzberg D et al. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2017 [citado 8 Diciembre 2018];139(6):1840-1848.e10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27864024>

24. Mosbech H, Canonica G, Backer V, de Blay F, Klimek L, Broge L et al. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house

- dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* [Internet]. 2015 [citado 8 Enero 2019];114(2):134-140.e1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624131>
25. Nolte H, Bernstein D, Nelson H, Kleine-Tebbe J, Sussman G, Seitzberg D et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2016 [citado 2 Diciembre 2018];138(6):1631-1638. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27521719>
26. Matsuoka T, Bernstein D, Masuyama K, Nolte H, Okamiya K, Seitzberg D et al. Pooled efficacy and safety data for house dust mite sublingual immunotherapy tablets in adolescents. *Pediatric Allergy and Immunology* [Internet]. 2017 [citado 17 Diciembre 2018];28(7):661-667. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28660739>
27. 14. Canonica G, Baena-Cagnani C, Bousquet J, Bousquet P, Lockey R, Malling H et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* [Internet]. 2007 [citado 11 Noviembre 2018];62(3):317-324. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17417417>
28. Matricardi P, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: A comparison based on meta-analyses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2011 [citado 2 Enero 2019];128(4):791-799.e6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620452>
29. Devillier P, Dreyfus J, Demoly P, Calderón M. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Medicine* [Internet]. 2014 [citado 28 Diciembre 2018];12(1). Disponible en: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-12-71>
30. Bergmann K, Demoly P, Worm M, Fokkens W, Carrillo T, Tabar A et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2014 [citado 3 Diciembre 2018];133(6):1608-1614.e6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388010>
31. Vesna T, Denisa D, Slavenka J, Lidija B, Aleksandra B, Vojislav D et al. Efficacy of Sublingual Immunotherapy with *Dermatophagoides Pteronyssinus*: A Real-life Study. *Iran Jounal Allergy Asthma Immunology* [Internet]. 2016 [citado 13 Diciembre 2018];15(2):112-121. Disponible en: <http://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/download/629/619>

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Giardiasis una enfermedad poco diagnosticada

Giardiasis a disease little diagnosed.

Víctor Rodrigo Osorio Núñez¹

¹ Lic. Medicina en Universidad de Sonora, Campus Cajeme 4° semestre. Cd. Obregón, Sonora, México.

RESUMEN

La giardiasis es una enfermedad parasitaria causada por el microorganismo de Giardia lamblia (G. duodenalis) la cual afecta principalmente a niños en estancias infantiles y también a los adultos, es transmitida vía oral por la ingesta de quistes de dicho parásito, que pueden estar presentes en agua y alimentos contaminados con materia fecal de humanos y otros animales infectados también se puede transmitir por el consumo de alimentos en mal estado y por el consumo de agua no tratada. La materia fecal que se excreta en el medio ambiente por parte de los humanos es también un medio de transmisión ya que puede tener quistes del parásito.

En el presente documento se discutirá dicha patología en su epidemiología, sintomatología, diagnóstico, fisiopatología y tratamiento, con el fin de identificar los diferentes mecanismos que hacen característica a la Giardiasis de otras parasitosis intestinales.

PALABRAS CLAVE: Giardia lamblia infección, giardiasis, Giardia duodenalis infección, lambliasis.

ABSTRACT

Giardiasis is a parasitic disease caused by the microorganism of Giardia lamblia (G. duodenalis) which mainly affects children in children's rooms and also adults, is transmitted orally by the intake of cysts of said parasite, it can also be transmitted for the consumption of food in poor condition and for the consumption of untreated water. The fecal matter that is excreted in the environment by humans is also a means of transmission since it may have cysts of the parasite.

In the present document, this pathology will be discussed in its epidemiology, symptomatology, diagnosis, pathophysiology and treatment, in order to identify the different mechanisms that make Giardiasis characteristic of other intestinal parasitosis.

KEYWORDS: Giardia lamblia infection, giardiasis, Giardia duodenalis infection, lambliasis.

INTRODUCCIÓN

Desde 1861 Giardia lamblia fue descrito por Antonie van Leeuwenhoek quien lo descubrió en sus propias heces, este protozooario es el que se aísla con mayor frecuencia en el intestino humano causando diarrea en humanos, perros y gatos predominando en zonas de mayor riesgo como México, la región occidental de América del Sur, regiones tropicales de África, y el sureste y sur de Asia.¹ Las medidas de control y saneamiento ambiental juegan un papel importante debido a que las zoonosis se presentan con mayor frecuencia en lugares donde se trabaja la tierra.

La falta de información por parte de la sociedad es una causa desencadenante que dirige hacia la enfermedad ya que no es muy común que las personas en estado de vulnerabilidad, pobreza o personas dedicadas a trabajos u oficios de campo tengan medidas de saneamiento adecuadas, así como buenas medidas de higiene personal. Siendo de mayor frecuencia las enfermedades parasitarias en personas que trabajan sin estas medidas de higiene presentando cuadros de diarreas, vómitos, náuseas, dolores abdominales, etc.

Uno de los protozoarios que tiene la capacidad de causar espasmos intestinales así como una diarrea es Giardia duodenalis (también conocido como G. lamblia o G. intestinalis). Las causas de esta enfermedad son principalmente: mal saneamiento del agua (agua contaminada), alimentos contaminados, brotes en estancias infantiles y las enfermedades del viajero (2).

EPIDEMIOLOGÍA

La giardiasis ocurre principalmente en áreas que tienen pocas condiciones ambientales en buen estado, es decir en aquellas áreas donde exista un mal manejo de agua (consumo) y también en donde existan pocos hábitos higiénicos.³ Según la OMS G. lamblia se encuentra en el tercer lugar como agente causal de la diarrea a nivel mundial con alrededor de 300 millones de casos reportados por año (4).

A nivel mundial se han observado que los casos de giardiasis predominan en los países de Canadá, Estados Unidos y en el continente Europeo donde por ejemplo, en 2012 en E.U. hubo un total de 15,223 casos reportados (5, 6).

En México, de acuerdo a estadísticas proporcionadas por la Secretaría de Salud en el año del 2015 se reportaron 63,772 nuevos casos de Giardiasis. Los que presentaron un mayor índice de esta enfermedad fueron los estados de Sinaloa y Yucatán (7).

En el año 2017, se presentaron 13,239 casos reportados de Giardiasis notificados como casos acumulados durante dicho año por el boletín de vigilancia epidemiológica en México (8).

FISIOPATOLOGÍA

Giardia es transmitido vía oral-fecal, los quistes de Giardia se excretan en las heces humanas y de animales infectados, y son ingeridas vía oral (véase Figura 1).

Los quistes de Giardia al entrar en contacto con el jugo gástrico empieza el proceso que se le denomina “desenquistamiento” donde los quistes son degradados en presencia de solución de pH que varía entre 1.3 y 2.7 después de 5 minutos de entrar en contacto con el ambiente ácido (9).

Los trofozoítos de Giardia (Figura 2) se unen con su disco ventral a las microvellosidades epiteliales en la barrera intestinal, en donde se hacen presentes las proteínas variantes de superficie las cuales son responsables de la evasión inmune mediante las diferentes formas de variación antigénica (10). El trofozoíto una vez adherido a la pared intestinal empieza a dividirse por fisión binaria, recordando también que cada quiste contiene 4 núcleos pero una vez en tracto gastrointestinal su división será de fisión binaria tal como se observa en la Figura 1.

Durante el auge de la interacción de Giardia en la colonización con las células epiteliales del intestino delgado se han identificado enzimas involucradas en el consumo de arginina y enterotoxinas putativas las cuales están implicadas en el enquistamiento, a su vez Giardia utiliza Catepsinas tipo B para dar lugar a este proceso y también utiliza la quimiocina (CXCL8 IL-8) para que la infiltración de neutrófilos no se lleve a cabo (10).

Al unirse el trofozoíto al lumen intestinal causa atrofia en las microvellosidades de las células epiteliales las cuales son indispensables en la absorción de agua, electrolitos, nutrientes, minerales y absorción de vitaminas. En este proceso está involucrado la hipersecreción de cloro el cual se asocia con mala absorción de lípidos y esto a su vez produce esteatorrea (10).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Según la clasificación genotípica de *Giardia* se encuentran dos subtipos A y B los cuales han sido identificados en humanos por técnicas de diagnóstico genético como PCR (Reacción Cadena de la Polimerasa) y RFLPS (Fragmentos de Restricción de Longitud Polimórfica), los cuales dan como resultados la existencia de dos ensamblajes A y B que son los más comunes en mamíferos pero existen desde grupo A hasta el H (11).

Algunos de los síntomas que se presentan durante la Giardiasis aguda son la diarrea, flatulencia, calambres epigástricos, náuseas, vómitos y pérdida de peso (12). Los síntomas mencionados anteriormente tienen un período de incubación que comprenden de 7 a 14 días (2). La infección asintomática ocurre tanto en niños como en adultos, y el desprendimiento de los quistes puede durar alrededor de los 6 meses o más. La giardiasis crónica puede seguir posterior a la fase aguda y puede desarrollarse en presencia o ausencia de una enfermedad aguda, algunos de los síntomas en la giardiasis crónica comprenden: esteatorrea, mala absorción, fatiga, malestar, profunda pérdida de peso, eructos, peristalsis y flatulencia (2).

La tasa de infección asintomática es más común en los niños que varía del 8 al 30% en países desarrollados y del 1 al 8% en regiones industrializadas. También se han reportado casos en que las manifestaciones clínicas de giardiasis son parecidas a las que se presentan en pacientes detectados VIH negativos, aunque En pacientes que sí presentan VIH + se encuentran con un mayor riesgo de presentar infecciones sintomáticas (2,12).

Algunos de los factores asociados con la enfermedad por *Giardia* en niños se encuentran: la frescura de los alimentos, el corte regular de uñas, la limpieza que existe en juegos infantiles y el uso familiar de los inodoros se asociaron de manera significativa con la infección parasitaria (13). Es por ello que es importante retomar el punto de vista educativo ya que es la mejor manera de prevenir este tipo de infecciones en las aplicaciones que se hacen en el hogar y la forma de cómo enseñar la prevención.

Es importante tomar en cuenta los factores de riesgo que conllevan a la infección parasitaria sobre todo en el cuidado del agua y eliminación de aguas residuales (saneamiento), algunos hallazgos en estudios han encontrado que el saneamiento es una intervención eficaz para la prevención en infecciones parasitarias por microorganismos (protozoarios) intestinales (14).

DIAGNÓSTICO

Debido a que las manifestaciones clínicas son parecidas a otras parasitosis como Entamoebiosis aunque ésta se

encuentra asociada con colitis, diarrea disintérica (en ocasiones) y apendicitis a parte ésta patología se localiza más frecuente en ciego, colon ascendente y recto (15). En cambio el diagnóstico para *Giardia* clínicamente está asociado con calambres abdominales, es decir con contracturas abdominales, diarrea acuosa, la mala absorción intestinal y esteatorrea. A su vez la observación de quistes al microscopio en un medio de solución salina permite una identificación rápida para diagnosticar esta patología (Figura 3), así también se pueden identificar los quistes de *Giardia* en tinción de yodo (Figura 4) (16).

En México el método más solicitado es el coprocultivo o examen coproparasitológico, para ello se usan las preparaciones en fresco usando tinción de yodo, y es posible apreciar los núcleos y sus fibrillas intracitoplasmáticas (17).

Algunas herramientas inmunológicas utilizadas para el diagnóstico de Giardiasis son los anticuerpos directos por inmunofluorescencia en donde esta prueba tiene una sensibilidad del 93-100% y una especificidad del 99.8-100% (18).

Dentro del diagnóstico por ADN se encuentran las localizaciones de RFLP (Polimorfismos de Longitud de Fragmentos de Restricción) las cuales a su vez utilizadas por electroforesis en gel de acrilamida permiten detectar algunos genes que están implicados en el metabolismo de *Giardia* (19).

TRATAMIENTO

El fármaco de elección para tratar la Giardiasis es Metronidazol y se administra de 15 a 20 mg/kg/día dividido en 3 dosis por un período de 7 días por vía oral. A su vez el fármaco como efectos adversos puede causar cefalea, náuseas, vértigo, vómito, diarrea. También el Tinidazol es un fármaco utilizado para tratar esta enfermedad y muestra mayor efectividad que el Metronidazol pero por su sabor amargo en niños dificulta su administración (20). Algunas comparaciones de medicamentos utilizados en adultos se pueden ver en la tabla 1.

Se han comparado la efectividad de fármacos como lo son Albendazol (ABZ) y el Tinidazol (TNZ) en donde se ha encontrado que éste último supera al Albendazol en el tratamiento de infecciones por *Giardia* en niños en países desarrollados (21).

PREVENCIÓN

Algunas medidas de recomendación que otorga la OMS son evitar ingerir alimentos que no estén bien

cocinados como frutas o verduras en mal estado, no ingerir agua en mal estado (agua no tratada) como el agua no potable. El agua que no se encuentre en buenas condiciones deberá ser purificada y esto se puede hacer con sólo hervirla por 5 minutos (22). En mujeres que están amamantando se recomienda que tengan una dieta balanceada que incluya frutas, verduras, proteínas, granos y una cantidad limitada de grasa, y a su adición con un suplemento multivitamínico. Esto es fundamental porque en países de desarrollo donde predomina Giardiasis se encuentran también casos de malnutrición en donde la composición de los macronutrientes de la leche puede verse afectados (2).

CONCLUSIONES

La Giardiasis tiene presencia a nivel mundial y se encuentra mayormente en países en vías de desarrollo, el diagnóstico en la mayoría de los países ya mencionados se realiza por exámenes coprológicos, 23 en comparación con su uso en países desarrollados con usos de diagnóstico con ADN e inmunofluorescencia.

Las medidas de saneamiento toman un gran papel en el modo de transmisión de dicha patología, por lo que se debe buscar la promoción de la salud que es lo que ayuda de gran manera a disminuir los casos de infección por *Giardia lamblia*, así como concientizar a las personas sobre todo en zonas de escasos recursos en donde las enfermedades parasitarias tienen una mayor prevalencia.

Podemos concluir lo siguiente:

- Giardiasis es una enfermedad transmitida por el parásito *Giardia lamblia*=*Giardia duodenalis* en donde los genotipos A y B predominan en los humanos.

- Esta enfermedad predomina en lugares donde existen medidas de saneamiento inadecuadas, en guarderías o estancias infantiles en países en desarrollo.

- *Giardia lamblia* es un protozooario perteneciente al phylum Sarcomastigophora y al subphylum Mastigophora en donde la vía de transmisión es la ingesta del quiste y una vez que rompe el quiste el protozooario flagelado a través de su núcleo ventral se aloja en el intestino delgado.

- Sus manifestaciones clínicas más comunes son la diarrea acuosa, calambres abdominales, esteatorrea, anorexia, flatulencia y mala absorción. En algunas personas pueden no presentar sintomatología por lo que pueden tener un periodo de incubación prolongado.

- El tratamiento de elección es Metronidazol y puede presentar efectos adversos como cefaleas, diarrea, vómito, náuseas y oscurecimiento de la orina.

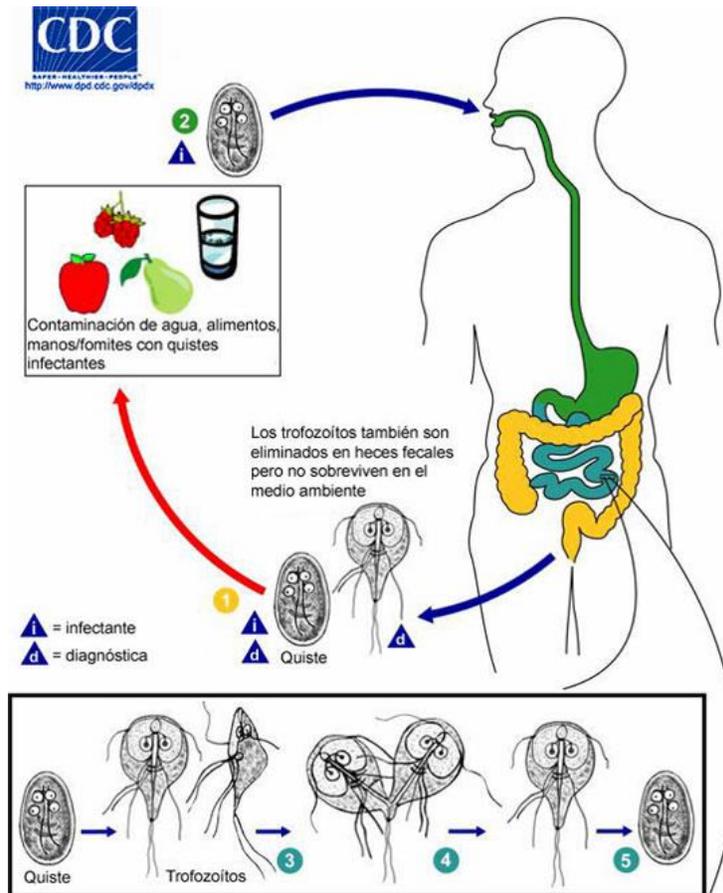


Figura 1. Ciclo biológico de *Giardia*. Imagen disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/giardiasis.html> [Consultado el 20-04-2019]



Figura 2. Vista microscópica de trofozoítos de *Giardia*. Imagen disponible en Lawrence R. Ash, Thomas C. Orihel. Atlas de Parasitología Humana. Madrid. 2007.

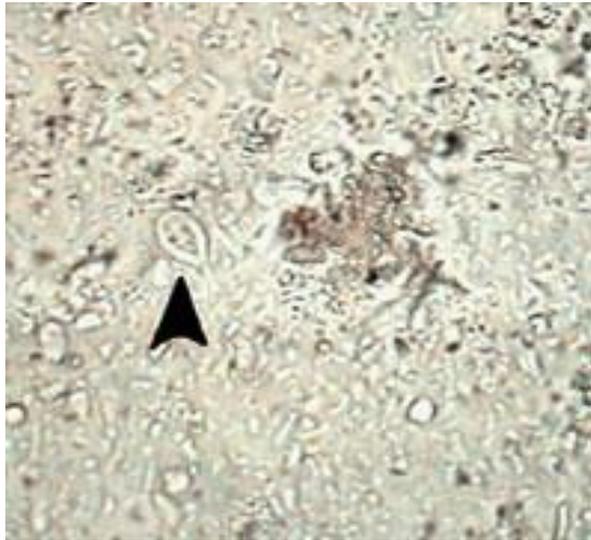


Figura 3. Examen directo. Solución salina. Trofozoitos de *Giardia*. J.C.Fox, Oklahoma State University. Imagen disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/giardiasis.html> [Consultado el 20-04-2019]

Correspondencia

Víctor Rodrigo Osorio Núñez

viroosnu@gmail.com

Financiamiento

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

Conflictos de intereses

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

Información sobre el artículo

Recibido el 14 de mayo de 2019.

Aceptado el 19 de diciembre de 2019.

Publicado el 4 de octubre de 2020.

Referencias

1. Walker Stuart T., Microbiología, México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana editores, S.A. de C.V.; 2000
2. Karin L, Peter F Weller. Giardiasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. Disponible en UpToDate. 2018-Jan-26. Véase en: <https://www.uptodate.com/contents/giardiasis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
3. Feng Y, Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of Giardia species and giardiasis. Clin Microbiol Rev 2011; 24:110
4. Global Causes of Diarrheal Disease Mortality in Children <5 Years of Age: A Systematic Review. (2013). In: PLOS ONE, 8th ed.
5. Harvey K, Esposito DH, Han P, et al. Surveillance for travel-related disease--GeoSentinel Surveillance System, United States, 1997-2011. MMWR Surveill Summ 2013; 62:1.
6. Giardiasis Surveillance – United States, 2011–2012. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6403a2.htm?s_cid=ss6403a2_e#Tab1 (Consultado el 30 de Abril, 2019.) En Canadá se reportó una tasa de 25.8 casos por cada 100,000 habitantes entre 1990 y 1998.(Boggild AK, Geduld J, Libman M, et al. Travel-acquired infections and illnesses in Canadians: surveillance report from CanTravNet surveillance data, 2009-2011. Open Med 2014; 8:e20.
7. Secretaría de Salud. Boletín Epidemiológico 2015 Semana 52. [Consultado el 13 de Mayo del 2019] Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/historico-boletin-epidemiologico>
8. Secretaría de Salud. Boletín Epidemiológico 2017 Semana 52. [Consultado el 13 de Mayo del 2019] Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/285868/sem52.pdf>
9. Vesly C.J., Peterson W.L. Review article: the management of Giardiasis. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13:843-850.
10. Allain T., B. Amat C., Motta J-P., Manko A., Buret A. Interactions of Giardia sp. with the intestinal barrier: Epithelium, mucus, and microbiota. TISSUE BARRIERS. 2017; 5 (1): 16 pages
11. Heyworth M. F. Giardia duodenalis genetic assemblages and hosts. Parasite. 2016; 23 (13): 1-3
12. Hooshyar H., Rostamkhani P., Arbabi M., Delavari M. Giardia lamblia infection: review of current diagnostic strategies. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2019; 12 (1): 3-12
13. Sewunet H., Ekubagewargies E. Prevalence and factors associated withintestinal parasites among under-fivechildren attending Woreta Health Center,Northwest Ethiopia. Mekonnen and Ekubagewargies BMC Infectious Diseases. 2019; 19(256)
14. Speich B., Croll D., Fürst T., Utzinger J., Keiser J. Eff ect of sanitation and water treatment on intestinal protozoa infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2015

15. Uribarren Berrueta T. ENTAMOEBOISIS o AMIBIASIS o AMEBIASIS. Departamento de Microbiología y Parasitología UNAM-Recursos en parasitología. 2017 [Consultado 20-Abr-2019] Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/amibiasis.html>
16. Uribarren Berrueta T. GIARDIASIS O GIARDIOSIS. Departamento de Microbiología y Parasitología UNAM-Recursos en parasitología. 2018. [Consultado 20-Abr-2019] Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/giardiasis.html>
17. Lawrence R. Ash, Thomas C. Orihel. Atlas de Parasitología Humana. Madrid. 2007
18. Koehler A.V., Jex A., Haydon S. R., Stevens M. A., Gasser R. Giardia/giardiasis – A perspective on diagnostic and analytical tools. *Biotechnology Advances* 2014. 3: 280-289
19. Martínez-Gordillo M.N. Intraepithelial Giardia Intestinalis: A Case Report and Literature Review. *Medicine*. 2014;93 (29)
20. Vázquez Tsuji O., Campos Rivera T. Giardiasis. La parasitosis más frecuente a nivel mundial. *Rev. del Centro de Inv. (Méx.)* 2009; 8 (31):75-9
21. Escobedo Ángel. A., Ballesteros J., González-Fraile E., Almirall P. A meta-analysis of the efficacy of albendazole compared with tinidazole as treatments for Giardia infections in children. *Acta Tropica*. 2016;153:120-127
22. Who.int. Who.int. [En línea]. Disponible en: <https://www.who.int/ith/diseases/giardiasis/en/> [Consultado el 20 Abril 2019]
23. Menandro S. Ortiz. La importancia de giardia lamblia, protozoo parásito intestinal. 2017. Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/urp/1106/FAMURP%20Ortiz%20Menandro.-%20Giardia%202017II.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [Consultado el 20 Abril 2019]

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Nuevo Rumbo para el insomnio en Atención Primaria: un sustituto a las benzodiazepinas

New Course for insomnia in Primary Health Care: a substitute for benzodiazepines.

Francisca Donoso Mena¹, Valentina Paz Saitua Pérez¹, María Trinidad Zegers Vial¹, María José Bruera Santini¹

¹Interna de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

RESUMEN

Introducción: El insomnio es un motivo de consulta frecuente en Atención Primaria. Su alta prevalencia y repercusiones en el estado de salud del paciente le otorgan una gran importancia. Su tratamiento consiste en medidas no farmacológicas y farmacológicas. Respecto a las últimas, las benzodiazepinas son la opción más conocida y utilizada. Sin embargo, se han demostrado efectos adversos tales como pérdida de memoria, caídas, fracturas, tolerancia y dependencia, entre otros.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica sobre alternativas farmacológicas distintas a benzodiazepinas para el tratamiento del insomnio.

Material y métodos: Se recopiló evidencia desde las bases de datos de Epistemonikos, PubMed y Cochrane.

Resultados: Los fármacos Z son altamente efectivos, comparables a las benzodiazepinas. Sin embargo, también poseen efectos adversos importantes. Respecto a los antidepresivos, uno de los más utilizados es la trazodona. La evidencia mostró una pequeña mejoría en el sueño al compararla con placebo, pero su seguridad aún es incierta. No hay suficiente evidencia que respalde la efectividad y seguridad en el uso de mirtazapina, quetiapina, u otros fármacos para el tratamiento del insomnio.

Conclusiones: existen mejores alternativas que las benzodiazepinas para el tratamiento del insomnio. Si bien falta evidencia al respecto, los fármacos Z y la trazodona parecen ser opciones prometedoras.

PALABRAS CLAVE: Trastornos del inicio y mantención del sueño- Benzodiazepinas- Hipnóticos y sedantes- Agentes antidepresivos.

ABSTRACT

Background: Insomnia is a frequent consult in Primary Care. Its high prevalence and repercussions on the patient's health make insomnia an important issue. Its treatment consists of non-pharmacological and pharmacological options. Benzodiazepines are the most used drug among physicians to treat insomnia. However, adverse effects such as memory loss, falls, fractures, tolerance and dependency, among others, have been demonstrated.

Objective: To carry out a bibliographic review on pharmacological alternatives other than benzodiazepines for the treatment of insomnia.

Material and methods: Evidence was collected from Epistemonikos, PubMed and Cochrane database.

Results: Z drugs are highly effective, comparable to benzodiazepines. However, they also have significant adverse effects. Regarding antidepressants, one of the most used is trazodone. Evidence showed a small improvement in sleep when compared to placebo, but its long term safety is still unknown. There is insufficient evidence to support the effectiveness and safety of using mirtazapine, quetiapine, or other drugs for the treatment of insomnia.

Conclusions: there are better alternatives than benzodiazepines for the treatment of insomnia. Although evidence is lacking, Z drugs and trazodone appear to be promising options

KEYWORDS: Sleep Initiation and Maintenance Disorders- Benzodiazepines- Hypnotics and Sedatives- Antidepressive Agents.

INTRODUCCIÓN

El insomnio es un motivo de consulta frecuente en la atención primaria. Frecuentemente acompaña a otros síntomas y patologías, pero también puede presentarse de forma aislada. Su prevalencia varía entre un 10-30%, siendo mayor en mujeres, pacientes con patologías de salud mental, dolor crónico y adultos mayores (1). Puede provocar consecuencias como disminución del funcionamiento cognitivo, patologías de salud mental, peor rendimiento laboral, accidentes, mayor mortalidad, entre otros (2). Actualmente no hay datos en nuestro país acerca de los costos directos e indirectos asociados a esta patología, pero en Estados Unidos varían entre US\$ 30-107 billones, incluyendo costos directos (consultas médicas, fármacos de venta libre y recetados) e indirectos (pérdida de productividad, disminución en calidad de vida, accidentes) (3). Respecto al tratamiento, existen alternativas farmacológicas y no farmacológicas, las cuales deben ser complementarias. Entre las medidas no farmacológicas destacan la terapia cognitivo conductual y la higiene de sueño (4). Ésta última consiste en una serie de comportamientos orientados a la promoción de una mejor cantidad y calidad del sueño (5). Respecto a las alternativas farmacológicas existen las benzodiazepinas (BZD), los fármacos Z, antidepresivos (AD), antipsicóticos atípicos, entre otros. Estos varían en efectividad, seguridad y efectos adversos. Ni los AD (con algunas excepciones), antipsicóticos atípicos, ni otros grupos de medicamentos están aprobados por la FDA para el manejo del insomnio, pero son frecuentemente utilizados. El uso a largo plazo de fármacos agonistas del receptor de benzodiazepinas, incluyendo BZD y fármacos Z es una práctica común en Atención Primaria para el tratamiento del insomnio (6). Es más, muchas veces el arsenal disponible se encuentra limitado a BZD, cuyo uso prolongado se estima en un 6-15% en la población general (7). Éstas han sido asociadas a alteraciones en la arquitectura del sueño, pérdida de memoria, deterioro psicomotor, caídas y fracturas, insomnio de rebote al suspenderlos, síndrome de abstinencia, tolerancia y dependencia (8,9). Una población especialmente susceptible a las BZD son los adultos mayores, quienes presentan alta prevalencia de uso de estos fármacos. Se ha reportado un uso entre 25% y 61% de BDZ en adultos mayores en atención primaria en América Latina (10).

MATERIALES Y MÉTODOS

Dada la prevalencia y relevancia clínica del insomnio, y la presencia de efectos adversos considerables de su tratamiento farmacológico se definió la siguiente pregunta: en pacientes adultos de atención primaria,

¿existe una mejor alternativa de tratamiento, comparado con las benzodiazepinas, para el manejo del insomnio? Luego se recopiló la mejor evidencia disponible en relación a los riesgos y beneficios del uso fármacos no-BZD utilizados para el tratamiento del insomnio. La información se obtuvo a partir de estudios primarios, Revisiones Sistemáticas (RS) y estudios clínicos randomizados de las bases de datos Epistemonikos, Pubmed, Cochrane y la FDA.

RESULTADOS

Los hipnóticos no BZD, llamados fármacos Z, existen como alternativa para el tratamiento del insomnio. Se ha demostrado que los fármacos Z son altamente efectivos: disminuyen la latencia del sueño, mejoran su calidad y duración en el tratamiento a corto plazo (11-13), efecto comparable con las BZD. En cuanto a los efectos adversos, se ha demostrado que tienen un mejor perfil de seguridad que las BZD, sobre todo en el adulto mayor. Esto se explica porque generan menos tolerancia, y tienen un menor potencial de abuso y efecto anticolinérgico (14,15). Además existe evidencia que demuestra una menor tasa de rehospitalización por falla cardiaca en pacientes usuarios de fármacos Z que aquellos que consumen BZD para el tratamiento insomnio (16). Sin embargo, sus riesgos siguen siendo considerables: su uso se ha asociado a un aumento significativo del riesgo de fractura de cadera (17,18), comportamientos complejos de riesgo durante el sueño, y pérdida de memoria, que aumenta con la edad. Incluso se ha estudiado un potencial riesgo de desarrollar alzheimer en adulto mayor por el uso tanto de BZD como de fármacos Z (19).

Como alternativa a las BZD y fármacos Z se han utilizado otros medicamentos, como algunos AD con propiedades sedantes. La doxepina es un AD aprobado por la FDA para el tratamiento del insomnio de mantención. Ha demostrado (en dosis recomendadas para insomnio) aumentar la duración del sueño y disminuir despertares nocturnos sin efectos adversos significativos. Otros AD tricíclicos con propiedades sedantes como la amitriptilina también se han utilizado como terapia off-label. Sin embargo, estos aumentan el riesgo de efectos anticolinérgicos, ortostatismo, y enlentecimiento de la conducción a nivel cardiaco, por lo que su seguridad es cuestionable, especialmente en adultos mayores (20).

Uno de los AD off-label más utilizados y estudiados es la trazodona, preferido por su menor efecto anticolinérgico, especialmente en dosis bajas. Una RS del 2017 (21) sugiere que existe evidencia adecuada que respalda la eficacia y la seguridad general del uso de dosis bajas de trazodona para el tratamiento del insomnio, y una RS del

2018 (22) indica que podría haber una pequeña mejora en la calidad del sueño con el uso a corto plazo de dosis bajas de trazodona comparado con placebo, pero que su tolerabilidad y seguridad aún son inciertos. Se puede considerar su uso, especialmente en pacientes con depresión e insomnio comórbido. Los efectos adversos más reportados son sedación, ortostatismo y deterioro psicomotor.

La mirtazapina es otro AD que también se ha utilizado para el insomnio, pudiendo ser mejor para pacientes mayores con síndrome de fragilidad, ya que además generan aumento de apetito. Sin embargo, no hay suficientes estudios disponibles respecto a este fármaco para el manejo del insomnio (23).

Otros fármacos disponibles son los antipsicóticos atípicos, como la quetiapina, los cuales se utilizan cada vez más para controlar el insomnio. Esto es preocupante dada su eficacia incierta, ya que sólo hay evidencia de baja calidad que demuestra su efectividad (24,25) Por otro lado, su uso tiene posibles efectos adversos, entre los cuales destacan los metabólicos y cardiovasculares por su relevancia. Entre los más frecuentemente reportados figura la sensación de boca seca y sedación diurna (26). Según una RS del 2016, el uso de rutina de quetiapina no se recomienda hasta que se disponga de más evidencia que lo avale (24). La melatonina es un fármaco ampliamente usado en la actualidad por su buen perfil de seguridad, lo que la ha convertido en una buena alternativa para el tratamiento del insomnio en población de riesgo como por ejemplo en el adulto mayor. Existe evidencia suficiente que demuestra un incremento estadísticamente significativo en el tiempo total del sueño y una disminución en su latencia. Sin embargo, existe poco consenso en que esto tuviera una traducción clínica significativa (27). Específicamente para el grupo de los adultos mayores, se recomienda indicar la dosis más baja posible de melatonina, y de formulación de liberación inmediata, para imitar mejor el ritmo circadiano fisiológico de esta hormona. (28)

Algunos fármacos antihistamínicos como difenhidramina y doxilamina son utilizados en preparaciones sin receta para el manejo del insomnio. Se ha demostrado una efectividad mínima en inducción del sueño junto con potencial para generar tolerancia rápida, peor calidad de sueño y somnolencia residual. Además, es conocido el efecto anticolinérgico (boca seca, constipación, entre otros), especialmente en personas mayores (20).

Evidencia reciente muestra que otros fármacos aprobados por la FDA como suvorexant (antagonista del receptor de orexina) para insomnio de conciliación y

ramelteon (agonista de melatonina) para insomnio de conciliación y mantención podrían ser alternativas efectivas y seguras para tratar el insomnio en adultos mayores, pero su alto costo y escasa disponibilidad podrían ser un factor limitante en Chile (20,29).

DISCUSIÓN

Los datos recolectados mostraron que el medicamento que ha evidenciado ser más efectivo en el tratamiento del insomnio al comparar directa e indirectamente con BZD, son los hipnóticos no-BZD (fármacos Z). A pesar de que tienen un mejor perfil de seguridad que las BZD, no están exentos de riesgos significativos, sobre todo en adultos mayores. Por esto, su uso debería ser individualizado para cada paciente, ponderando riesgos y beneficios al prescribirlos.

Los otros fármacos evaluados no demostraron igualar o superar en efectividad a las BZD. Sin embargo, sí resultaron ser más seguros que éstas, aunque la evidencia es limitada. La trazodona podría ser una buena opción de tratamiento, aunque no se encontró evidencia que lo recomiende fuertemente. La melatonina también aparece como una opción recomendable dado su buen perfil de seguridad.

Falta evidencia que muestre efectividad y seguridad en nuevos fármacos como suvorexant y ramelteon, así como una mayor accesibilidad de estos medicamentos.

Con respecto a las limitaciones de este estudio, destaca que la mayoría de las revisiones encontradas no fueron elaboradas en poblaciones de atención primaria, que corresponde a nuestra población objetivo. Además, la mayoría de los estudios compararon los fármacos contra placebo y no contra BZD.

CONCLUSIÓN

Las BZD son fármacos ampliamente usados para tratar el insomnio, sin embargo sus riesgos muchas veces exceden los beneficios de éstas, haciendo perentorio la búsqueda de nuevas alternativas. Si bien existe vasta evidencia respecto al manejo farmacológico del insomnio, ninguna es categórica en ofrecer una recomendación de alta fuerza sobre la mejor alternativa para su tratamiento, ya que ningún fármaco está exento de efectos adversos. Por esta razón, se deben considerar tanto riesgos como beneficios para su implementación.

Es relevante tener en cuenta que frente a un paciente que consulta por insomnio, en primer lugar se debe descartar alguna otra patología concomitante y educar en cuanto a higiene del sueño previo a la indicación de una medida farmacológica.

Correspondencia

María Trinidad Zegers Vial

mtzegers@uc.cl

Financiamiento

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

Conflictos de intereses

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

Información sobre el artículo

Recibido el 16 de mayo de 2020.

Aceptado el 27 de agosto de 2020.

Publicado el 4 de octubre de 2020.

Referencias

1. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: An epidemiologic study of three communities. *Sleep*. 1995;18(6):425-32.
2. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2002;4(1):34.
3. Brasure M, MacDonald R, Fuchs E, Olson CM, Carlyle M, Diem S, et al. Management of insomnia disorder. *Manag Insomnia Disord* [Internet]. 2015;(159):288. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26844312>
4. Chung KF, Lee CT, Yeung WF, Chan MS, Chung EWY, Lin WL. Sleep hygiene education as a treatment of insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Fam Pract*. 2018;35(4):365-75.
5. Stepanski EJ, Wyatt JK. Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev*. 2003;7(3):215-25.
6. Pottie K, Fcfc C, Thompson W, Msc R, Davies S, Mb DM, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* [Internet]. 2018;64(May):339-51. Available from: www.open-pharmacy-research.ca/research-projects/
7. Lynch T, Ryan C, Hughes CM, Presseau J, van Allen ZM, Bradley CP, et al. Brief interventions targeting long-term benzodiazepine and Z-drug use in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2020;
8. Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev*. 2000;4(6):551-81.
9. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Cmaj*. 2000;162(2):225-33.
10. Gómez S, León T, Macuer M, Alves M, Ruiz S. Uso de benzodiazepinas en adultos mayores en América Latina. *Rev Med Chil*. 2017;145(3):351-9.
11. Assessment SC on HT. Treatment of Insomnia in Adults: A Systematic Review. *Treat Insomnia Adults A Syst Rev* [Internet]. 2010; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28876752>
12. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: Meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ*. 2013;346(7889):1-13.
13. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: A meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med*. 2007;22(9):1335-50.
14. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther* [Internet]. 2016;38(11):2340-72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.09.010>
15. Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, Olson CM, Carlyle M, Fuchs E, et al. Pharmacologic treatment of insomnia disorder: An evidence report for a clinical practice guideline by the American college of physicians. *Ann Intern Med*. 2016;165(2):103-12.

16. Sato Y, Yoshihisa A, Hotsuki Y, Watanabe K, Kimishima Y, Kiko T, et al. Associations of Benzodiazepine With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients With Insomnia. *J Am Heart Assoc*. 2020 Apr;9(7):e013982.
17. Andrade C. Sedative hypnotics and the risk of falls and fractures in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(3).
18. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4).
19. Ettcheto M, Olloquequi J, Sánchez-López E, Busquets O, Cano A, Manzine PR, et al. Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2020;11:344. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2019.00344>
20. Lie JD, Tu KN, Shen DD, Wong BM. Pharmacological Treatment of Insomnia. *P T*. 2015 Nov;40(11):759-71.
22. H E, DS B, B S, G L, A M, AL M, et al. Antidepressants for insomnia in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(5).
23. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry*. 2005 Apr;66(4):469-76.
24. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: A systematic review. *Sleep Med* [Internet]. 2016;22:13-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2016.04.003>
25. Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S, Kiewyoo J. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai*. 2010 Jun;93(6):729-34.
26. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Heal Pharm*. 2014;71(5):394-402.
27. Low T, Choo F, Tan S. The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia - An umbrella review. *Journal of Psychiatric Research*. 2020;121:10-23.
28. Vural E, van Munster B, de Rooij S. Optimal Dosages for Melatonin Supplementation Therapy in Older Adults: A Systematic Review of Current Literature. *Drugs & Aging*. 2014;31(6):441-451.
29. Sys J, Van Cleynenbreugel S, Deschodt M, Van der Linden L, Tournoy J. Efficacy and safety of non-benzodiazepine and non-Z-drug hypnotic medication for insomnia in older people: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Hematuria microscópica en adultos *Microscopic hematuria in adults.*

Augusto Carbone Andia¹, Catalina Cuevas Gallegos², Gonzalo Maldonado Andrade³

¹Estudiante de Medicina, Universidad de Antofagasta, Antofagasta, Chile.

²Estudiante de Medicina, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile.

³Estudiante de Medicina, Universidad de Magallanes, Punta Arenas, Chile.

RESUMEN

La microhematuria es un problema común en la atención primaria y puede constituir un signo de enfermedad renal y patología del tracto urinario. Se define como la presencia de 3 o más glóbulos rojos por campo de gran aumento en una muestra de orina recolectada correctamente. La prevalencia de hematuria microscópica varía desde menos del 3% hasta más del 20% en población adulta. Una anamnesis minuciosa es esencial en la evaluación del paciente con hematuria. En esta se deberán identificar los factores de riesgo que incrementan el potencial de malignidad en el tracto urinario. La historia clínica junto con el examen físico podrán orientar el origen de la hematuria. El Dipstick es habitualmente el primer examen que se realiza en atención primaria; tiene una sensibilidad sobre el 90%, sin embargo, su especificidad es muy variable (65-99%), por lo que un dipstick positivo deberá ser siempre corroborado con un análisis microscópico del sedimento de orina antes de referir al paciente con el especialista. Tras la evaluación inicial, el clínico deberá clasificar a los pacientes según riesgo de malignidad genitourinaria. El propósito de esta revisión es resumir los aspectos esenciales de la epidemiología, etiología, diagnóstico y evaluación del paciente con microhematuria en atención primaria.

PALABRAS CLAVE: hematuria, uroanálisis, atención primaria.

ABSTRACT

Microscopic hematuria is a common problem in primary care and can constitute a sign of renal disease or urinary tract pathology. It is defined as a count of 3 or more erythrocytes per high power objective field in a correctly taken urine sample. Its prevalence among the adult population varies between less than 3% to more than 20%. A thorough anamnesis is essential in the evaluation of the patient with microscopic hematuria, in which any risk factors for urinary tract malignancy must be assessed. Clinical history, in conjunction with physical examination, can shed light on the origin of the hematuria. Urine dipstick is usually the first test to be taken in primary care to detect it; it has over 90% sensibility but variable specificity (65-99%). Thus, a positive dipstick test must be always corroborated by microscopic urine sediment examination before referral to the medical specialist. After the initial evaluation, the physician must classify the patient by genitourinary malignancy risk. The purpose of this review is to summarize the essential aspects of the epidemiology, etiology, diagnosis and evaluation of patients with microscopic hematuria in primary care.

KEYWORDS: hematuria, urinalysis, primary health care.

INTRODUCCIÓN

La hematuria microscópica, también conocida como microhematuria, es un signo clínico que puede ser hallado en diversas patologías de origen renal y urológico. Se define como la presencia de 3 o más glóbulos rojos por campo de gran aumento en una muestra de orina recolectada adecuadamente (1,2,3). La prevalencia de esta condición varía desde menos del 3% hasta más del 20 % en población adulta (4,5), siendo la mayoría de las veces el médico de atención primaria la primera aproximación a estos pacientes (6).

La microhematuria puede tener un origen glomerular o urológico (7). La primera se caracteriza por alteraciones morfológicas de un gran número de glóbulos rojos (acantocitos, eliptocitos, etc.) y el hallazgo de otros elementos como cilindros diversos, proteinuria y/o cuerpos ovales grasos, mientras que en la segunda los glóbulos rojos presentan morfología normal (8,9).

Los pacientes que cursan con hematuria podrán presentar sintomatología (fiebre, náuseas, vómitos, dolor en flanco, disuria, etc) o ser asintomáticos (6).

Una comprensión acabada del médico general respecto a las potenciales patologías y sus procesos diagnósticos permitirán una adecuada y oportuna derivación para el manejo del especialista en los casos que se amerite.

EPIDEMIOLOGÍA

Según una revisión de la Asociación Americana de Urología (AUA), la prevalencia de hematuria microscópica varía desde menos del 3% hasta más del 20% en población adulta, con los valores más altos encontrados en hombres mayores de 60 años y hombres con antecedentes de tabaquismo. Esta considerable variación de la prevalencia se debe a que los estudios fueron realizados en diferentes poblaciones y con distintas definiciones de microhematuria (4).

La hematuria microscópica se observa generalmente en condiciones benignas como la menstruación, ejercicio vigoroso, enfermedad viral, procedimiento reciente del tracto urinario, trauma, infección del tracto urinario, hiperplasia prostática benigna y cálculos urinarios. No obstante, se debe considerar que hasta el 5% de los pacientes con hematuria microscópica asintomática tienen una neoplasia maligna subyacente (10).

ETIOLOGÍA

Diversas patologías pueden causar microhematuria, sin embargo, a pesar de una evaluación urológica y nefrológica completa, no siempre se logrará encontrar

causa subyacente. En los pacientes cuya etiología logra ser identificada, la infección del tracto urinario (ITU), hiperplasia prostática benigna (HPB) y urolitiasis serán las causas más comunes. En la tabla 1 se resumen las etiologías más frecuentes de hematuria microscópica (11).

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

1) HISTORIA CLÍNICA Y EXAMEN FÍSICO

Anamnesis: Una anamnesis minuciosa es esencial en la evaluación del paciente con hematuria. Se deben consignar la forma y momento de inicio, frecuencia de los episodios, en qué período de la micción ocurre (inicio, medio, final), color de la orina, presencia de espuma, eliminación de coágulos en la orina, trastornos de la coagulación, antecedentes de disuria, polaquiuria, fiebre y dolor en una o ambas fosas lumbares (8,12). Además, es importante tener presente los factores de riesgo que incrementan el potencial de malignidad en el tracto urinario (tabla 2) (12,13,14).

Se debe indagar sobre la realización de ejercicio reciente y/o actividad sexual, trauma pélvico o genital, infección viral, sangrados uterinos anormales y menstruación. En estos pacientes la microhematuria suele ser benigna (14), y deberán ser reevaluados tras la resolución de la condición subyacente, con el fin de identificar condiciones previas que no se hayan manifestado en la evaluación inicial (13).

Examen físico: En el examen físico general se debe medir la presión arterial y frecuencia cardiaca para descartar un origen glomerular, ya que la presencia de edema y arritmias cardíacas son sugestivas de síndrome nefrótico y fibrilación atrial (con posible embolización renal) respectivamente (6,8,12,14).

En el examen físico segmentario, se debe explorar la zona abdominal, lumbar, prostática y genital externa. En la exploración abdominal, la existencia de dolor a la palpación del ángulo costovertebral es sugestivo de infección de vías urinarias altas en el paciente febril, mientras que en el paciente afebril sugiere obstrucción ureteral (generalmente secundaria a litiasis). El dolor al palpar la zona suprapúbica orientará hacia una cistitis (15).

Se deben buscar petequias, equimosis, rash cutáneo, lesiones nodulares, equimosis, adenopatías y esplenomegalia sugestivas de alteraciones de la coagulación (8).

En la exploración lumbar, se debe proceder a la palpación de fosas renales buscando el agrandamiento del tamaño de los riñones o masas.

Finalmente, deben explorarse los genitales externos, especialmente en mujeres ya que en ocasiones el origen del sangrado es vaginal. En varones debe realizarse un tacto rectal para determinar el tamaño, consistencia y morfología de la próstata (8,15).

2) MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:

Dipstick: Es a menudo el primer examen que se realiza en atención primaria y secundaria (16). Tiene una sensibilidad que oscila entre el 91 y 100%, y una especificidad entre el 65 y el 99% para la detección de hematuria microscópica mayor de tres glóbulos rojos por campo de alta potencia (17,18). El dipstick es capaz de detectar la actividad de la peroxidasa de la hemoglobina, ya que ésta cataliza la oxidación del indicador cromático (tetrametil-bencidina) mediante un hidroperóxido orgánico, el 2,5-dimetilhexano- 2,5-dihidroperóxido para producir un cambio de color sobre el papel amarillo de la tira reactiva (13), sin embargo, la mioglobina también puede catalizar esta reacción, por lo que un resultado positivo puede indicar hematuria, hemoglobinuria o mioglobinuria (19). Otras causas de falsos positivos pueden ser la deshidratación, la realización de ejercicio, semen que esté presente en la orina después de la eyaculación o agentes utilizados en la limpieza del perineo. Debido a su variable especificidad un dipstick positivo deberá ser siempre corroborado mediante un análisis microscópico del sedimento de orina antes de derivar al paciente con un especialista (14,17,20).

Análisis microscópico del sedimento de orina: Es el examen "gold standard" para el diagnóstico de hematuria (21,22), además, de acuerdo a las características morfológicas de los glóbulos rojos, proporciona información que puede orientar sobre el origen de la hematuria (23,24). Por ejemplo, la presencia de glóbulos rojos dismórficos puede orientar a una hematuria de origen glomerular (4).

ENFRENTAMIENTO EN ATENCIÓN PRIMARIA

Evaluación inicial: A los pacientes con hallazgos sugestivos de etiología ginecológica o urológica no maligna, se les deberá realizar un apropiado examen físico y exámenes complementarios para identificar la patología subyacente.

Pacientes con algún diagnóstico ginecológico o genitourinario no maligno se les deberá repetir el uroanálisis en al menos 3 semanas y en no más de 3 meses desde la resolución de la patología. Si es que la hematuria persiste o la etiología no ha podido ser identificada, se deberá realizar una evaluación urológica basada en el riesgo de malignidad.

En los pacientes con hematuria atribuida a infección urinaria, se les deberá realizar un análisis de orina con evaluación microscópica después del tratamiento para asegurar la resolución de la hematuria.

Si existe sospecha de enfermedad renal (proteinuria, glóbulos rojos dismórficos, cilindros celulares o insuficiencia renal) el médico deberá referir al paciente para una evaluación nefrológica, no excluyendo la evaluación urológica basada en el riesgo de malignidad antes de la derivación.

Estratificación del riesgo: Tras la evaluación inicial, el clínico deberá clasificar a los pacientes que se presentan con microhematuria como de bajo, intermedio o alto riesgo de malignidad genitourinaria basándose en la tabla 3 (1).

Evaluación del tracto urinario:

- Riesgo bajo: El médico en conjunto con el paciente deberán determinar si repetir el uroanálisis en 6 meses o realizar cistoscopia y ultrasonido renal.
- Riesgo intermedio: Se debe realizar cistoscopia y un ultrasonido renal.
- Riesgo alto: Se debe realizar cistoscopia e imágenes axiales del tracto superior.

Tabla 1. Etiologías frecuentes de hematuria microscópica

Diagnóstico	Frecuencia
Desconocido	43-68%
Infección Tracto Urinario	4-22%
Hiperplasia Prostática Benigna	10-13%
Urolitiasis	4-5%
Cáncer de vejiga	2-4%
Enfermedad renal quística	2-3%
Enfermedad renal	2-3%
Cáncer de riñón, cáncer de próstata, estenosis uretral	<1%

Tabla de elaboración propia adaptada de Sharp et al (11).**Tabla 2. Factores de riesgo para cáncer urotelial**

Factores de riesgo incluidos en el sistema de estratificación del riesgo de malignidad en microhematuria	Factores de riesgo adicionales para cáncer urotelial
Edad	Síntomas irritativos del tracto urinario bajo
Sexo Masculino	Antecedente de radioterapia en pelvis
Fumador (a)	Antecedente de quimioterapia con ciclofosfamida/ifosfamida
Grado de microhematuria	Antecedentes familiares de cáncer urotelial o síndrome de Lynch
Persistencia de microhematuria	Exposición laboral a bencenos o aminas aromáticas (ej. caucho, productos petroquímicos, colorantes)
Antecedentes previos de macrohematuria	Presencia crónica de cuerpo extraño en el tracto urinario

Tabla de elaboración propia adaptada de Barocas et al ⁽¹⁾.

Tabla 3. Sistema de estratificación del riesgo de malignidad en microhematuria

Bajo (debe cumplir todos los criterios)	Intermedio (debe cumplir con al menos un criterio)	Alto (debe cumplir con al menos un criterio)
Mujeres < 50 años; hombres < 40 años de edad	Mujeres de 50 a 59 años; Hombres de 40 a 59 años de edad	Hombres o mujeres \geq 60 años de edad
Paciente no fumador o índice paquete/año <10	Índice paquete/año 10-30	Índice paquete/año >30
3-10 GR/CGA en un solo análisis de orina	11-25 GR/CGA en un solo análisis de orina	>25 GR/CGA en un solo análisis de orina
Sin factores de riesgo para cáncer urotelial (ver Tabla 3)	Paciente de bajo riesgo sin evaluación previa y 3-10 GR/CGA en reiterados análisis de orina. Factores de riesgo adicionales para cáncer urotelial (ver Tabla 3)	Antecedentes de macrohematuria

Tabla de elaboración propia adaptada de Barocas et al ⁽¹⁾.

Correspondencia

Gonzalo Maldonado Andrade
gonzalo.mal.and@gmail.com

Financiamiento

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

Conflictos de intereses

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

Información sobre el artículo

Recibido el 31 de julio de 2020.

Aceptado el 27 de agosto de 2020.

Publicado el 4 de octubre de 2020.

Referencias

1. Barocas D, Boorjian S, Alvarez R, M. Downs T, Gross C, Hamilton B, et al. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline [Internet]. American Urological Association. 2020 [citado 19 julio 2020]. Disponible en: <https://www.auanet.org/guidelines/microhematuria>
2. Reynard J, Brewster S, Biers S, Neal N. Haematuria I: definition and types, Hematuria II: causes and investigation. Chapter 2: Significance and preliminary investigation of urological symptoms and signs. Oxford Handbook of Urology. United Kingdom: Oxford University Press. Fourth Edition. 2019. p. 7-13.
3. Goic A, Chamorro G, Reyes H. Capítulo 6: Síntomas y signos urinarios. Semiología médica. Chile: Editorial Mediterráneo. Cuarta edición. 2018. p. 133-138.
4. Niemi M, Cohen R. Evaluation of microscopic hematuria: a critical review and proposed algorithm. Adv Chronic Kidney Dis. 2015;22(4):289-296.
5. Halpern JA, Chughtai B, Ghomrawi H. Cost-effectiveness of Common Diagnostic Approaches for Evaluation of Asymptomatic Microscopic Hematuria. JAMA Intern Med. 2017;177(6):800-807.
6. Patel JV, Chambers CV, Gomella LG. Hematuria: etiology and evaluation for the primary care physician. Can J Urol. 2008;15(1):54-62.
7. Avellino GJ, Bose S, Wang DS. Diagnosis and Management of Hematuria. Surg Clin North Am. 2016;96(3):503-515.
8. Argente H, Álvarez M, Fortunato R. Parte X: Sistema nefrourológico y medio interno. Sección 6: Interpretación clínica y enfoque diagnóstico. Capítulo 50-1: El paciente con hematuria. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2013. p. 923-927.
9. Tedesco M, Casati L, Cozzi S, Vignati B, Civita F, Clementi I et al. Microhematuria at point of care. Nephrol @ Point Care 2017; 3(1): e1-e8.
10. Peterson LM, Reed HS. Hematuria. Prim Care. 2019; 46(2):265-273.
11. Sharp VJ, Barnes KT, Erickson BA. Assessment of asymptomatic microscopic hematuria in adults. Am Fam Physician. 2013;88(11):747-54.
12. Davis R, Jones J, Barocas D, Castle E, Lang E, Leveille R, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. J Urol. 2012;188(6 Suppl):2473-2481.
13. Contreras R, García H. Diagnóstico, evaluación y seguimiento de la hematuria microscópica. Un enfoque al alcance de todos. Urol Colomb. 2016;15(3):231-238.
14. Jimbo M. Evaluation and management of hematuria. Primary care 2010;37:461-472.

15. Del Río Mayor C, Sánchez Martín E. Una hematuria en atención primaria. *Med Integral* 2002;40(7):298-304.
16. Rodgers M, Nixon J, Hempel S, Aho T, Kelly J, Neal D et al. Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006; 10 (18).
17. Yun EJ, Meng MV, Carroll PR. Evaluation of the patient with hematuria. *Med Clin North Am.* 2004;88(2):329-343.
18. Willis GC, Tewelde SZ. The Approach to the Patient with Hematuria. *Emerg Med Clin North Am.* 2019;37(4):755-769.
19. Campuzano G, Arbeláez M. El Uroanálisis: Un gran aliado del médico. *Urol Colomb.* 2007; 16(1): 67-92.
20. Rao PK, Jones JS. How to evaluate 'dipstick hematuria': what to do before you refer. *Cleve Clin J Med.* 2008;75(3):227-233.
21. Piña J, Saieh C. Hematuria en pediatría. *REV MED CLIN CONDES.* 2009; 20(6) 904-910.
22. Kurtz M, Feldman A, Perazella M. Etiology and evaluation of hematuria in adults [internet]. UpToDate. 2018 [citado 19 julio 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-evaluation-of-hematuria-in-adults>
23. Offringa M, Benbassat J. The value of urinary red cell shape in the diagnosis of glomerular and post-glomerular haematuria. A meta-analysis. *Postgrad Med J.* 1992;68, 648-654.
24. Bolenz C, Schröppel B, Eisenhardt A, Schmitz-Dräger BJ, Grimm MO. The Investigation of Hematuria. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(48):801-807.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Injuria Miocárdica Por Isquemia *Myocardial ischemic Injury.*

Álvaro Yévenes¹, Lucas González¹

¹Interno de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

RESUMEN

La isquemia miocárdica tiene como terapia indiscutible la reperfusión, la cual no resulta ser del todo inocua. Dada su reciente masificación en la población, los estudios en la búsqueda de una solución a este evento adverso describen comúnmente el mecanismo más estudiado de muerte celular por reperfusión y no así por isquemia. A su vez, resulta de mayor dificultad encontrar actualizaciones del daño exclusivo por isquemia, lo que podría explicarse por el menor campo de acción terapéutico existente desde el nivel molecular. La presente revisión tiene por objetivo describir el mecanismo de daño miocárdico exclusivamente por isquemia.

PALABRAS CLAVE: Isquemia, Calcio, Necrosis, Proteosomas, Inflamación, MiRNA.

ABSTRACT

The myocardial ischemia has as an indisputable therapy, the reperfusion, which does not turn out to be completely innocuous. Given its recent overcrowding in the population, studies in the search for a solution for this event. In turn, it is more difficult to find updates of the damage exclusive by ischemia, which could be explained by the therapeutic field of action existing from the molecular level. The objective of this review is to describe the mechanism of myocardial damage exclusively due to ischemia.

KEYWORDS: Ischemia, Calcium, Necrosis, Proteasomes, Inflammation, MicroRNAs.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares dan cuenta del 28% de mortalidad de la población chilena. Lo que posiciona a este grupo como una de las principales causas de muerte en Chile (1). Desde el año 2005, el infarto agudo de miocardio se incorporó a las guías GES lo que ha significado un aumento en la indicación de terapia de reperfusión. Esta terapia consistente en el restablecimiento del flujo sanguíneo con intención de rescate de las células isquémicas del miocardio conlleva paradójicamente a la muerte de algunas de ellas (2). Los estudios actuales sobre los mecanismos de muerte por isquemia y post tratamiento es decir, reperfusión se encuentran enfocados en esta última dado a su apertura consiguiente como campo de investigación. Sin embargo, existen procedimientos que resultan en isquemias programadas, por lo que la búsqueda de terapias que prolongan la supervivencia celular en isquemia continua siendo relevante. Esta revisión pretende analizar en base a las investigaciones actualizadas las alteraciones cardiacas producidas exclusivamente por isquemia.

ALTERACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DEL SODIO

La energía para la contracción de los miocardiocitos es obtenida de la fosforilación oxidativa, esto explica que aproximadamente un 35% del volumen de las células cardiacas corresponda a mitocondrias, la fracción más alta entre los órganos (3). En condiciones aeróbicas la glucólisis se acopla al ciclo de krebs y a la cadena respiratoria, produciendo piruvato y recibiendo NAD⁺ necesario para su metabolización, sin embargo la glucólisis no depende precisamente de oxígeno. En isquemia, una condición caracterizada por la falta de oxígeno disminuye la actividad de la cadena respiratoria y el ciclo de krebs, lo que reduce considerablemente la producción de ATP celular y aumenta la relación (NADH/NAD⁺) lo que aumenta a su vez la actividad de la deshidrogenasa láctica, elevando la concentración de ácido láctico. Dadas estas condiciones, de acidificación del citosol y falta de energía, falla la Bomba Na⁺/K⁺ del sarcolema, y se produce una salida de protones por el intercambiador Na⁺/H⁺ (NHE), produciendo un aumento sostenido de sodio intracelular y disminuyendo su gradiente electroquímico (3).

ALTERACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DEL Ca²⁺

El desequilibrio iónico provocado a su vez por el sodio es compensado sin gasto energético pero a expensas de la entrada de calcio por el intercambiador Na⁺/Ca²⁺ en su modo reverso (4).

El conocimiento del mecanismo de muerte hasta aquí no es nada nuevo y, es sabido que en condiciones fisiológicas la contracción muscular es regulada por los influxos de Ca²⁺, por lo que es un ion estrictamente regulado, así como también que la membrana mitocondrial externa es siempre permeable a Ca²⁺ a través de canales iónicos voltaje dependientes, no así la descripción de cómo la membrana mitocondrial interna regula el ingreso a través de los MCU (mitochondrial calcium uniporter channels), canales altamente selectivos y de baja conductancia cuya caracterización e identidad molecular datan recién del 2004 y 2011 respectivamente.(5) En condiciones normales la mitocondria no es un amortiguador dinámico del calcio en el corazón, ya que se ha demostrado que requiere un influxo de hasta 100 veces mayor a su valor conocido. (5) El aumento anormal del calcio en el citosol provoca activación de calpaínas, hipercontractilidad y apertura del mPTP (Mitochondrial permeability transition pore).

APERTURA DE mTP, UN PROCESO COMÚN QUE CONTRIBUYE A LA MUERTE CELULAR

Recientemente se han descrito los mecanismos moleculares detallados sobre un proceso que se describió originalmente hace más de 60 años. La tumefacción y disfunción mitocondrial que se describía como consecuencia de los niveles altos de Ca²⁺ mitocondrial actualmente es atribuida a la formación del mPTP, también involucrado en mecanismos compensatorios de adaptación críticos (5). La apertura del mPTP facilita el paso libre de protones a través de la membrana mitocondrial interna, lo que lleva a una disipación del potencial de membrana mitocondrial y del gradiente de pH, no solo evitando la generación de ATP, sino que también se produce la reversión de la ATPasa, lo que provoca la descomposición del ATP citosólico que se genera a través de la glucólisis (6). El metabolismo energético se deteriora aún más, lo que resulta en un ciclo continuo de aumento de la desregulación de Ca²⁺ y la apertura de mPTP. Los estudios más recientes indican que esta apertura se produciría solo durante la reperfusión (6). La figura 1 resume el papel de la mitocondria en la muerte celular por isquemia (2).

La disfunción mitocondrial activa directamente el inflammasoma NLRP3 mediante la producción de EROs y eflujo de K⁺ (6).

NECROSIS, UNA MUERTE CELULAR PROGRAMADA EN CÉLULAS MIOCÁRDICAS

La isquemia miocárdica prolongada por más de 20 minutos provoca una ola de muerte que comienza en el subendocardio y se extiende transmuralmente a lo largo del tiempo hasta el epicardio (8).

La necrosis, es la muerte celular que morfológicamente distinta a la apoptosis (tabla1) ha sido tradicionalmente considerada como una muerte pasiva y no regulada. Estudios en *Caenorhabditis elegans* proporcionaron la primera evidencia de la necrosis como un proceso activamente mediado por genes como *ced-9*, *cd-4* y *cd-3* ortólogos de *bcl-2*, *apaf-1* y la familia de las caspasas respectivamente. Se describe que *Bcl-2* provocaría un aumento en la fuga de calcio desde el retículo endoplásmico. Estas elevadas concentraciones del calcio serían un tema en común entre ellos (7).

En apoptosis el cambio mitocondrial central es la permeabilización de la membrana mitocondrial externa, en necrosis, sería la apertura de la membrana mitocondrial interna, medida por mPTP, cuya regulación estaría dada desde la matriz por ciclofilina D, estudios sugieren que la eliminación de su gen codificante peptidyl-prolyl cis-trans isomerase mitochondrial (*ppif*) demuestran la existencia de una vía mitocondrial para la necrosis (9).

LA VÍA DE NECROSIS PROGRAMADA MÁS ESTUDIADA

La necrosis puede ser inducida vía receptores de muerte como el TNFR1 por medio de TNF alfa. Activado, sufre un cambio conformacional que permite su unión al complejo 1 (TNFR1, TRADD, RIP1, TRAF2 and cIAP1/2) que promueve señales de supervivencia celular y su reclutamiento por FADD y RIP3, que al no ser degradados por caspasa 8, aumenta el catabolismo celular a través de glucólisis y glutaminólisis, lo que provoca un aumento de la fosforilación oxidativa, mayor producción de ROS y muerte por necrosis. (Figura 2) (7).

LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE CaMK II MEDIA NECROSIS EN ISQUEMIA

Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II), ha demostrado tener un rol beneficioso mediado principalmente por la fosforilación del sitio Thr17 de Fosfolamban (PLN), la proteína del retículo sarcoplásmico (SR) que regula la función de SR-Ca²⁺ + -ATPasa (SERCA2a). Sin embargo durante la isquemia prolongada aumenta la necrosis. La explicación a esto es que CaMK II, sería una vía de necrosis dado que su inhibición impidió el ensamblaje del mPTP y preservó la integridad de las mitocondrias durante el IR y que tanto tanto la liberación de citocromo c como la inflamación mitocondrial inducida por Ca²⁺ + disminuyeron significativamente en la presencia de inhibición de CaMKII (10).

ROL DEL PROTEOSOMA EN ISQUEMIA AGUDA

La degradación de proteínas durante la isquemia proporciona aminoácidos para ser utilizados como sustratos para la producción de energía mitocondrial y evita la acumulación de agregados tóxicos.

Los proteosomas son complejos proteolíticos responsables de la degradación de más del 90% de las proteínas celulares. El proteosoma 26S media la degradación de proteínas ubiquitinadas dependiente de ATP mientras que el 20S degrada proteínas oxidadas independientemente de la ubiquitinación. Ambos coexisten en el corazón, y se ha visto que durante la isquemia el proteosoma 26S disminuye su actividad, sin embargo un creciente número de estudios revela que su inhibición protege al miocardio durante la isquemia.

Por otra parte, la disminución del ATP celular, disocia el núcleo catalítico del proteosoma 20S de sus partículas reguladoras. El 20s proteosoma aumenta su actividad quimotripsina con la isquemia. Estudios actuales sugieren que la inhibición parcial actividad quimotripsina protege del daño durante la isquemia pero no así la inhibición simultánea con caspasa, que resulta perjudicial. Su inhibición evita la pérdida de RyR2 (11), cuya ausencia exacerba el mal manejo del calcio intracelular, por lo que sumado a la protección de otras proteínas celulares producirían los efectos beneficiosos observados (12).

LA INFLAMACIÓN COMO MECANISMO DE INJURIA CELULAR

El infarto agudo de miocardio causa una inflamación estéril, la que se caracteriza por el reclutamiento y activación de células del sistema inmune innato y adaptativo. Estas células pueden tener una función específica en el transcurso del tiempo después de un IAM que implica eliminación de tejidos muertos, la reparación y la remodelación.(13)

Por otro lado, el miocardiocito presenta antígenos en el complejo mayor de histocompatibilidad clase 1, el que es reconocido por linfocitos T CD8+ CD28+ los cuales secretan perforina y granzima B agravando la inflamación y destruyendo miocardiocitos normales. (14)

El tejido de regeneración no parece ser particularmente efectivo. Previo a la introducción de los tratamientos de reperfusión para el tratamiento del IAM, la enfermedad progresa a necrosis transmural y elevado riesgo de

rotura de la pared. En estos casos la inflamación fue considerada como una consecuencia necesaria del IAM ya que permite la curación del infarto y la formación de la cicatriz; se creía que los tratamientos antiinflamatorios aumentaban el riesgo de rotura de pared. Sin embargo, investigaciones han descubierto que procesos inflamatorios excesivos pueden perjudicar la formación de la cicatriz y aumentar el riesgo de rotura de pared (15)(16).

El paradigma actual indica que la inflamación no solo tiene un rol en la remoción de debris celular y la reparación tisular, ya que también contribuye a más daño. Este daño inflamatorio ocurre por comunicación paracrina al tejido miocárdico inicialmente salvado por la reperfusión en zonas bordes del infarto. Además la inflamación puede provocar respuestas sistémicas que favorecen la remodelación vascular adversa, similar a la activación neurohumoral luego del IAM (17).

EL SISTEMA INMUNE COMO MEDIADOR DE NECROSIS EN ISQUEMIA

El inflammasoma, componente del sistema inmune innato, es un complejo multiproteico formado por: criopirina, proteína tipo punto asociada a apoptosis (ASC) y procaspasa 1. La función de este complejo es participar del proceso inflamatorio activando precursores de citoquinas y su secreción extracelular.

Los componentes del inflammasoma como la criopirina no son expresados constitutivamente por los cardiomiocitos, sino que estímulos proinflamatorios como los patrones moleculares asociado a daño (DAMPs o alarmina) o patrones moleculares asociado a patógenos (PAMPs) son capaces de unirse a receptores toll-like y activar el factor de transcripción NF-kappa B con uno de sus genes blanco NALP3, codificante de la criopirina (18).

La criopirina es una proteína sensora de stress celular que en estado normal se encuentra inactiva y que censa señales de estrés como el descenso de la concentración citosólica de K⁺, la desestabilización lisosomal con fuga de catepsina, disfunción mitocondrial o vesículas autofágicas(18).

Señales extracelulares como lo es el ATP (liberado por cardiomiocitos en isquemia via el canal panexina 1), es capaz de abrir el canal-receptor P2X7 y desencadenar eflujos de K⁺

Luego de detectar la señal de estrés, ocurre el cambio conformacional de la criopirina, permitiendo la oligomerización de está, formando una estructura con forma de rueda, que al centro permite la union de moléculas ASC. Las moléculas reclutadas de ASC se polimerizan, formando largos filamentos capaces de reclutar procaspasa 1, formando así el inflammasoma.

La agrupación de procaspasa 1 dentro del inflammasoma desencadena la activación de está a la proteasa activa caspasa 1(6).

La caspasa 1 cliva sustratos como pro-IL-1b, pro-IL-18, pro-gadesmina D, generando sus formas maduras: IL-1b, IL-18 y gadesmina D. Está ultima es capaz de ensamblarse en conjunto para formar poros en la membrana plasmática, permitiendo así la secreción de las citoquinas, edema osmótico y ruptura celular. Las alarminas y citoquinas liberadas atraen fagocitos, mediando la respuesta inflamatoria local(19).

En el caso del IAM, la activación del inflammasoma provoca mayor daño miocárdico tanto por la liberación de las citoquinas como por la muerte celular por activación de la caspasa 1(20).

De acuerdo con modelos preclínicos, el inflammasoma se forma desde las 3 horas de isquemia, favoreciendo tanto el daño inflamatorio como una mayor lesión de reperfusión(21).

DESREGULACIÓN DE MICRORNA_s EN ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Los microRNAs (miRNA) son pequeños RNA no codificantes relacionados con la degradación de RNA mensajeros e inhibir la traducción de genes codificantes, regulando así la síntesis proteica (22,23).

En la actualidad, un gran número de estudios ha enfatizado el rol de los miRNA en la regulación de procesos de apoptosis, necrosis y autofagia en cardiomiocitos y su papel decisivo en el infarto miocárdico (22).

Uno de los principales miRNA relacionados con enfermedades cardiovasculares son miRNA-122(24), que inhibe la traducción del gen GATA4, un importante regulador crítico de la expresión de genes cardiacos, diferenciación y respuesta adaptativa a daño como la angiogénesis cardiaca (25). En experimentos de knockdown del miRNA-122, se demostró que disminuye la apoptosis miocárdica en isquemia y en reperfusión mediante upregulation de GATA4 (26).

CONCLUSIONES

La descripción general del daño miocárdico es conocida hace décadas, pero no así los mecanismos que la desencadenan, que han ido aclarándose en los últimos años. Desde la alteración de la homeostasis de los iones hasta la activación de complejas vías de muerte, e inflamación la mayoría de los estudios concluyen en la mitocondria como mediador en los distintos mecanismos de muerte en isquemia, ya sea por una disminución de su producción energética o por su rol en las vías de necrosis programada. Estos avances han permitido nuevos blancos terapéuticos.

Tabla 1. Diferencias morfológicas entre necrosis y apoptosis

Necrosis	Apoptosis
Célula tumefacta	Célula contraída
Mitocondria en tumefacción	Mitocondria con tumefacción tardía
Cromatina usualmente no prominente	Marginación de cromatina
Ruptura celular	Cuerpo apoptótico encerrado en membrana
Inflamación severa	Inflamación excepcional

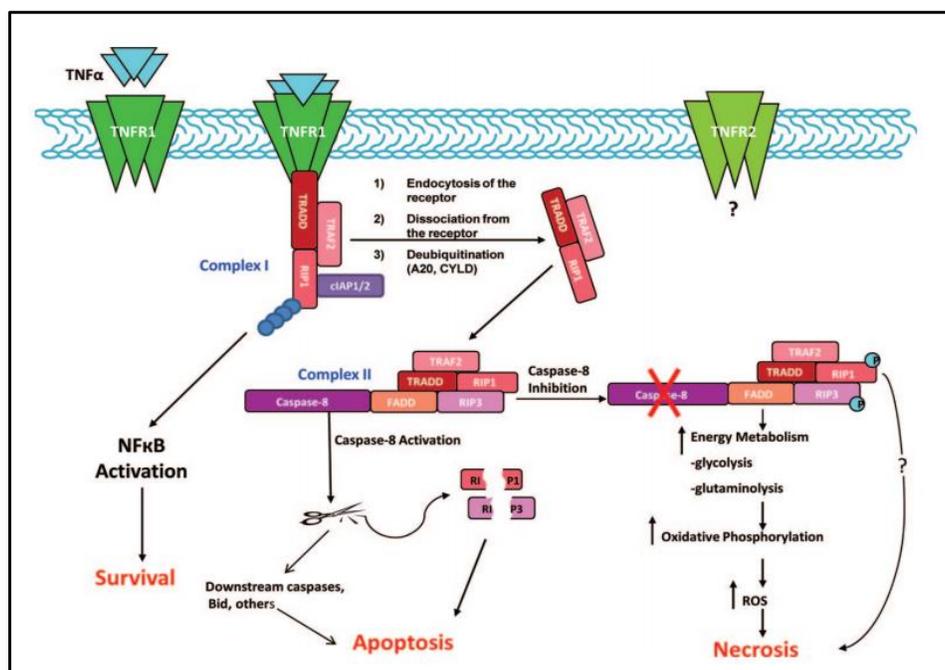


Figura 2. Receptores de muerte de la vía de necrosis.

La necrosis programada puede ser inducida tras la unión de ligandos a los receptores de muerte. Los receptores de muerte más estudiados es la iniciada por el ligando de TNFR1. El papel de TNFR2 es poco claro en la necrosis programada. Luego que TNF-alfa se une a TNFR1; ocurre un cambio conformacional del receptor que expone su dominio de muerte citosólico, permitiendo el reclutamiento de Tumor necrosis factor receptor type 1-associated DEATH domain protein (TRADD). TRADD permite el ensamblaje del complejo I en la membrana plasmática. El complejo I está compuesto por TNFR1, TRADD, RIP1, TRAF2 y cIAP1/2. Este complejo es necesario para la activación de la vía NF-kappa B. NF-kappa B activa transcripcionalmente genes que promueven la supervivencia celular. Luego de la internalización de TNFR1, el receptor se disocia del complejo I y RIP1 es desubiquitinizado, para permitir la formación del complejo II en el citosol. En el complejo II, FADD es reclutado por los dominios de muerte de TRADD. RIP3 existe constitutivamente asociado a FADD, así el reclutamiento de FADD trae consigo RIP3. FADD media y activa la procaspasa-8 desencadenando la apoptosis. La caspasa-8 activada corta e inactiva RIPs evitando así la necrosis. Sin embargo si se inhibe la activación de caspasa-8 o su actividad enzimática, la apoptosis no ocurre. RIP1 y RIP3 no son clivados, por lo que tras su fosforilación y activación, conducen a la activación de enzimas catabólicas que aumentan la glucólisis y glutaminólisis, con resultado de aumento de fosforilación oxidativa, que aumenta la formación de especies reactivas de oxígeno y conduce a la necrosis. RIP1 y RIP3 puede activar otras vías de necrosis. Imagen obtenida de: **“Programmed Necrosis, Not Apoptosis, in the Heart”**

Correspondencia

Álvaro Yévenes Sánchez

alvaroyevenes@ug.uchile.cl

Agradecimientos

Agradecimientos a la Dra. Gina Luisa Sánchez Vergara, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Financiamiento

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

Conflictos de intereses

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

Información sobre el artículo

Recibido el 2 de diciembre de 2019.

Aceptado el 10 de diciembre de 2019.

Publicado el 4 de octubre de 2020.

Referencias

1. Herrada L. ROL DEL SISTEMA PREHOSPITALARIO EN EL MANEJO DEL SINDROME CORONARIO. Revista Médica Clínica Las Condes. 2017;28(2):267-72.
2. Morciano G, Giorgi C, Bonora M, Punzetti S, Pavasini R, Wieckowski MR, et al. Molecular identity of the mitochondrial permeability transition pore and its role in ischemia-reperfusion injury. J Mol Cell Cardiol. 2015 Jan;78:142-53.
3. Kim J-C, Son M-J, Woo S-H. Regulation of cardiac calcium by mechanotransduction: Role of mitochondria. Arch Biochem Biophys. 2018 Dec 1;659:33-41.
4. Hong S, Lee J, Seo H-H, Lee CY, Yoo K-J, Kim S-M, et al. Na⁺-Ca²⁺ exchanger targeting miR-132 prevents apoptosis of cardiomyocytes under hypoxic condition by suppressing Ca²⁺ overload. Biochem Biophys Res Commun. 2015;460(4):931-7.
5. Williams GSB, Boyman L, Lederer WJ. Mitochondrial calcium and the regulation of metabolism in the heart. J Mol Cell Cardiol. 2015 Jan;78:35-45.
6. Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. Nat Rev Cardiol. 2018 Apr;15(4):203-14.
7. Kung G, Konstantinidis K, Kitsis RN. Programmed Necrosis, Not Apoptosis, in the Heart. Circ Res. 2011;108(8):1017-36.
8. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. J Clin Invest. 2013 Jan;123(1):92-100.
9. Baines CP, Kaiser RA, Purcell NH, Blair NS, Osinska H, Hambleton MA, et al. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. Nature. 2005 Mar 31;434(7033):658-62.
10. Salas MA, Valverde CA, Sánchez G, Said M, Rodriguez JS, Portiansky EL, et al. The signalling pathway of CaMKII-mediated apoptosis and necrosis in the ischemia/reperfusion injury. J Mol Cell Cardiol. 2010 Jun;48(6):1298-306.
11. Sanchez G, Berrios D, Olmedo I, Pezoa J, Riquelme JA, Montecinos L, et al. Activation of Chymotrypsin-Like Activity of the Proteasome during Ischemia Induces Myocardial Dysfunction and Death. PLoS One. 2016 Aug 16;11(8):e0161068.
12. Pedrozo Z, Sánchez G, Torrealba N, Valenzuela R, Fernández C, Hidalgo C, et al. Calpains and proteasomes mediate degradation of ryanodine receptors in a model of cardiac ischemic reperfusion. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2010;1802(3):356-62.
13. Yan X, Anzai A, Katsumata Y, Matsuhashi T, Ito K, Endo J, et al. Temporal dynamics of cardiac immune cell accumulation following acute myocardial infarction.

J Mol Cell Cardiol. 2013 Sep;62:24–35.

14. Zhang L, Wang Z, Wang D, Zhu J, Wang Y. CD8CD28 T cells might mediate injury of cardiomyocytes in acute myocardial infarction. *Mol Immunol*. 2018 Sep;101:74–9.
15. Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, Waksman R, Bonow RO, Wu E, et al. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 3;67(17):2050–60.
16. Savvatis K, Pappritz K, Becher PM, Lindner D, Zietsch C, Volk H-D, et al. Interleukin-23 Deficiency Leads to Impaired Wound Healing and Adverse Prognosis After Myocardial Infarction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(1):161–71.
17. Seropian IM, Toldo S, Van Tassell BW, Abbate A. Anti-Inflammatory Strategies for Ventricular Remodeling Following ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(16):1593–603.
18. Toldo S, Mezzaroma E, Mauro AG, Salloum F, Van Tassell BW, Abbate A. The inflammasome in myocardial injury and cardiac remodeling. *Antioxid Redox Signal*. 2015 May 1;22(13):1146–61.
19. Buelvas Jiménez N, de Investigaciones Científicas IV, Useche RJS, de Investigaciones Científicas IV. Regulación del inflammasoma NLRP3: bioquímica y más allá de ella. IATREIA [Internet]. 2015;28(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia.v28n2a07>
20. Toldo S, Mezzaroma E, McGeough MD, Peña CA, Marchetti C, Sonnino C, et al. Independent roles of the priming and the triggering of the NLRP3 inflammasome in the heart. *Cardiovasc Res*. 2015 Feb 1;105(2):203–12.
21. Toldo S, Marchetti C, Mauro AG, Chojnacki J, Mezzaroma E, Carbone S, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome limits the inflammatory injury following myocardial ischemia-reperfusion in the mouse. *Int J Cardiol*. 2016 Apr 15;209:215–20.
22. Sun T, Dong Y-H, Du W, Shi C-Y, Wang K, Tariq M-A, et al. The Role of MicroRNAs in Myocardial Infarction: From Molecular Mechanism to Clinical Application. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Mar 31;18(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18040745>
23. Miranda RC. MicroRNAs and ethanol toxicity. *Int Rev Neurobiol*. 2014;115:245–84.
24. Wang S-S, Wu L-J, Li J-J-H, Xiao H-B, He Y, Yan Y-X. A meta-analysis of dysregulated miRNAs in coronary heart disease. *Life Sci*. 2018 Dec 15;215:170–81.
25. Heineke J, Auger-Messier M, Xu J, Oka T, Sargent MA, York A, et al. Cardiomyocyte GATA4 functions as a stress-responsive regulator of angiogenesis in the murine heart. *J Clin Invest*. 2007 Nov;117(11):3198–210.
26. Liang W, Guo J, Li J, Bai C, Dong Y. Downregulation of miR-122 attenuates hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced myocardial cell apoptosis by upregulating GATA-4. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Sep 23;478(3):1416–22.

ARTÍCULO ORIGINAL

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS CON AUTORÍA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA EN 20 REVISTAS MÉDICAS NACIONALES, SEGÚN UNIVERSIDAD CHILENA

Scientific publications with authorship of medical students in 20 national medical journals by chilean university.

Edgardo Nicolás Alvarado Carrasco¹.

¹Estudiante de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

RESUMEN

Introducción: En nuestro país, la producción científica de estudiantes de medicina según universidad ha sido medida en relación al número de resúmenes presentados en congresos estudiantiles, no según el total de publicaciones en revistas científicas.

Objetivos: Cuantificar el total de publicaciones con autoría de estudiantes de medicina en revistas médicas nacionales, según universidad chilena.

Materiales y Métodos: Estudio bibliométrico y descriptivo. Se revisaron los artículos publicados durante el año 2015, de 20 revistas científicas correspondientes a órganos oficiales de difusión de sociedades médicas chilenas. En total, se consideraron 983 publicaciones científicas.

Resultados: Total de publicaciones estudiantiles por universidad: Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC): 28; Universidad de Chile (UCH): 24; Universidad del Desarrollo: 9; Universidad de Concepción: 7; Universidad Austral de Chile, de los Andes, de Valparaíso: 6; Universidad Diego Portales: 5; Universidad de La Frontera: 4; Universidad Andrés Bello, Católica del Maule, de Antofagasta, Mayor, Santiago de Chile: 2; Universidad de Talca, Finis Terrae, San Sebastián: 1.

Discusión: 2 universidades de un total 17 (PUC y UCH, con un promedio de 26 publicaciones) representaron aproximadamente el 50% del total de publicaciones estudiantiles a nivel nacional durante el año 2015. Estos resultados difieren considerablemente de anteriores reportes en nuestro país que describían la producción científica de los estudiantes de medicina, pero a nivel de congresos estudiantiles.

PALABRAS CLAVE: escuelas médicas, indicadores de producción científica, bibliometría, Chile.

ABSTRACT

Introduction: In our country, the scientific production of medical students by university has been measured in relation to the number of abstracts presented at student congresses, not according to the total of publications in scientific publications.

Objectives: To quantify the total of publications with authorship of medical students in national medical journals, by Chilean university.

Materials and Methods: Bibliometric and descriptive study. We reviewed the published articles during 2015, of 20 scientific journals corresponding to official organs of diffusion of Chilean medical societies. In total, 983 scientific publications were considered.

Results: Total student publications by university: Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC): 28; Universidad de Chile (UCH): 24; Universidad del Desarrollo: 9; Universidad de Concepción: 7; Universidad Austral de Chile, de los Andes, de Valparaíso: 6; Universidad Diego Portales: 5; Universidad de La Frontera: 4; Universidad Andrés Bello, Católica del Maule, de Antofagasta, Mayor, Santiago de Chile: 2; Universidad de Talca, Finis Terrae, San Sebastián: 1.

Discussion: 2 universities out of a total of 17 (PUC and UCH, with an average of 26 publications) accounted for approximately 50% of all national student publications during 2015. These results differed considerably from previous reports in our country describing scientific production of medical students, but at the level of student congresses.

KEYWORDS: medical schools, scientific publication indicators, bibliometrics, Chile.

INTRODUCCIÓN

En nuestro país, la producción científica de estudiantes de medicina según universidad ha sido medida en relación al número de resúmenes presentados en congresos estudiantiles, no de acuerdo al total de publicaciones en revistas científicas.

El estudio más importante en esta materia es un reporte sobre los resúmenes presentados en el Congreso Científico Nacional de Estudiantes de Medicina de Chile (CCNEM) en el período 2005-2013(1).

Un resultado interesante de este estudio, es que universidades de reconocido prestigio en investigación a nivel nacional(2) e internacional(3) como la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC) y la Universidad de Chile (UCH) no reportaban el mayor número de trabajos científicos (Tabla 1). Este alcance ha sido comentado en algunas publicaciones(4,5).

Diversos antecedentes permiten conjeturar que este indicador (total de resúmenes presentados en el CCNEM) no sea el más adecuado para analizar la producción científica según universidades. Estudios nacionales(6) e internacionales(7-9) (en el contexto latinoamericano), demuestran que la mayoría de los resúmenes presentados en congresos estudiantiles no son publicados. Además, la literatura señala que el “número de publicaciones” es un importante indicador bibliométrico, que permite evaluar la producción científica de un investigador o una institución(10,11). El total de resúmenes presentados en eventos científicos podría considerarse como un indicador de producción científica, aunque su validez es menor, debido a que el fin mismo de toda investigación científica es ser publicada para así poder transmitir los nuevos conocimientos(12).

Bajo estas consideraciones, el objetivo de esta investigación fue cuantificar el total de publicaciones con autoría de estudiantes de medicina en revistas médicas nacionales, según universidad chilena.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio bibliométrico y descriptivo. Se revisaron los artículos publicados durante el año 2015, de 20 revistas científicas correspondientes a órganos oficiales de difusión de sociedades médicas chilenas.

En total, se consideraron 983 publicaciones científicas. En el anexo 1 se observa el detalle de las 20 revistas consideradas en este estudio (nombre, sociedad médica

de edición, número de volúmenes y artículos estudiados).

Se calificaron como “publicaciones con autoría estudiantil”, las publicaciones donde alguno de los autores se identificase explícitamente en las filiaciones como “estudiante/alumno de medicina” o “interno de medicina”.

Se creó una base de datos en Microsoft Excel 2010, con la que se realizó la recolección de datos y el análisis descriptivo.

RESULTADOS

El total de publicaciones estudiantiles por universidad se señala en la tabla 2, además del porcentaje respecto al total (108 publicaciones estudiantiles).

17 universidades reportaron publicaciones médicas estudiantiles. Las dos universidades con mayor producción científica (PUC y UCH) promediaron 26 publicaciones. A su vez, las demás 15 universidades promediaron 4 publicaciones, comprendiendo un rango desde 9 a 1.

Las universidades Autónoma, Católica de la Santísima Concepción, Católica del Norte y Pedro de Valdivia, que sí habían demostrado participación en los congresos estudiantiles(1), reportaron nula producción a nivel de publicaciones científicas.

DISCUSIÓN

Estos resultados según universidad difieren de los reportados a nivel de congresos estudiantiles. Especialmente destacable son los resultados de la PUC y la UCH, que en este estudio reportan el primer y segundo lugar (respectivamente), con el 48,1% de las publicaciones totales; a diferencia de lo señalado a nivel de CCNEM, donde estas universidades reportan el décimo segundo y cuarto lugar (respectivamente), con el 13,53% del total de trabajos científicos(1) (Tabla 1).

La tabla 3 demuestra que además de la PUC y la UCH, otras 5 universidades (del Desarrollo, Diego Portales, Católica del Maule, Finis Terrae y de Talca) reportan mayor producción a nivel de publicaciones.

En cambio, 14 universidades reportan menor producción en publicaciones en comparación a resúmenes presentados en congresos. En este grupo, se incluyen 9 de las 10 universidades con mayor porcentaje de resúmenes (Austral de Chile, de Concepción, San Sebastián, de La Frontera, de Valparaíso, Católica de la Santísima Concepción, de los Andes, de Santiago de Chile y Andres Bello), que equivalían al 71,58% del total;

en comparación al 31,49% del total de publicaciones.

En relación a reportes internacionales, un estudio que analizó los artículos originales de las revistas médicas indizadas en SciELO y pertenecientes a países latinoamericanos de habla hispana durante el 2011, reportó que la PUC fue la universidad con mayor número de publicaciones médicas estudiantiles (20 durante 2011) a nivel hispanoamericano(13). El presente estudio, confirma el alto número de publicaciones realizadas por los estudiantes de esta escuela de medicina.

Los resultados de esta investigación, sugieren que lo estudiantes de la PUC y la UCH están inmersos en ambientes educativos que fomentan y apoyan el desarrollo de investigaciones y la posterior publicación de éstas.

En este sentido, se puede mencionar que en el período 2007-2009, la UCH y la PUC a nivel nacional: fueron las entidades investigadoras con mayor número de proyectos FONDECYT del área de Medicina (en conjunto, 84,2% del total de proyectos); las que destinaron mayores recursos financieros (internos o externos) independientes de CONICYT y en conjunto, equivalían al 67,7% de las publicaciones biomédicas (ya sean "clínicas" o de "biomédica básica") indexadas en PubMed(2). Esto demuestra que el grado de investigación realizada por los estudiantes de medicina (cuantificada a través del número de publicaciones científicas) se relacionaría con el grado de investigación que realiza su propia universidad a nivel institucional.

Investigaciones demuestran que si bien, los estudiantes de medicina reconocen la importancia de la investigación en su formación profesional, simultáneamente, perciben diversas limitaciones que impiden publicar sus trabajos de investigación: falta de apoyo docente, falta de incentivos a nivel académico, falta de tiempo, desconocimiento sobre el proceso de envío y seguimiento de los artículos a una revista, falta de "cultura de publicación", ausencia de capacitación en redacción científica, etc (14-16).

Además, estas mismas investigaciones reflejan que los estudiantes de medicina califican de mejor manera la capacitación recibida en sus universidades sobre búsqueda de información y conocimientos teóricos de la metodología de la investigación, en comparación a la capacitación sobre redacción de artículos y proceso de publicación(14,15). En este sentido, la enseñanza impartida por las Escuelas de Medicina sobre temáticas de investigación no debiese ser exclusivamente "teórica", sino entendiéndose que la investigación debe ser un proceso cuya finalización es la publicación.

A modo de conclusión, la Pontificia Universidad Católica de Chile y la Universidad de Chile representaron aproximadamente el 50% de las publicaciones médicas estudiantiles durante el año 2015 en las 20 revistas estudiadas. Los resultados de este estudio difieren de lo anteriormente reportado a nivel de congresos estudiantiles (CCNEM) y permite un mejor análisis de la producción científica estudiantil a nivel de las distintas escuelas de medicina, pues se utilizó un indicador bibliométrico de mayor validez, según señala la literatura.

Tabla 1. Resúmenes (R) presentados en el CCNEM durante el período 2005-2013¹, porcentaje respecto al total (%Total) y lugar, según universidad chilena.

Universidad	R	%Total	Lugar
Universidad Austral de Chile (UACH)	323	11,59%	1°
Universidad de Concepción (UDEC)	321	11,52%	2°
Universidad San Sebastián (USS)	280	10,05%	3°
Universidad de Chile (UCH)	277	9,94%	4°
Universidad de La Frontera (UFRO)	215	7,71%	5°
Universidad Católica de la Santísima Concepción (UCSC)	202	7,25%	6°
Universidad de Valparaíso (UV)	202	7,25%	6°
Universidad de los Andes (UANDES)	180	6,46%	8°
Universidad de Santiago de Chile (USACH)	139	4,99%	9°
Universidad Andrés Bello (UNAB)	133	4,77%	10°
Universidad de Antofagasta (UANTOF)	128	4,59%	11°
Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC)	100	3,59%	12°
Universidad Mayor (UMAYOR)	68	2,44%	13°
Universidad Católica del Norte (UCN)	67	2,4%	14°
Universidad Diego Portales (UDP)	64	2,3%	15°
Universidad del Desarrollo (UDD)	53	1,9%	16°
Universidad Finis Terrae (UFT)	19	0,68%	17°
Universidad Pedro de Valdivia (UPV)	9	0,32%	18°
Universidad Autónoma (UA)	4	0,14%	19°
Universidad Católica del Maule (UCM)	3	0,11%	20°

Nota aclaratoria: En esta investigación, no se consideraron los resúmenes presentados por estudiantes de la Universidad del Mar (19 resúmenes).

Tabla 2. Publicaciones estudiantiles (PE) y porcentaje respecto al total (%Total) según universidad chilena, en 20 revistas médicas nacionales durante el año 2015.

Universidad	PE	% Total
PUC	28	25,93%
UCH	24	22,22%
UDD	9	8,33%
UDEC	7	6,48%
UACH	6	5,56%
UANDES	6	5,56%
UV	6	5,56%
UDP	5	4,63%
UFRO	4	3,70%
UANTOF	2	1,85%
UCM	2	1,85%
UMAYOR	2	1,85%
UNAB	2	1,85%
USACH	2	1,85%
UFT	1	0,93%
USS	1	0,93%
UTALCA	1	0,93%

UTALCA: Universidad de Talca

Tabla 3. Producción científica estudiantil según universidad: comparación entre porcentaje de publicaciones estudiantiles (%PE) y porcentaje de resúmenes presentados en CCNEM¹ (%R).

Universidad	% PE (2015)	%R (2005-13)¹	Mayor producción
PUC	25,93%	3,59%	Publicaciones
UCH	22,22%	9,94%	Publicaciones
UDD	8,33%	1,9%	Publicaciones
UDEC	6,48%	11,52%	Resúmenes (CCNEM)
UACH	5,56%	11,59%	Resúmenes (CCNEM)
UV	5,56%	7,25%	Resúmenes (CCNEM)
UANDES	5,56%	6,46%	Resúmenes (CCNEM)
UDP	4,63%	2,3%	Publicaciones
UFRO	3,70%	7,71%	Resúmenes (CCNEM)
USACH	1,85%	4,99%	Resúmenes (CCNEM)
UNAB	1,85%	4,77%	Resúmenes (CCNEM)
UANTOF	1,85%	4,59%	Resúmenes (CCNEM)
UMAYOR	1,85%	2,44%	Resúmenes (CCNEM)
UCM	1,85%	0,11%	Publicaciones
USS	0,93%	10,05%	Resúmenes (CCNEM)
UFT	0,93%	0,68%	Publicaciones
UTALCA	0,93%	0%	Publicaciones
UCSC	0%	7,25%	Resúmenes (CCNEM)
UCN	0%	2,4%	Resúmenes (CCNEM)
UPV	0%	0,32%	Resúmenes (CCNEM)
UA	0%	0,14%	Resúmenes (CCNEM)

Anexo 1. Nombre, sociedad médica/institución de edición, número de volúmenes y artículos de las 20 revistas estudiadas.

Revista	Sociedad Médica/Institución	Volúmenes	Artículos
Gastroenterología Latinoamericana	Sociedad Chilena de Gastroenterología	4	30
Revista Chilena de Anestesiología	Sociedad de Anestesiología de Chile	2	15
Revista Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular	Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular	3	26
Revista Chilena de Cirugía	Sociedad de Cirujanos de Chile	6	106
Revista Chilena de Dermatología	Sociedad Chilena de Dermatología y Venereología	3	49
Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes	Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes	4	29
Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias	Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias	4	25
Revista Chilena de Infectología	Sociedad Chilena de Infectología	6	117
Revista Chilena de Medicina Intensiva	Sociedad Chilena de Medicina Intensiva	2	11
Revista Chilena de Neurocirugía	Sociedad de Neurocirugía de Chile	2	28
Revista Chilena de Neuropsiquiatría	Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía	4	31
Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología	Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología	6	71
Revista Chilena de Ortopedia y Traumatología	Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología	3	16
Revista Chilena de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello	Sociedad Chilena de Otorrinolaringología, Medicina y Cirugía de Cabeza y Cuello	3	42
Revista Chilena de Pediatría	Sociedad Chilena de Pediatría	6	68
Revista Chilena de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y la Adolescencia	Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y la Adolescencia	3	26
Revista Chilena de Radiología	Sociedad Chilena de Radiología	4	25
Revista Chilena de Reumatología	Sociedad Chilena de Reumatología	4	21
Revista Chilena de Urología	Sociedad Chilena de Urología	3	22
Revista Médica de Chile	Sociedad Médica de Santiago	12	225

Correspondencia

Edgardo Alvarado Carrasco
e.alvarado02@ufromail.cl

Financiamiento

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

Conflictos de intereses

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

Información sobre el artículo

Recibido el 22 de julio de 2020.

Aceptado el 27 de agosto de 2020.

Publicado el 4 de octubre de 2020.

Referencias

1. Clouet-Huerta DE, Correa K. Investigación médica en pregrado: ¿qué está sucediendo en Chile? *Rev Med Chile* 2014;142(11):1488-1490
2. Valdés G, Armas R, Reyes H. Principales características de la investigación biomédica actual, en Chile. *Rev Med Chile* 2012;140(4):484-492
3. Scimagoir.com [Internet]. SJR-SCImago Institutions Rankings; 2016 [citado 2017 Mar 10]. Disponible en: <http://scimagoir.com/rankings.php?country=Latin%20America>
4. Araos-Baeriswyl E, Moll-Manzur C. ¿Cuánto investigan los estudiantes de medicina en pregrado? *Rev Med Chile* 2015;143(10):1358-1359
5. Clouet-Huerta DE, Correa K. ¿Cuánto investigan los estudiantes de medicina en pregrado? Réplica. *Rev Med Chile* 2015;143(10):1359-1360.
6. Olmos-de-Aguilera R, Alfaro-Toloza P, Sánchez-González JP, Abudinén G. Publicación de artículos originales en revistas biomédicas provenientes de congresos estudiantiles de medicina de Chile 2009-2011. *Rev Cient Cienc Med* 2013;16(2):18-21
7. Jiménez-Canizales CE, Buitrago-Toro K, Jiménez S, Mondragón A, Rodríguez-Morales AJ. Publicaciones médicas estudiantiles colombianas de trabajos presentados en congresos estudiantiles de investigación médica 2010-2012. *CIMEL* 2015;20(2):51-57
8. Rios-González CM. Escasa publicación científica en estudiantes de medicina de Paraguay. *Educ Med* 2016;17(2):80-81
9. Toro-Polo LM, Pereyra-Elías R, Nizama-Vía A, Ng-Sueng LF, Vélez-Segovia E, Galán-Rodas E, et al. Publicación de los trabajos presentados a los congresos científicos de estudiantes de medicina, Perú 2002-2009: características y factores asociados. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2012;29(4):461-468
10. Agarwal A, Durairajanayagam D, Tatagari S, Esteves SC, Harlev A, Henkel R, et al. Bibliometrics: tracking research impact by selecting the appropriate metrics. *Asian J Androl* 2016(2):296-309
11. Romaní F, Huamaní C, González-Alcaide G. Estudios bibliométricos como línea de investigación en las ciencias biomédicas: una aproximación para el pregrado. *CIMEL* 2011;16(1):52-62
12. Clouet D. Publicar nuestra investigación: ¿qué nos detiene? *Rev Med Chile* 2013;141(12):1605-1606
13. Taype-Rondán Á, Palma-Gutiérrez E, Palacios-Quintana M, Carbajal-Castro C, Ponce-Torres C. Producción científica estudiantil en Latinoamérica: un análisis de las revistas médicas de habla hispana indizadas en SciELO, 2011. *FEM* 2014;17(3):171-177

14. Mayta-Tristán P, Cartagena-Klein R, Pereyra-Elías R, Portillo A, Rodríguez-Morales AJ. Apreciación de estudiantes de Medicina latinoamericanos sobre la capacitación universitaria en investigación científica. Rev Med Chile 2013;141(6):716-722
15. Molina-Ordóñez J, Huamaní C, Mayta-Tristán P. Apreciación estudiantil sobre la capacitación universitaria en investigación: estudio preliminar. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2008;25(3):325-329.
16. Carrillo-Larco RM, Osada J. Promoción de la investigación: viviendo sin una cultura de publicación. Educ Med 2012;15(3):131

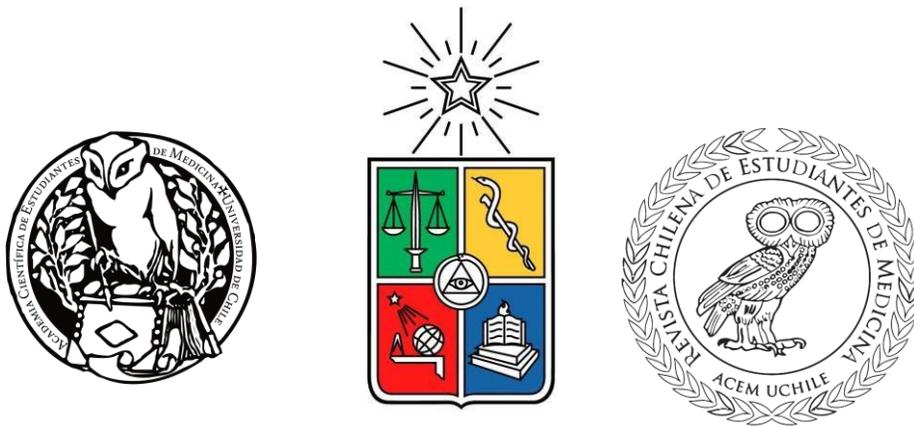


REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA
Fundada en el año 2001

...scientific theory is a contrived foothold in the chaos of living phenomena.

William Rich

Austrian doctor of medicine and psychoanalyst



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