




**REVISTA DEL
HOSPITAL ITALIANO
DE BUENOS AIRES**

Septiembre 2020 Volumen 40 Número 3

Editorial
Alfie J.

Uso de ventilación no invasiva luego de la discontinuación de la ventilación mecánica invasiva en pacientes adultos
Distéfano D., et al.

Programa de Salud Bucodental en escolares de la Comunidad del Bajo Boulogne
Rezzónico M. G., et al.

Endocrinopatías por inmunoterapia oncológica
Scheinfeld E. G., et al.

Aportes de la biotecnología al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica y comorbilidades frecuentes
Carlucci A. M., et al.

Métodos diagnósticos para la infección por SARS-CoV-2
Rosón P., et al.

¿Qué priorizan los médicos recién graduados al momento de elegir la institución para realizar la residencia?
Eymann A., et al.

Planificación de actividades de enseñanza en un currículo integrado: el riesgo de la "desintegración"
Saulino J. C., et al.

Nuevas estrategias aplicadas en el tratamiento de adultos mayores con diabetes durante la pandemia COVID
Kovadloff M.

Teletriaje: piloto para evaluar eficacia, impacto y seguridad
Grande Ratti M. F., et al.

Hallazgos por imágenes en COVID-19. Actualización y guía práctica
Díaz F. N., et al.

Cómo determinar en forma transparente y justa las autorías de un trabajo de investigación
Terrasa S., et al.

Políticas de publicación de la Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires
Posadas-Martínez M. L., et al.



Por **Mirta F. Villarreal**
Romeo y Julieta
Caballito, CABA. Argentina



 **HOSPITAL ITALIANO**
de Buenos Aires

ISSN (impresa) 1669-2578 / ISSN (en línea) 2314-3312
www.hospitalitaliano.org.ar/educacion/revista

ÉSTE ES UN BUEN MOMENTO PARA ASOCIARTE AL HOSPITAL #1 DEL PAÍS



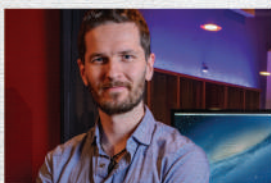
18 CENTROS MÉDICOS Y 2 HOSPITALES DE ALTA COMPLEJIDAD



JOVEN

16-35

Individual y familias
con o sin hijos



PERSONAL

36-59

Ingreso individual



FAMILIAR

36-59

Familias con o sin hijos



MAYOR

+60

A partir de los 60 años



A Ñ O S

PLAN
DE SALUD

HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires



REVISTA DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

Director

Dr. José Alfie

Comité Editorial

Dr. Federico Angriman (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Luis A. Bocalatte (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Alberto Bonetto (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Eduardo Durante (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dra. Paula Enz (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Diego Faingold (Instituto Universitario Hospital Italiano, Argentina), Lic. Virginia Garrote (Instituto Universitario Hospital Italiano, Argentina), Argentina), Dr. Pablo Knoblovits (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. León Daniel Matusevich (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dra. Rosa Pace (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina),
Dr. Gastón Perman (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina),
Dra. María Lourdes Posadas Martínez (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina),
Dr. Joaquín Álvarez Gregori (Universidad de Salamanca, España), Dr. Alberto Alves de Lima (Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina), Dr. Miguel de Asúa (CONICET, Argentina), Dr. Félix Cantarovich (Hospital Necker, Francia), Dr. Aristides Andrés Capizzano (University of Iowa, EE.UU.), Dra. María Cristina Fernández (Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Argentina),
Dr. Marcelo García Dieguez (Asociación Médica de Bahía Blanca, "Dr. Felipe Glasman", Argentina), Dr. Prof. Robert Knobler (Vienna General Hospital, Austria), Dr. Roberto Lambertini (Sanatorio Sagrado Corazón, Argentina), Dr. Juan Florencio Macías Nuñez (Universidad de Salamanca, España), Prof. Dr. Jorge Manrique (Consejo Académico de Ética en Medicina, Argentina), Dr. Roberto Manson (Duke University, EE.UU.), Dr. Santiago Méndez Alonso (Hospital Universitario Puerta de Hierro, España),
Dr. Gabriel Musante (Hospital Universitario Austral, Argentina), Dr. Juan Pose (Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Uruguay), Dra. Carla Venturi (Hospital Clinic, España), Dra. María del Carmen Vidal y Benito (CEMIC, Argentina),
Dr. José de Vinatea (Clínica San Pablo, Perú).

Consejo honorario

Luis J. Catoggio, José M. Ceriani Cernadas, Juan A. De Paula, Marcelo Figari, Roberto Kaplan, Marcelo Mayorga, Titania Pasqualini, Mario Perman, Enrique R. Soriano, Jorge Sívori. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Coordinación Editorial

Mariana Rapoport. Instituto Universitario Hospital Italiano, Buenos Aires. Argentina

Corrección de textos

Prof. María Isabel Siracusa, Buenos Aires. Argentina.

Editor responsable

Publicación trimestral del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires.
Tte. Juan D. Perón 4190 | 1º piso | Escalera J | C1199ABB | C.A.B.A. | Argentina
URL: <http://www.hospitalitaliano.org.ar/revista/> | E-mail: revista@hospitalitaliano.org.ar |
Facebook:/RevistadelHIBA | Tel. 54-11-4959-0200 int. 9293 | Fax. 54-11-4959-0383

Perfil de la Revista

Publicación científica trimestral del Instituto Universitario del Hospital Italiano que publica trabajos originales relevantes para la medicina y las áreas relacionadas. Se aceptan contribuciones en idioma español o inglés de autores tanto pertenecientes a la Institución como externos a ella.

Su propósito es brindar a los profesionales de la salud artículos útiles para actualizarse en todas las especialidades médicas, incluyendo aspectos tales como la investigación básica y las humanidades, en su expresión bioética, educativa y artística en relación con la medicina.

Scope

Quarterly scientific publication of the Instituto Universitario del Hospital Italiano that publishes original works relevant to medicine and related areas. Contributions in Spanish or English are accepted from authors both belonging to the Institution and external to it.

Its purpose is to provide health professionals with articles useful for update readings in all medical specialties, including other aspects such as basic research and the humanities, as bioethics, medical education and arts.

Sociedad Italiana de Beneficiencia en Buenos Aires

Consejo Directivo Ejercicio 2020/2021

Presidente: Ing. Franco Livini
Vicepresidente 1º: Arq. Aldo Brunetta
Vicepresidente 2º: Sr. Eduardo Tarditi
Consejeros: Lic. Daniel Artana, Roberto Baccanelli, Roberto Bonatti, Guillermo Jaim Etcheverry, Atilio Miguez, Renato Montefiore, Elio Squillari

Hospital Italiano de Buenos Aires

Director Médico: Dr. Marcelo Marchetti
Director de Gestión: Ing. Horacio Guevara
Vice-Director Médico de Gestión Operativa:
Dr. Juan Carlos Tejerizo
Vice-Director Médico de Planeamiento Estratégico:
Dr. Fernán González Bernaldo de Quirós
Vice-Director Médico de Plan de Salud:
Dr. Leonardo Garfi
Vice-Director Médico Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca: Dr. Esteban Langlois
Directores Honorarios: Dres. Jorge Sívori, Héctor Marchitelli, Atilio Miguez

Consejo de Administración Fundación Instituto Universitario

Presidente: Ing. Franco Livini
Vicepresidente: Arq. Aldo Brunetta
Vocales: Sr. Roberto Baccanelli,
Prof. Dr. Guillermo Jaim Etcheverry,
Ing. Jorge Firpo, Dr. Eduardo Tarditi.
**Instituto Universitario Hospital Italiano
de Buenos Aires - Consejo Superior:**
Rector: Marcelo Figari
Vicerrector: Diego Faingold
Secretaria Académica: María Laura Eder
Secretario Administrativo y de Gestión
Financiera: Alberto Llebara
Directores de Departamento/Carreras: Enrique Soriano, Karin Kopitowski, Virginia Garrote, Matteo Baccanelli, Fabiana Reboiras,, Susana Llesuy, Marcelo Risk, Ana María Mosca, Patricia Chavarría, Eduardo Durante, María Rezzónico, Adriana Carlucci, Javier Pollán, Pedro Daels.

Instrucciones para autores, ver: <http://www.hospitalitaliano.org.ar/revista/>

Indexada en LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y Latindex

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso del editor y de los autores.

Tirada: 2000 ejemplares
ISSN 1669-2578
ISSN 2314-3312 (en línea)



SEPTIEMBRE 2020
VOL. 40 N° 3

SUMARIO | SUMMARY

- EDITORIAL / EDITORIAL
83 Alfie J.
- ARTÍCULO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE
84 **Uso de ventilación no invasiva luego de la discontinuación de la ventilación mecánica invasiva en pacientes adultos**
Use of noninvasive ventilation after discontinuation of invasive mechanical ventilation in adult patients
Distéfano D., et al.
- COMUNICACIONES BREVES | BRIEF COMMUNICATIONS
90 **Programa de Salud Bucodental en escolares de la Comunidad del Bajo Boulogne**
Oral health program in children from bajo boulogne community
Rezzónico M. G., et al.
- REVISIÓN | REVIEW
95 **Endocrinopatías por inmunoterapia oncológica**
Endocrinopathies by oncological immunotherapy
Scheinfeld E. G., et al.
- 105 **Aportes de la biotecnología al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica y comorbilidades frecuentes**
Biotechnology contribution to the diagnosis and treatment of chronic kidney disease and frequent comorbidities
Carlucci A. M., et al.
- 117 **Métodos diagnósticos para la infección por SARS-CoV-2**
Diagnostic methods for SARS-CoV-2 infection
Rosón P., et al.
- EDUCACIÓN MÉDICA | MEDICAL EDUCATION
127 **¿Qué priorizan los médicos recién graduados al momento de elegir la institución para realizar la residencia?**
What do the recently graduated doctors prioritize when choosing the institution to carry out the residency?
Eymann A., et al.
- 132 **Planificación de actividades de enseñanza en un currículo integrado: el riesgo de la "desintegración"**
Planning activities within an integrated curriculum: the risk of "disintegration"
Saulino J. C., et al.
- PREGUNTAS AL EXPERTO | ASK THE EXPERT
140 **Nuevas estrategias aplicadas en el tratamiento de adultos mayores con diabetes durante la pandemia COVID**
New strategies applied in the treatment of older adults with diabetes
Kovadloff M.
- EL HOSPITAL ITALIANO EN MEDLINE | HOSPITAL ITALIANO IN MEDLINE
142 **Teletriaje: piloto para evaluar eficacia, impacto y seguridad**
Tele-Triage: pilot to evaluate efficacy, impact and safety
Grande Ratti M. F., et al.
- ACTUALIZACIÓN Y AVANCES EN INVESTIGACIÓN | UPDATE AND ADVANCES IN RESEARCH
144 **Hallazgos por imágenes en COVID-19. Actualización y guía práctica**
Imaging findings in COVID-19. Update and practical guide
Díaz F. N., et al.
- NOTAS SOBRE ESTADÍSTICA E INVESTIGACIÓN | NOTES ON STATISTICS AND RESEARCH
151 **Cómo determinar en forma transparente y justa las autorías de un trabajo de investigación**
How to determine in a transparent and fair way the authors of a research paper
Terrasa S., et al.
- 156 **Políticas de publicación de la Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires**
Publication guidelines of Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires
Posadas-Martínez M. L., et al.
- 159 **Reglamento general de presentación de artículos**



Editorial

Eduardo Distéfano y colaboradores analizan el uso de la ventilación no invasiva como método de discontinuación de la ventilación mecánica invasiva en la UCI de adultos del Hospital Italiano de San Justo.

María Graciela Rezzónico y colaboradoras describen los resultados del programa de promoción de la salud bucodental implementado en el Centro de Medicina Familiar y Comunitaria San Pantaleón.

Ester Gabriela Scheinfeld, Soledad Lovazzano y María Fernanda Ramajo describen los efectos adversos endocrinos de la inmunoterapia oncológica.

Adriana M. Carlucci y colaboradores evalúan los aportes de la biotecnología al manejo de la enfermedad renal crónica y la anemia asociada.

Pablo Rosón y colaboradores describen los métodos diagnósticos para identificar la infección por SARS-CoV-2, incluyendo las técnicas moleculares para la identificación del virus, los tests serológicos, y su interpretación clínica.

Alfredo Eymann y colaboradores encuestaron a médicos recién graduados para conocer los factores que valoran al momento de elegir la institución donde realizar la residencia.

Ante los avances en salud, los diseños curriculares para la formación de futuros profesionales deben responder a las demandas actuales. Julia C. Saulino y colaboradores describen la experiencia de planificar las actividades de la enseñanza en un currículo integrado.

Mariano Kovadloff describe cuáles son las estrategias de tratamiento de la diabetes en adultos mayores en el contexto de la pandemia por Covid-19.

La telemedicina registró un crecimiento exponencial, canalizando gran parte de la atención ambulatoria del hospital.

María Florencia Grande Ratti y Santiago Andrés Frid comentan su reciente publicación sobre la experiencia del teletrabajo.

La radiografía y la tomografía computarizada de tórax desempeñan un papel fundamental en el manejo clínico de la enfermedad por Covid-19. Facundo N. Díaz y colaboradores describen las características de las alteraciones pulmonares y del sistema nervioso central observadas en estos pacientes a través de estudios por imágenes.

Decidir las autorías de un trabajo científico puede ser un tema conflictivo. Sergio Terrasa, María Lourdes Posadas Martínez y Diego Giunta repasan los criterios para definir la autoría de un trabajo de investigación.

María Lourdes Posadas-Martínez y colaboradores presentan las normas de publicación de la Revista, el proceso de revisión por pares, autoría, conflictos de interés, originalidad, consideraciones éticas y plagio.

Dr. José Alfie
Director de la Revista

Uso de ventilación no invasiva luego de la discontinuación de la ventilación mecánica invasiva en pacientes adultos

Eduardo Distéfano, Claudia Destefanis, Matías Gaggioli, Magdalena Botto, María Celeste Villafañe, Gretel Báez, Marcos Forcillo, Sebastián Bertozzi y Silvina Picón Fuster

RESUMEN

Introducción: la discontinuación de la ventilación mecánica invasiva en las Unidades de Cuidados Intensivos es un objetivo fundamental y primario, en pos de evitar las complicaciones asociadas a ella. El uso de ventilación no invasiva en este contexto resulta de utilidad en tres escenarios específicos: a) como prevención de fallo de extubación, b) como cambio de interface, c) en fallo instalado. No existe evidencia suficiente sobre el tiempo de uso habitual de la VNI en esta subpoblación, las variables que se utilizan para elegirla, las causas de fallo de la VNI y la mortalidad asociada en estos pacientes.

Objetivos: describir epidemiológicamente a los pacientes adultos con uso de VNI posextubación y su evolución hasta el alta hospitalaria. Describir la indicación de VNI, el tiempo de uso, las tasas de reintubación y mortalidad intrahospitalaria.

Materiales y métodos: cohorte retrospectiva de pacientes internados en la UCI de adultos del Hospital Italiano de San Justo que utilizaron VNI posextubación. A partir de la historia clínica electrónica se registraron variables epidemiológicas previas al ingreso en la UCI y datos evolutivos durante la internación. El período analizado abarca desde el 17 de diciembre de 2016 hasta el 01 de agosto de 2018.

Resultados: se incluyeron 48 pacientes en el presente estudio. La mediana de edad fue de 76 años (RIQ 62,75-83,25). El 58,33% eran hombres. El índice de comorbilidad de Charlson tuvo un valor de mediana de 5 (RIQ 3-6). Del total de pacientes reclutados, 33 utilizaron VNI como prevención de fallo de extubación (68,75%), 13 como cambio de interface (27,08%) y solo 2 como fallo instalado (4,16%). La mediana de días de uso de VNI fue 1 (RIQ 0-5) en prevención de fallo, 1 (RIQ 1-2) en cambio de interface y en fallo instalado 13,5 días (RIQ 8,75-18,25). Ocho pacientes fueron reintubados (16,66%). La mortalidad fue del 9,1% en el grupo de prevención de fallo y 7,7% en el grupo de cambio de interface, respectivamente. En cuanto al grupo que la usó a partir del fallo instalado, la tasa de mortalidad fue del 50% (total de dos pacientes).

Conclusiones: la VNI como método de discontinuación de la VMI se utiliza principalmente tanto para la prevención de fallo como para cambio de interfaz. El tiempo de uso de VNI posextubación es, en general, limitado. Se necesitan futuros trabajos que identifiquen las horas requeridas de uso de VNI posextubación.

Palabras clave: ventilación no invasiva, extubación, unidad de cuidados intensivos, mortalidad, reintubación.

USE OF NONINVASIVE VENTILATION AFTER DISCONTINUATION OF INVASIVE MECHANICAL VENTILATION IN ADULT PATIENTS ABSTRACT

Introduction: the discontinuation of invasive mechanical ventilation in the intensive care unit is a fundamental and primary objective, both of which aim to avoid the complications associated with it. The use of non-invasive ventilation in this context may follow three specific scenarios: a) as prevention of extubation failure, b) as interface change, c) in overt failure. There is not enough evidence on the time of use of NIV in this subpopulation, the variables used to guide its use, the causes of NIV failure and the associated mortality in these patients.

Objectives: to describe the use of NIV after extubation in adult critically ill patients. Further, we aim to describe the time of NIV use, the mortality and reintubation rate of each subgroup.

Materials and methods: retrospective cohort study including adult patients admitted to the ICU at Hospital Italiano de San Justo, who received NIV post-extubation. Using the electronic health database, epidemiological variables were recorded prior to admission to the ICU and follow-up data during the hospitalization. The period analyzed was from December 17, 2016 to August 1, 2018.

Results: 48 patients were included in the present analysis. Median age was 76 years (RIQ 62.75-83.25) and 58.33% were men. The Charlson comorbidity index had a median value of 5 (RIQ 3-6). Of the total number of patients recruited, 33 used NIV as prevention of extubation failure (68.75%), 13 as interface change (27.08%) and only 2 as overt extubation failure (4.16%). The median number of days of NIV use was 1 (RIQ 0-5) in failure prevention and 1 (RIQ 1-2) in the change of interface group. 8 patients were reintubated (16.66%). 9.1% and 7.7% of patients died in the groups that used NIV as prevention of extubation failure and change of interface respectively.

Conclusions: NIV is frequently used in adult patients following extubation in our centre. Further studies are warranted to depict the necessary time of use to better allocate resources within the intensive care unit.

Key words: non-invasive ventilation, extubation, intensive care unit, mortality, reintubation.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(3): 84-89.

Recibido: 8/04/19

Aceptado: 1/07/20

Hospital Italiano Centro Agustín Rocca (E.D., S.P.F., C.D., M.G., M.B., M.C.V., G.B., M.F., S.B., A.D.L.), Buenos Aires, Argentina. Hospital Dr. Ramón Carrillo (M.C.V.), Buenos Aires, Argentina. Hospital Municipal de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete (G.B.), Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: eduardo.distefano@hospitalitaliano.org.ar

INTRODUCCIÓN

La discontinuación de la ventilación mecánica invasiva (VMI) en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) es un objetivo fundamental y primario en pos de evitar las complicaciones asociadas a ella¹. El uso de la ventilación no invasiva (VNI) en este contexto cuenta con evidencia en tres escenarios específicos: a) como prevención de fallo de extubación, b) como cambio de interface, c) en fallo instalado²⁻⁶. En la literatura actual, un grupo específico de pacientes con patologías como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la insuficiencia cardíaca (IC) se ven beneficiados con esta terapéutica⁷. No existe evidencia suficiente en la Argentina sobre la frecuencia y el tiempo de uso de la VNI en pacientes adultos posextubación. En adición, las variables que se emplean para guiar su uso y la evolución de los pacientes según la estrategia de VNI utilizada no han sido adecuadamente descriptas. Finalmente, resulta de interés también enunciar las causas de fallo de la VNI y la mortalidad en estos pacientes. Nuestro trabajo pretende describir el uso de VNI en pacientes adultos críticamente enfermos posextubación y su evolución posterior. Nuestro hospital y en particular el Servicio de Medicina Crítica utilizan este método en forma habitual, por lo cual es necesario analizar a los pacientes que requirieron su uso.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes internados en la Unidad de Cuidados Críticos (UCI) de adultos del Hospital Italiano de San Justo. Se analizaron los pacientes internados en la UCI que requirieron VNI en el proceso de desvinculación de la ventilación mecánica invasiva durante el período comprendido entre el 17 de diciembre de 2016 y el 01 de agosto de 2018. Los datos fueron recabados de la historia clínica electrónica a través de una ficha predefinida completada prospectivamente que se registra 3 veces por día, realizada por kinesiólogos especialistas en cuidados respiratorios del Servicio de Rehabilitación y Cuidados Críticos del hospital. Se incluyeron, en forma consecutiva, todos los pacientes mayores de 18 años que ingresaron y requirieron VNI posextubación en su estadía en dicha área. Se excluyeron los pacientes con datos incompletos en la historia clínica necesarios para su análisis y los pacientes que tenían contraindicado su uso o con limitación terapéutica. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, puntaje (*score*) de Charlson, antecedentes patológicos previos a la UCI, internación previa en UCI, fecha de ingreso en UCI, fecha de egreso de UCI, motivo de uso de ventilación mecánica invasiva, días totales de internación en área cerrada, diagnóstico de ingreso en UCI, fecha de intubación orotraqueal, cantidad de días de requerimiento de ventilación mecánica, fecha de fin de ventilación mecánica, fecha de

extubación, reinicio de ventilación mecánica, reintubación, cantidad de reintubaciones, motivos de uso de VNI posextubación inmediata (como prevención de fallo, como método de destete, con fallo instalado) fecha de inicio de VNI, fecha de fin de VNI, reinicio de VNI, días totales de uso de VNI, fallo y causas de fallo, alta vivo UCI.

El seguimiento de los pacientes incorporados al estudio se hizo desde el ingreso en UCI hasta el alta de dicho sector o mortalidad por todas las causas. La VNI se utiliza siguiendo la evidencia científica actual y un protocolo de implementación local.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresaron como mediana e intervalo intercuartil 25-75% según corresponda. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta y relativa. El análisis estadístico se realizó con el *software* R.

RESULTADOS

Se reclutaron 48 pacientes en el análisis. La mediana de edad fue de 76 años (RIQ 62,75-83,25). El 58,33% eran hombres. El índice de comorbilidad de Charlson tuvo un valor de mediana de 5 (RIQ 3-6).

Del total de pacientes reclutados, 33 utilizaron VNI como prevención de fallo de extubación (68,75%), 13 como cambio de interface (27,08%) y solo 2 con fallo instalado (4,16%).

Las características basales de esta población en estudio y el motivo de ingreso en UCI se detallan en el cuadro 1.

VNI como prevención de fallo

En nuestra población, los pacientes elegidos presentaban las siguientes características, las cuales están descriptas en la revisión de Villarejo y col.⁷:

Edad mayor de 65 años, 24 pacientes (n 24); antecedentes de insuficiencia cardíaca, 10 pacientes (n 10); más de una comorbilidad asociada, 32 pacientes (n 32); APACHE 2 mayor de 12 el día de la extubación, 33 pacientes (n 33); más de 1 prueba de respiración espontánea (PRE) fallida, 4 pacientes (n 4); PCO₂ mayor de 45 mm Hg a la media hora de la extubación, 1 paciente (n 1) y tos débil, 5 pacientes (n 5).

Como se observa, preponderaron en nuestra población el APACHE mayor de 12 el día de la extubación, el cual tuvo un valor de media de 17 (DE \pm 4,94), más de una comorbilidad asociada, la edad > 65 años y la presencia de insuficiencia cardíaca.

Al momento de elegir la ventilación no invasiva como método de discontinuación de la ventilación mecánica invasiva como prevención de fallo de extubación, se tuvieron en cuenta distintas características que han sido descriptas en trabajos científicos que evaluaron subpoblaciones en las cuales se elegía este método^{8-11,26}.

Cuadro 1. Características de la población incluida en el análisis

Variable	n	%
Antecedentes al ingreso en UCI		
Cardiovasculares	35	72,9
Internación previa en UCI	20	41,7
Tabaquismo	19	39,6
Enfermedades metabólicas	25	52,1
Enfermedades respiratorias (11 EPOC)	16	33
Neurológicos	8	16,7
Oncológicos	9	18,7
Motivo de ingreso médico en UCI		
– Shock séptico	9	18,7
– Shock cardiogénico	2	4,2
– Shock hipovolémico	1	2,1
– Neumonía	7	14,6
– EPOC reagudizada	3	6,2
– IRA	4	8,3
– Patología neurológica	5	10,4
– ICC	4	8,3
– HDA	1	2,1
– Abdomen agudo	1	2,1
Motivo de ingreso quirúrgico en UCI		
– Cirugía abdominal	8	16,7
– Cirugía cardiovascular	3	6,2

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, HDA: hemorragia digestiva alta, UCI: unidad de cuidados críticos, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IRA: insuficiencia respiratoria aguda.

VNI como método de destete

El uso de VNI como método de destete de la ventilación mecánica, la cual es elegida luego de fallar la prueba de tubo en T (y a pesar de ello decidir la extubación a VNI), fue descrito a partir de tiempo de prueba de respiración espontánea previa a la extubación. Solo uno de los pacientes de este grupo realizó una prueba de tubo T de 90 minutos sin superarla, mientras que el resto no superó los 30 minutos de dicha prueba.

El 30,8% de los pacientes usaron VNI posextubación como cambio de interface por más de 48 horas, el 38,5% entre 12 y 48 horas, el 15,4% entre 6 y 12 horas y, por último, solo el 15,4% por menos de 6 horas.

VNI en fallo instalado

Al observar el uso de la VNI en este contexto, solo 2 pacientes recibieron esta terapéutica. Uno se extubó luego de una PRE exitosa, mientras que el segundo fue en contexto de autoextubación, ambos mayores de 65 años con más de 1 comorbilidad asociada. Uno de ellos presentó un APACHE > 12 el día de la extubación.

Las características basales y motivos de ingreso en UCI acorde con los distintos métodos de uso de VNI en posextubación inmediata se detallan en los cuadros 2 y 3.

MORTALIDAD EN UCI

Mortalidad en Grupo prevención de fallo

Al observar la mortalidad en esta población vemos que, en el grupo extubación por prevención de fallo, hubo un 9,1% (n 3). La causa de ingreso en UCI de los pacientes que fallecieron fue shock séptico (n 2) y posquirúrgico abdominal (n 1). Todos tenían edad > 65 años, más de 1 comorbilidad asociada, APACHE 2 al día de la extubación > 12; además, 2 de los 3 pacientes presentaban tos débil.

Cuadro 2. Comparación de variables según el método de uso de VNI posextubación inmediata

Variable	Total	Prevención de fallo	Cambio de interface	Fallo instalado
EDAD	76 (62,75-83,25)	76 (64-84)	77 (62-83)	71,5 (71,25-71,75)
CHARLSON	5 (3-6)	5 (3-6)	5 (3-6)	4 (3,50-4,50)
DÍAS DE VMI	5,50 (3-9,25)	6 (4-9)	4 (3-10)	5 (3,50-6,50)
DÍAS DE VNI	1,50 (0,75-4)	1 (0-5)	1 (1-2)	13,50 (8,75-18,25)
DÍAS DE UCI	14,50 (9-23,25)	15 (9-24)	13 (8-19)	29 (18-40)

Valores medidos en mediana y rango intercuartílico.

Cuadro 3. Motivos de ingreso en UCI según cada método de uso de VNI posextubación inmediata

Motivo de ingreso	Prevención de fallo (n;%)	Cambio de interface (n;%)	Fallo instalado (n;%)
SHOCK (Séptico/Cardiogénico /Hipovolémico)	10 (83%)	2 (17%)	-
NAC	2 (28,57%)	4 (57,14%)	1 (14,28%)
PATOLOGÍA NEUROLÓGICA	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)
IRA	1 (25%)	3 (75%)	-
ICC	4 (100%)	-	-
EPOC REAGUDIZADO	1 (33,33%)	2 (66,66%)	-
HDA	1 (100%)	-	-
ABDOMEN AGUDO	1 (100%)	-	-
POP CARDIOVASCULAR	3 (100%)	-	-
POP ABDOMINAL	7 (87,5%)	1 (12,5%)	-

NAC: neumonía adquirida en la comunidad, HDA: hemorragia digestiva alta, POP: posoperatorio, IRA: insuficiencia renal aguda, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

Mortalidad en Grupo cambio de interface

En este grupo, la mortalidad hospitalaria fue de 7,7% (n 1).

Mortalidad en Grupo fallo instalado

La población que utilizó VNI en fallo instalado tuvo mortalidad en uno de los dos pacientes que lo utilizaron, el cual tenía 71 años, un Charlson de 3 y el motivo de ingreso en UCI una neumonía.

REINTUBACIÓN

En la población analizada encontramos que 8 pacientes fueron reintubados (16,66%), luego de ser extubados a VNI y 6 de ellos reiniciaron la VNI tras ser desvinculados de esta como intento de soporte ventilatorio para evitar la reintubación.

El motivo de ingreso fue médico en 6 (75%) y quirúrgico en 2 (25%).

Las causas por las que fallaron el reinicio de soporte ventilatorio no invasivo fueron empeoramiento del sensorio o agitación con intolerancia a la VNI (n 4), ausencia de mejoría del pH (n 1) e hipoxemia (n 1).

En total, 3 de estos pacientes fallecieron y 4 requirieron ser traqueostomizados (tres pudieron ser desvinculados definitivamente de la ventilación mecánica y luego decanulados exitosamente).

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo describimos el uso de la VNI posextubación como discontinuación de la ventilación mecánica

invasiva; dos de los tres métodos en los cuales se utiliza comúnmente (VNI prevención de fallo y método de destete) prevalecen en su uso. Existe evidencia científica que apoya su empleo, ya que el uso temprano de ventilación no invasiva evita la insuficiencia respiratoria después de la extubación y disminuye la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos entre los pacientes con mayor riesgo de fallar en la extubaci n⁸⁻¹⁷.

El 42% del tiempo de uso de ventilación mecánica de un paciente en UCI se destina al proceso de discontinuación de la ventilación mec nica¹⁸, por lo cual utilizar la VNI en este escenario buscando reducir las complicaciones asociadas al uso prolongado de la ventilación invasiva es de vital necesidad. Los retrasos innecesarios en este proceso de interrupción aumentan la tasa de complicaciones de la ventilación mecánica (p. ej., neumonías asociadas a la ventilación mecánica o lesiones en la vía aérea), así como el costo económico por el recurso utilizado^{1,2,18}.

Se pudieron describir los antecedentes en UCI de nuestra población y se detalló el motivo de ingreso en ella, logrando datos sobre distintas poblaciones y su evolución hasta el alta de la UCI. De los pacientes que ingresaron con insuficiencia respiratoria ya sea en contexto de shock, neumonía, insuficiencia cardíaca y EPOC reagudizado, el uso de VNI como prevención de fallo y método de destete fue del 51% y 85%, respectivamente. Como sabemos, la VNI se ha utilizado para facilitar la extubación temprana en quienes ingresaron por episodios de insuficiencia respiratoria aguda y para evitar la intubación cuando la condición

de un paciente se deteriora después de la extubación. En la primera instancia se usa después de la extubación en pacientes que no cumplen con los criterios estándar de extubación o presentan criterios de fallo de esta, basándose en la presunción de que los resultados pueden mejorarse al evitar las complicaciones de la intubación prolongada⁷. El primer ensayo controlado para probar esta idea incluyó a 50 pacientes con EPOC que habían sido intubados durante 48 horas y habían fallado en un ensayo de tubo en T. Veinticinco pacientes fueron asignados al azar a VNI después de extubación temprana y los 25 pacientes restantes permanecieron intubados y fueron destetados gradualmente utilizando presión soporte y ensayos diarios de respiración espontánea. Los pacientes asignados al azar para recibir VNI tuvieron mejores resultados como tasa de destete, duración de ventilación mecánica y estadía en UCI^{4,8}.

Nuestra población requirió 5,5 días de ventilación mecánica invasiva y 1 día de VNI de mediana de uso como método de extubación, tanto en el grupo prevención de fallo como en el de cambio de interface. Este dato no se informa en la bibliografía actual, salvo por recomendaciones que van desde el uso de 6-8 horas hasta llegar a 48 horas de uso de acuerdo con algunos trabajos que estudiaron ciertas poblaciones en particular⁷.

Sería necesario identificar cuántas horas de VNI posextubación en total requeriría un paciente en destete (*weaning*) sin correr el riesgo de sobreuso.

El ensayo aleatorizado y controlado de Girault Daudenthun, Chevron y cols.¹² acerca de 33 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica abordó la cuestión de la VNI como una técnica de extubación sistemática. Los pacientes asignados al azar a la extubación temprana y a VNI tuvieron una duración más corta de la ventilación mecánica invasiva que los del grupo de control intubado (4,56 frente a 7,69 días, respectivamente; $p < 0,05$), pero la duración total de la ventilación mecánica (incluida la VNI) fue, en realidad, mayor en el grupo VNI (16,1 vs. 7,69 días, respectivamente; $p < 0,0001$).

En nuestro estudio logramos identificar al paciente mediante un protocolo de discontinuación de la ventilación invasiva, realizamos pruebas diarias de desconexión y decidimos la extubación a VNI. Estos puntos son los mismos a partir de los cuales Ely y cols.¹⁹ demostraron reducir los días de ventilación mecánica, las complicaciones asociadas a su uso y sus costos. Además publicaron los resultados de este protocolo impulsados por profesionales de la salud que utilizaron un procedimiento de detección diaria seguido de una prueba de ventilación espontánea en aquellos pacientes que cumplían con los criterios de inclusión de uso de VNI en *weaning*. Aunque los 151 pacientes tratados con el protocolo tenían una gravedad de enfermedad más alta que los 149 sujetos del grupo control, fueron destetados del ventilador 1,5 días antes (con 2 días menos de destete), tuvieron un 50% menos de complicaciones relacionadas

con el ventilador y un costo promedio de atención en UCI que fue menor.

En un ensayo un poco más grande, con una población de pacientes más diversa, Kollef y cols.²⁰ utilizaron tres protocolos diferentes impulsados por el personal de salud y mostraron que la duración media de la ventilación mecánica podría reducirse en 30 horas. Finalmente, Marelich y cols. mostraron que la duración del soporte mecánico de ventilación podría reducirse casi un 50% utilizando protocolos dirigidos por enfermeras y terapeutas²¹.

En los pacientes que usaron VNI posextubación como prevención de fallo pudimos identificar las variables presentes a partir de las cuales elegimos este método basados en la revisión realizada por Villarejo y cols.⁷ y encontramos que aquellos pacientes que tuvieron peor evolución y requirieron reintubación orotraqueal tenían todas estas variables presentes: edad elevada, más de 1 comorbilidad asociada, APACHE 2 al día de la extubación > 12 , tos débil y Charlson > 3 .

El grupo de prevención de fallo en nuestro trabajo fue en total de 33 pacientes. Existe evidencia que apoya el uso de VNI en este grupo para evitar la reintubación por presentar criterios de fallo. La falla de la extubación ocurre en el 5 al 20% de las extubaciones planificadas²², en el 40 al 50% de las extubaciones no planificadas²³, y se ha asociado con una tasa de mortalidad del 43% en comparación con solo el 12% en aquellos pacientes que tuvieron éxito después de la extubación²².

Otro estudio descubrió que 30 pacientes EPOC con insuficiencia respiratoria hipercápnica que habían sido tratados con VNI requirieron menos frecuencia de reintubación (20% frente a 67%, respectivamente; $p < 0,05$) y tuvieron estadías en UCI más cortas que 30 sujetos de control históricamente emparejados²⁴.

En el grupo de cambio de interface, la edad elevada y el Charlson > 3 estaba presente en aquellos que tuvieron mala evolución.

Por último, el grupo de fallo instalado fue usado solo en 2 pacientes y tuvo alto porcentaje de mortalidad tal cual lo esperado^{1,17,25}.

Limitaciones

Como debilidad del estudio se puede señalar que no hemos realizado seguimiento al alta hospitalaria ni posterior a ella. Más aún, podemos mencionar que se realizó sobre una base de datos secundaria del Hospital Italiano de Buenos Aires; sin embargo, esta permite una disponibilidad de amplia cantidad de datos sobre los antecedentes de ingreso en UCI y su evolución y seguimiento hasta el alta de UCI registrando todas las variables posibles de evolución reduciendo los potenciales sesgos de información. Cabe mencionar que se utilizaron amplios criterios de inclusión: todos aquellos que ingresaron en UCI y requirieron VNI posextubación, intentando evitar incurrir en sesgo de selección diferenciales.

CONCLUSION

La VNI como mtodo de discontinuacion de la VMI fue utilizada mayormente como prevencion de fallo y cambio de interface en nuestra cohorte de pacientes adultos crticamente

enfermos. El tiempo de uso de VNI posextubacion en este contexto nos permitio objetivar un valor puntual que servira como primer paso para prximos trabajos que identifiquen las horas requeridas de uso evitando as su sobreuso.

Conflictos de interes: los autores declaran no tener conflictos de interes.

REFERENCIAS

- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-day international study. *JAMA*. 2002; 287:345-55.
- MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*. 2001; 120(6 Suppl):375S-95S.
- vans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Societe de Ranimation de Langue Franaise, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. *Intensive Care Med*. 2001;27(1):166-178.
- Liesching T, Kwok H, Hill NS. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest*. 2003; 124:699-713.
- Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, et al. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med*. 2003; 138:861-70.
- Nava S, Carbone G, DiBattista N, et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema. A multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:1432-7.
- Villarejo F, Ros F, Rodrguez La Moglie R, Apeztegua C. VNI en el proceso de discontinuacion de la ventilacion mecnica. *Medicina Intensiva*. 2007; 24(1):20-8.
- Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998; 128:721-8.
- Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, et al. Noninvasive ventilation prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 33: 2465-70.
- Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:70-6.
- Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, et al. Early Noninvasive Ventilation Averts Extubation Failure in Patients at Risk. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:164-70.
- Girault C, Daudenthun I, Chevron V, et al. Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute on-chronic respiratory failure. A prospective, randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:86-92.
- Kilger E, Briegel J, Haller M, et al. Effects of noninvasive positive pressure ventilatory support in non-COPD patients with acute respiratory insufficiency after early extubation. *Intensive Care Med*. 1999; 25:1374-80.
- Quinnell TG, Pilsworth S, Shneerson JM, et al. Prolonged Invasive Ventilation Following Acute Ventilatory Failure in COPD. Weaning Results, Survival, and the Role of Noninvasive Ventilation. *Chest*. 2006; 129:133-9.
- Hilbert G, Gruson D, Portel L, et al. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J*. 1998; 11:1349-53.
- Keenan SP, Powers C, McCormack DG, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 287:3238-44.
- Esteban A, Frutos Vivar F, Ferguson ND, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation for Respiratory Failure after Extubation. *N Engl J Med*. 2004; 350:2452-60.
- Esteban A, Frutos Vivar F, Tobin M, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995; 332:345-50.
- Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med*. 1996; 335:1864-9.
- Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1997; 25:567-74.
- Marellich GP, Murin S, Battistella F, et al. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000; 118:459-67.
- Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest*. 1997; 112:186-92.
- Chevron V, Menard JF, Richard JC, et al. Unplanned extubation: risk factors of development and predictive criteria for reintubation. *Crit Care Med*. 1998; 26:1049-53.
- Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, et al. Noninvasive Positive pressure ventilation via face mask: first-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest*. 1996; 109:179-93.
- Demoule A, Girou E, Richard J, et al. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Int Care Med*. 2006; 32:1756-65.
- Thille AW, Muller G, Gacouin A, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Oxygen With Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen Alone on Reintubation Among Patients at High Risk of Extubation Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322(15):1465-75.

Programa de Salud Bucodental en escolares de la Comunidad del Bajo Boulogne

María Graciela Rezzónico, Cecilia Bruno, Nanci Giraudó y Carolina Carrara

RESUMEN

Las afecciones bucodentales constituyen un problema de salud pública por su alta prevalencia y su fuerte impacto individual y colectivo en términos de dolor, malestar y discapacidad social y funcional.

El Centro de Medicina Familiar y Comunitaria San Pantaleón, ubicado en la provincia de Buenos Aires, brinda asistencia sanitaria gratuita a la comunidad. Un relevamiento documentó que el 97% de los concurrentes presentaba caries y no se lavaban los dientes por falta de cepillo y pasta dental. Se decidió llevar adelante un programa de promoción de la salud bucodental. El objetivo fue evaluar su implementación; que incluyó: a) rastreo de caries y problemas odontológicos; b) coordinación interinstitucional; c) entrega de cepillos y pasta dental; d) intervención educativa; e) extensión comunitaria.

Participaron en forma irregular 120 niñas, niños y adolescentes entre 5 y 18 años del Centro de Apoyo Escolar Fundación Bajo Boulogne. Se realizaron dos encuentros educativos y entrega de cepillos y pasta dental. En la revisión odontológica inicial sobre 60 participantes se detectaron caries en 43 (71,6%), que fueron derivados para tratamiento odontológico, pero concurrieron solo 26 (60,4%).

El conocimiento sobre salud bucodental mostró cambios entre los más pequeños luego de las intervenciones educativas.

Se logró implementar el programa, cumplimentando las actividades propuestas. Pero surgieron barreras que dificultaron la cobertura. En cuanto a la eficacia de la intervención educativa, no se logró mostrar cambios en el conocimiento. Se consiguió la detección oportuna, la incorporación de hábitos como el cepillado dentro de la institución educativa, la articulación para mejorar el acceso a la atención y la vinculación entre los diferentes actores comunitarios.

Palabras clave: salud dental, promoción de la salud, programa de salud, cuidado dental para niños.

ORAL HEALTH PROGRAM IN CHILDREN FROM BAJO BOULOGNE COMMUNITY

ABSTRACT

Oral disorders are a public health problem due to their high prevalence and their strong individual and collective impact in terms of pain, discomfort, and social and functional disability.

The San Pantaleón Family and Community Medicine Center, located in the province of Buenos Aires, provides free healthcare to the community. A survey documented that 97% of those present had cavities and did not brush their teeth due to a lack of brush and toothpaste. It was decided to carry out an oral health promotion program. The objective was to evaluate its implementation; which included: a) tracking of caries and dental problems; b) inter-institutional coordination; c) delivery of brushes and toothpaste; d) educational intervention; e) community extension.

120 girls and boys and adolescents between 5 and 18 years of age from the Bajo Boulogne Foundation School Support Center irregularly participated. Two educational meetings were held, handing out brushes and toothpaste. In the initial dental review of 60 participants, caries was detected in 43 (71.6%), who were referred for dental treatment, with only 26 (60.4%) concurring.

Oral health knowledge showed changes among the youngest after educational interventions.

It was possible to implement the program, completing the proposed activities. Barriers arose that made coverage difficult. Regarding the effectiveness of the educational intervention, it was not possible to show changes in knowledge. Timely detection was achieved, the incorporation of habits such as brushing within the educational institution, articulation to improve access to care and the link between the different community actors.

Key words: oral health, health promotion, health program, dental care for children.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(3): 90-94.

INTRODUCCIÓN

Las afecciones bucodentales constituyen un grave problema de salud pública, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, por su alta prevalencia y su fuerte impacto individual y colectivo en términos de dolor, malestar y discapacidad social y funcional.

La salud bucodental infantil es un objetivo de primer orden de las políticas de salud de los países. El enfoque preventivo, a través de la promoción de hábitos saludables, y las actividades que se aplican desde los primeros años de vida, a través de la enseñanza y el ejemplo de la familia, son claves para el éxito de los programas de salud².

A pesar de incluir el abordaje de la problemática dentro del Programa Médico Obligatorio (PMO) y de los programas existentes en varias provincias de la Argentina^{3,4}, hay estudios que informan una alta prevalencia de problemas bucodentales en niños/as de nuestro país^{5,6}. Según datos del Programa Nacional de Salud Escolar (PROSANE), a nivel país, el 40% de los niñas, niños y adolescentes presentaron patología de las piezas temporarias⁷.

El Centro de Medicina Familiar y Comunitaria San Pantaleón (CMFyCSP), ubicado en Bajo Boulogne, partido de San Isidro, provincia de Buenos Aires, realiza tareas asistenciales y comunitarias mayormente a cargo de médicas y médicos del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires, y de un equipo interdisciplinario. La población a cargo es de alta vulnerabilidad social.

Un relevamiento realizado en 2013 por el equipo de salud del CMFyCSP, en el Centro de Apoyo Escolar Fundación Bajo Boulogne (CAEFBB)*, documentó que el 97% de los concurrentes presentaba caries y no se lavaban los dientes por falta de cepillo y pasta.

Dado el escenario descrito y habida cuenta de que existen estudios que han documentado la eficacia de intervenciones educativas para la promoción de la salud bucodental en Latinoamérica^{8,9} y en la Argentina¹⁰, se decidió llevar a cabo un programa de promoción de la salud bucodental, en adelante el "Programa".

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la implementación de un Programa que promueva la salud bucodental de las niñas, niños y adolescentes de la comunidad del Bajo Boulogne.

Objetivos específicos

- Documentar la situación basal sobre conocimientos de salud bucodental y hábitos de higiene oral autoinformados y la prevalencia de caries.
- Informar indicadores de proceso relacionados con la implementación del Programa.

- Evaluar las modificaciones en el conocimiento y en el autoinforme de hábitos de higiene oral luego de la intervención, así como la proporción de participantes con caries identificadas que concurren a la consulta odontológica programada.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo se enmarca en la evaluación de un programa de salud.

Lugar: instituciones educativas del Bajo Boulogne. En 2018 se implementó en el CAEFBB, donde se realizan actividades educativas y se brindan dos comidas diarias.

Población: niñas, niños y adolescentes de 5 a 18 años que asisten al CAEFBB divididos, según su año de escolaridad en: primer ciclo y segundo de la escuela primaria, y escuela secundaria.

Intervención: realizada durante el período escolar 2018 con autorización de los padres o tutores.

a) *Rastreo de caries y problemas odontológicos* realizado por 4 profesionales del CMFyCSP (odontología, enfermería, nutrición y medicina familiar). Se realizaron tres visitas al CAEFBB durante los turnos matutino y vespertino.

b) *Coordinación interinstitucional para mejorar la accesibilidad a la atención odontológica*, con turnos programados en el CMFyCSP.

c) *Entrega de cepillos y pasta dental* (dos oportunidades).

d) *Intervención educativa* en conjunto con la institución seleccionada se llevaron a cabo dos encuentros, en los que, mediante técnicas participativas y lúdicas, se promovieron hábitos de salud bucal y de alimentación saludable. Con el objetivo de evaluarla se realizó un cuestionario (tres versiones según el grupo de escolaridad) administrado antes y después de la intervención educativa que indagó conocimientos sobre hábitos y salud bucodental.

Se llevó a cabo una reunión con los padres o tutores para informar sobre el Programa, invitarlos a participar y solicitar su colaboración para la asistencia a turnos programados.

e) *Extensión comunitaria:* docentes y participantes elaboraron un folleto y un tríptico con información sobre alimentación y hábitos saludables. Asimismo, participaron del Festival de la Salud del CMFyCSP, junto al odontólogo, promoviendo la salud bucal mediante juegos.

Financiamiento: Banco Hipotecario.

RESULTADOS

De los 128 matriculados (45 niñas y niños del primer ciclo del nivel primario, 42 del segundo ciclo y 41 del secundario), durante el año asistieron al CAEFBB en forma irregular 120 participantes, lo que determinó una asistencia menor a las actividades propuestas.

Se realizaron dos encuentros educativos y se entregaron al inicio del programa y a los 4 meses un cepillo y pasta dental a cada niño/a (Cuadro 1).

*Documentado durante una actividad comunitaria realizada por el equipo de salud.

Cuadro 1. Características de la población, indicadores de procesos y principales resultados

		Escuela Primaria		Escuela Secundaria			
		Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3			
		(1.º ciclo)	(2.º ciclo)				
		n = 45	n = 42	n = 41			
Características demográficas	Media de edad en años (DE)	6,8 (1,1)	9,9 (1,1)	14,3 (1,9%)			
	Sexo femenino	27 (60,0 %)	15 (35,7%)	16 (39,0%)			
Antes de los encuentros educativos	Tenían cepillo de dientes	NA	16/25 (64,0%)	17/18 (94,4%)			
	Nunca se habían cepillado los dientes	NA	5/25 (20,0%)	6/18 (33,3%)			
Participación en los encuentros educativos	Del primero	24 (57,1%)	25 (59,5%)	18 (43,9%)			
	Del segundo	27 (60,0%)	24 (57,1%)	25 (61,0%)			
	Realización de rastreo odontológico	24 (53,3%)	20 (47,6%)	16 (39,0%)			
	Documentación de caries durante el rastreo	17 (70,8%)	12 (60,0%)	14 (87,5%)			
		P	P	P			
Conocimientos básicos de salud bucodental ^a educativa	Antes de la intervención	10/24 (41,6%)	0,0015	18/25 (72,0%)	0,28	11/18 (61,1%)	0,33
	Luego de la intervención educativa	23/27 (85,2%)		21/24 (87,5%)		19/25 (76,0%)	

NA: no se realizó esta pregunta a este grupo etario.

^a Fue considerado conocimiento básico sobre salud bucodental el haber completado correctamente el 60% de las preguntas del cuestionario.

En la revisión odontológica inicial, sobre 60 participantes se detectaron caries en 43 (71,6%), que fueron derivados con turnos programados para tratamiento odontológico, pero concurren solo 26 (60,4%). Además, fueron atendidos en el CMFyCSP 10 pacientes derivados desde CAEFBB por odontalgia.

Se diseñó un manual de salud bucal basado en la experiencia, que se entregó junto con un macromodelo dental para que los educadores repliquen la labor.

Se llevaron a cabo todas las actividades planificadas, aunque la asistencia a ellas fue irregular, con un ausentismo del 39,6%.

En relación con el cambio en el conocimiento sobre salud bucodental se observó una diferencia estadísticamente significativa en el grupo 1. En los demás grupos hubo poco cambio luego de las intervenciones educativas (véase Cuadro 1).

DISCUSIÓN

El Programa se viene desarrollando desde hace cuatro años en diferentes instituciones, lo que permitió instalar la temática en la agenda de salud de la comunidad, además de construir y fortalecer el trabajo en red con las instituciones educativas locales.

Se llevaron a cabo las actividades planificadas, aunque tuvieron una asistencia irregular, probablemente por dificultades asociadas a la problemática escolar: ausentismo a las actividades educativas; numerosos días de paro en las escuelas, lo que ocasionó disminución de la asistencia a la Fundación y, por ende, a la participación en el Programa. Se realizó la coordinación y gestión de turnos para atención odontológica en nuestro centro, como intervención para mejorar el acceso, disminuir la demora y asegurar la continuidad; a pesar de esto el nivel de ausentismo fue del 39,6%.

La prevalencia de caries fue 71,6%, similar a la informada por Fort y cols. en el partido de Avellaneda¹¹ y mayor que lo informado por PROSANE⁷.

En relación con el conocimiento sobre salud bucodental pudo documentarse una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de niños más pequeños. Intervenciones similares en otros países habían logrado mostrar cambios en este sentido^{8,9,12}; tal es el caso de una experiencia en Cuba donde, luego de acciones educativas, el 98% adquirió un nivel de conocimiento adecuado sobre salud bucal¹³. Vale destacar otras experiencias latinoamericanas sobre la implementación de programas de salud bucal: una intervención educativa de nueve meses de duración llevada a cabo en Venezuela por Soto Ugalde y cols.¹⁴ (n = 80) logró cambios satisfactorios en los modos de actuar y de pensar de los niños en términos de salud bucal. En contraste, en Brasil, Jaime y cols.¹⁵, luego de trabajar en dos escuelas públicas con 240 estudiantes de 5 a 7 años de edad (grupos control e intervención), concluyeron que el programa educativo no disminuyó la incidencia de caries a tres años. Por otro lado, una revisión Cochrane¹⁶ sobre intervenciones en salud bucal identificó los resultados de cuatro investigaciones que habían incluido un total de 2302 escolares de 4 a 12 años, concluyendo que hay evidencia insuficiente sobre intervenciones conductuales en la escuela primaria para reducir caries; y hay pruebas limitadas de la eficacia de estas intervenciones sobre la magnitud de la placa bacteriana y la adquisición de conocimientos sobre salud oral.

Diferentes estudios han mostrado que el bajo desempeño de algunos programas de promoción de la salud podría explicarse, en parte, por una cooperación insuficiente entre las partes interesadas durante el proceso de implementación^{17,18}. La colaboración intersectorial se define como

una acción colectiva donde varias partes interesadas, con un objetivo común, asumen diferentes papeles^{17,19}. Consideramos que, aun con muchos desafíos pendientes, este camino pudo iniciarse.

Entre las limitaciones del programa hay que destacar que no pudo realizarse un seguimiento a largo plazo de la población intervenida, más allá del tiempo que duró la intervención. Una debilidad relacionada con las diferentes encuestas por grupo etario fue la imposibilidad de realizar comparaciones entre grupos, ya que no obtuvimos datos sobre disponibilidad de cepillo y hábitos de cepillado entre los más pequeños.

Entre sus fortalezas resaltamos que se logró armar y fortalecer una red de trabajo comunitario entre el centro de salud e instituciones de la comunidad. Se fomentó el empoderamiento del equipo educativo y la construcción de una mirada integral del proceso salud-enfermedad, lo que podría tener efectos potenciales a largo plazo.

CONCLUSIONES

Se logró implementar el programa, cumplimentando cada una de las actividades propuestas, pero surgieron barreras que dificultaron la cobertura (asistencia discontinua, escasa participación de los padres y ausentismo a los turnos odontológicos).

En cuanto a la eficacia de la intervención educativa, no se logró mostrar cambios en el conocimiento en todos los grupos mediante los cuestionarios seleccionados, lo que nos lleva a repensar la estrategia y el instrumento seleccionado. Sin embargo, sí se consiguió la detección oportuna, la incorporación de hábitos como el cepillado dentro de la institución educativa, la articulación para mejorar el acceso a la atención y la vinculación entre los diferentes actores comunitarios.

Conflictos de interés: las autoras declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Petersen PE, WHO Oral Health Programme. The world oral health report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century: the approach of the WHO Global Oral Health Programme [Internet]. Geneva: WHO; 2003 [citado 2019 jun 11]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68506>.
2. UNICEF. Para la vida: atención primaria de salud "revitalizada". Buenos Aires: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF); 2011.
3. Cardozo BJ, Sanz EG. Implementación de programas preventivos de salud bucal en escuelas de Mercedes-Corrientes. Revista EXT (UNC). 2015; 6:1-11.
4. Gobierno de Santa Cruz. Ministerio de Salud. Plan estratégico de salud: líneas de acción estratégicas 2011-2015. Río Gallegos: el Ministerio; 2011.
5. Fernández Collazo ME, Bravo Seijas B. Prevalencia y severidad de caries dental en niños institucionalizados de 2 a 5 años. Rev Cubana Estomatol. 2009;46(3):21-9.
6. Cornejo LS, Brunotto M, Hilas E. Factores salivales asociados a prevalencia e incremento de caries dental en escolares rurales. Rev Saúde Pública. 2008;42(1):19-25.
7. Lucconi Grisolia VM, Lev D, Dematteis S. Situación de salud de niños, niñas y adolescentes de escuelas de nivel primario de la República Argentina. Buenos Aires: Argentina: Ministerio de Salud. Programa Nacional de Salud Escolar (PROSANE); 2015.
8. Moreira Arcieri R, Saliba Garbin CA, dos Anjos Santos C, et al. La influencia de la motivación y del cepillado supervisado en los hábitos de higiene de preescolares brasileños. Acta Odontol Venez. 2007;45(4):534-9.
9. Albert Díaz JF, Blanco Díaz B, Otero Rodríguez I, Afre SA, Martínez Núñez M. Intervención educativa sobre salud bucal en niños de la escuela primaria "Gerardo Medina". Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2009 [citado 2019 jun 11]; 13(2):80-9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo>.

php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942009000200010&lng=es.

10. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Experiencias Municipales: IX Jornadas Nacionales Municipios y Comunidades Saludables: el derecho a la salud en la Argentina del Bicentenario. Ciudad Autónoma de Buenos Aires; el Ministerio; 2010.

11. Fort A, Fuks AJ, Napoli AV, et al. Distribución de caries dental y asociación con variables de protección social en niños de 12 años del partido de Avellaneda, provincia de Buenos Aires. *Salud Colect.* 2017;13(1):91-104.

12. Caldés Ruisánchez S, Cea Sánchez N, Crespo Aliseda P, et al. ¿Una intervención educativa en niños de doce años de Madrid modifica sus conocimientos y hábitos de higiene buco-dental? *Av Odontostomatol.* 2005;21(3):149-57.

13. Crespo Mafrán MI, Riesgo Cosme Y, Laffita Lobaina Y, et al. Instrucción educativa sobre salud bucal en la Escuela Primaria "Lidia Doce Sánchez". *MEDISAN [Internet]*. 2010 [citado 2019 jun 11];14(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000200014&lng=es.

14. Soto Ugalde A, Sexto Delgado N, Gontán Quintana N. Intervención educativa en salud bucal en niños y maestros. *Medisur [Internet]*. 2014 [citado 2019 jun 11]; 12(1):24-34. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2014000100004&lng=es.

15. Jaime RA, Carvalho TS, Bonini GC, et al. Oral health education program on dental caries incidence for school children. *J Clin Pediatr Dent.* 2015;39(3):277-83.

16. Cooper AM, O'Malley LA, Alison SN, et al. Primary school-based behavioural

interventions for preventing caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(5):CD009378.

17. Adeleye OA, Ofili AN. Strengthening intersectoral collaboration for primary health care in developing countries: can the health sector play broader roles? *J Environ Public Health.* 2010;2010:272896.

18. Chiang RJ, Meagher W, Slade S. How the Whole School, Whole Community, Whole Child model works: creating greater alignment, integration, and collaboration between health and education. *J School Health.* 2015;85(11):775-84.

19. Bergeron DA, Talbot LR, Gaboury I. Realist evaluation of intersectoral oral health promotion interventions for schoolchildren living in rural Andean communities: a research protocol. *BMJ Open.* 2017;7(2):e014531.

Endocrinopatías por inmunoterapia oncológica

Ester Gabriela Scheinfeld, Soledad Lovazzano y María Fernanda Ramajo

RESUMEN

La relación entre inmunidad y cáncer es compleja. Las células tumorales desarrollan mecanismos de evasión a las respuestas del sistema inmunitario. Esta capacidad permite su supervivencia y crecimiento.

La inmunoterapia ha transformado el tratamiento oncológico mejorando la respuesta inmunitaria contra la célula tumoral. Esta se basa en el bloqueo de los puntos de control inmunitario mediante anticuerpos monoclonales contra la molécula inhibidora CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico [CTLA-4]) y la proteína 1 de muerte celular programada y su ligando (PD-1/PD-L1).

Aunque los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICIs) son fármacos bien tolerados, tienen un perfil de efectos adversos conocido como eventos adversos inmunorrelacionados (EAI). Estos afectan varios sistemas, incluyendo las glándulas endocrinas. Los eventos adversos endocrinos más frecuentes son la disfunción tiroidea, la insuficiencia hipofisaria, la diabetes mellitus autoinmune y la insuficiencia suprarrenal primaria.

El creciente conocimiento de estos efectos adversos endocrinos ha llevado a estrategias de tratamiento efectivo con el reemplazo hormonal correspondiente.

El objetivo de esta revisión es reconocer la incidencia de estas nuevas endocrinopatías, la fisiopatología, su valoración clínica y el manejo terapéutico.

Palabras clave: inmunoterapia, inhibidores de puntos de control inmunitario, efectos adversos inmunorrelacionados, endocrinopatías, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, diabetes autoinmune, hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis.

ENDOCRINOPATHIES BY ONCOLOGICAL IMMUNOTHERAPY

ABSTRACT

The relationship between immunity and cancer is complex. Tumor cells develop evasion mechanisms to the immune system responses. This ability allows their survival and progression.

Immunotherapy has transformed cancer treatment by improving the immune response against tumor cells. This is achieved by blocking immune checkpoints with monoclonal antibodies against cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and programmed cell death protein 1 and its ligand (PD-1 / PD-L1).

Although the immune checkpoint inhibitors (ICIs) are well tolerated drugs, they have a profile of adverse effects known as immune-related adverse events (irAEs). These involve diverse systems, including the endocrine glands. The most frequent endocrine immune-related adverse events are thyroid and pituitary dysfunction, autoimmune diabetes mellitus and primary adrenal insufficiency.

The increasing knowledge of these irAEs has led to effective treatment strategies with the corresponding hormonal replacement.

The objective of this review is to recognize the incidence of these new endocrinopathies, the physiopathology, their clinical evaluation, and the therapeutic management.

Key words: immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events(irAEs), endocrinopathies, adrenal insufficiency, hypophysitis, autoimmune diabetes, hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroiditis.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(3): 95-104.

INTRODUCCIÓN

Durante la última década, el tratamiento oncológico ha experimentado cambios alentadores. Uno de los últimos desarrollos es la inmunoterapia, que se convierte cada vez más en un pilar para el tratamiento de los tumores malignos¹.

La inmunoterapia se basa en el concepto de “bloquear los puntos de control inmunológico” para generar una respuesta antitumoral efectiva permitiendo al propio sistema inmunitario luchar contra las células tumorales. Esto se logra actuando en las vías inhibitorias que modulan la activación del sistema¹.

Los puntos de control inmunitario son pequeñas moléculas presentes en la superficie celular de los linfocitos T. Estas desempeñan un papel crítico en mantener la homeostasis inmunitaria, la autotolerancia, y modular la duración y amplitud de la respuesta inmunitaria fisiológica².

La inhibición de los puntos de control inmunitario por anticuerpos monoclonales incluye terapias exitosas que

Recibido: 18/05/20

Aceptado: 17/07/20

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear.
Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina
Correspondencia: ester.scheinfeld@hospitalitaliano.org.ar

inhiben la acción de la molécula inhibidora CTLA-4, permitiendo la activación del linfocito T citotóxico contra las células tumorales (Fig.1) y la vía de la proteína 1 de muerte celular programada y su ligando (PD-1/PD-L1). La molécula PD-1 es un punto de chequeo inmunológico que se expresa en la superficie de los linfocitos T activados, y sus ligandos son expresados por las células tumorales. Cuando PD-1 se une a su ligando, se produce la inhibición y apoptosis del linfocito T^{3,4} (Fig. 2).

Muchos fármacos están en investigación y muchos otros han sido aprobados para el tratamiento de numerosos tumores (Cuadro 1).

Aunque estos fármacos son bien tolerados, tienen un perfil de efectos adversos distintos de aquellos de la quimioterapia convencional, conocidos como efectos adversos inmunorrelacionados¹.

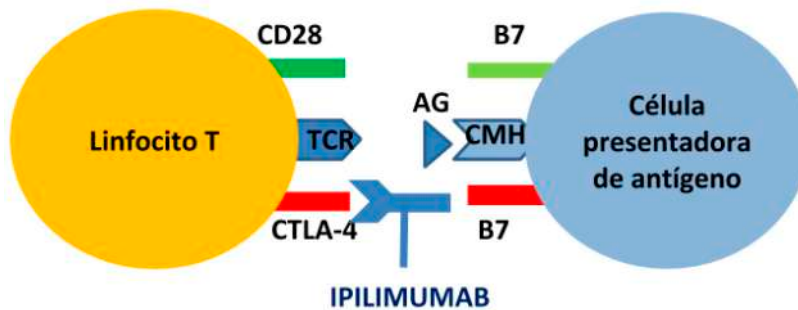
Como las moléculas de punto de control inmunitario son cruciales para mantener la tolerancia inmunológica a los antígenos propios, no debería sorprendernos que tengan un perfil de toxicidad caracterizado por manifestaciones similares a las autoinmunitarias contra múltiples órganos

sistémicos. Se han descrito eventos secundarios como dermatitis, colitis, hepatitis y neumonitis. La mayoría son manejables y reversibles, aunque algunos pueden requerir terapia con corticoesteroides e inmunosupresores e incluso suspensión de los ICIs¹. Hay una creciente necesidad de aprender acerca de este perfil particular de efectos adversos. En diferentes trabajos se han informado eventos endocrinos como hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipopituitarismo, insuficiencia adrenal primaria, diabetes mellitus autoinmune e hipoparatiroidismo.

Algunos autores sugieren un *screening* (tamizaje) hormonal antes de iniciar estos fármacos para confirmar resultados normales antes del tratamiento (tirotropina, tiroxina libre, cortisol matinal)⁵.

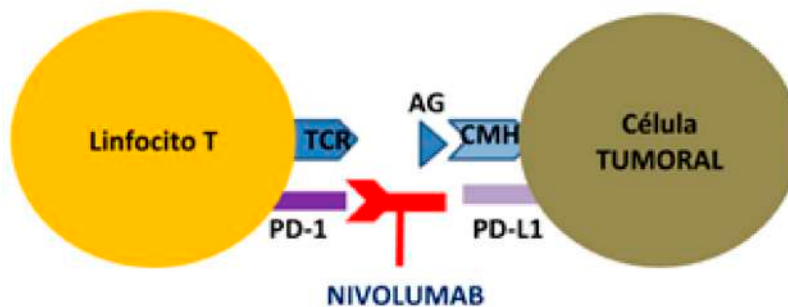
Estas endocrinopatías, si se manejan apropiadamente, en su mayoría no requieren suspensión de los ICIs aunque suelen ser irreversibles y necesitan un manejo a largo plazo⁴⁻⁸.

El objetivo de esta revisión es conocer la incidencia y fisiopatología, así como brindar recomendaciones sobre el manejo clínico, terapéutico y seguimiento de tales endocrinopatías.



La activación del linfocito T requiere la presentación de antígeno (AG) tumoral al TCR y la unión de CD28 a B7. CTLA-4 compite con CD 28 y se une a B7 inhibiendo la activación del linfocito T. IPILIMUMAB bloquea CTLA-4

Figura 1. Mecanismo de acción del anticuerpo monoclonal contra CTLA-4. TCR, receptor linfocito T; CMH, antígeno de histocompatibilidad; B7 ligando de CD28, IPILIMUMAB bloquea CTLA-4



La unión de PD1 con su ligando PD-L1 lleva a la inhibición y agotamiento del linfocito T. Nivolumab y pembrolizumab bloquean la unión de PD1 y su ligando.

Figura 2. Mecanismo de acción del anticuerpo monoclonal contra PD-1.

Cuadro 1. Fármacos en inmunoterapia e indicaciones terapéuticas aprobadas

	Fármacos	Indicaciones terapéuticas aprobadas por FDA
Ac anti CTLA-4	<i>Ipilimumab</i>	Melanoma, riñón
	<i>Tremelimumab</i>	-
Ac anti PD-1	<i>Nivolumab</i>	Melanoma, pulmón, riñón, LH, cabeza y cuello, urotelio, colorrectal, hepatocarcinoma
	<i>Pembrolizumab</i>	Melanoma, pulmón, LH, urotelio, cabeza y cuello, gástrico, cérvix
Ac anti PD-L1	<i>Atezolizumab</i>	Pulmón, urotelio
	<i>Durvalumab</i>	Pulmón, urotelio
	<i>Avelumab</i>	Carcinoma de Merkel. Urotelio

CTLA-4: antígeno 4 asociada a linfocito T citotóxico. PD-1: proteína 1 de muerte celular programada. PD-L1: ligando de proteína 1 de muerte celular programada. LH: Linfoma de Hodgkin. FDA: Food and Drug Administration.

TRASTORNOS TIROIDEOS

Incidencia

La disfunción tiroidea es un efecto secundario importante de los ICIs.

En un metanálisis reciente de 38 ensayos aleatorizados se encontró que el riesgo de disfunción tiroidea fue mayor en tratamientos combinados (anti-CTLA-4 - anti-PD-1) que en la monoterapia. El riesgo también fue superior para el tratamiento con anti-PD-1 que para anti-CTLA-4.

Según el fármaco utilizado, el esquema de tratamiento y las formas clínicas, la incidencia de tirotoxicosis fue del 3-16% y del 6-13% para hipotiroidismo⁵.

Patogénesis

Varios estudios clínicos han sugerido que después del uso de estos agentes, tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo son manifestaciones de la misma entidad: una tiroiditis destructiva mediada por células T citotóxicas contra antígenos propios de la glándula tiroides⁶.

El mecanismo fisiopatológico que se propone es una tiroiditis linfocítica cuya presentación clínica es similar a la tiroiditis posparto (esta última por reactivación fisiológica del sistema inmunitario).

En el caso de los pacientes bajo inmunoterapia, los mecanismos fisiopatológicos propuestos serían:

- Desarrollo de una reacción inmunitaria citotóxica celular.
- Disminución de algunas de las células inmunosupresoras.
- Fuerte expresión de PD-L1 y PD-L2 en las células tiroideas, por lo que sería un objetivo preferido por los linfocitos T citotóxicos y explicaría la mayor frecuencia de disfunción tiroidea en pacientes en tratamiento con anti-PD-1/PD-L1.
- Débil expresión de CTLA-4 en linfocitos intratiroideos.

La importancia de los autoanticuerpos en la patogénesis de la disfunción tiroidea por inmunoterapia aún no está clara, pues no se encuentra asociación con el desarrollo de la toxicidad⁷.

Presentación clínica

La presentación clínica clásica es una tiroiditis silente que comienza con una fase de tirotoxicosis secundaria a la destrucción celular. En este período, los pacientes pueden presentar palpitaciones, temblor, intolerancia al calor o pérdida de peso. En la mayoría de los casos es una tirotoxicosis subclínica y oligosintomática, que puede pasar sin ser diagnosticada⁷. La tormenta tiroidea por tirotoxicosis rara vez ha sido descrita; a menudo es secundaria a una combinación entre varios ICIs^{5,7}.

La tiroiditis es un proceso autolimitado que lleva a un hipotiroidismo transitorio o permanente en 6 a 12 semanas⁸. La mayoría de los pacientes no recuperan la función tiroidea⁹. Se ha informado que la presentación clínica de la tirotoxicosis se da en un promedio de 21 días (rango 7 a 64 días) en tratamientos combinados y 47 días (rango 14 a 47 días) con inhibidores de PD-1².

En la fase hipotiroidea, los pacientes también tienen pocos síntomas, pueden referir aumento de peso, constipación y astenia, o asociar esos síntomas a su enfermedad de base. En algunos casos, el hipotiroidismo es el modo inicial de presentación sin manifestaciones de una tirotoxicosis previa⁷. En general se instala a los 63 días (rango 24 a 141 días) en tratamiento combinado y a los 70 días (rango 27 a 475 días) con anti PD-1². No es necesario suspender rutinariamente la terapia con ICIs en pacientes que desarrollan trastornos tiroideos relacionados con esta terapéutica⁷.

Diagnóstico

La tirotoxicosis se confirma al documentar valores de tirotrópina (TSH) inhibida en asociación con una tiroxina

libre (T4L) por encima del valor de referencia. Niveles de TSH bajos con niveles de T4L normales requieren hacer el diagnóstico diferencial entre hipertiroidismo subclínico y el trastorno tiroideo asociado a la enfermedad general o síndrome de eutiroideo enfermo (SEE). En ese contexto, el nivel de TSH por encima de 0,1 uUI/mL y/o el nivel de triyodotironina (T3) por debajo de los valores de referencia sugieren este último diagnóstico.

Se establece el diagnóstico de hipotiroidismo con niveles de TSH por encima del valor de referencia asociado o no a un nivel bajo de T4L⁸ (Cuadro 2)

Considerando que la tiroiditis inducida por ICIs es una tiroiditis destructiva, solicitar una prueba de captación con yodo no suele proporcionar un valor adicional en el diagnóstico de esta entidad^{6,8}. Sin embargo, si un paciente con hipertiroidismo tiene otros signos clínicos (p. ej., oftalmopatía tiroidea o bocio difuso o polinodular) se plantea el diagnóstico de otras etiologías. Como en general la fase de hipertiroidismo asociada a ICIs es autolimitada, corta y de grado subclínico o clínico leve, la recomendación es repetir el estudio en 2 o 3 semanas. Si el cuadro se mantiene o si es clínicamente moderado o grave, se debe solicitar una curva de captación con yodo 131, teniendo en cuenta que no debe haberse realizado un estudio de imágenes con contraste yodado el mes anterior.

El uso rutinario de tomografías computarizadas con contraste intravenoso con yodo para el control de la enfermedad oncológica puede causar una captación tiroidea falsamente baja⁶.

No se sugiere la medición de rutina de autoanticuerpos tiroideos ya que no agregaría más valor en términos de diagnóstico y manejo terapéutico⁶. El dosaje de anticuerpos antirreceptor de TSH (TRAbs) solo serviría para apoyar el

diagnóstico de enfermedad de Graves y tiene la ventaja de ser fácilmente accesible con una extracción de sangre^{6,8}. Está especialmente indicado si hay sospecha de hipertiroidismo de etiología autoinmunitaria, si el paciente ha realizado un estudio contrastado recientemente o persiste la clínica de hipertiroidismo más allá de lo previsto⁶.

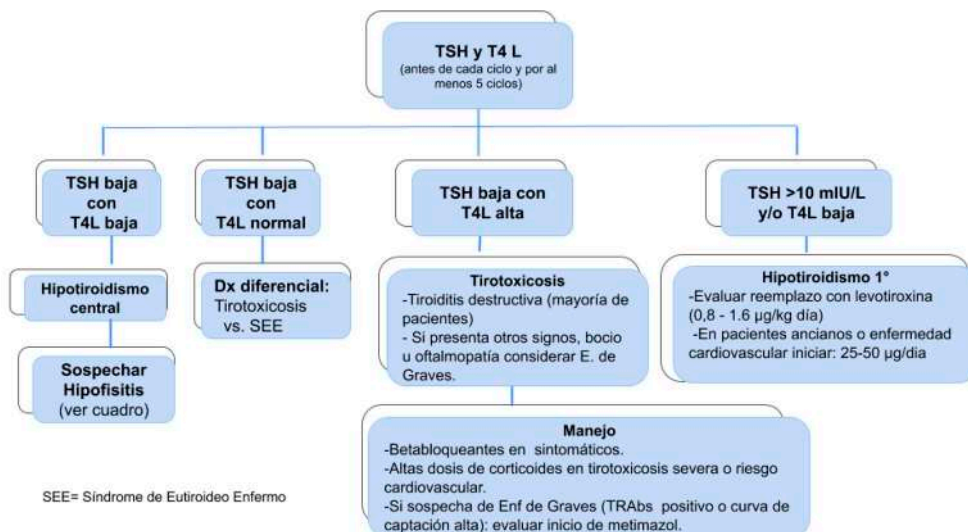
En caso de presencia en el laboratorio de T4L y TSH baja, la posibilidad de un hipotiroidismo central debe investigarse junto con la evaluación completa de otros ejes, ya que puede ser una forma de presentación de una hipofisitis inducida por ICIs, sobre todo en pacientes en tratamiento con anti-CTLA-4⁶.

En las revisiones recientes se sugiere solicitar el dosaje de TSH y T4L antes de comenzar la inmunoterapia^{5,6}. El objetivo de esta práctica es detectar disfunciones tiroideas preexistentes, ya que son muy prevalentes en la población general, muchas veces no son diagnosticadas y no contraindican el tratamiento con inmunoterapia. Identificar a estos pacientes con anticipación impacta directamente en el abordaje y el pronóstico de la disfunción tiroidea de los que inician ICIs. Luego deben repetirse antes de cada ciclo durante los primeros 5 ciclos. Estas pruebas deberían ser repetidas al menos cada 3 meses⁶.

Se recomienda en cada ciclo la evaluación de síntomas y/o signos relacionados con trastornos tiroideos.

Tratamiento

En casos de tirotoxicosis, los pacientes deben ser tratados con betabloqueantes para disminuir los riesgos cardiovasculares y los síntomas de activación simpática. Los betabloqueantes se suspenden al normalizar los niveles hormonales o al desarrollar la fase de hipotiroidismo^{5,6,8}. La tirotoxicosis severa es muy poco frecuente; en estos



Cuadro 2. Algoritmo sugerido para la evaluación y el manejo de la disfunción tiroidea después del uso de ICIs.

casos, podría ser útil el uso de terapia con corticoesteroides en dosis altas (1 mg/kg por día de prednisona o equivalente durante 1 a 2 semanas)⁶ ya que conduciría a la supresión de la reacción autoinmunitaria contra el tejido tiroideo, así como también a la inhibición de la conversión periférica de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3)⁸. Solo ante la sospecha de enfermedad de Graves (TRAbs positivos o curva de captación elevada con yodo 131) se sugiere evaluar el inicio de tratamiento con metimazol. Dado que la mayoría de los casos de tirotoxicosis progresan al hipotiroidismo en un período aproximado de 6 semanas, se sugiere controlar los niveles de TSH y T4L cada 2 a 3 semanas.

Los pacientes con hipotiroidismo deben recibir reemplazo de hormona tiroidea siguiendo las mismas normativas que indican las guías actuales, comenzando con dosis de 0,8-1,6 µg/kg por día. En pacientes de edad avanzada y en aquellos con enfermedad cardíaca se sugiere comenzar con una dosis más baja (25-50 µg) y aumentarla lentamente^{5,6}. El objetivo del tratamiento de reemplazo con levotiroxina es lograr el estado eutiroideo. Se repite el laboratorio de TSH y T4L entre las 6 y 8 semanas de iniciado para titulación de la dosis.

HIPOFISITIS

La hipofisitis autoinmune es una enfermedad infrecuente; sin embargo, con el uso de los ICIs pareciera estar en aumento⁴.

Se informa una incidencia del 4-20% con el uso de inhibidores de CTLA-4, en particular cuando se usan dosis elevadas⁶ y un 5-8% en tratamientos combinados. La asociación de anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1 está descripta como un factor de riesgo mayor para el desarrollo de hipopituitarismo⁵. Es poco común ver afectación hipofisaria con inhibidores de PD-1 (0,4%)^{4,10}. En los pacientes con este tratamiento, si la desarrollan, se asocia con compromiso aislado del eje córtico-adrenal.

Es más frecuente en hombres mayores de 60 años con una relación 2,5 veces superior que en las mujeres^{4,5}.

El antecedente de patología hipofisaria no contraindica el inicio de la inmunoterapia.

Patogénesis

El verdadero mecanismo fisiopatológico es desconocido. Diversos estudios preclínicos y clínicos sugieren el daño basado en el desarrollo inflamatorio secundario a la autoinmunidad (hipofisitis linfocitaria)⁶.

Los mecanismos propuestos son: el daño por anticuerpos IgM e IgG directamente contra antígenos celulares ante la expresión de proteínas CTLA-4 en hipófisis normales y reacciones de hipersensibilidad tipo IV (dependiente de linfocito T citotóxico)⁵.

Está demostrada la existencia de anticuerpos antihipofisarios circulantes en el suero de estos pacientes⁵. La frecuencia elevada de hipofisitis, sobre todo con tratamientos combinados, refuerza el papel de diferentes mecanismos en la pérdida de la regulación de la respuesta inmunitaria⁶.

Presentación clínica

Los síntomas son variables y a veces se retrasa el diagnóstico por superposición de estos en el contexto de pacientes oncológicos.

La cefalea y la astenia fueron los síntomas más frecuentemente relatados^{4,5,10}.

Clínicamente se manifiesta con síntomas y signos de déficit hormonales aislados o múltiples (hipopituitarismo parcial o completo)¹¹, siendo raros los efectos secundarios al agrandamiento de la glándula (efectos de compresión: cefaleas o alteraciones visuales o ambas)^{4,8}.

El eje tiroideo es el más frecuentemente afectado seguido del gonadal y del córtico-adrenal. La presentación como una crisis suprarrenal es rara, pero es importante tener la sospecha clínica y hacer diagnóstico diferencial con sepsis, dada la gravedad del cuadro.

Se han descripto casos aislados de diabetes insípida^{6,8} (Cuadro 3).

Cuadro 3. Afectación hipofisaria por anti-CTLA-4

DÉFICIT Hormonas de ADENOHIPÓFISIS	
- Tirotrófina (TSH) (93%)	Fatiga, intolerancia al frío, constipación, piel seca, bradicardia
- Gonadotrofinas (FSH-LH) (86%)	Infertilidad, disminución de la libido
- Adrenocorticotrofina (ACTH) (75%)	Fatiga, anorexia, pérdida de peso
DÉFICIT Hormonas de NEUROHIPÓFISIS	
- Antidiurética (ADH)	Poliuria, polidipsia
EFEECTO de MASA	Cefaleas, alteraciones visuales

El tiempo de aparición de los síntomas es variable y depende del fármaco utilizado. La media es de 2 a 4 meses, 3,3 a 5,5 meses y 2,7 meses para ipilimumab, anti-PD-1 y la combinación, respectivamente⁶.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica en todo paciente que esté usando ICIs, en el laboratorio y la resonancia magnética (RM)^{6,8}.

La interpretación bioquímica puede resultar complicada por ser enfermos graves en tratamiento con otros fármacos que podrían alterar el eje hipotálamo-hipofisario. Para la evaluación debe solicitarse TSH, T4 libre, cortisol matinal, ACTH, FSH, LH, testosterona (hombres) y estradiol (mujeres)^{5,6,8}.

Se completa con el dosaje de prolactina (PRL) y factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF 1) con el fin de descartar otras patologías^{5,8}.

La prueba de estímulo con Synacthen® resulta poco útil, ya que puede ser normal ante la indemnidad de la glándula suprarrenal en estadios agudos. La alta sospecha clínica es fundamental y los pacientes inestables hemodinámicamente que reciban ICIs deberán asumirse con insuficiencia adrenal (IA) secundaria hasta que se demuestre lo contrario⁴. La RM puede ser normal o mostrar agrandamiento hipofisario leve a moderado o engrosamiento del tallo (mayor de 3,3 mm). Se deben descartar metástasis, ade-

nomas o procesos infecciosos-infiltrativos de la hipófisis¹¹. Una RM normal no excluye el diagnóstico^{5,12}. Si el paciente se encuentra en tratamiento con glucocorticoides se puede producir disminución del tamaño de la glándula enmascarando el cuadro.

En pacientes con cefalea o síntomas de efecto de masa debe realizarse una imagen en forma temprana⁵.

El déficit de uno o más ejes que involucre al eje córtico-adrenal o tiroideo y la RM de región selar alterada son altamente sugestivos (Cuadro 4).

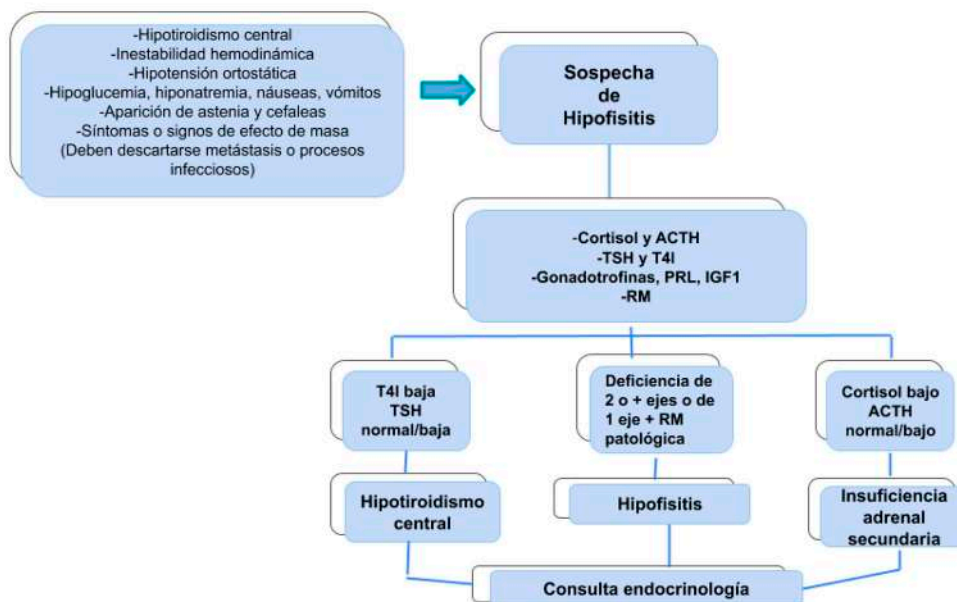
Tratamiento

Ante el diagnóstico de hipofisitis se recomienda la evaluación por un endocrinólogo⁸. Los pacientes asintomáticos, leves o moderados pueden manejarse ambulatoriamente y no requieren suspender el tratamiento oncológico.

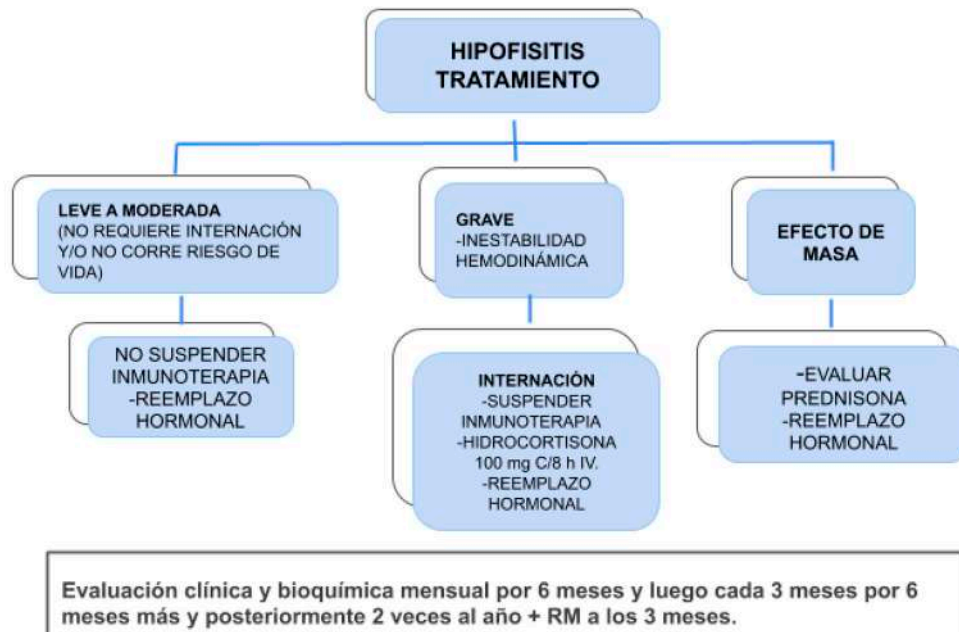
El manejo de los pacientes sintomáticos depende de la severidad y la presentación clínica.

La monitorización de los síntomas compatibles con algún déficit hormonal y de reciente aparición es crucial.

El tratamiento de reemplazo hormonal consiste en dosis de glucocorticoides (GC) habituales cuando hay IA secundaria (hidrocortisona 20 a 25 mg/d). En caso de inestabilidad hemodinámica se usarán dosis mayores de hidrocortisona (100 mg cada 8 horas IV) y en pacientes con síntomas y/o signos de efecto de masa (alteraciones del campo visual y cefaleas) está indicada prednisona 1 mg/kg/día o equivalente⁵ (Cuadro 5).



Cuadro 4. Algoritmo sugerido para diagnóstico de hipofisitis



Cuadro 5. Algoritmo sugerido para tratamiento de hipofisitis

Deberá hacerse reemplazo con levotiroxina en caso de hipotiroidismo central, pero habrá que descartar la IA en primer término y comenzar con corticoides antes del inicio de la hormona tiroidea para evitar desencadenar una crisis suprarrenal. El reemplazo de otros ejes (como el gonadal) debe considerarse según la edad y si el cuadro clínico lo amerita.

En cuanto a la suspensión de la inmunoterapia solo se llevará a cabo en los pacientes descompensados hasta lograr su estabilidad.

En los pacientes graves se valorará en forma multidisciplinaria la suspensión a largo plazo considerando el riesgo-beneficio⁶.

Evolución

La recuperación de los ejes afectados es variable. El eje corticotropo raramente revierte ya que la deficiencia de ACTH persiste en el 86-100% de los casos. Mientras que el 57% de los pacientes recuperan la funcionalidad del eje gonadal, el eje tirotrópico se recupera solamente en el 37-50% de los casos¹³. El aumento de tamaño de la glándula hipofisaria puede revertir en 1 a 8 semanas luego de la terapia con GC.

ADRENALITIS AUTOINMUNE

Incidence

La insuficiencia suprarrenal primaria (IAP) posterior a la terapia con ICIs ha sido raramente informada, con muy pocos casos descritos en la literatura desde el año 2011⁴.

Según la bibliografía, la incidencia es de 0,7%, aunque puede estar subestimada por el uso de GC como tratamiento del cáncer o por insuficiencia suprarrenal secundaria concomitante causada por hipopituitarismo¹⁴.

Es extremadamente importante saber de su ocurrencia dadas las potenciales consecuencias catastróficas que puede acarrear no reconocer una crisis suprarrenal⁴. Los casos descritos se relacionaron con tratamientos con ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y avelumab⁴.

Los casos referidos mostraron que la IAP se desarrolló 10 semanas después de iniciado el tratamiento con anti-PD-1 y 16 semanas después de anti-CTLA-4¹⁴.

Patogénesis

La IAP inducida por ICIs puede producirse como resultado de la inflamación de las glándulas adrenales. A la fecha no hay evidencia histológica de esta situación en los casos comunicados¹⁴.

La patogénesis de la adrenalitis autoinmune es mediada por células T y otras células del sistema inmunitario que causan la destrucción de la corteza adrenal. Varios polimorfismos de genes contribuyen al riesgo genético de adrenalitis autoinmune, incluidos en los genes de CTLA-4 y PDCD1. Además los haplotipos HLA-DR3-DQ2 y HLA-DR4-DQ8 han sido asociados con esta condición⁶. En un informe de seis casos de IAP inducida por ICIs, la presencia de anticuerpos antiadrenales se hallaron en solo dos pacientes (anticuerpos anti-21 hidroxilasa)¹⁵.

La ausencia de anticuerpos no excluye el origen autoinmunitario de la IAP por ICIs¹⁵.

Se ha observado agrandamiento bilateral de las glándulas adrenales en tomografía computarizada de un paciente con adrenalitis. En otro caso se vio un aumento de la captación de 18-fluorodesoxiglucosa (FDG) en tomografía por emisión de positrones (PET/TC) y un tercer caso mostró atrofia de las adrenales durante el seguimiento luego del diagnóstico de insuficiencia suprarrenal¹⁴.

Presentación clínica

Los síntomas y signos incluyen astenia, debilidad, pérdida de fuerza muscular, descenso de peso, anorexia, síntomas digestivos (náuseas, vómitos y diarrea), síntomas psiquiátricos (apatía, ansiedad y depresión), pérdida de la conciencia e hipotensión arterial^{6,14,16}.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los hallazgos de laboratorio: bajos niveles de cortisol matinal con niveles normales o aumentados de ACTH en plasma y/o la disminución de la respuesta de cortisol a la prueba de estímulo con ACTH¹⁴. En caso de ACTH normal, descartar hipofisitis (véase Cuadro 4).

Puede observarse hiponatremia, hiperpotasemia e hipoglucemia¹⁴. Si se solicita actividad de renina plasmática (ARP), estará elevada.

Los estudios por imágenes no son específicos para apoyar el diagnóstico de la IAP por inmunoterapia.

Tratamiento

Distinguir entre insuficiencia adrenal primaria y secundaria es importante para determinar el tratamiento, dado que en la primera deben agregarse mineralocorticoides⁴. La hidrocortisona (20-25 mg/día) debe administrarse ante la sospecha de la enfermedad. No se recomiendan altas dosis de glucocorticoides¹⁴. La fludrocortisona (0,05-0,2 mg/día) puede ser administrada combinada con glucocorticoides si el paciente tiene hiponatremia, hipotensión o síntomas de pérdida de sal¹⁴. El uso de ICIs en pacientes con insuficiencia adrenal primaria debe ser suspendido hasta que se encuentren estables para reiniciar el tratamiento¹⁴.

DIABETES AUTOINMUNE

Incidencia

Es una complicación poco frecuente.

La incidencia es baja (entre 0,4 y 2%) y se desarrolla habitualmente dentro del año de tratamiento.

Se asocia a los pacientes con tratamiento anti PD-1/PD-L1. No se encontró relación con el uso de anti CTLA-4. Esto se explica por la expresión en las células pancreáticas de PD-L1 y no de CTLA-4. Es conocido el papel protector del eje PD-1/PD-L1 en la diabetes mellitus tipo1(DM1)¹.

Patogénesis

La etiopatogenia responde a la destrucción de las células beta secundaria a la autorreactividad de las células T y donde el factor genético es determinante.

Los haplotipos HLA-DR3-DQ2 o HLA-DR4-DQ8 son de mayor riesgo. Los pacientes bajo tratamiento con ICIs y que además han recibido previamente otras inmunoterapias son más susceptibles a la diabetes autoinmune^{6,8}.

Presentación clínica

Se debe considerar este efecto adverso ante los síntomas y signos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y pérdida de peso)^{5,8}.

Hay diferencias entre adultos y niños. Los niños presentan un cuadro más severo, mientras que los adultos pueden tener una expresión clínica más lenta.

A pesar de que los tratamientos con ICIs se asocian a diabetes tipo 1, se han descrito hiperglucemia y descompensación metabólica en pacientes con diabetes tipo 2, no pudiendo excluirse en estos casos la autoinmunidad previa (diabetes autoinmune latente del adulto [LADA]). La cetoacidosis se presentó en el 75% de los casos, la mayoría tenía bajo nivel de péptido C con hemoglobina glucosilada (HbA1c) moderadamente alta, lo que hace pensar en una evolución rápida.

El tiempo medio de aparición de los síntomas fue de 8,5 semanas⁶.

Diagnóstico

La medición de glucemia previa a la administración de la inmunoterapia es de buena práctica.

La automonitorización ambulatoria de la glucemia no permite predecir qué pacientes desarrollarán la enfermedad; por lo tanto no estaría indicada en forma preventiva. Aunque la presencia de anticuerpos apoya la naturaleza autoinmunitaria de la enfermedad, los anticuerpos antiglutamato descarboxilasa (GADA) se observaron en el 52% de los pacientes con inmunoterapia¹².

En los pacientes diabéticos tipo 2 con buen control metabólico, que empeoran los controles en forma aguda, se sugiere solicitar anticuerpos GADA¹².

La medición del péptido C no es estrictamente necesaria para el diagnóstico.

Si bien suele estar disminuido, puede presentar fluctuaciones en el tiempo¹².

Se sugiere la interconsulta a Endocrinología para el seguimiento de estos pacientes, a fin de poder evaluar si es un paciente con diabetes mellitus tipo 1, LADA o diabetes secundaria a ICIs.

Tratamiento

Cuando se confirma el diagnóstico, el tratamiento es la insulina^{5,8,14}.

Los ICIs deben discontinuarse en forma transitoria hasta que se logre compensar al paciente, pero no está recomendada la suspensión del tratamiento por este efecto adverso⁵. Las altas dosis de glucocorticoides fueron ineficaces en revertir o prevenir su desarrollo⁴.

OTRAS

Hipoparatiroidismo

Es un evento adverso infrecuente y con pocos casos informados.

Puede presentarse luego de 1 a 4 meses de iniciado el tratamiento.

Clinicamente puede haber síntomas de hipocalcemia aguda, leve o grave. Algunos pacientes presentaron convulsiones⁴.

Deberá suspenderse la medicación hasta lograr estabilizar al paciente.

El tratamiento consiste en la reposición de calcio oral o intravenoso, según la gravedad de la hipocalcemia, y vitamina D^{4,14}.

Síndromes poliglandulares

Puede existir el compromiso de varias glándulas.

Las asociaciones descritas con mayor frecuencia pueden ser: tiroiditis y diabetes tipo 1 e hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal¹⁷.

Consecuencias endocrinas del uso de altas dosis de glucocorticoides

Alrededor de un tercio de los pacientes que reciben ICIs requerirán altas dosis de glucocorticoides como tratamiento para el manejo de los efectos adversos inmunorrelacionados no endocrinos con un mayor riesgo

de desarrollar hiperglucemia, osteoporosis y supresión del eje adrenal⁴.

CONCLUSIONES

Existe un elevado riesgo de efectos adversos endocrinos inmunorrelacionados durante el tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitario, particularmente cuando se implementa terapia combinada.

Los pacientes tratados con anticuerpos anti CTLA-4 tienen un mayor riesgo de hipofisitis, mientras que los tratados con anticuerpos anti PD-1/PD-L1 tienen mayor riesgo de disfunción tiroidea primaria y diabetes.

Raramente los pacientes desarrollan diabetes mellitus tipo 1, diabetes insípida, insuficiencia suprarrenal primaria o hipoparatiroidismo. El reconocimiento temprano de estas endocrinopatías permite desarrollar estrategias terapéuticas con reemplazo hormonal.

El riesgo de desarrollar una endocrinopatía es mayor al inicio de tratamiento, lo que justifica la monitorización clínica y bioquímica antes de cada ciclo los primeros 6 meses, seguido de una monitorización regular los siguientes 6 meses y posteriormente si existe sintomatología.

En muy pocos casos está indicada la suspensión de la inmunoterapia.

Tanto los ejes tiroideos como el gonadal pueden recuperarse. No es común la recuperación del eje adrenal y la diabetes, lo que lleva a la necesidad permanente de terapia de reemplazo.

La comunicación y la coordinación entre oncólogos y endocrinólogos pueden facilitar el manejo óptimo de estos pacientes que desarrollan endocrinopatías relacionadas con ICIs.

Serán necesarios más estudios para predecir qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar estos efectos adversos.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Barquín-García A, Molina-Cerrillo J, Garrido P, et al. New oncologic emergencies: What is there to know about immunotherapy and its potential side effects?. *Eur J Intern Med.* 2019; 66:1-8.
2. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney S, et al. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints Endocrinopathy. *Endocrine Reviews.* 2019; 40:17-65.
3. Vargas-Rojas M, Jiménez-Álvarez L, Ramírez G y cols. PD-1 y sus ligandos como reguladores de la respuesta inmune. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2008; 21:272-9.
4. Nogueira E, Newsom-Davis T, Morganstein D. Immunotherapy-induced endocrinopathies: assessment, management and monitoring. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019; 10:1-10.
5. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2019; 26:1-18.
6. Barroso-Sousa R, Ott P, Hodi F, et al. Endocrine Dysfunction Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: Practical Recommendations for Diagnosis and Clinical Management. *Cancer.* 2018; 124:1111-21.
7. Jannin A, Penel N, Ladsous M, et al. Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors-induced thyroid disorders. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019; 141:23-35.
8. Del Rivero J, Cordes L, Klubo-Gwiedzinska J, et al. Endocrine-Related Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Proposed Algorithms for Management. *The Oncologist.* 2019; 24:1-11.
9. Lyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thyroid.* 2018; 28:1243-51.
10. Malikova H, Holesta M, Fialova A, et al. Hypophysitis and other autoimmune

complications related to immune checkpoints inhibitors treatment: Spectrum of imaging appearances. *Neuro Endocrinol Lett.* 2018; 39:196-204.

11. Chodakiewitz Y, Sanford Brown JL, Boxerman JM, et al. Ipilimumab treatment associated pituitary hypophysitis: Clinical presentation and imaging diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014; 125:125-30.

12. de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and

systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2019; 181:363-74.

13. Valecha G, Pant M, Ibrahim U, et al. Immunotherapy-induced autoimmune hypophysitis. *J Oncol Pharm Pract.* 2019; 25:217-20.

14. Hiroshi A, Shintaro I, Hidefumi I, et al. Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. *Endocr J.* 2019; 66:581-86.

15. Grouthier V, Lebrun-Vignes B, Moey M, et

al. Immune Checkpoint Inhibitors Associated Primary Adrenal Insufficiency: WHO VigiBase Report Analysis. *The oncologist.* 2020;10.1634/theoncologist.2019-0555.

16. Ariyasu R, Atsushi H, Takahiro Y, et al. Adrenal Insufficiency Related to Anti-Programmed Death-1 Therapy. *Anticancer Res.* 2017; 37:4229-32.

17. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019; 5:1-21.

Maestrías y Doctorado

POSGRADO IUHIBA

2020/2021

Enseñamos lo que sabemos hacer.

Maestrías y Doctorado

Abierta la
inscripción

¡NUEVO! Modalidad Virtual



Instituto Universitario
Hospital Italiano de Buenos Aires

HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

maestriasydoctorados@hospitalitaliano.org.ar

Whatsapp: (+5411) 3135 5285

Aportes de la biotecnología al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica y comorbilidades frecuentes

Adriana M. Carlucci, Camila P. Cervellera, Caroline M. De Sa Sampayo, Antonella De Vito, Cristian A. Villafañe, Carolina J. Martín, Aída E. Sterin Prync y Carlos M. Schreck

RESUMEN

Este trabajo tiene como objetivo revisar las contribuciones de la biotecnología, en relación con el tratamiento, diagnóstico y la monitorización de la enfermedad renal crónica (ERC) y sus comorbilidades más frecuentes, especialmente la anemia. En relación con los tratamientos, enfocamos el desarrollo de productos biofarmacéuticos como los agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA), que fueron los primeros biofármacos utilizados para el tratamiento de la anemia asociada a la ERC; analizamos sus características y utilización actual después de varios años de experiencia clínica, así como también otras alternativas en desarrollo. Revisamos distintos tipos de bioterapias, la utilización de las células estromales mesenquimales de médula ósea (MSC) y tratamientos alternativos con modificaciones dietarias, que se basan en la asociación entre la microbiota intestinal de los pacientes renales crónicos y sus condiciones fisiopatológicas. Finalmente, en relación con el diagnóstico y monitorización, nos referimos al estudio y validación de biomarcadores diagnósticos, predictivos y terapéuticos que han permitido optimizar los resultados clínicos en este tipo de pacientes.

Palabras clave: nefropatías, insuficiencia renal crónica, biofármacos antianémicos, bioterapias, biomarcadores, anemia.

BIOTECHNOLOGY CONTRIBUTION TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND FREQUENT COMORBIDITIES

ABSTRACT

The aim of this work is to review the contributions of biotechnology, in relation to the treatment, diagnosis and monitoring of chronic kidney disease (CKD) and its most frequent comorbidities, especially anemia. Regarding the treatment, we focus on the development of biopharmaceutical products such as erythropoiesis stimulating agents (ESA), which were the first biopharmaceuticals used to treat anemia associated with chronic kidney disease (CKD). We analyzed their characteristics and their current use after several years of clinical experience, as well as other alternatives in development. We also review different types of biotherapies, the use of bone marrow mesenchymal stromal cells (MSC) and alternative treatments with dietary modifications, which are based on the association between the intestinal microbiota of chronic kidney patients and their pathophysiological conditions. Finally, in relation to diagnosis and monitoring, we refer to the study and validation of diagnostic, predictive and therapeutic biomarkers that have made clinical results possible to be optimized in this type of patient.

Key words: nephropathies, chronic kidney disease, anti anemia biopharmaceutics, biotherapies, biomarkers, anemia.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(3): 105-116.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal es una causa prevalente de discapacidad y muerte en todo el mundo. En 2014, más del 10% de los adultos en Estados Unidos presentaba algún tipo de enfermedad renal. Las enfermedades renales se clasifican –según el tiempo de evolución– en: lesión (injurias) renal aguda (IRA) y enfermedad renal crónica (ERC); recientemente se ha propuesto una tercera categoría, enfermedad renal aguda, con un tiempo de evolución intermedio entre IRA y ERC¹.

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC o CKD, *Chronic Kidney Disease*) se define como la presencia de daño renal o disminución de la función renal por más de 3 meses de duración. El daño renal se refiere a alteraciones presentes en las imágenes renales, la histología renal, el sedimento urinario (hematuria, leucocituria) o el aumento en la excreción de albúmina. La disminución en la función renal se refiere a la concentración elevada de creatinina sérica (Cr_s) y una disminución en la tasa de filtrado glomerular, estimada a través de una ecuación basada en la creatinina sérica (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* CKD-EPI) u otras. La ERC está asociada con un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular, mala calidad de vida y muerte prematura. Es frecuentemente asintomática y puede evolucionar a la etapa terminal (ESRD, *end stage*

Recibido: 16/07/19

Aceptado: 10/06/20

Bioquímica (A.S.P., C.P.C., C.M.D.S.S., C.J.M.), Farmacia (A.M.C., A.D.V., C.A.V.). Medicina (C.M.S.). Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
Correspondencia: aida.sterin@hospitalitaliano.org.ar

renal disease), que requiere reemplazo de la función renal mediante diálisis o trasplante de riñón.

A medida que progresa, la enfermedad se asocia frecuentemente con anemia de origen multifactorial (Cuadro 1), que afecta al 50% de los pacientes con estadios 3 y 4. El déficit en la producción de eritropoyetina (EPO) es una de las causas más importantes de la anemia renal. La producción de EPO a través de la ingeniería de ADN recombinante para tratar la anemia renal es uno de los aportes más importantes de la biotecnología a la nefrología.

Lesión renal aguda

La lesión renal aguda (IRA) es una disminución en la función renal que ocurre muy rápidamente. Las guías “Enfermedad renal: mejora de los resultados mundiales” (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, KDIGO por su sigla en inglés) la definen según los siguientes criterios: 1) aumento de la Crs $> 0,3$ mg% en menos de 48 horas, 2) aumento de la Crs $> 1,5$ veces el valor basal dentro de 7 días, 3) disminución en la diuresis a $< 0,5$ mL/kg/h durante 6 horas. Se produce retención de productos de desecho nitrogenados (urea y creatinina) e incapacidad para manejar adecuadamente el medio interno y el volumen del compartimento extracelular (determinante de la presión arterial). Si bien las causas de lesión al epitelio tubular son múltiples, los mecanismos finales son tres: 1) daño por isquemia/reperusión, 2) sepsis y 3) daño por toxicidad (moléculas tóxicas endógenas o exógenas). En la isquemia/reperusión ocurre una disminución de la oxigenación tisular. Esto produce agotamiento de ATP, deterioro metabólico, apoptosis y producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, *Reactive Oxygen Species*). Durante el período de reperusión aumenta el daño oxidativo por el incremento de la producción de ROS, que supera la capacidad de las enzimas antioxidantes del riñón. Otro mecanismo que se produce durante la I/R es la vasoconstricción, que poten-

cia la isquemia e inflamación. El segmento tubular más afectado es S3 (*pars recta* del túbulo proximal).

La IRA por I/R es, a menudo, el resultado de una hipotensión severa y sostenida que puede ocurrir en pacientes que sangran o tienen abundantes pérdidas de sodio (Na^+) por el tubo digestivo o la orina y, en particular, en pacientes susceptibles por patologías que cursan crónicamente con bajo volumen circulante efectivo (pacientes con enfermedad cardíaca y cirrosis hepática).

A continuación, analizamos los aportes que la biotecnología realiza a través de: biofármacos aprobados, tratamientos en evaluación con nuevos enfoques, bioterapias en distintas etapas de ensayos clínicos y posibles biomarcadores que puedan mejorar los diagnósticos y tratamientos actuales^{2,3}.

DESARROLLO

1. Biofármacos

1.1. Agentes estimulantes de la eritropoyesis: farmacodinamia y farmacocinética

La anemia renal, presente en los estadios más avanzados de la ERC, produce morbilidad y disminución en la calidad de vida de los pacientes. El déficit relativo de EPO es una causa principal de esta anemia; por eso, en muchos casos, el tratamiento consiste en la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs por sus siglas en inglés). En la figura 1 se esquematiza el mecanismo de *feedback* \pm de la EPO y otros ESAs².

La EPO es un factor de crecimiento eritropoyético. La glucoproteína natural tiene 166 aminoácidos que se activan al perder una arginina carboxilada terminal por acción de una carboxipeptidasa intracelular, por lo que su forma activa tiene 165 aminoácidos. Es una proteína especie específica, ya que hay diferencias entre la EPO humana, de mono y de ratón, capaces de generar respuesta inmunológica. La EPO humana posee 4 cisteínas ligadas por puentes disulfuro internos entre las posiciones 29-33 y 7-161,

Cuadro 1. Causas más relevantes implicadas en anemia y ferropenia asociadas a la enfermedad renal crónica

Anemi	Ferropenia (déficit de hierro)
Producción insuficiente de eritropoyetina (EPO)	Pérdidas sanguíneas <ul style="list-style-type: none"> . Como consecuencia de la hemorragia gastrointestinal y otras asociadas a la trombopatía urémica
Déficit absoluto o funcional de hierro	Absorción intestinal de hierro disminuida <ul style="list-style-type: none"> . por el uso de antiácidos o de quelantes al fósforo . las restricciones dietéticas prescriptas . la menor apetencia por alimentos ricos en hierro de estos pacientes . o el aumento de los valores de hepcidina, que bloquea su absorción intestinal
Supervivencia reducida de eritrocitos	Aumento de la utilización de hierro durante el tratamiento con Agentes Estimuladores de la Eritropoyesis (ESA)
Deficiencias nutricionales (folato, vitamina B12)	Disminución de la liberación de hierro desde los depósitos tisulares por el aumento de los valores de hepcidina

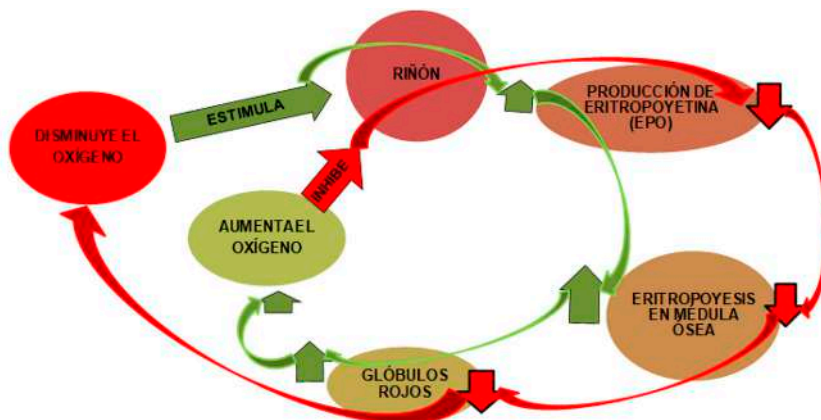


Figura 1. Mecanismo de acción y función de la eritropoyetina (EPO) y demás agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs, *Eritropoyesis Stimulating Agents*). El circuito verde –comienza con la disminución de oxígeno– es un *feedback* positivo que aumenta la eritropoyesis, culmina en el aumento de oxígeno en los tejidos, induciendo el *feedback* negativo que disminuye la producción de EPO y la eritropoyesis.

cuya conservación es necesaria para el mantenimiento de la actividad biológica *in vivo*. Está glicosilada principalmente con ácido siálico, hexosas, N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina y ácido N-acetilneuramínico. La estructura proteica es importante para la unión al receptor y su glicosilación con ácido siálico es importante para el metabolismo² ya que disminuye la afinidad por el receptor, lo que impacta en la vida media de esta y por lo tanto en el mantenimiento de la actividad biológica *in vivo* por más tiempo. El peso molecular aparente es de 32 000 a 40 000 daltons². Es producida en un 90% en las células intersticiales de tipo fibroblasto que rodean los túbulos de la corteza del riñón y la médula exterior, donde tiene lugar buena parte del consumo de oxígeno en los riñones; el 10% restante se forma fundamentalmente en el hígado². Es el principal regulador de la producción de glóbulos rojos, participa en todas las fases de desarrollo eritroide, actuando especialmente en los precursores: unidades formadoras de colonias eritroides y unidades formadoras de colonias eritroides de la bursa (BFU-E y CFU-E por sus siglas en inglés). Una vez que se fija a su receptor en la superficie celular, activa vías de transducción de señales que interfieren con la apoptosis y estimulan la proliferación. La hipoxia desencadena un incremento del AMPc en las células productoras de EPO; este mensajero activa a su vez a una proteinquinasa A, la que produce la fosforilación de varias proteínas que son necesarias en la transcripción del ADN y el proceso de traducción para la síntesis final de la molécula de EPO. Regula su propia respuesta celular al modificar el número de receptores de EPO a través de la disminución (“down regulation”) o aumento (“up regulation”) de estos, según el número de moléculas de EPO presentes en el medio extracelular. La vida media de estos receptores fue estimada en 1 a 4 horas².

La producción de EPO se ve afectada en pacientes con ERC constituyendo la causa primaria de su anemia.

Los ESA comercializados son: epoetina alfa, darbepoetina alfa y metoxi-polietilenglicol epoetina beta.

La epoetina alfa es EPO humana recombinante, expresada en células de ovario de hámster chino, con idéntica farmacocinética, actividad biológica y actividad específica que la endógena.

Los tres ESA aprobados para su comercialización pertenecen a 2 generaciones diferentes y tienen distintas propiedades farmacocinéticas^{2,3}:

- Epoetina alfa (primera generación)
Eritropoyetina humana recombinante
Uso por vía subcutánea (SC) o intravenosa (IV)
Tiempo de eliminación: 4 horas en pacientes sanos (IV) y 24 horas (SC)
- Darbepoetina alfa (segunda generación)
Tiene cinco cadenas de azúcares unidos a N, en lugar de tres.
Mayor vida media. Los niveles en la circulación permanecen por encima de la concentración mínima necesaria para estimular la eritropoyesis durante más tiempo. Requiere menos frecuencia de administración.
- Metoxi-polietilenglicol: epoetina beta (segunda generación)
Interacciona con el receptor de eritropoyetina.
Es un activador continuo del receptor (asociación más lenta y disociación rápida).
Mayor actividad y vida media.

A continuación se resumen los principales parámetros farmacocinéticos luego de la administración de metoxi-polietilenglicol epoetina beta por vía subcutánea y intravenosa, en pacientes anémicos con ERC dializados (ERC/D) y no dializados (ERC/ND).

ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA

Pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis

- Concentración máxima: 72 horas
- Área bajo la curva: 62%
- Tiempo de vida media: 139 horas

Pacientes con enfermedad renal crónica no dializados

- Concentración máxima: 95 horas
- Área bajo la curva: 54%
- Tiempo de vida media: 142 horas

ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

Pacientes con enfermedad renal crónica dializados y no dializados

- Aclaramiento: 0,494 mL/h/kg peso
- Tiempo de vida media: 134 horas

1.2 ESA: recomendaciones para seguir para su administración³

Antes de empezar el tratamiento con un ESA, se debe optimizar el perfil ferrocínético y controlar la presión arterial. Sin hierro no se logra la eritropoyesis y la aplicación de ESA produce aumento transitorio en la presión arterial. Durante el tratamiento se debe medir la concentración de hemoglobina (Hb) semanalmente³ hasta lograr la estabilidad y los objetivos de concentración deseada. La respuesta a la presión sanguínea debería seguir siendo monitorizada porque podría aumentar en algunos pacientes; también se recomienda verificar el estado del hierro mensualmente porque se transfiere una gran cantidad desde los tejidos de almacenamiento para el desarrollo eritroide y la inducción de deficiencia de hierro frecuentemente limita la eficacia del tratamiento con ESA. Los principales efectos adversos asociados a los ESA son trombosis, hipertensión arterial (HTA) y eventos cardiovasculares³. La figura 2 resume los conocimientos adquiridos sobre el tratamiento con ESA en pacientes con ERC. Indica beneficios claros para los pacientes con concentraciones de Hb basal menores de 10 g/dL y objetivos de tratamiento moderados (Hb menor de 13 g/dL), utilizando además el criterio clínico para individualizar el objetivo de Hb en función de cada paciente: enfermedades respiratorias, cardiovasculares, trombofilia.

Recomendaciones para seguir durante la elección de la dosis de un ESA

- Evaluar las causas concomitantes de anemia antes de iniciar la terapia.
- Utilizar la terapia ESA con precaución en pacientes que tengan patologías adicionales, como antecedentes de trombosis/trombofilia maligna/severa.
- En pacientes adultos con ERC/ND (ND/CKD), con una concentración de Hb $\geq 10,0$ g/dL, se sugiere no iniciar la terapia con ESA.
- Para pacientes adultos con IRC/ND (ND/CKD), con concentración de Hb $< 10,0$ g/dL, la decisión de iniciar el tratamiento será individualizada según la tasa de caída de la concentración de Hb y el estado clínico del paciente.
- Para todos los pacientes pediátricos con ERC (CKD), la selección de la concentración de Hb en la que se inicia la terapia ESA en el paciente es individual.

1.3 Alternativa de los ESA: fármacos que actúan sobre el sistema del factor inducible de hipoxia

Debido a los efectos no deseados de los ESA, recientemente se han desarrollado nuevos enfoques que se encuentran en fase de ensayos clínicos⁴; estos fármacos actúan sobre las moléculas implicadas en la percepción de la hipoxia tisular, entre ellos el factor inducible por la hipoxia o proteína HIF. Esta proteína es un heterodímero formado por una subunidad alfa y una beta, siendo la alfa la proteína limitante para el reconocimiento del oxígeno. En condiciones normóxicas, las enzimas prolihidroxilasas (PH-HIF) –que son dependientes de oxígeno– actúan sobre la subunidad alfa del factor inducido por la hipoxia degradándolo. En cambio –en condiciones hipóxicas–, al utilizar inhibidores de las enzimas prolihidroxilasas (PH-HIF) se impide su acción, HIF-alfa no es degradada y puede translocarse al núcleo, donde se unirá con la subunidad HIF-beta para activar los elementos de respuesta a la hipoxia, que transcribirán los genes de respuesta hipóxica. En la figura 3 se describe el resultado de la activación de estos genes⁴. Los PH-HIF serían eficaces en el corto y mediano plazo, pero sus efectos todavía deben ser estudiados en el uso a largo plazo.

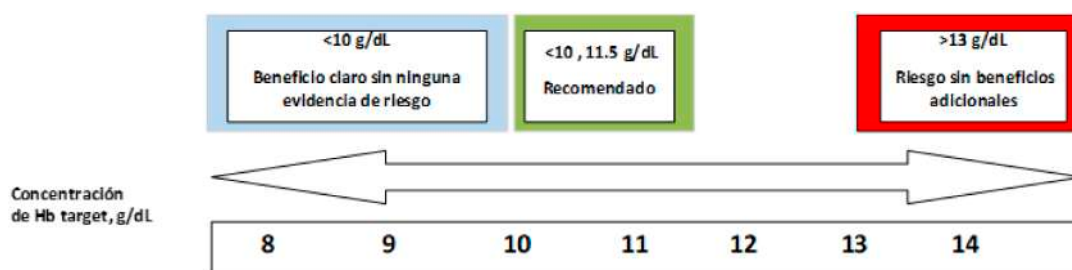


Figura 2. Esquema representativo de riesgo/beneficio considerando la concentración de hemoglobina (Hb) para conseguir (*target*) durante el tratamiento con ESA en distintas situaciones.

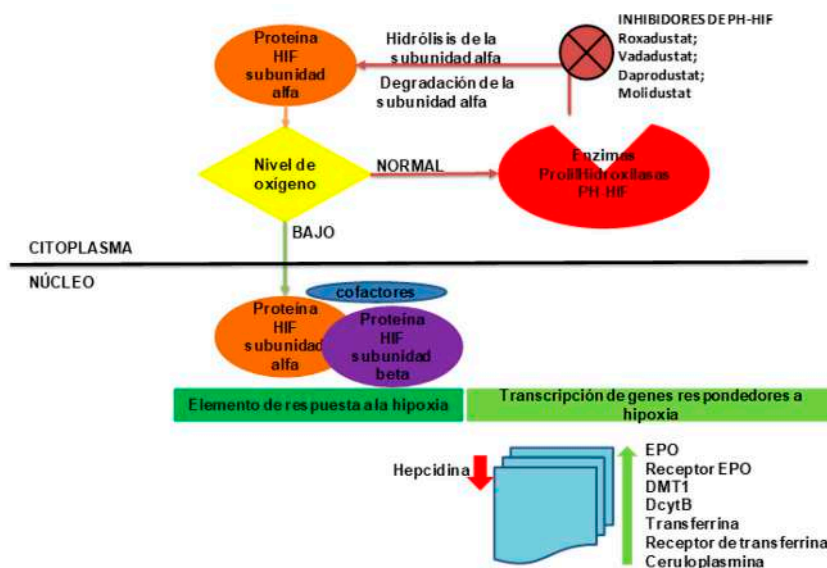


Figura 3. Resumen del sistema del factor inducible de hipoxia (HIF).

2. Bioterapias

2.1 Células madre mesenquimales multipotentes

En los últimos años, el uso de células estromales mesenquimales (MSC, *mesenchymal stromal cells*) ha surgido como una terapia prometedora para varias enfermedades, incluidas las nefropatías⁵. Las MSC son aquellas células multipotentes que provienen del mesodermo, del cual se desarrollan los tejidos de tipo conjuntivo (cartílago, hueso, tejido adiposo, tendones, etc.). Se pueden aislar de: médula ósea, tejido adiposo, periostio, membrana sinovial, pulpa dental, tejido o sangre de cordón umbilical, placenta y líquido amniótico.

En modelos animales, las MSC han demostrado aceleración en la recuperación de la IRA y disminuyen la progresión de la ERC en modelos de diabetes (DBT) tipo 1 y poliquistosis renal. Sus efectos son principalmente paracrinos: inmunomodulación, regulación de la inflamación, secreción de factores tróficos y, posiblemente, diferenciación de precursores renales. Esto muestra la potencia de las MSC para ser usadas en regeneración de tejidos, inmunomodulación o mejora de recepción de trasplante⁵ (véase en Material Suplementario - Cuadro 1. Criterios mínimos para definir células estromales mesenquimales humanas).

Después de su administración sistémica, las MSC se trasladan a sitios de inflamación, lesiones y tumores, pero también pueden quedar atrapadas en diferentes tejidos y órganos (hígado, bazo, pulmones) disminuyendo el número de células en el órgano objetivo⁶.

Las MSC son una bioterapia prometedora para un amplio rango de necesidades médicas no resueltas.

En los pacientes con ERC, esta terapia celular podría contribuir a mejorar el pronóstico de la nefropatía, limitar

la fibrosis gracias al aporte de factores tróficos, promover la angiogénesis, inhibir la apoptosis, atenuar los eventos inflamatorios por su potencial inmunomodulador y contribuir a la regeneración renal⁷.

La inmunomodulación de las MSC genera un entorno inmunotolerante y reduce la respuesta inmunitaria de las células efectoras como monocitos/macrófagos, células dendríticas, células T o B, y también de las células alogénicas. Expresan HLA/MHC clase I y de forma inducible HLA/MHC clase II, pero presentan un perfil hipoinmunogénico⁸. Los aspectos para considerar en el tratamiento son: número de administraciones, dosis específica e interacción con la supresión inmunológica.

Las MSC secretan varias proteínas y partículas:

- Enzimas
- Citoquinas
- Factores de crecimiento
- Partículas: vesículas extracelulares (EV), microvesículas (MV) o exosomas.

Existen múltiples factores que median los efectos paracrinos y confieren renoprotección por acción sobre la inflamación, la apoptosis y el estrés oxidativo. La fibrosis renal es un depósito de ECM (matriz extracelular) en el parénquima renal que reemplaza al tejido funcional y ocurre por un desequilibrio entre su acumulación y su degradación/restauración. Esto ocurre durante la regeneración del tejido en la IRA y durante la progresión de la ERC y conduce a la enfermedad renal en etapa terminal. Las MSC podrían prevenir/disminuir la fibrosis porque compensarían ese desequilibrio a través de la represión de los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP por sus siglas en inglés) que permitiría que la matriz extracelular (ECM) sea degradada por las metaloproteasas

de la matriz (MMP por sus siglas en inglés) y evitar la acumulación de ECM y la fibrosis⁸.

Las MSC y sus EV parecen contrarrestar, también, los principales eventos fisiopatológicos descritos para IRA/R. Sin embargo, se necesitan más estudios antes de trasladar a la clínica esta terapia.

Se realizaron numerosos estudios preclínicos y clínicos usando células MSC para tratar la nefropatía diabética, que incluyeron células madre alogénicas y xenogénicas y también están en curso ensayos clínicos con células madre autólogas y alogénicas⁹. Se utilizaron modelos animales diabéticos, como el STZ (que induce diabetes tipo 1 por acción tóxica de la estreptozotocina sobre los islotes de Langerhans) y modelos con deficiencia de receptor de leptina (diabetes tipo 2) para comprender la progresión que ocurre en los diferentes tipos de pacientes diabéticos¹⁰ (Cuadro 2). Estos ensayos confirmaron los beneficios de BM-MS (MSC de médula ósea) en los modelos de nefropatía diabética resistentes a la insulina y con insuficiencia de insulina, con resultados positivos utilizando no solo células sino también el medio líquido que estuvo en contacto con las células (medio condicionado). Esto indica que podrían ser más relevantes las EV y la liberación de citoquinas que las células¹¹. Estos hallazgos sugieren que sería el microambiente prorregenerativo desencadenado por las MSC lo que conserva la función renal y la estructura en ratones con diabetes.

Actualmente se están llevando a cabo dos ensayos clínicos para estudiar seguridad, viabilidad y tolerabilidad de las intervenciones basadas en hMSC (MSC humanas) alogénicas y la eficacia en pacientes con nefropatía diabética⁵. También se ha estudiado el efecto de la MSC en la nefropatía crónica del injerto. Esta es la principal causa de pérdida del trasplante renal luego del año de realizado. Es una patología compleja y multifactorial, pero el mecanismo más importante es el rechazo crónico. Para tratar el desarrollo de fibrosis intersticial y atrofia tubular, el uso de células madre surge como posibilidad para crear nuevos regímenes en combina-

ción con fármacos inmunosupresores o para minimizar sus dosis necesarias y preservar la función renal⁹⁻¹².

En el Material Suplementario - Cuadro 2 se reúnen los resultados de cuatro ensayos clínicos concluidos utilizando MSC en combinación con fármacos inmunosupresores¹³⁻¹⁶. Queda por resolver cuándo es el mejor momento para la administración y la dosis correspondiente, así como evaluar los posibles efectos sinérgicos o antagonísticos entre las MSC y los fármacos inmunosupresores⁵.

En el Material Suplementario - Figura 1 se resumen los principales mecanismos de acción de las MSC como terapia celular en enfermedades renales, observados en estudios preclínicos y clínicos⁴.

2.2 Microbiota intestinal

La microbiota intestinal cumple —entre otras funciones— con la catabolización de las proteínas de la dieta. Algunos de los metabolitos generados, como la trimetilamina, el paracresol e indol, se transforman en toxinas en el hígado como indoxil sulfato, P-cresol, óxido de N-trimetilamina (véase en Material Suplementario - Cuadro 3 toxinas urémicas y sus acciones en el organismo). Cuando la comunidad intestinal microbiana se presenta desbalanceada, con cambios cualitativos y cuantitativos en su composición y actividad metabólica (disbiosis), existe una mayor producción de estos metabolitos y las toxinas derivadas de ellos. Varios de estos metabolitos tóxicos se eliminan en la orina, pero se acumulan en pacientes con ERC. Algunos autores han propuesto que, modulando la microbiota en la ERC, se podría llegar a disminuir la concentración de toxinas urémicas derivadas del intestino.

La microbiota intestinal en pacientes con ERC se puede modular mediante el consumo de determinados productos como probióticos, prebióticos, dietas ricas en fibras e inhibidores de la α glicosidasa del intestino delgado, que cumplirían con un potencial efecto terapéutico (véase en Material Suplementario - Cuadro 4)¹⁷.

Cuadro 2. Resumen de resultados obtenidos en estudios preclínicos y clínicos para nefropatía diabética⁹⁻¹¹

Estudios preclínicos y clínicos para nefropatía diabética		
Modelo de ratones diabéticos STZ	Se realizó una infusión intracardíaca de hBM-MS (células estromales mesenquimales derivadas de médula ósea humana)	Se observó que se redujo la deposición de matriz mesangial y se restauró el daño pancreático (la restauración del tejido secretor de insulina no se ha confirmado en los últimos estudios)
Modelo de ratones similar de STZ	Se administró BM-MS	Se observó una reducción significativa de la glomerulosclerosis y la deposición de ECM, tanto en presencia como en ausencia de la normalización de la glucosa debido a la regeneración pancreática ⁹
Un ensayo clínico humano completo realizado en 2016	Pacientes tratados con células precursoras mesenquimales derivadas de médula ósea	No reveló efectos adversos abgénicos en comparación con placebo Sin embargo, los resultados respecto a la mejoría de la función renal no fueron concluyentes, lo que sugiere que podrían ser necesarias poblaciones más grandes y estudios a largo plazo ¹¹

3. Biomarcadores

3.1 Marcadores diagnósticos

La deficiencia de hierro es común en los pacientes con ERC por múltiples mecanismos: las pérdidas en el circuito extracorpóreo de hemodiálisis, las pérdidas gastrointestinales y un manejo inadecuado del hierro biodisponible de la dieta. Así, cursan con disminución de las reservas totales de hierro, por lo que la disponibilidad de marcadores diagnóstico validados para ferropenia es una herramienta fundamental en el manejo clínico (véase en Material Suplementario - Cuadro 5. Los analitos que se considera conveniente medir en el laboratorio, características y consideración particulares)¹⁸.

Se han desarrollado biomarcadores de la ferrocínica (sideremia, saturación de transferrina, ferritina) que son de uso cotidiano. Además, se ha examinado el papel biomarcador del receptor soluble de transferrina (sTfR) y la hepcidina. Ambos son prometedores pero requieren más investigación para establecer la mejor forma de uso en la anemia por ERC. También requerirán el desarrollo de plataformas de análisis estandarizadas y de bajo costo¹⁸.

3.2 Marcadores predictivos

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) (¹) no es un marcador bioquímico útil en pacientes con ERC ya que:

- la elevada concentración plasmática de urea acorta la vida media de los eritrocitos y también deriva en la formación de hemoglobina carbamylada que interfiere en la glicosilación de la hemoglobina,
- las transfusiones modifican los valores,
- la administración de EPO induce la producción de nuevos glóbulos rojos.

La albúmina glicosilada, en cambio, parece ser un parámetro que predice mejor las fluctuaciones de glucosa en pacientes diabéticos con ERC.

Se requiere investigación adicional para encontrar marcadores de control glucémico alternativos que podrían verse menos afectados por el *milieu* de la uremia.

La anemia también se considera un índice de inflamación crónica y mala nutrición. En pacientes diabéticos con ERC y anemia, los valores más altos de proteína reactiva C se asociaron con un mayor riesgo de enfermedad renal terminal futura¹⁹.

3.3 Marcadores terapéuticos

La conexina 43 (Cx43) es la más expresada dentro de una familia de proteínas que establecen puentes de comunicación intercelulares distribuidos por todos los tejidos²⁰. Estas proteínas participan en la formación de uniones hendidas (*gap junctions*), que comunican el citoplasma de dos células adyacentes. Así, permiten la comunicación mediante el intercambio de mediadores químicos de bajo peso molecular (iones Ca²⁺, Na⁺, etc.) y segundos mensajeros (AMPc, IP3, etc.). Además, los conexones no acoplados pueden permitir la comunicación entre la célula

y el medio extracelular (véase en Material Suplementario - Cuadro 6).

Las conexinas están implicadas en una amplia variedad de funciones fisiológicas:

- Crecimiento celular
- Secreción glandular
- Homeostasis vascular y angiogénesis
- Proliferación
- Desarrollo óseo
- Morfogénesis cardíaca
- Función glial y migración neuronal
- Respuesta inflamatoria.

La inhibición en la función de las conexinas podría tener un papel antiinflamatorio en algunas patologías. Para prevenir la señalización de Cx43 se usaron, como abordajes terapéuticos, oligonucleótidos antisentido (AS-ODN) y péptidos miméticos de conexina, diseñados para imitar secuencias en bucles extracelulares o intracelulares de proteínas conexina²⁰.

Se demostró que la inhibición de Cx43 por los AS-ODN amortigua las respuestas inflamatorias y promueve reparación tisular en el sistema nervioso central, piel, corazón y endotelio vascular. También inhibió la inflamación renal, la fibrosis y preservó de manera eficaz la función renal en los modelos animales de ERC²⁰.

Los péptidos miméticos de la conexina son bloqueadores específicos; GAP19 (bloqueador del hemicanal) y GAP26 (bloqueador de la unión brecha) dificultaron las respuestas inducidas por el factor de crecimiento tumoral β en las células tubulares y previnieron los cambios en el citoesqueleto y la apoptosis en los podocitos.

Como conclusión, la Cx43 fue identificada como un nuevo mediador de la enfermedad renal involucrado en procesos centrales de inflamación y fibrosis. Su inhibición, incluso después del inicio de la enfermedad, fue capaz de atenuar el daño renal y preservar la función renal en modelos animales de ERC vascular, tubular y glomerular; constituyéndose en un blanco terapéutico promisorio²⁰.

DISCUSIÓN

La ERC es una patología progresiva cada vez más frecuente, a medida que se prolonga la expectativa de vida de la población en general. Entre las comorbilidades asociadas se encuentran anemia, diabetes, hipertensión y obesidad. Su diagnóstico y seguimiento terapéutico se convirtió en un verdadero desafío clínico por su prevalencia. La aparición de la r-HuEPO (eritropoyetina recombinante humana) de primera y segunda generación es un hito biotecnológico en el tratamiento de la anemia asociada a ERC.

Las bioterapias, en especial las MSC, son una alternativa terapéutica biotecnológica para las nefropatías en vías de evaluación. Los estudios en animales han demostrado efectos renoprotectores mediados por las vías paracrinas y tróficas. Los efectos inmunomodulador y antiinflamatorio del tejido afectado serían responsables de los resultados obtenidos.

Otro aporte de la biotecnología al tratamiento de las enfermedades renales –en evaluación– es la manipulación de la microbiota intestinal. Se ha propuesto que la modulación de la microbiota en la ERC podría disminuir la concentración de toxinas urémicas derivadas del intestino; el uso de prebióticos y probióticos y de bacterias genéticamente modificadas mostraron resultados interesantes, para constatar en ensayos más exhaustivos.

Se han desarrollado biomarcadores para guiar las decisiones clínicas en el tratamiento de la deficiencia de hierro y se han ido optimizando según la naturaleza y el estadio de las comorbilidades asociadas en cada paciente. Los pacientes con ERC, diabéticos y con anemia constituyen un grupo de mayor complejidad para seguir su evolución clínica; la albúmina glicosilada parecería ser un mejor parámetro que los marcadores convencionales para monitorizar el comportamiento a largo plazo de las fluctuaciones de glucosa en esos pacientes.

Por último, el conocimiento de la participación de un grupo de proteínas de comunicación intercelular (las conexinas) en la ERC ha llevado a proponer su silenciamiento a través de la administración de oligonucleótidos antisentido y péptidos miméticos, con resultados exitosos en animales.

La Biotecnología es el resultado del conocimiento transdisciplinario que colabora en el estudio de la fisiopatología de las enfermedades, en su diagnóstico y seguimiento y en el tratamiento. Tal es el caso para las enfermedades renales.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Susana Llesuy y al Dr. Miguel Ángel De Cristóforo, por su apoyo y colaboración en la corrección de este artículo.

La revisión fue realizada en la asignatura Biotecnología y Biotecnología Farmacéutica del último año de las Carreras de Bioquímica y Farmacia, del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Kuo IC, Lin HYH, Niu SW, et al. Anemia modifies the prognostic value of glycated hemoglobin in patients with diabetic chronic kidney disease. *PLoS One*. 2018;13(6): e0199378.
2. Hall, J. E., & Guyton, A. C. *Guyton & Hall Compendio de fisiología médica* (11a. ed.). Barcelona: Elsevier; (2008); 638-639.
3. Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: Core curriculum. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(3):423-435.
4. Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69(6):815-826.
5. Torres Crigna A, Daniele C, Gamez C, et al. Stem/Stromal Cells for Treatment of Kidney Injuries With Focus on Preclinical Models. *Front Med*. 2018; 5, 179-204.
6. Iwai S, Sakonju I, Okano S, et al. Impact of ex vivo administration of mesenchymal stem cells on the function of kidney grafts from cardiac death donors in rat. *Transplant Proc*. 2014; 46(5):1578-1584.
7. Peired, AJ, Sisti, A, Romagnani, P. Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Kidney Disease: A Review of Clinical Evidence. *Stem Cells Int*. 2016; 2016:4798639
8. Martin I, De Boer J, Sensebe L. A relativity concept in mesenchymal stromal cell manufacturing. *Cytotherapy* 2016; 18(5):613-620.
9. Betz B, Conway BR. An update on the use of animal models in diabetic nephropathy research. *Curr Diab Rep*. 2016; 16(2):18.
10. Lee RH, Seo MJ, Reger RL, et al. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103:17438-43.
11. Packham DK, Fraser IR, Kerr PG, et al. Allogeneic mesenchymal precursor cells (MPC) in diabetic nephropathy: a randomized, placebo-controlled, dose escalation study. *EBioMedicine*. 2016; 12:263-269.
12. Nagaishi K, Mizue Y, Chikenji T, et al. Mesenchymal stem cell therapy ameliorates diabetic nephropathy via the paracrine effect of renal trophic factors including exosomes. *Sci Rep*. 2016; 6:34842.
13. Trivedi HL, Shah VR, Vanikar AV, et al. High dose peripheral blood stem cell infusion: a strategy to induce donor-specific hyporesponsiveness to allografts in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2002; 6:63-68.
14. Reinders ME, de Fijter JW, Roelofs H, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of allograft rejection after renal transplantation: results of a phase I study. *Stem Cells Transl Med*. 2013; 2:107-111.
15. Tan J, Wu W, Xu X, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307:1169-1177.
16. Ciancio G, Sageshima J, Akpinar E, et al. A randomized pilot study of donor stem cell infusion in living-related kidney transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplantation*. 2013; 96:800-6.
17. Nallu A, Sharma S, Ramezani A, et al. Gut Microbiome in CKD: challenges and opportunities. *Transl Res*. 2017;179:24-37.
18. Gaweda AE. Markers of iron status in chronic kidney disease. *Hemodial Int*. 2017; 21 (Suppl 1):S21-S27.
19. Kuo IC, Lin HYH, Niu SW, et al. Anemia modifies the prognostic value of glycated hemoglobin in patients with diabetic chronic kidney disease. *PLoS One*. 2018;13(6): e0199378.
20. Prakoura N, Kavvadas P, Chadchris-tos CE. Connexin 43: A new therapeutic target against chronic kidney disease. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 49:998-1009.

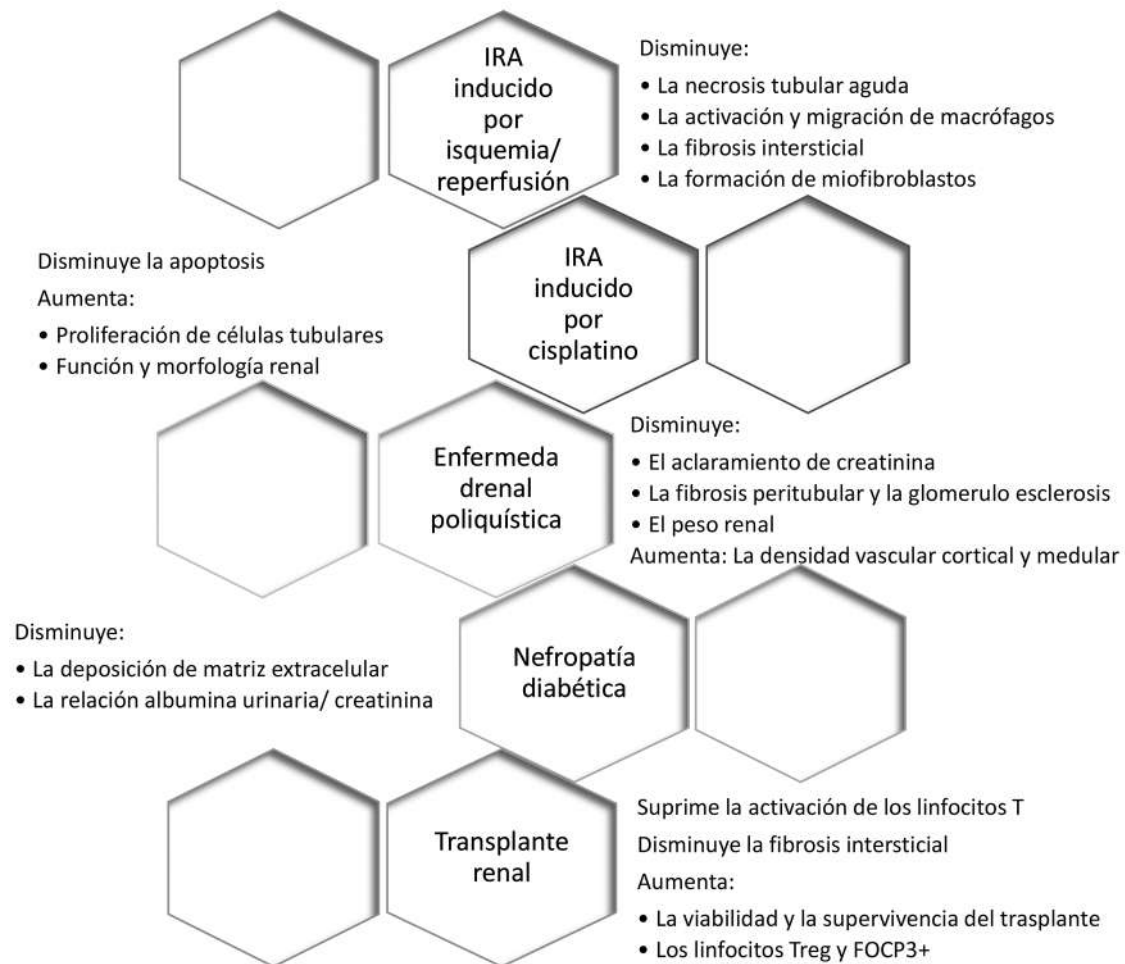
MATERIAL SUPLEMENTARIO**Cuadro Suplementario 1.** Criterios mínimos para definir células estromales mesenquimales humanas¹

Característica	Porcentaje
Adherencia al plástico en condiciones de cultivo estándar	100%
Positivos para antígenos ausentes en la mayoría de las células hematopoyéticas, tales como + CD105, + CD73, + CD90	> 95%
+ CD45 (leucocitos), + CD34 (progenitor hematopoyético), + CD14 o CD11b (monocitos y macrófagos), + CD79a o CD19 (células B), + HLA-DR (células y linfocitos presentadores de antígenos)	< 2%
Potencial de diferenciación en adipocitos, condrocitos y osteoblastos	100%

Cuadro suplementario 2. Resumen de estudios clínicos concluidos en trasplante renal²⁻⁵

Estudios clínicos para trasplante de riñón	
1. Se utilizaron altas dosis de células madre de sangre periférica derivadas de donante en receptores pediátricos en combinación con ciclosporina A y prednisolona	Después de 18 meses de observación, hubo 100% de supervivencia del injerto, función renal sostenida y baja incidencia de infecciones oportunistas ²
2. Se administró doble infusión de BM-MSC autóloga a receptores de aloinjertos con rechazo subclínico	Se observó una inhibición de la inmunidad específica del donante en 5 de los 6 pacientes tratados seis meses después de la infusión celular ³
3. Se realizó una infusión de MSC autóloga, junto con dosis estándar y bajas de inhibidores de la calcineurina. Un grupo adicional recibió anticuerpos contra el receptor de IL-2 y dosis estándar de inhibidores de la calcineurina	Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron MSC tuvieron menor incidencia de rechazo agudo, menor riesgo de infecciones oportunistas y mejoría de la función renal después de un año, en comparación con los pacientes infundidos con el anticuerpo del receptor IL-2 ⁴
4. Se infundieron las BM-MSC derivadas de donantes en receptores de trasplantes de donantes vivos. Los pacientes fueron tratados adicionalmente con Alemtuzumab sin mantenimiento con esteroides	Esta combinación no pudo inducir tolerancia y mostró una supervivencia subóptima del injerto ⁵

Figura suplementaria 1. Células madre estromales como terapia celular en enfermedades renales, principales mecanismos de acción observados en estudios preclínicos y clínicos⁶



Cuadro suplementario 3. Toxinas urémicas derivadas del intestino y su mecanismo de acción⁷

Toxina	Acción
Indoxil sulfato:	incrementa la expresión de genes relacionados con la fibrosis tubular endotelial, aórtica, calcificación del endotelio vascular, daño celular y disminución en la producción de EPO y el recambio óseo
P-cresol:	genera fibrosis renal, estrés oxidativo, incrementa las citoquinas inflamatorias, inhibe la proliferación del endotelio e incrementa la permeabilidad del endotelio.
Óxido de N- trimetil amina (TMAO del inglés Trimethylamine N-oxide):	está asociado con aumento del riesgo de la mortalidad en los próximos 5 años en pacientes con ERC.

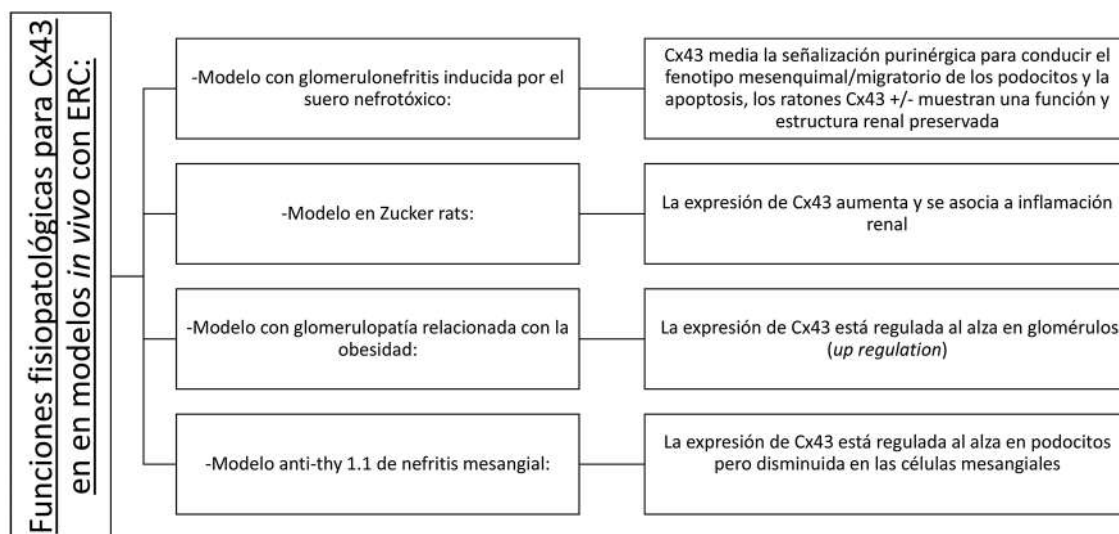
Cuadro suplementario 4. Algunos de los productos que favorecen el crecimiento de la microbiota intestinal y que podrían cumplir con un potencial efecto terapéutico⁷

PROBIÓTICOS: Son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, le confieren un beneficio saludable al huésped	<i>Lactobacillus acidophilus</i> Bacterias inteligentes: <i>Escherichia coli</i> DH5, productora de ureasa	El tratamiento vía oral en pacientes con hemodiálisis resultó en una disminución de las concentraciones séricas de dimetilamina, una toxina urémica potente Bacterias genéticamente modificadas que producen determinadas moléculas terapéuticas o que actúan en la remoción de las toxinas del organismo La administración vía micro cápsulas de de <i>escherichia coli</i> DH5, productora de ureasa, redujo el nitrógeno ureico en sangre de ratones urémicos.
PREBIÓTICOS: Son ingredientes de los alimentos que no pueden ser digeridos en el tracto gastrointestinal y tienen un efecto benéfico mediante la intervención selectiva en el crecimiento de determinado tipo de bacterias en el colon.	La inulina El fructo-oligosacárido	La inulina promueve el crecimiento de especies de bifidobacteria, clostridium y enterobacterias y disminuye el crecimiento de bacterias proteolíticas. El uso de prebióticos en la alimentación de ratas urémicas mejoró el aclaramiento de creatinina y redujo la inflamación renal y la fibrosis.
DIETAS RICAS EN FIBRAS: Las dietas altas en fibras restauran la microbiota intestinal.	Oligofruktosa de inulina Almidón resistente	Pequeños ensayos en pacientes en hemodiálisis han demostrado que la suplementación con oligofruktosa de inulina y almidón resistente redujo significativamente los niveles circulantes de sulfato de indoxilo y de p-cresilo. La evaluación de una dieta de control en comparación con una dieta alta en fibra o suplementada con acetato, en ratones tratados con exceso de mineralocorticoides disminuyó la disbiosis intestinal, además de reducir significativamente la presión sistólica y diastólica, la fibrosis cardíaca y la hipertrofia ventricular izquierda. En ratas con ERC se observó que la dieta alta en almidón resistente retarda la progresión de la enfermedad
Inhibidor de la α -glucosidasa del intestino delgado	Acarbosa	El suministro de carbohidratos no digeridos a las bacterias colónicas demostró reducir significativamente los niveles de p-cresol en la orina, plasma y heces.

Cuadro suplementario 5. Analitos que se considera conveniente medir en el laboratorio, características y consideración particulares⁸⁻¹²

Concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH) Porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (GRH)	Son eritrocitos con una CCMH inferior a 28 g/dL. Con un umbral de diagnóstico del 6%	Se encontró que el porcentaje de GRH era superior a otros índices de hierro en la detección de la deficiencia de hierro. Pero su utilidad clínica se ve comprometida cuando las muestras se envían a laboratorios centralizados, debido a que los eritrocitos pueden expandirse en el almacenamiento ⁸
Saturación de transferrina (TSat)	La transferrina es una glicoproteína con dos dominios de unión al hierro y es sintetizada por el hígado. Es el vehículo más importante para transportar hierro a las células y prevenir la toxicidad de los radicales libres mediada por el hierro.	En la atención de pacientes con ERC, el TSat bajo (<20%) combinado con ferritina sérica baja es diagnóstico de deficiencia absoluta de hierro. Un TSat bajo combinado con ferritina sérica normal o elevada es un diagnóstico de deficiencia funcional de hierro ⁹
Contenido de hemoglobina en reticulocitos	En condiciones eritropoyéticas normales, los eritrocitos jóvenes (reticulocitos) se liberan de la médula ósea a la circulación y se convierten en eritrocitos maduros después de varios días. El contenido de hemoglobina (CHr) de los reticulocitos, brinda información sobre un cambio a corto plazo en el estado del hierro ¹⁰	Se realizaron varios estudios y se determinó que la variabilidad biológica y analítica de CHr fue significativamente menor que la de la ferritina sérica y el TSat ⁹
Ferritina sérica	Varios estudios analizaron la variabilidad biológica y analítica ^{9,11} y concluyeron que, debido a su gran variabilidad biológica, las mediciones únicas tienen un valor diagnóstico limitado en la evaluación del estado de hierro en pacientes con ERC y no deben utilizarse para guiar las decisiones clínicas relacionadas con el tratamiento de la deficiencia de hierro.	En la práctica clínica, este marcador se mide a intervalos trimestrales tanto en pacientes con ERC sin diálisis como en pacientes dependientes de diálisis ¹²

Cuadro suplementario 6. Funciones fisiopatológicas descriptas para Cx43 en modelos in vivo de enfermedad renal crónica¹³



BIBLIOGRAFÍA

- Torres Crigna A, Daniele C, Gamez C, et al. Stem/Stromal Cells for Treatment of Kidney Injuries With Focus on Pre-clinical Models. *Frontiers in medicine* 2018; 5: 179-204.
- Lee RH, Seo MJ, Reger RL, et al. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006 103:17438-43.
- Reinders ME, de Fijter JW, Roelofs H, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of allograft rejection after renal transplantation: results of a phase I study. *Stem Cells Transl Med*. 2013; 2:107-111.
- Tan J, Wu W, Xu X, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307:1169-1177.
- Ciancio G, Sageshima J, Akpinar E, et al. A randomized pilot study of donor stem cell infusion in living-related kidney transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplantation* 2013; 96:800-6.
- Van Wyck DB, Alcorn H Jr, Gupta R. Analytical and biological variation in measures of anemia and iron status in patients treated with maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56:540-546.
- Nallu A, Sharma S, Ramezani A, et al. Gut Microbiome in CKD: challenges and opportunities. *Transl Res [Internet]*. 2017; 179:24-37.
- Wish JB. Assessing iron status: Beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1(Suppl 1): S4-S8.
- Ford BA, Coyne DW, Eby CS, et al. Variability of ferritin measurements in chronic kidney disease; implications for iron management. *Kidney Int*. 2009; 75:104-110.
- Chuang CL, Liu RS, Wei YH et al. Early prediction of response to intravenous iron supplementation by reticulocyte haemoglobin content and high-fluorescence reticulocyte count in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:370-37
- Van Wyck DB, Alcorn H Jr, Gupta R. Analytical and biological variation in measures of anemia and iron status in patients treated with maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56:540-546.
- Gaweda AE. Markers of iron status in chronic kidney disease. *Hemodialysis International*. 2017. S21-27.
- Prakoura N, Kavvadas P, Chadjichristos CE. Connexin 43: A new therapeutic target against chronic kidney disease. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018; 998-1009.

Métodos diagnósticos para la infección por SARS-CoV-2

Pablo Rosón, Pedro Pisula, Germán Báez, Candela Loza, Iara Taito, Verónica Cisneros y Juan Víctor Ariel Franco

RESUMEN

En diciembre de 2019 se identificó el virus SARS-CoV-2, cuya rápida propagación global puso en estado de emergencia al mundo entero, llevando al ser humano a una situación sin antecedente cercano. El objetivo de esta revisión es describir los métodos diagnósticos utilizados actualmente para identificar la infección por SARS-CoV-2. Las manifestaciones clínicas y el espectro imagenológico de la enfermedad son muy inespecíficos y no permiten realizar un diagnóstico certero. Por esta razón, es esencial una apropiada toma de muestra respiratoria en el momento y sitio anatómico adecuado para un diagnóstico preciso de COVID-19. La técnica de muestreo más utilizada es el hisopado nasofaríngeo y la prueba diagnóstica más fiable se basa en la retrotranscripción seguida por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). No obstante, existen otras técnicas moleculares, como también tests serológicos para detectar anticuerpos o fragmentos antigénicos del SARS-CoV-2. Más allá de la precisión diagnóstica, es importante tener en cuenta la probabilidad basal (pretest) para interpretar correctamente el resultado obtenido y aislar aquellos posibles falsos negativos. Con el objetivo de evitar la saturación del sistema de salud es imprescindible contar con información y métodos diagnósticos precisos para detectar tempranamente los focos de infección y reducir la transmisión comunitaria, utilizando eficazmente los diferentes recursos diagnósticos.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, diagnóstico, tests moleculares, PCR en tiempo real, serología, interpretación de resultados.

DIAGNOSTIC METHODS FOR SARS-COV-2 INFECTION

ABSTRACT

In December 2019, the SARS-CoV-2 virus was identified for the first time, whose rapid global spread put the entire world in a state of emergency, leading humans to an unprecedented situation with no immediate history. The main purpose of this review is to describe the diagnostic methods currently used to identify SARS-CoV-2 infection. The clinical manifestations and the imaging spectrum of the disease are nonspecific and do not allow an accurate diagnosis to be made. For this reason, an appropriate respiratory sampling at the right time and anatomical site is essential for an accurate diagnosis of COVID-19. The most widely used sampling technique is nasopharyngeal swab, and the most reliable diagnostic test is by reverse transcription followed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). However, there are other molecular techniques, as well as serological tests to detect antibodies or antigenic fragments of SARS-CoV-2. Beyond the diagnostic precision, it is important to take into account the baseline probability (pre-test) to correctly interpret the result obtained and isolate those possible false negatives. In order to avoid saturation of the health system, it is essential to have accurate information and diagnostic methods to detect outbreaks of infection in early stages and to reduce community transmission, making effective use of the various diagnostic resources. Coronavirus infections/diagnosis, viral/diagnosis, pandemics, clinical laboratory techniques, real-time polymerase chain reaction, antigens, viral/analysis.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, diagnosis, molecular testing, real-time PCR, serology, result interpretation.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(3): 117-125.

INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2 fue identificado por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, República Popular China, al informarse casos de un tipo de neumonía desconocida en un grupo de personas que tuvieron contacto

con el mercado mayorista de mariscos de la zona¹. Debido a la amplia propagación global del virus, la OMS declaró el estado de pandemia por coronavirus el 11 de marzo de 2020². La transmisión del virus se efectúa principalmente de persona a persona, a través de pequeñas gotas de saliva, conocidas como microgotas de Flügge, que se emiten al hablar, estornudar, toser o respirar, aunque recientemente se ha señalado la importancia de la transmisión por aerosoles³. Según las cifras globales difundidas por la OMS al 13 de julio de 2020, existen 12 768 307 casos confirmados y 566 654 defunciones⁴.

Debido a la necesidad de contener la propagación del virus se tomaron medidas como el aislamiento social preventivo

Recibido: 15/07/20

Aceptado: 10/08/20

Departamento de Investigación (P.R., J.V.A.F.), Carrera de Medicina (P.P., G.B., C.L., I.T.), Centro Cochrane Asociado (J.V.A.F.), Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Departamento de Investigaciones Clínicas (V.C.), Stamboulian Servicios de Salud. Buenos Aires, Argentina.
Correspondencia: pablo.rosón@hospitalitaliano.org.ar

y la vigilancia epidemiológica, incluyendo la trazabilidad de contactos (*contact tracing*). El objetivo principal de dichas medidas es “aplanar la curva” de contagios mediante la reducción del desplazamiento de individuos y, de esta forma, evitar una propagación descontrolada del virus que produzca la sobresaturación de los sistemas sanitarios. En la Argentina, el 19 de marzo de 2020 se decretó el Aislamiento Social y Preventivo Obligatorio⁵. Aunque con un ritmo menor que el de otros países fuertemente perjudicados por la pandemia, el virus también se propaga a ritmo acelerado en territorio local y demanda nuevas estrategias para disminuir el contagio. Al 13 de julio, los casos confirmados de COVID-19 en la Argentina llegaron a 100 116, y 1859 víctimas fatales⁶.

Aunque los métodos diagnósticos son el pilar fundamental de la vigilancia epidemiológica, aún no se cuenta con información concluyente acerca de su validez (sensibilidad y especificidad) y eficacia⁷. La capacidad de identificar el virus actualmente puede verse influenciada, entre otros factores, por el tiempo de evolución de la enfermedad, la carga viral, las técnicas de muestreo o las mutaciones en el genoma viral⁸ y, a su vez, existen diversos tipos de estrategias de diagnóstico alternativas para COVID-19. El objetivo de esta revisión es describir los principales aspectos relacionados con las características y propiedades

de los métodos diagnósticos utilizados actualmente para identificar el SARS-CoV-2 y diagnosticar COVID-19. Realizamos una búsqueda no sistemática en la literatura utilizando las palabras clave *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *sensitivity* y *specificity* en Pubmed/MEDLINE y en los recursos de la Biblioteca Cochrane para la pandemia. Priorizamos las revisiones sistemáticas de alta calidad y los análisis críticos de la bibliografía disponible de fuentes fiables.

Manifestaciones clínicas del COVID-19

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con COVID-19 son mayormente inespecíficas, es decir, son síntomas que pueden asociarse a otras enfermedades, por lo que la presentación clínica no puede ser utilizada para su diagnóstico certero⁹. Esto está apoyado por una revisión sistemática Cochrane recientemente publicada que mostró la variabilidad de ocurrencia de síntomas en pacientes con COVID-19 en el ámbito hospitalario (Cuadro 1)¹⁰. Los síntomas más frecuentes son fiebre, tos seca y cansancio. Además, pueden presentar congestión nasal, cefalea, conjuntivitis, odinofagia, diarrea, pérdida del gusto o el olfato y/o erupciones cutáneas en los dedos de las manos o los pies de forma menos frecuente.

Cuadro 1. Rango de sensibilidad y especificidad de los síntomas más frecuentes en la reciente Revisión Cochrane (datos de pacientes de clínicas hospitalarias ambulatorias-estudios de corte transversal)

Síntoma	Sensibilidad (rango)	Especificidad (rango)
Tos	0,43 a 0,71	0,14 a 0,54
Producción de esputo	0,16 a 0,33	0,50 a 0,86
Disnea	0,00 a 0,25	0,82 a 0,98
Hipoxia	0,15	0,83
Hallazgos en la auscultación	0,11	0,95
Síntomas respiratorios no especificados	0,04	0,95
Dolor de garganta	0,05 a 0,71	0,55 a 0,80
Síntomas nasales	0,00 a 0,22	0,69 a 0,92
Pérdida del olfato o el gusto	0,23	0,99
Fiebre	0,07 a 0,93	0,16 a 0,94
Escalofríos	0,14	0,86
Resfriado	0,07 a 0,29	0,72 a 0,91
Mialgia o artralgia	0,19 a 0,86	0,45 a 0,91
Fatiga	0,43 a 0,57	0,60 a 0,67
Cefalea	0,03 a 0,71	0,78 a 0,98
Náuseas/Vómitos	0,00 a 0,04	0,97 a 0,97
Diarrea	0,00 a 0,14	0,86 a 0,99
Síntomas gastrointestinales	0,37	0,68

Toma de muestras para detección de SARS-CoV-2: características y recomendaciones

Las muestras deben ser recolectadas por personal capacitado y teniendo en cuenta todas las instrucciones de bioseguridad y el equipo de protección personal apropiado para virus respiratorios (guantes descartables, ambo, camisolín, protección ocular y barbijo)¹¹. Si bien existen diversos tipos de muestras en los cuales podríamos rescatar el virus, comenzamos con las que provienen de la vía respiratoria superior porque son las más utilizadas: el hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo. Según el Centro para control y prevención de enfermedades estadounidense (CDC), es recomendable la utilización del muestreo nasofaríngeo por sobre el orofaríngeo¹². Esta recomendación surge a partir de que se evidenció una mayor positividad en las muestras nasofaríngeas por sobre las muestras orofaríngeas en los pacientes con COVID-19; a su vez, es mejor tolerada por el paciente y se considera de menor riesgo para el operador¹³. En los casos de neumonía, no se producen secreciones purulentas, por lo tanto el hisopado nasofaríngeo también es de preferencia¹⁴.

La muestra de tracto respiratorio superior se sugiere que sea tomada con un único hisopado nasofaríngeo, inmediatamente ante la ocurrencia de los síntomas e idealmente dentro de las primeras 72 horas. Luego, los hisopos deben ser colocados en un medio de transporte universal para virus pudiendo también utilizarse solución fisiológica, y ser llevados velozmente hacia el laboratorio de microbiología clínica bajo condiciones ideales de refrigeración. Al tratarse de hisopos que se utilizarán para métodos de transcripción reversa, deben ser rápidamente añadidos a los *buffers* de lisis para desinfectar la muestra, así como para evitar la degradación del ARN del coronavirus¹⁵.

Por otro lado, el muestreo de vías aéreas inferiores mediante lavado broncoalveolar o aspirado traqueal puede ser útil, pero no se recomienda su uso indiscriminado dado que conlleva mayor riesgo de bioseguridad por la exposición a gotas de aerosol, además de ser más costoso, invasivo y requerir personal entrenado¹⁶.

La muestra de saliva representa una oportunidad para minimizar el contagio entre personal de salud y en convivientes de pacientes confirmados de padecer COVID-19. A la vez que provee una alternativa no invasiva, de bajo costo y accesible, y si bien no se realiza de rutina, es más simple de extraer que el hisopado nasofaríngeo y puede ser realizada por el mismo paciente. Diferentes estudios clínicos mostraron resultados alentadores identificando pacientes con COVID-19 mediante test de PCR en saliva¹⁷. Sin embargo, corresponden en su mayoría a informes de casos con un número limitado de muestras y, por ahora, no permiten generalizar los resultados que justifiquen recomendar y promover la recolección de este tipo de muestras para el diagnóstico de COVID-19 a pesar de la simplicidad del procedimiento ya mencionada. El virus

también es detectable en materia fecal, orina y sangre; no obstante, estas muestras son menos fiables que las respiratorias, y por ende poco utilizadas¹⁸.

Métodos actuales para el diagnóstico de COVID-19

Técnicas moleculares

Las técnicas moleculares posibilitan la identificación del patógeno específico; sin embargo, requieren del entendimiento previo de la composición genómica y proteómica del patógeno, junto con la expresión de genes y proteínas en el hospedador durante la infección.

La primera secuencia del genoma del SARS-CoV-2 se aisló el 10 de enero de 2020, mediante secuenciación de ARN metagenómica, un método imparcial y de alto rendimiento para secuenciar genomas múltiples¹⁹. A julio de 2020, varios científicos argentinos han secuenciado 29 genomas de muestras de pacientes argentinos con COVID-19. Esta iniciativa es de suma importancia para definir la dinámica y diversidad viral de SARS-CoV-2, que permitirá ajustar los kits de detección a las características específicas del virus que circula localmente²⁰. La secuenciación del genoma también es importante para que los investigadores diseñen cebadores y secuencias de sonda para PCR y otras pruebas de ácido nucleico²¹. No obstante, actualmente la secuenciación genómica como método diagnóstico de infección por COVID-19 se considera impráctica¹⁵.

La principal prueba diagnóstica para la detección de la enfermedad en la fase aguda a través de muestras respiratorias es mediante la retrotranscripción seguida por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR)²². Esta técnica permite identificar el ARN viral mediante amplificación cíclica de ácido nucleico del SARS-CoV-2²³. La ventaja de este método es que combina amplificación y análisis simultáneamente en un sistema cerrado, que ayuda a minimizar los falsos positivos por contaminación del producto de amplificación. El umbral cíclico (Ct) es el número de ciclos de replicación necesarios para producir una señal fluorescente: cuanto más bajos sean, mayores cargas de ARN viral presenta. Si es inferior a 40 se notifica clínicamente como PCR positivo. En personas sintomáticas, el ARN viral medido por el Ct se detecta el primer día de los síntomas, llega a su máxima expresión a la semana de estos y suele persistir hasta la semana 3, cuando va disminuyendo (Fig. 1). Esto puede no suceder en pacientes hospitalizados con un cuadro grave, en quienes puede persistir más allá de las 3 semanas del inicio de los síntomas. Otro punto para tener en cuenta es que un resultado positivo de PCR refleja la detección del ARN viral y no indica la severidad ni la presencia de virus viables, es decir, con capacidad infectiva^{15,24}. Las pruebas moleculares que reflejaron resultados falsos negativos se produjeron debido a varios factores, como el momento y el sitio en que se tomó la muestra, la técnica de muestreo

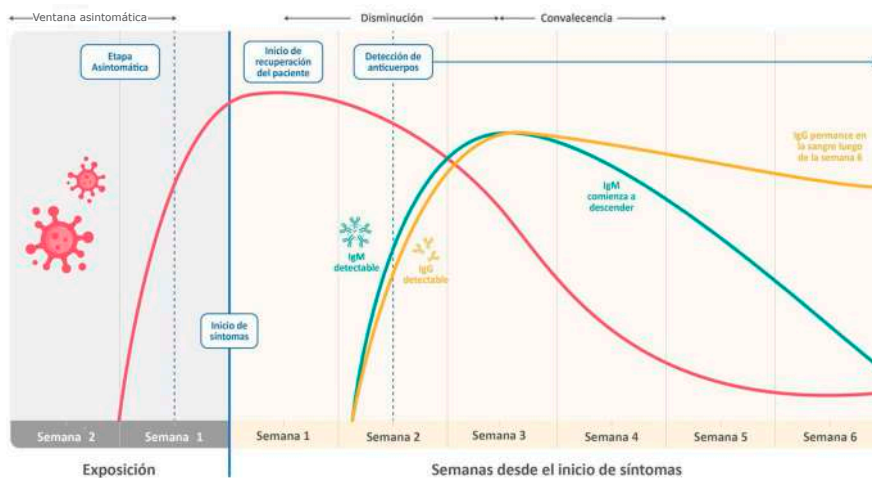


Figura 1. Dinámica de presentación de marcadores moleculares y antigénicos en la infección por SARS-CoV-2 (Fuente: elaboración propia de los autores).

empleada, las condiciones de transporte y almacenamiento de la muestra y los kits de detección disponibles^{25,26}.

Tests serológicos

Test serológicos para detección de anticuerpos

Otro método para identificar el SARS-CoV-2 es la detección de anticuerpos totales, IgM e IgG en el paciente con sospecha de infección. Utilizando muestras de plasma, suero o sangre completa se utilizan técnicas de inmunoensayo por quimioluminiscencia o mediante ELISA para la detección de anticuerpos²⁶. Los anticuerpos se generan contra distintas partes del virus; sin embargo, se destacan aquellos antígenos inmunodominantes para el diagnóstico temprano de COVID-19: son las proteínas N de la nucleocápside²⁷, ya que estas proteínas son las más abundantes del virus. Sin embargo, otros anticuerpos como el RBD-S (“receptor-binding domain of S”), que permiten la unión con las células del hospedador, podrían ser más específicos y neutralizantes de la enfermedad²⁸. La interpretación positiva se ha definido como IgM positivo o suero convaleciente con un aumento del título de IgG cuatro veces superior al de la fase aguda²⁶. Si bien la presencia de anticuerpos neutralizantes solo puede ser confirmada por una prueba de neutralización de reducción de placa, se correlacionaron positivamente títulos elevados de IgG con la presencia de anticuerpos neutralizantes²⁸.

En este método debe considerarse el tiempo como una variable importante a la hora de interpretar los resultados (véase Fig. 1). Algunos estudios recientes a través de ELISA mostraron que tanto la IgM como la IgG se elevan simultáneamente alrededor del cuarto día del inicio de los síntomas, pero que los niveles elevados comienzan a presentarse en la segunda y tercera semana. La diferencia entre ambos consiste en que la curva de IgM comienza a decrecer con

mayor rapidez a partir de la semana 5 y desaparece en la semana 7, mientras que los niveles de IgG se mantienen elevados y persisten luego de dicha semana²⁸.

Una reciente revisión Cochrane que incluyó 54 estudios con 15 976 participantes exploró los valores de sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas, destacando sus problemas de sensibilidad a la dependencia de esta respecto del tiempo de la toma de la muestra, que es del 72,2% entre los 8 y 14 días y del 91,4% entre los 15 y 21 días (Cuadro 2)²⁹. Adicionalmente, la revisión señala que la especificidad sería alta (98,7%). Es importante señalar que la confianza en la evidencia aportada por los estudios incluidos en la revisión es limitada debido principalmente a la utilización de metodologías poco fiables, a un informe selectivo de los resultados y a un pequeño número de participantes en los grupos evaluados. En la mayoría de los casos se restringió el tipo de participantes definidos como caso a aquellos con PCR positiva (sin incluir a casos asintomáticos, oligosintomáticos o con PCR falsamente negativa). Además se usó como referencia de casos negativos la muestra de bancos de sangre de personas sin COVID-19 previos al surgimiento de la pandemia. Estas limitaciones podrían elevar artificialmente los valores de sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas evaluadas.

A pesar de que no permite establecer el estado de infección con certeza, representa una opción sencilla y menor riesgo de exposición durante la obtención de la muestra de sangre para estudios epidemiológicos de monitoreo (estudios de seroprevalencia). Para el diagnóstico de la enfermedad podrían resultar de utilidad en clínicas comunitarias y hospitales pequeños que no tengan acceso al equipamiento ni la experiencia necesarios para realizar testeos moleculares; así como podría ser útil para el diagnóstico retrospectivo y para el diagnóstico y confirmación de casos tardíos de

Cuadro 2. Resultados de la revisión Cochrane sobre la precisión diagnóstica de los tests serológicos para la detección de infección por SARS-CoV-2

	Sensibilidad (IC 95%)		Especificidad (IC 95%)	
	Días 8-14	Días 15-21	Días 22-35	Global
IgG	66,5% (57,9 a 74,2)	88,2% (83,5 a 91,8)	80,3% (72,4 a 86,4)	99,1% (98,3% a 99,6%)
IgM	58,4% (45,5 a 70,3)	75,4% (64,3 a 83,8)	68,1% (55,0 a 78,9)	98,7% (97,4% a 99,3%)
IgG/IgM (total)	72,2% (63,5 a 79,5)	91,4% (87,0 a 94,4)	96,0% (90,6 a 98,3)	98,7% (97,2% a 99,4%)

COVID-19, para determinar la inmunidad de la población y el personal sanitario²⁷, o en pacientes sintomáticos que se presentan luego de las dos semanas de inicio de síntomas²⁸. En aquellos casos donde la RT-PCR puede dar un resultado falsamente negativo, el uso de ELISA IgM puede mejorar la detección de la infección, especialmente después de los 5,5 días de aparición de los síntomas cuando la positividad del test molecular sería cercana al 50% y en combinación con el test serológico podría aumentar a casi 100%³⁰. Hasta el momento no existe suficiente información acerca de que la presencia de anticuerpos indique inmunidad duradera (“pasaporte de inmunidad”)³¹, ya que la persistencia y duración conferida por anticuerpos neutralizantes se desconoce²⁸.

Tests serológicos para detección antigénica

Las técnicas basadas en anticuerpos pueden utilizarse para la detección de antígenos del virus. Esto demostraría la presencia directa del virus, ya que revela partículas virales de la muestra. Dos de estas técnicas son la inmunocromatografía *Standard Q COVID-19 Ag Test* y los métodos de inmunofluorescencia de *Standard F Ag FIA*²⁶. Por un lado, el *Standard Q COVID-19 Ag Test* permite la detección cualitativa de antígenos específicos del SARS-CoV-2 presentes en la nasofaringe. La ventaja de este producto es la rapidez de los resultados en 30 minutos y su fácil uso, que permite resultados en el punto de atención de los pacientes al no necesitar equipamiento extra. Según un estudio realizado en el contexto de la pandemia actual, comparando sus resultados con PCR, se demostró una sensibilidad del 84,38% (IC 95% 67,21% a 94,72%), al analizar 32 muestras, y una especificidad del 100% (IC 97,85% a 100%), al analizar 170 muestras. Con respecto a las reacciones cruzadas, solo ocurre con otros SARS-CoV, pero no así con MERS-CoV y otros virus. A su vez, no muestra interferencias ante la presencia de mucina, sangre, biotina, aerosoles nasales, medicaciones para la influenza, antiinflamatorios como paracetamol, aspirina o ibuprofeno, así como de antibióticos³². El *Standard F Ag FIA* es un

test basado en inmunofluorescencia que permite, al igual que el test anterior, encontrar la presencia de antígenos del coronavirus (nucleoproteínas virales) en hisopados nasofaríngeos. Al ser un inmunoensayo de fluorescencia, utiliza europium como componente fluorescente y requiere un analizador de fluorescencia para leer su resultado³³. En ambos casos, las limitaciones de esta prueba incluye que solo puede realizarse con hisopados nasofaríngeos, que al ser cualitativo no puede indicarse la cantidad de antígenos presentes, que la muestra puede llegar a ser de mala calidad o tener presencia de virus en cantidades inferiores a la sensibilidad del test; y en un mal transporte de la muestra. Para un mejor análisis, debe evaluarse con datos clínicos, y, en caso de obtener un resultado positivo, ser revaluado con otro método de análisis³². La información sobre la precisión diagnóstica tiene como principal limitación que proviene del laboratorio desarrollador, por lo cual sería necesaria una rigurosa evaluación externa. Los tests todavía no están implementados para su uso clínico y están en investigación; sin embargo tienen el potencial de detectar el virus con una sensibilidad aceptable en relación con la RT-PCR, así que se pueden administrar en el punto de cuidado y con resultados a la brevedad.

Estudios por imágenes

En general no se recomienda el uso de imágenes para pacientes con sospecha de enfermedad por COVID-19 con características clínicas leves, a menos que estén en riesgo de progresión de la enfermedad. La radiografía de tórax sigue siendo el primer estudio por imágenes para utilizar por su precio, disponibilidad y facilidad para limpiar; a pesar de ello los posibles hallazgos son inespecíficos. La ecografía y la resonancia magnética son estudios poco utilizados para diagnóstico por COVID-19, pero podrían destacarse como métodos que no utilizan radiación para diagnóstico en embarazadas³⁴.

La tomografía computarizada de tórax representa una opción para el diagnóstico rápido de neumonía por CO-

VID-19 en pacientes con alta probabilidad pretest, dado que cuenta con un bajo porcentaje de falsos negativos (3,9%)²⁵. Este método se usa en pacientes hospitalizados o sintomáticos compatibles con enfermedad severa o moderada y no se recomienda emplearla como primer método de diagnóstico para enfermedad por COVID-19³⁵. Algunos estudios plantean que podría tener mejor sensibilidad que la PCR en estadios tempranos de neumonía (98% vs. 75%), pero la evidencia que soporta esta afirmación es inconsistente³⁶. Puede ser útil en pacientes con RT-PCR negativa (Fig. 2) en los cuales el diagnóstico de neumonía viral hace necesario repetir la toma de muestra para la RT-PCR. Es poco específica, dado que sus hallazgos pueden superponerse con otras causas de neumonía viral y causas no infecciosas como el vidrio esmerilado presente en la insuficiencia cardíaca³⁷. Es orientativo hacia la infección COVID-19 el compromiso bilateral del pulmón en todos sus lóbulos (74,5%), o únicamente en ambos lóbulos infe-

riores (15,7%). Casi la totalidad de las lesiones son periféricas y subpleurales (96,1%); con un patrón de expansión central a medida que la enfermedad avanza. Sin embargo, no puede diferenciarse de otros agentes etiológicos ya que los hallazgos tomográficos comunes en la infección por COVID-19 se superponen con los hallazgos de la infección por adenovirus; opacidades en vidrio esmerilado (96,1%), consolidaciones con agrandamiento vascular o sin él (82,4%), engrosamiento de los septos interlobulares (70,6%), y broncograma aéreo (68,6%)³⁸.

Métodos diagnósticos empleados en la Argentina

En la Argentina, la RT-PCR es el método estándar para el diagnóstico de la enfermedad aguda. En cuanto a las pruebas serológicas, actualmente está restringido su uso para los estudios epidemiológicos, la evaluación de donantes de plasma para los ensayos clínicos en curso, en los casos donde el diagnóstico molecular no logra definir el estatus

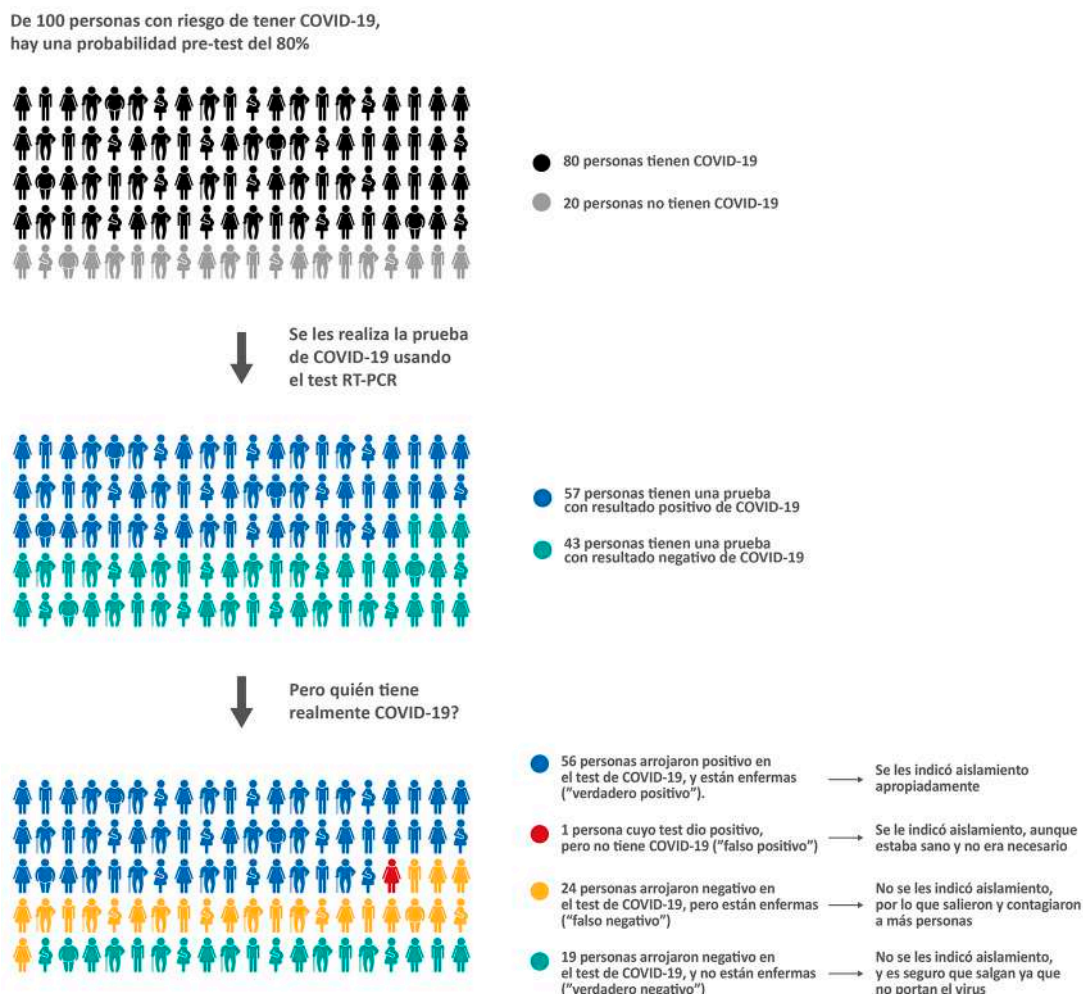


Figura 2. Interpretación del resultado de una RT-PCR. Fuente: adaptado de *BMJ 2020;369:m1808*⁴⁵

de infección y para el monitoreo serológico del personal esencial. Los test rápidos serológicos, primordialmente que miden anticuerpos, son solamente utilizados para la investigación epidemiológica^{39,40}. Arrojan resultados dentro de los primeros 15 a 30 minutos en una banda de color, de manera similar a un tests de embarazo casero.

En la Argentina se creó un nuevo método diagnóstico aprobado por la Agencia Nacional de Medicamentos y Tecnología Alimentaria (ANMAT), llamado NEOKIT-COVID-19, que es un test *rápido* que permite la detección del ARN del virus de forma más rápida y menos costosa, mediante amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP), la cual al igual que la PCR, multiplica el número de copias de un determinado fragmento de ARN, pero sin la necesidad de un termociclador⁴¹. Sin embargo, a diferencia de otros tests rápidos, no está disponible para el punto de cuidado. Su especificidad sería del 100% y su sensibilidad del 98%⁴². Recientemente se desarrolló el primer test serológico “COVIDAR” en colaboración con el CONICET y el Instituto Leloir, si bien no se cuenta aún con el informe técnico de su precisión diagnóstica⁴³. La amplia disponibilidad de este test mediante su producción local permitió realizar un gran estudio de seroprevalencia en los barrios populares de la Ciudad de Buenos Aires⁴⁴.

¿Cómo interpretar los resultados?

Más allá de la precisión diagnóstica, es importante tener en cuenta la probabilidad basal (pretest). Un individuo con alta sospecha de COVID-19 que se somete a una prueba diagnóstica y cuyo resultado es negativo tiene buenas chances de tener un *falso negativo* (y en realidad estar infectado). Inversamente, un individuo con baja sospecha de COVID-19 que se somete a una prueba diagnóstica y cuyo resultado es positivo tiene buenas chances de tener un *falso positivo* (y en realidad no estar infectado). Esa probabilidad basal dependerá de múltiples factores incluyendo la presencia de síntomas y la forma de presentación clínica, la circulación viral en la comunidad y el solapamiento con otros cuadros infecciosos similares. Como podemos ver en la figura 2, al aplicar un test de

RT-PCR en 100 individuos con alta probabilidad “pretest” (fijamos arbitrariamente 80%, por ejemplo, para personas que entran en la definición de “caso sospechoso” según la autoridad sanitaria), existe la posibilidad de clasificar inadecuadamente como “negativo” (falso negativo) a una persona con infección activa (24 personas). Es por esto que se sugiere mantener el aislamiento en aquellas personas con síntomas sugestivos de infección por SARS-CoV-2 y un resultado de RT-PCR negativo. Contrariamente, realizar test de RT-PCR en personas de muy bajo riesgo puede elevar inaceptablemente el número de falsos positivos.

Es aún más problemática la situación para el testeo de anticuerpos, debido a que existe una latencia entre la infección y la detección de la respuesta inmunitaria (Fig. 1), por lo cual un resultado negativo en el dosaje de anticuerpos arroja una proporción inaceptable de falsos negativos en los primeros días de la infección. Actualmente se comercializan tests rápidos (serológicos) que pueden ser utilizados por los usuarios sin supervisión de un profesional de salud, con lo cual un test negativo podría dar una falsa sensación de seguridad a una persona con infección activa. Un problema adicional son los falsos positivos dado que, si bien son infrecuentes por la alta especificidad de los tests serológicos y no se sabe si existe inmunidad sostenida al SARS-CoV-2, pueden indicar una falsa sensación de seguridad por haber desarrollado anticuerpos al virus, cuando en realidad no han estado infectados.

CONCLUSIONES

Es imprescindible contar con métodos precisos para la detección de la infección por SARS-CoV-2. Si bien las manifestaciones clínicas e imagenológicas pueden ser sugestivas, no son métodos adecuados para el diagnóstico definitivo de la infección. Rápidamente se han desarrollado métodos precisos moleculares, serológicos, así como también métodos innovadores desarrollados en nuestro país. Es importante identificar las ventajas y desventajas de cada uno de ellos y también la probabilidad basal del individuo testeado para interpretar adecuadamente el resultado de cada prueba.

REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497-506.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 11 March 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado 2020 mar 15]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
3. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado 2020 jul 12]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado 2020 jul 13]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
5. Argentina. Boletín Oficial de la República Argentina. Aislamiento social preventivo y obligatorio. Decreto 493/2020 [Internet]. Buenos Aires: Presidencia; 2020 mayo 24 [citado 2020 mayo 24]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/229716/20200525>.
6. Argentina. Ministerio de Salud. Nuevo coronavirus 2019: reporte diario vespertino no. 242 [internet]. Buenos Aires: el Ministerio; 2020 jul 13 [citado 2020 jul 13]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/13-07-20-reporte-vespertino-covid-19.pdf>.
7. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Guía para el fortalecimiento de la vigilancia de la salud en el nivel local [Internet]. Buenos Aires: el Ministerio; 2013 [citado 2020 mayo 26]. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-c2_vigilancia.pdf.
8. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwisrisakun C, et al. Negative nasopharyngeal and oropharyngeal swabs do not rule out COVID-19. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(5):e00297-20.
9. Organización Mundial de la Salud. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. [Ginebra]: OMS; 2020 [citado 2020 mayo 29]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>.
10. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 7(7):CD013665.
11. Argentina. Ministerio de Salud. Laboratorio: toma de muestras [Internet]. Buenos Aires: el Ministerio; 2020 [consulta 2020 jun 19]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/laboratorio>.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Information for laboratories about Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Atlanta, GA: CDC; 2020 [citado 2020 mayo 24]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/index.html>.
13. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020; 323(18):1842-1844.
14. To KK-W, Tsang OT-Y, Yip CC-Y, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15):841-843.
15. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, et al. Laboratory diagnosis of COVID-19 infection: current issues and challenges. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(6):e00512-20.
16. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1):747-756.
17. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(5):565-574.
18. Cheng PK, Wong DA, Tong LK, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2004; 363(9422):1699-1700.
19. Miller S, Chiu C, Rodino KG, Miller MB. Point-counterpoint: should we be performing metagenomic next-generation sequencing for infectious disease diagnosis in the clinical laboratory? *J Clin Microbiol*. 2020; 58(3):e01739-19.
20. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Nuevos hallazgos de secuenciación de genomas virales de SARS-CoV2 realizado por científicas y científicos argentinos [Internet]. Buenos Aires: CONICET; 2020 abr 28 [citado 2020 mayo 24]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/nuevos-hallazgos-de-secuenciacion-de-genomas-virales-de-sars-cov2-realizado-por-cientificas>.
21. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224):565-574.
22. Patel R, Babady E, Theel ES, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: value of diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*. 2020; 11(2):e00722-20.
23. Udugama B, Kadhiresan P, Kozłowski HN, et al. Diagnosing COVID-19: the disease and tools

- for detection. *ACS Nano*. 2020; 14(4):3822-3835.
24. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020; 581(7809): 465-469.
25. Bachelet VC. Do we know the diagnostic properties of the tests used in COVID-19? A rapid review of recently published literature. *Med-wave*. 2020; 20(3):e7890.
26. Zainol Rashid Z, Othman SN, Abdul Samat MN, et al. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *Malays J Pathol*. 2020; 42(1):13-21.
27. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, et al. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(6):e00512-20.
28. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 May 6. En prensa. doi:10.1001/jama.2020.8259.
29. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 6(6):CD013652.
30. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15):778-785.
31. Caini S, Bellerba F, Corso F, et al. Meta-analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies and public health implications. *medRxiv* 20084160 [Preprint]. 2020 may 03 [citado 2020 jun 15]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.05.03.20084160>.
33. SD BIOSENSOR. Standard F COVID-19 Ag FIA [Internet]. Gyeonggi-do, Corea del Sur; [2013] [citado 2020 jun 25]. Disponible en: <http://sdbiosensor.com/xen/product/7677>.
34. Dong D, Tang Z, Wang S, et al. The role of imaging in the detection and management of COVID-19: a review. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2020 Apr 27. En prensa. doi:10.1109/RBME.2020.2990959.
35. Poortahmasebi V, Zandi M, Soltani S, et al. Clinical performance of RT-PCR and chest CT scan for Covid-19 diagnosis: a systematic review. *Adv J Emerg Med*. 2020; 4:e57.
36. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020; 296(2):E115-E117.
37. He JL, Luo L, Luo ZD, et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. *Respir Med*. 2020; 168:105980.
38. Li Y, Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol*. 2020; 214(6):1280-1286.
39. Argentina. Ministerio de Salud. Reactivos COVID-19 [Internet]. Buenos Aires: el Ministerio; 2020 [citado 2020 mayo 23]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/reactivos-covid-19>.
40. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19: scientific brief [Internet]. Geneva: WHO; 2020 April 8 [citado 2020 mayo 23]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>.
41. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Aprueban el uso de un nuevo test rápido y económico de diagnóstico molecular de COVID-19 [Internet]. Buenos Aires: CONICET; 2020 mayo 15 [citado 2020 mayo 23]. Disponible en: <https://www.conicet.gov.ar/aprueban-el-uso-de-un-nuevo-test-rapido-y-economico-de-diagnostico-molecular-de-covid-19>.
42. Laboratorio Pablo Cassará. COVID-19 neokit [Internet]. Buenos Aires: el Laboratorio; 2020 [citado 2020 jul 12]. Disponible en: <https://www.cassara.com.ar/covid.html>.
43. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. COVIDAR IgG: investigadores argentinos logran desarrollar el primer test serológico del país para el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 [Internet]. Buenos Aires: CONICET; 2020 mayo 6 [citado 2020 ago 7]. Disponible en: https://www.conicet.gov.ar/?post_type=post&p=85304.
44. Figar S, Pagotto V, Luna L, et al. Community-level SARS-CoV-2 seroprevalence survey in urban slum dwellers of Buenos Aires City, Argentina: a participatory research. *medRxiv* 20153858 [Preprint]. 2020 Jul 14 [citado 2020 ago 07]. Disponible en: <http://doi.org/10.1101/2020.07.14.20153858>.
45. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ*. 2020; 369: m1808.

Maestrías y Doctorado

Abierta la inscripción 2021

¡NOVEDAD! Modalidad 100% Virtual

→ **MAESTRÍA EN NEUROPSICOLOGÍA APLICADA**
Inicio: 15 de marzo

→ **FORMACIÓN EN VÍNCULOS Y FAMILIA**
Inicio: 19 de marzo

→ **MAESTRÍA EN EDUCACIÓN PARA PROFESIONALES DE LA SALUD**
Inicio: 5 de abril

→ **DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**
Inicio: 12 de abril

→ **MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**
Inicio: 15 de abril

→ **MAESTRÍA EN FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**
Inicio: abril (fecha a confirmar)

Construí tu futuro profesional en el Hospital #1 de la Argentina

+INFO:
posgrado.hospitalitaliano.edu.ar



Instituto Universitario
Hospital Italiano de Buenos Aires

HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

¿Qué priorizan los médicos recién graduados al momento de elegir la institución para realizar la residencia?

Alfredo Eymann, Clara Facioni, Juan Rosa, Fabiana Reboiras y Diego Faingold

RESUMEN

Introducción: Los aspirantes a las residencias en salud pertenecen a una generación que suele preferir instituciones flexibles y poco estructuradas para avanzar en su desarrollo profesional.

Objetivo: Nos propusimos explorar cuáles son las motivaciones de los aspirantes en la elección de la institución en donde llevarán a cabo su residencia.

Material y métodos: Se realizó un estudio de corte transversal a través de una encuesta anónima a todos los aspirantes a las residencias médicas. Se evaluaron edad, sexo, universidad de procedencia, especialidad elegida, preferencia de tipo de gestión y la descripción de las tres condiciones que consideran más importantes para elegir una institución en orden de importancia.

Resultados: Se analizaron 1113 encuestas y el 59% correspondieron a mujeres. Las primeras tres condiciones elegidas fueron: 1.º calidad académica (65,4%), prestigio institucional (16%) y caudal y complejidad de pacientes (5,9%); 2.º clima de aprendizaje (21,6%), calidad académica (20%) y prestigio institucional (18,8%) y 3.º clima de aprendizaje (16,1%), condiciones laborales (16,1%) y calidad académica (14,5%).

No se encontró asociación entre las motivaciones para elegir una institución y sexo, universidad de origen, tipo de especialidad o preferencia de gestión.

Conclusión: Los aspirantes a las residencias valoran en primer lugar los aspectos vinculados con su formación académica. Por otra parte, es relevante la importancia adjudicada al clima de aprendizaje y las condiciones laborales.

Palabras clave: educación médica, residencia médica, desgaste profesional, bienestar.

WHAT DO THE RECENTLY GRADUATED DOCTORS PRIORITIZE WHEN CHOOSING THE INSTITUTION TO CARRY OUT THE RESIDENCY?

ABSTRACT

Introduction: Applicants to health care residences belong to a generation that often prefers flexible and unstructured institutions to develop their professional development.

Objective: We set out to explore what the applicants' motivations are in choosing the institution where they will carry out their residence.

Material and methods: A cross-sectional study was conducted through an anonymous survey of all applicants to medical residences. Age, sex, university of origin, chosen specialty, management type preference and the description of the three conditions that they consider most important to choose an institution in order of importance were evaluated.

Results: 1,113 surveys were analyzed and 59% were women. The first three conditions chosen were: 1st) academic quality (65.4%), institutional prestige (16%) and wealth and complexity of patients (5.9%); 2nd) learning climate (21.6%), academic quality (20%) and institutional prestige (18.8%) and 3rd) learning climate (16.1%), conditions labor (16.1%) and academic quality (14.5%).

No association was found between the motivations for choosing an institution and sex, home university, type of specialty or management preference.

Conclusion: Applicants to residences value first the aspects related to their academic training. On the other hand, the importance attached to the climate of learning and working conditions.

Key words: medical education, medical residency, burnout, well-being.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(3): 127-131.

INTRODUCCIÓN

En la Argentina, cada año, egresan aproximadamente 5000 médicos de las diferentes facultades de medicina y se ofrece una cantidad equivalente de vacantes, aunque solo alrededor de la mitad decide realizar una residencia^{1,2}. La residencia es un sistema de formación en servicio con dedicación exclusiva, que permite a los médicos recién egresados transformarse en especialistas mediante la aplicación del saber académico a la práctica profesional. Se ha propuesto que los programas de formación en servicio puedan ser pensados como un dispositivo. Según Foucault, se considera dispositivo a una red de elementos que producen formas de subjetividad inscribiendo en los cuerpos de los sujetos un modo y una forma de ser. Los programas de residencias médicas pueden analizarse como dispositivos de formación donde circulan saberes (teóricos y prácticos, explícitos y tácitos), transmitidos a quienes participan de esas experiencias y encuadrados en una organización del espacio y de la situación de enseñanza-aprendizaje³⁻⁵.

De acuerdo con diversos análisis sociológicos, los actuales aspirantes se caracterizan por pertenecer a una generación signada por grandes transformaciones culturales. Los avances tecnológicos y sus consecuentes cambios en la concepción del tiempo, donde la velocidad y la inmediatez aparecen como dos aspectos insoslayables, reconfiguran el vínculo con el campo laboral. Se trata de la generación que ingresó en el mundo adulto al comienzo del milenio, nacida aproximadamente entre los años 1981 y 2000 y se conoce como generación Y o *millennials*. Un aspecto importante de este grupo generacional tiene que ver con la búsqueda del placer en el trabajo, pero es primordial que este no absorba todo su tiempo. La jerarquización de actividades que los satisfagan a corto plazo y la elección de espacios o instituciones flexibles y poco estructuradas caracterizan a los jóvenes que hoy ingresan en el mundo laboral⁶.

Se han realizado estudios que exploran las motivaciones de los jóvenes profesionales en la elección de determinada especialidad⁷⁻⁹. Sin embargo, no han sido muy estudiados los factores por los cuales los aspirantes eligen una u otra institución; sus consideraciones pueden ser variadas e incluyen aspectos tales como elegir instituciones públicas o privadas, complejidades asistenciales diversas, diferentes regiones geográficas, u otras. El estudio de Dursi ha descrito que, tanto en instituciones en grandes ciudades como en pequeñas regiones del interior, hubo profesionales que justificaron su elección por la cercanía con su familia; otro grupo manifestó conocer la institución previamente y estar conforme con la experiencia como para continuar allí su formación. En cuanto a los residentes que migraron desde sus lugares de origen, manifestaron que les resultó más sencillo adjudicar un cargo en aquellos lugares de menor demanda. En especialidades como Anestesiología,

así como otras con mucha demanda y poca oferta, los aspirantes argumentaron que la elección de la institución fue secundaria con tal de adjudicar en dicha especialidad. Otro caso particular fue Medicina General: los médicos conocían el centro asistencial de interés, se interiorizaron sobre sus modos de aprendizaje y sobre el ámbito de la residencia antes de adjudicar. Además, hubo un grupo de aspirantes que priorizó el aspecto académico al momento de la elección de la institución⁵.

Finalmente, no hemos encontrado otros estudios en nuestro medio que explore cuáles fueron las condiciones para elegir una institución para realizar la residencia en este grupo generacional.

OBJETIVOS

Nos propusimos explorar cuáles son las motivaciones de los aspirantes en la elección de la institución en donde llevarán a cabo su residencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal. La población fueron todos los profesionales de la salud aspirantes a una residencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires. La muestra se obtuvo por conveniencia, luego de finalizado el examen de conocimientos de selección múltiple, a través de una encuesta presencial para completar en forma voluntaria y anónima.

El Hospital Italiano de Buenos Aires dispone de 49 programas de residencia para profesionales de la salud. El proceso de selección requirió un promedio de carrera de grado mayor de 7 puntos para la inscripción, luego un examen de conocimientos de selección múltiple y finalmente una entrevista personal para determinar el orden de mérito para el ingreso en 2017.

Se evaluaron las siguientes variables: edad, sexo, universidad de procedencia, especialidad elegida, preferencia de tipo de gestión de la residencia (pública, privada o indiferente) y la descripción de las tres condiciones que consideran más importantes para elegir una institución donde realizar la residencia en orden de importancia.

Se definieron como especialidad clínica los programas de Clínica Médica, Medicina Familiar, Pediatría, Cardiología, Endocrinología, Gastroenterología, Neurología, Nefrología, Dermatología y Terapia Intensiva; como especialidad quirúrgica, Cirugía General, Otorrinolaringología, Urología, Oftalmología, Cirugía Pediátrica, Neurocirugía, Ortopedia y traumatología, Ginecología y tocoginecología, y otras: Psiquiatría, Diagnóstico por imágenes, Informática médica, Terapia radiante y Anatomía patológica.

Las variables categóricas se expresaron en números absolutos y porcentajes, y las continuas en media y desvío estándar. Las variables cualitativas definidas como las condiciones para elegir una institución se agruparon en categorías, luego de la triangulación entre un médico

y una licenciada en educación expertos en educación médica.

Se realizó la prueba de chi cuadrado y se consideró significativo un valor de p menor de 0,05. Se procesaron las variables cuantitativas con el programa estadístico StataCorp 2015[®], Stata Statistical Software: Release 14[®], College Station, TX: StataCorp LP[®].

RESULTADOS

De un total de 1139 aspirantes que rindieron el examen de conocimientos de selección múltiple para ingresar en las residencias médicas se completaron 1113 encuestas (97,7%). El cuadro 1 describe las características demográficas, universidad de procedencia, preferencia de gestión y tipo de especialidad elegida.

Las respuestas de las condiciones para elegir una institución se categorizaron en las siguientes dimensiones luego de la triangulación entre los profesionales expertos en educación: calidad académica, prestigio institucional, caudal y complejidad de pacientes, clima de aprendizaje, condiciones laborales, equipamiento y tecnología, investigación, trato hacia los pacientes, trabajo en equipo, desarrollo profesional, localización, acreditación y otras. El orden de importancia de las primeras tres condiciones mencionadas al momento de elegir la institución fueron: 1.º calidad académica (65,4%), prestigio institucional (16%) y caudal y complejidad de pacientes (5,9); 2.º clima de aprendizaje (21,6%), calidad académica (20%) y prestigio institucional (18,8%) y 3.º clima de aprendizaje (16,1%), condiciones laborales (16,1%) y calidad académica (14,5%).

No se encontró asociación entre las motivaciones para elegir una institución y sexo, universidad de origen, tipo de especialidad o preferencia de gestión.

DISCUSIÓN

La mayoría de los aspirantes jerarquizaron la calidad académica y el prestigio institucional. El clima de aprendizaje y las condiciones laborales fueron las siguientes características institucionales más tenidas en cuenta al momento de elegir un espacio de formación.

La mayoría de los encuestados fueron mujeres; esta proporción se podría explicar por la creciente feminización de la carrera de medicina, tal como describe el Censo de 2011 de la Universidad de Buenos Aires (UBA), donde el 73% de los estudiantes fueron mujeres. Asimismo, un gran porcentaje de los aspirantes fueron egresados de la UBA; es probable que esto se explique porque, de esta institución, egresan más de 1000 profesionales por año y porque se encuentra en la misma ciudad que nuestra institución¹⁰⁻¹². La mayoría de los encuestados manifestaron preferencia por instituciones de gestión privada o se mostraron indiferentes. Estos datos difieren con respecto a estudios recientes en medios públicos, en los cuales los residentes expresaron sus preferencias por instituciones de gestión pública, pero son explicables debido a que la muestra se tomó en los aspirantes a nuestra institución que es de gestión privada⁵⁻¹³.

En cuanto a la priorización del aspecto académico, se podría hipotetizar una relación directa con la expectativa de aprendizaje, pretendiendo a partir de esto garantizar una formación que permita competir por los mejores puestos laborales. En comparación, en el estudio publicado por Dursi, los residentes encuestados manifestaron puntos de vista muy variados en cuanto al aspecto académico, desde instituciones donde lo consideran un aspecto prioritario en la formación, hasta otras en donde los aspectos académicos quedan supeditados a las tareas asistenciales⁵.

Cuadro 1. Características de los aspirantes para ingresar a la residencia (n =1113)

Sexo (n, %)	Mujer	656 (58,9)
	Hombre	457 (41,1)
Edad (media, desvío estándar)		26,5 ± 2,4 años
Universidad de procedencia (n, %)	Universidad de Buenos Aires	522 (46,9)
	Universidades Nacionales	295 (26,5)
	Universidades Privadas	181 (16,2)
	Universidades Extranjeras	115 (10,3)
Preferencia de gestión (n, %)	Pública	188 (16,9)
	Privada	411 (36,9)
	Indistinta	514 (46,2)
Tipo de especialidad (n, %)	Clínica	548 (49,2)
	Quirúrgica	497 (44,6)
	Otra	78 (7,2)

Si bien nuestro estudio carece de la definición sobre qué entienden los aspirantes como clima de aprendizaje, se podría inferir a partir de lo analizado previamente sobre características en este colectivo, que apunta a un modelo de trabajo menos verticalista y más horizontal en cuanto a las relaciones interpersonales de los profesionales de la salud. Según el artículo de Dursi, la mayor parte de los residentes destacó el verticalismo como rasgo estructurante de la organización de la formación. Algunos residentes plantearon incomodidad con este sistema de organización jerárquica; en cambio, otros la defendieron, ya que ven en ella una lógica de funcionamiento eficiente, e incluso de cuidados respecto de los médicos con menores responsabilidades⁵.

Algunos aspirantes destacaron el caudal y la complejidad de los pacientes como determinantes para elegir la institución. La práctica supervisada es una característica distintiva de los programas de residencias; por otra parte, nuestra institución se destaca por ser un hospital universitario de alta complejidad. En contraste, en el estudio de Dursi, se obtuvieron comentarios en cuanto a qué es trabajar en el sistema público provincial. Algunos residentes lo expresaron como “estar en la trinchera, y eso te prepara para encarar cualquier práctica profesional, te foguea”, “te curte”. La amplia mayoría de ellos ve esto como un valor, como un aprendizaje que los ayudará a enfrentar cualquier situación adversa en el futuro⁵. Un estudio realizado por Nuthalapaty describe que los factores más comunes que influyen en la selección del programa de residencia fueron: cuánto se preocupaba el programa de residencia por sus alumnos (98%), cuán satisfechos están los residentes actuales con su programa (98%), cuán bien el solicitante pensó que encajaría el programa (97%), la ubicación geográfica de la residencia (95%) y cuán bien los residentes actuales parecen trabajar entre sí (94%)¹⁴.

En estudios realizados entre estudiantes de medicina en relación con la elección de la especialidad, se destaca la importancia que les atribuyen a aspectos no académicos tales como aspiraciones vacacionales y el control de las horas semanales en responsabilidades profesionales y actividades personales. Existe una tendencia a elegir especialidades que permitan un buen balance entre la vida personal y la laboral. Los estudiantes que prefirieron especialidades que ellos denominaron “amables” privilegiaron el estilo de vida por sobre los ingresos; en cambio, los que prefirieron especialidades denominadas “poco amables”, privilegiaron los ingresos por sobre el estilo de vida⁷⁻⁹. Aparece en nuestro estudio la importancia que les adjudican los aspirantes a las condiciones en las que se desarrolla su programa de formación. Esto puede atribuirse a la gran cantidad de estudios que demuestran que los sistemas de residencia que presentan jornadas extendidas con poca supervisión y mal clima de aprendizaje favorecen el error médico y el síndrome de *burnout*¹⁵.

Tanto es así que existe una preocupación creciente por mejorar el bienestar de los residentes para que la persona en formación pueda desarrollarse en el mejor entorno educativo.

A tal fin, se han propuesto estrategias individuales e institucionales, tales como identificar y abordar aspectos subóptimos de los entornos de aprendizaje, capacitar a los residentes en habilidades para que desarrollen resiliencia y sistemas preventivos para prevenir el exceso de demanda. Los sistemas formativos deben cuidar las condiciones de formación y asegurar ambientes protectores del *burnout* tal como lo describe Cristina Maslach. Esta investigadora definió los indicadores institucionales de desgaste profesional de la siguiente manera: 1) incapacidad para regular la carga de trabajo, 2) sensación de falta de control de las actividades, 3) lograr un equilibrio entre esfuerzo y recompensa, 4) quiebre en la comunidad en la que falta confianza y apoyo entre sus integrantes, 5) ausencia de imparcialidad o inequidad y 6) conflictos de valores entre la institución y la persona, entre otras iniciativas¹⁶.

La importancia de indagar en estas cuestiones radica en la necesidad de revisar y actualizar la propuesta, estructura y contenidos de los programas de residencias a partir del conocimiento de las expectativas de formación y motivaciones de las nuevas generaciones al momento de su ingreso en la residencia. Es probable que los sistemas de residencias que logren adaptarse e interpretar el actual contexto socioeducativo y las necesidades de los residentes, tales como restringir jornadas laborales extendidas, limitar el número de guardias y asegurar el descanso de guardia, promover una retribución económica acorde con la tarea, disponer de lactarios y guarderías, favorecer el acceso a actividades físicas, facilitar días de vacaciones o licencias por maternidad y/o paternidad y fomentar espacios para el esparcimiento o actividades de encuentro, tendrán mejores oportunidades para ser elegidos por los nuevos residentes.

Finalmente, consideramos que los sistemas de residencia se deben una profunda reflexión sobre cómo garantizar a los residentes las prácticas necesarias para la formación como especialistas, con una adecuada supervisión y en donde los pacientes puedan ser cuidados y se minimice el error profesional. Es imprescindible que el bienestar de los residentes se constituya en un valor sustantivo de nuestros programas de residencias.

Este estudio presenta algunas limitaciones ya que fue realizado entre los aspirantes de una sola institución y sus resultados se obtuvieron a través de una encuesta optativa. Si bien los aspirantes entregaron sus encuestas a personas ajenas a sus residencias, el encontrarse en una instancia de evaluación podría haber condicionado sus respuestas.

CONCLUSIONES

Los aspirantes a las residencias valoran en primer lugar los aspectos vinculados con su formación académica. Por otra parte, es relevante la importancia adjudicada al clima de aprendizaje y las condiciones en las que se desarrolla el programa formativo.

Agradecimiento: Se agradece la colaboración del Dr. Diego Giunta por el apoyo en el procesamiento de los datos.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Capital Humano y Salud Ocupacional. Observatorio de Recursos Humanos en Salud [Internet]. [Buenos Aires]: el Ministerio; 2015 [citado 2020 mar 19]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/observatorio>.
2. Duré I, Daverio D, Dursi C. Planificación y gestión del sistema nacional de residencias en Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Observatorio de Recursos Humanos en Salud; 2012.
3. Jacinto C (comp.). La construcción social de las trayectorias laborales de jóvenes: políticas, instituciones, dispositivos y subjetividades. Buenos Aires: Tesco-IDES; 2010. Introducción. Elementos para un marco analítico de los dispositivos de inserción laboral de jóvenes y su incidencia en las trayectorias. pp. 15-50.
4. Foucault M. El nacimiento de la clínica. México: Siglo XXI; 1991.
5. Dursi C, Millenaar V, Antonietti L, Duré MI. Experiencias en la formación como especialistas de médicos en la provincia de Buenos Aires, Argentina. *Investig Educ Med*. 2017; 6(22):128.
6. Molinari P. Turbulencia generacional. Buenos Aires: Temas; 2011.
7. Dorsey ER, Jarjoura D, Rutecki GW. Influence of controllable lifestyle on recent trends in specialty choice by US medical students. *JAMA*. 2003; 290(9):1173-8. Errata en: *JAMA*. 2003; 290(20):2666.
8. Newton DA, Grayson MS, Thompson LF. The variable influence of lifestyle and income on medical students' career specialty choices: data from two U.S. medical schools, 1998-2004. *Acad Med*. 2005; 80(9):809-14.
9. Borracci RA, Pittaluga RD, Manente D, Giorgi MA, et al. Expectativas de los estudiantes de medicina de la Universidad de Buenos Aires sobre su práctica profesional. *Medicina (B. Aires)*. 2009; 69(6):607-11.
10. Universidad de Buenos Aires. Sistema de Información Permanente. Censo de estudiantes 2011. Buenos Aires: la Universidad; 2011.
11. Borracci RA, Salazar AI, Arribalzaga EB. El futuro de la feminización de la medicina en la Argentina. *FEM*. 2018; 21(3):113.
12. Eiguchi K. La feminización de la medicina. *Rev Argent Salud Pública*. 2017; 8(30):6-7.
13. Acevedo G, Duré I, Dursi C, Candile MC, et al. Alternativas de formación elegidas por los concursantes del Sistema Nacional de Residencias Médicas que habiendo aprobado el Examen Único no accedieron al cargo: estudio multicéntrico en las jurisdicciones de Santa Fe, Neuquén, Salta y San Juan. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Comisión Nacional de Salud Investiga; 2015.
14. Nuthalapaty FS, Jackson JR, Owen J. The influence of quality of life, academic, and workplace factors on residency program selection. *Acad Med*. 2004; 79(5):417-25.
15. Organización Panamericana de la Salud. Área de Sistemas de Salud basados en la Atención Primaria de Salud. Residencias médicas en América Latina. Washington, D.C.: OPS; 2011. (La Renovación de la Atención Primaria de Salud en las Américas, N.º 5).
16. Jennings ML, Stuart J. Resident wellness matters: optimizing resident educations and wellness through the learning environment. *Acad Med*. 2015; 90(9):1246-50.

Planificación de actividades de enseñanza en un currículo integrado: el riesgo de la “desintegración”¹

Julia C. Saulino, Mariana N. Sánchez, Julio N. Busaniche,
Eduardo Durante y Gisela Schwartzman

RESUMEN

Introducción: en 2014, tras más de 10 años de comenzada la Carrera de Medicina en el Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires (IUHIBA), en la comunidad educativa se comenzó a plantear la necesidad de realizar un cambio curricular con el objetivo de lograr la enseñanza de habilidades complejas en forma integrada para generar un aprendizaje significativo y un mayor desarrollo de competencias. El cambio curricular comenzó a implementarse en 2018.

Propósitos: describir la experiencia de diseño de las actividades de enseñanza en un currículo integrado.

Desarrollo: para el diseño de las actividades de cada módulo (de un cuatrimestre de duración) se conformaron grupos planificadores multidisciplinarios. El objetivo principal de la planificación fue que los estudiantes comenzaran a desarrollar las habilidades necesarias para poder llevar adelante las actividades profesionales (EPAs: *Entrustable Professional Activities*) al final de la carrera. Los escenarios donde transcurren las actividades del Ciclo Inicial son las sesiones de aprendizaje basado en problemas, los laboratorios para el desarrollo de habilidades, las charlas plenarias y la atención primaria orientada a la comunidad. Fueron definidas EPAs para desarrollarse en el Ciclo Inicial, que guiaron la planificación en diálogo con los contenidos seleccionados para el cuatrimestre.

Para poder realizar un diseño integrado se estableció la relación de cada actividad con las de los módulos precedentes, retomando y complejizando los contenidos para que el diseño fuera espiralado.

Conclusiones: el mayor desafío de esta experiencia radicó en que debimos sumergirnos en un nuevo paradigma. El principal logro como grupo planificador fue hacer propia esta nueva forma de enseñanza: basada en el alumno, en problemas, integrada, espiralada. Evaluaremos los resultados tras su implementación y rediseñaremos las actividades, de ser necesario.

Palabras clave: diseño curricular, currículo integrado, actividades profesionales fiables.

PLANNING ACTIVITIES WITHIN AN INTEGRATED CURRICULUM: THE RISK OF “DISINTEGRATION” ABSTRACT

Introduction: in 2014, after 10 years of the establishment of the School of Medicine at the Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires (IUHIBA), the educational community identified the need to make a curricular change to teach complex skills in an integrated way to generate meaningful learning and further development of skills. The new curriculum was implemented in 2018.

Purposes: to describe our experience in designing teaching activities for an integrated curriculum.

Development: multidisciplinary planning groups were formed to design the activities of each four-month module. The main objective was for students to develop the skills necessary to carry out professional activities (EPAs: *Entrustable Professional Activities*) by the time of graduation. The “Initial Cycle” activities took place in four scenarios: (i) problem-based learning; (ii) skills lab (iii) forum discussions; and (iv) community-oriented education. The EPAs that would be acquired in the Initial Cycle were selected. Those EPAs, together with the contents selected for the semester guided the planning groups. To ensure an integrated design, the relationships of each module with the preceding one were established. We adopted a spiral design where we returned to the same topics at a deeper level and with more complexity.

Conclusions: the greatest challenge was that this experience involved a paradigm change. Our main achievement was to adopt a new form of teaching that was student and problem based, within an integrated and spiral curriculum. We plan to evaluate the results after implementation and redesign the activities, if necessary.

Key words: curriculum design, integrated curriculum, entrustable professional activities.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(3): 132-139.

¹El presente artículo fue desarrollado en el marco de la Especialización en Docencia Universitaria para Profesionales de la Salud del IUHIBA.

“El maestro del maestro es el problema.”

David Alfaro Siqueiros

INTRODUCCIÓN

En 2014, luego de 10 años de comenzada la Carrera de Medicina en el Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires (IUHIBA), la comunidad educativa comenzó a plantearse la necesidad de realizar un cambio curricular. Se creó una Comisión de Cambio Curricular, compuesta por autoridades del Instituto Universitario, de la Carrera de Medicina y del Departamento de Educación, con el fin de desarrollar un currículo integrado. Existía el antecedente de experiencias similares en otras instituciones de nuestro país (como Universidad Nacional del Sur, Universidad Nacional del Litoral, Universidad de La Matanza, entre otras), así como también en el ámbito internacional.

El propósito de este cambio curricular fue lograr la enseñanza de las habilidades complejas en forma integrada, para generar aprendizaje significativo y enfocar la enseñanza en el desarrollo de competencias y EPAs.

El nuevo currículo comenzó a implementarse en el año 2018. El Ciclo Inicial se organizó en seis módulos que enfocan etapas del Ciclo Vital. En este contexto, nos preguntamos junto a los profesionales a cargo de la planificación de cada módulo: *¿Cómo podemos pensar y diseñar las actividades para lograr un diseño curricular integrado?* El presente trabajo se propone describir la experiencia de diseño de las actividades que forman parte de uno de los módulos de este nuevo currículo para compartir los aprendizajes y reconocer los desafíos de este proceso.

MARCO TEÓRICO

El aprendizaje complejo: la importancia de la integración

El concepto de *aprendizaje complejo*¹ implica integrar conocimientos, habilidades y actitudes, y luego transferir lo aprendido a la realidad. Para convertirse en profesionales idóneos, los estudiantes deben adquirir competencias que incluyan conocimientos, habilidades y actitudes². Al finalizar el proceso de formación, serán capaces de llevar a cabo las EPAs (*Entrustable Professional Activities*). Las EPAs se definen como una parte crítica del trabajo profesional que puede ser confiada a un aprendiz una vez que se ha alcanzado la competencia suficiente². Son las actividades profesionales que los médicos realizan en su práctica académica. Al finalizar la formación, los estudiantes deberían poder realizarlas de forma segura para sus pacientes. Promover la adquisición de estas actividades profesionales es el motivo último de proponer el cambio curricular actual en la Carrera de Medicina. Por esto, resulta necesario repensar algunos conceptos en el contexto del análisis de la planificación de un currículo integrado. Los modelos de diseño holístico para el aprendizaje complejo¹ buscan integrar tres tipos conocimientos:

- **declarativo:** en nuestro diseño curricular, forma parte del eje *el médico como experto clínico*.
- **procedimental:** incluido en el eje *el médico como experto clínico*.
- **afectivo:** presente en los ejes restantes: *el vínculo con los pacientes y sus familias, el trabajo en equipo y el vínculo con la comunidad*.

La integración de estos aspectos del aprendizaje aumenta las posibilidades de que ocurra transferencia de este¹). Es posible establecer una correlación entre el concepto de *aprendizaje complejo* de Van Merriënboer y los de otros autores, como el de *aprendizaje reflexivo* de Perkins³, o el de *aprendizaje constructivo* de Pozo⁴, como un aprendizaje que promueve la reflexión y un uso estratégico o competente de los conocimientos adquiridos. Este uso competente implica que los estudiantes sean capaces de utilizar los conocimientos en contextos de incertidumbre y de manera autónoma.

No perder de vista la “tarea completa” y su contexto de aprendizaje para facilitar la transferencia

Desde el enfoque del aprendizaje complejo, las tareas deben ayudar a los aprendices a integrar conocimientos, habilidades y actitudes, y a transferir lo aprendido a nuevas situaciones problemáticas¹. En el currículo actual de la Carrera de Medicina del IUHIBA, el diseño es holístico, en contraste con el diseño atomístico, en el que los contenidos y las tareas complejas se ven reducidos a la suma de elementos aparentemente más simples¹. A diferencia de ese modelo de “apilamiento” del conocimiento, en el cual este es acumulado a modo de colección, de manera descontextualizada, desintegrada y difícil de recuperar, el currículo actual propone la integración del conocimiento. La base del enfoque holístico es reconocer que el todo es más que la suma de las partes. Se busca, así, solucionar la compartimentación, la fragmentación y las dificultades en la transferencia¹.

En contraste, en la fragmentación del conocimiento se enseñan habilidades constitutivas (o menores) que se agregan de manera gradual, lo que en conceptos de Perkins⁵ se denomina *elementitis*. Recién al final de la formación, el estudiante tiene la oportunidad de practicar la habilidad compleja por completo; el resto del tiempo la va conociendo y aprendiendo parcialmente. De ese modo se asume, erróneamente, que por hacer una parte de la habilidad o poder decir cómo se hace, el estudiante será capaz de llevarla a cabo, lo que se denomina *acerquitis*⁵. Para poder facilitar la transferencia del conocimiento es necesario que los estudiantes construyan un conocimiento general, aplicable a situaciones nuevas, a aspectos no familiares de los problemas –o, en palabras de Schön⁶, a “los problemas de las tierras bajas”–. En la misma línea, Pozo⁴ define el aprendizaje constructivo como aquel que promueve la transferencia, aumentando la probabilidad

de que los estudiantes sean capaces de recuperar y utilizar esos conocimientos en situaciones nuevas. También es relevante el contexto del aprendizaje, ya que este influye en facilitar (o no) su transferencia desde “un contexto de aprendizaje a un contexto de producción”⁷. La pregunta clave es: “¿Qué forma debe tomar un conocimiento experto para poder ser transmitido o aprendido por un público no experto?”⁷. Los conocimientos se descontextualizan de su campo de origen y se recontextualizan en una situación educativa, para que sean más accesibles a los alumnos. Para ser utilizados en el futuro deberán ser recontextualizados nuevamente⁷. Cuanto más congruente sea la tarea de enseñanza planteada con el contexto profesional, más fácil será ese proceso. En este sentido, los enfoques holísticos proponen el “modelado” para abordar el problema de la transferencia¹. Cuando diseñamos una actividad estamos realizando una adaptación de las tareas de la práctica profesional para que puedan ser accesibles a los estudiantes en los distintos niveles. En palabras de Van Merriënboer: *Un enfoque de dos pasos para modelar primero desarrolla modelos desde lo simple a lo complejo o tareas de la vida real y después “modela estos modelos” desde una perspectiva pedagógica para asegurar que se presenten de manera tal que los estudiantes puedan, de hecho, aprender de ellos*¹.

Como docentes, debemos planificar las actividades de manera que los estudiantes puedan aprovechar la tarea para aprender, y no perder de vista el contexto del aprendizaje, para que sean capaces, luego, de transferir lo aprendido.

DESARROLLO DE LA EXPERIENCIA

Ante los avances científicos en salud, el gran caudal de conocimiento que aparece en las publicaciones año a año y la introducción de nuevas tecnologías, se hace cada vez más necesario atender a la formación de los futuros profesionales y analizar si los diseños curriculares existentes responden a las demandas actuales. Por tal motivo, luego de un período de elaboración y exploración de otras experiencias curriculares, en el IUHIBA se ha diseñado un nuevo currículo de la Carrera de Medicina, basado en la integración curricular (no hay materias sino una estructura modular que integra distintas disciplinas), en poner al estudiante en un papel activo para su aprendizaje, basado en la discusión de situaciones problemáticas o de casos clínicos a lo largo de toda la carrera, en diferentes escenarios de actuación, con el foco puesto en lograr una orientación a la comunidad y una formación clínica. Se trata de un cambio sociocultural, profundo, que requirió reorganizar la estructura institucional y ponerla a su servicio⁸). En este sentido, el apoyo de la comunidad educativa universitaria y el interés de las autoridades brindaron las condiciones necesarias para explorar e implementar este nuevo diseño curricular que facilitaría la adquisición de competencias por parte de los estudiantes.

La Carrera de Medicina consta de 3 ciclos. Se definió como objetivo del Ciclo Inicial que los estudiantes desarrollen las habilidades necesarias para llevar adelante 6 actividades profesionales al final de la carrera (Figura 1). A través de los espacios de aprendizaje previstos, los estudiantes



Figura 1. Carrera de Medicina del IUHIBA: ciclos que la constituyen en relación con los ejes temáticos y EPAs (basado en el Programa de la Carrera de Medicina del IUHIBA).

desarrollarán las EPAs abordando contenidos teóricos y prácticos relacionados con los conocimientos básicos de biología, método clínico, relación médico-paciente y entrevista clínica, trabajo en equipo y estudio de la población. Los estudiantes serán capaces de poner en práctica las EPAs al final de la carrera. Estas fueron inspiradas por las EPAs definidas en otras universidades del mundo con currículos basados en resultados por EPAs y validadas localmente por un comité de expertos (Figura 2).

Diseñar un currículo integrado para ser implementado supone encontrar lógicas de planificación de las actividades. En el IUHIBA se resolvió el tema a través de grupos planificadores, cuya tarea fue diseñar las actividades de cada módulo. Estos grupos se encuentran conformados por 5 docentes y un coordinador, provenientes de diversas disciplinas (medicina, bioquímica, farmacia, psicología, etc.). El comité de construcción curricular diseñó el mapa de los distintos ciclos, que sirvieron de insumo para que cada grupo planificador fuera capaz de planificar las actividades concretas de cada módulo. El papel del grupo planificador consiste en diseñar conjuntamente todas las actividades del módulo con el objetivo de lograr un diseño curricular integrado. La experiencia que se recoge en este trabajo se centra en el diseño del módulo sobre adolescencia correspondiente al primer cuatrimestre de segundo año del Ciclo Inicial². Además de los temas correspondientes a esta etapa, se decidió incluir en el módulo contenidos pertenecientes a los sistemas nervioso y músculo-esquelético, abordándolos de manera integrada, mediante los aportes de distintas disciplinas: anatomía, histología, fisiología, bioquímica, farmacología, microbiología, psicología, bioética, medicina legal, etcétera.

Los espacios de aprendizaje donde transcurren las actividades del Ciclo Inicial son las sesiones de Aprendizaje

Basado en Problemas (ABP), los laboratorios para el desarrollo de habilidades (Laboratorio de Práctica Profesional y Laboratorio de Práctica Orientada), el espacio de Atención Primaria Orientada a la Comunidad (APOC) y las actividades plenarias. Los espacios y sus propósitos se detallan en el cuadro 1.

Estos espacios se distribuyen en un cronograma de modo que todas las semanas los estudiantes cuentan con dos sesiones de ABP, dos laboratorios (un Laboratorio de Práctica Orientada y un Laboratorio de Práctica Profesional) y un encuentro de APOC. Una vez a la semana se realizan actividades plenarias en las que un especialista presenta contenidos que por su interés o dificultad requieren un espacio propio. Una vez al mes se realiza un Laboratorio de Gestión de la Información para trabajar en la búsqueda y jerarquización de la información necesarias para el desarrollo de los otros espacios de aprendizaje.

El horario semanal de los estudiantes también considera las horas de estudio independiente, necesarias para llevar a cabo las actividades mencionadas. El cuadro 2 ilustra un ejemplo de organización semanal de los espacios de aprendizaje.

Como puede apreciarse, la tarea delegada a los grupos planificadores es desafiante, ya que implica prever una primera versión de las actividades para desarrollar en todos los espacios, en tanto la implementación brindará elementos para repensarlas, ajustarlas, mejorarlas o cambiarlas por otras más adecuadas.

¿Cómo se puede pensar y diseñar las actividades en el contexto de un diseño curricular integrado?

A lo largo de 6 meses, cada grupo planificador se reunió semanalmente para elaborar las actividades. El punto de partida fueron las EPAs a las que se debía contribuir, en relación con los contenidos que se trabajarían, tomando

EPA 1. La entrevista clínica

EPAs anidadas:

- EPA 1.1: Realizar la anamnesis y examen físico adaptados a la situación clínica del paciente
- EPA 1.2: Formular y justificar diagnósticos diferenciales
- EPA 1.3: Formular un plan inicial de exámenes complementarios basado en las hipótesis diagnósticas
- EPA 1.4: Interpretar y comunicar los resultados de los estudios diagnósticos y de rastreo más comunes
- EPA 1.5: Formular, comunicar e implementar planes de manejo.
- EPA 1.6: Educar a los pacientes en promoción de la salud, prevención y manejo de la enfermedad
- EPA 1.7: Realizar procedimientos médicos generales

EPA 2. Hacer una presentación oral y escrita de una entrevista clínica

EPA 3. Pasar o recibir la responsabilidad del cuidado de un paciente

EPA 4. Reconocer pacientes en situaciones de urgencia o emergencia, proveer el cuidado inicial y buscar ayuda

EPA 5. Comunicación en situaciones dificultosas

EPA 6. Participar en iniciativas de mejoramiento de la calidad en el sistema de salud

Figura 2. EPAs de la Carrera de Medicina (basado en el Programa de la Carrera de Medicina del IUHIBA).

²Las reflexiones que se comparten surgen principalmente de la participación de la Esp. Saulino en este grupo planificador.

Cuadro 1. Espacios de aprendizaje en el Ciclo Inicial del IUHIBA

Espacio de aprendizaje	Propósito
Aprendizaje basado en problemas	Aproximarse a los contenidos usando casos ricos en contexto a través de formulación de preguntas que los estudiantes elaboran para la búsqueda de información para resolver dichos casos
Laboratorio de práctica orientada	Trabajar por separado las partes difíciles ⁵ . Abordar contenidos específicos relevantes para la práctica profesional
Laboratorio de práctica profesional	Jugar el juego completo con sentido ⁵ , integrando lo trabajado en otros espacios. Desarrollar habilidades y competencias en un contexto similar al de la práctica médica
Atención primaria orientada a la comunidad	Adquirir competencias para la comprensión y gestión de los problemas de los individuos y sus familias en la comunidad a la que pertenecen
Actividad plenaria con expertos	Explicar contenidos clave que complementan las actividades de la semana mediante una exposición a cargo de un experto en el tema

Cuadro 2. Semana modelo de actividades en el Ciclo Inicial del IUHIBA

Hora	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
8-9	Aprendizaje basado en problemas	Actividades plenarias	Atención Primaria Orientada a la Comunidad	Aprendizaje basado en problemas	Estudio Independiente
9-10					
10-11					
11-12	Estudio Independiente	Estudio Independiente	Estudio Independiente		
12-13					
13-14					
14-15	Laboratorio de Práctica Orientada	Laboratorio de Práctica Profesional			
15-16					
16-17					

como eje temático central la adolescencia. Estos contenidos formaron parte de un mapa conceptual, donde fueron jerarquizados según su relevancia en la práctica médica. Cada actividad (problema, laboratorio, plenaria, etc.) estaba asignada a un miembro del equipo. Sin embargo, todos los integrantes hicimos revisiones y aportes a las actividades a través de la plataforma Google Drive. En algunas actividades se trabajó en conjunto con docentes invitados. Esto ocurrió con mayor frecuencia para el diseño de Laboratorios de Práctica Profesional y Laboratorios de Práctica Orientada, cuando, debido a la especificidad de los contenidos, se requería la colaboración de un experto en el tema que se iba a trabajar. Luego, la coordinadora del grupo planificador y un consultor experto hicieron la revisión final.

Debido a que las actividades planificadas serían llevadas a cabo posteriormente por docentes-tutores de los distintos espacios, era necesario que su planificación tuviera un alto grado de precisión en cuanto a los tiempos destinados a

cada parte de la actividad, las consignas y los resultados esperables.

Para realizar un diseño integrado se estableció la relación de cada actividad con las de los módulos anteriores (módulo 1 y 2, enfocados en concepción y niñez) y posteriores (correspondientes a adulto joven, adulto y adulto mayor). Procuramos que los contenidos se fueran retomando y complejizando para que el diseño curricular resultara espiralado⁸.

Nos propusimos diseñar tareas que permitieran integrar conceptos y disciplinas. Como parte de este diseño holístico, entonces, tuvimos que tener en cuenta que las actividades fueran significativas y que también, como referimos anteriormente, estuvieran integradas entre sí.

Teniendo como meta la integración curricular, en la práctica, esto debía reflejarse en la integración de las actividades de los distintos espacios de aprendizaje. Los temas de los problemas de ABP de la semana marcan “la agenda” de

actividades en cuanto a temas. Luego se diseñan los Laboratorios de Práctica Orientada para propiciar el aprendizaje de conceptos de las ciencias básicas que resultan valiosos para el desarrollo de razonamiento clínico o reforzar cierta tarea que debe ser ejercitada para luego ser automatizada. Al final de la semana, los Laboratorios de Práctica Profesional proponen tareas significativas que permitan a los alumnos jugar el juego completo⁵, esto es, desarrollar actividades similares a las de la práctica profesional (como por ejemplo realizar una entrevista clínica con un clima adecuado, llevar a cabo la anamnesis dirigida al motivo de consulta, etc.) intentado abordarlas en forma completa pero en una versión adecuada a la etapa de formación. Asimismo, el espacio de Actividades Plenarias se propone poner el énfasis en alguno de los contenidos abordados en la semana, que por su complejidad o relevancia en la práctica clínica requiere una mayor dedicación a cargo de un docente especialista en el tema. El trabajo de los estudiantes en el espacio semanal de APOC propicia que contextualicen a la persona y su salud dentro de la comunidad a la que pertenece.

Una de las mayores dificultades de la planificación, debido a nuestra formación atomística y regida por los contenidos (basada en nuestra propia biografía escolar), es pensarla desde las EPAs. Los contenidos se encuentran al servicio de la adquisición de las EPAs por parte de los estudiantes. Por lo tanto, las EPAs son decisivas para el abordaje de los contenidos y, finalmente, en la planificación de las actividades.

ANÁLISIS DE LA EXPERIENCIA

Diseñar las semanas en pequeñas tareas que promuevan el crecimiento en las EPAs

Nuestro rol como grupo planificador fue pensar tareas de aprendizaje significativas que estimulen la adquisición de competencias para poder llevar adelante las EPAs y que favorezcan la comprensión por parte de los estudiantes, activando la integración del conocimiento previo con los nuevos conceptos por conocer y adquiriendo nuevos significados⁴.

Como mencionamos anteriormente, el eje central en torno al cual se organiza el plan de estudios son las EPAs.

Uno de los desafíos con los que nos encontramos en esta tarea de diseño curricular es pensar cada semana académica desde las EPAs y los objetivos, no solamente desde los contenidos. Los problemas y laboratorios de la semana deben encontrarse al servicio de tareas que sean representativas de las EPAs para promover así el desarrollo de estas.

Durante el diseño de los distintos espacios de aprendizaje partimos de las diversas experiencias en nuestras áreas de desempeño como profesionales de la salud, para proponer tareas de aprendizaje que fueran adecuadas a la etapa que transitan los estudiantes (y, por lo tanto, accesibles para ellos) y que a su vez tuvieran representación en la

práctica de las distintas disciplinas de las Ciencias de la Salud. Consideramos que proveer casos ricos en contexto y jerarquizar los contenidos en función de su relevancia clínica son facilitadores para lograr la transferencia del aprendizaje.

El camino para seguir fue, tomando como punto de partida las EPAs principales que se iban a trabajar, planificar actividades que aportaran a construirlas, comenzando por los dos problemas de ABP, para luego complementarlos con un Laboratorio de Práctica Orientada, con el fin de aprender cuestiones puntuales, y un Laboratorio de Práctica Profesional, cuya finalidad sería, en palabras de Perkins, jugar el juego completo⁵ a través de propuestas de aprendizaje que permitan acercarse a las prácticas profesionales reales en forma completa y progresiva (en versiones para principiantes de complejidad creciente).

Tomando en cuenta el siguiente esquema es posible establecer una conexión entre los cuatro componentes propuestos por Van Merriënboer¹ respecto del aprendizaje complejo y cómo este se plasma en el diseño curricular que aquí se presenta a través de las actividades que forman parte del Ciclo Inicial:

- 1) *Tareas de aprendizaje*: ABP y Laboratorios de Práctica Profesional.
- 2) *Práctica de parte de las tareas*: Laboratorios de Práctica Orientada.
- 3) *Información de apoyo*: surge del estudio independiente o grupal a partir de los ABP, del trabajo con las guías prelaboratorio y de los encuentros plenarios.
- 4) *Información procedimental*: guías prelaboratorio e información aportada por los tutores en los laboratorios. Luego, por último, fue necesario verificar que todas las EPAs propuestas hayan sido trabajadas dentro del módulo. La adquisición progresiva de las EPAs y la relación espiralada entre los módulos fueron el marco dentro del cual creamos desde cero cada actividad para cada semana del cuatrimestre.

Pensando qué del qué queremos que aprendan al momento de planificar las actividades

Como docentes sabemos que no solo es fundamental la pregunta *¿Qué quiero que los estudiantes aprendan?* sino que además es necesario definirla al máximo para planificar adecuadamente las actividades de cada escenario de aprendizaje. Entonces, nuestras preguntas guía fueron: *¿Qué quiero que aprendan en detalle de aquello que aparece como "tema"?* *¿A través de qué tareas va a ocurrir este aprendizaje?* *¿En ocasión de qué o a propósito de qué propongo determinado contenido?*

En el caso de los problemas de ABP, a continuación de *¿Qué quiero que los alumnos aprendan?* surge *¿Qué quiero que los alumnos se pregunten?* O, podría ser *¿Para aprender qué de ese "qué" (tema) quiero que se pregunten eso?* En palabras de Perkins: *“¿Qué problemas? ¿Qué*

contenidos y habilidades se supone deben cultivar? ¿Qué tipos de pensamiento se supone deben fomentar? (...) El principal desafío de construir un juego completo no consiste en elegir un marco como el aprendizaje basado en problemas, sino en llenar el marco con una concepción perspicaz del juego”⁵.

En el caso de los Laboratorios: *¿A partir de qué actividades los alumnos pueden adquirir las habilidades o competencias necesarias para alcanzar las EPAs?* Para planificar los Laboratorio de Práctica Orientada nos centramos en las partes difíciles⁵, en esos aspectos de la práctica profesional que requieren mayor práctica por su complejidad o por tratarse de habilidades. Por ejemplo: abordar la morfología de los miembros y su biomecánica, tomar signos vitales e interpretarlos en contexto de intoxicación por alcohol, realizar un Papanicolau (mediante simulación), etc. Para los Laboratorios de Práctica Profesional, pensamos un juego completo con sentido⁵, representativo de lo trabajado en esa semana. Por ejemplo, en relación con los laboratorios antes mencionados, realizar (mediante la estrategia de *role playing*) la consulta médica ante un traumatismo de miembros, de un paciente con intoxicación alcohólica o de una paciente que consulta para realizar la toma del Papanicolau. De esta forma, en cada semana los laboratorios se encuentran secuenciados y se complementan entre sí. Los Laboratorios de Práctica Profesional también pueden conectarse con otros espacios como en el caso de planificar una acción preventiva de *bullying* para la comunidad donde desarrollan APOC. A su vez, ambos espacios de laboratorio se encuentran relacionados con las sesiones de ABP de esa semana.

Como vimos anteriormente, dentro de la búsqueda de una tarea representativa para estos *qué*, es fundamental pensar en una tarea que sea congruente con el contexto profesional, ya que la adecuación del contexto facilitará la transferencia.

Teniendo en cuenta que el aprendizaje se construye con alumnos en rol activo, a partir de sus conocimientos previos, y que los contenidos informativos o ya los trae trabajados individualmente (por ejemplo, con la resolución de la guía prelaboratorio) o va a ir a buscarlos (luego del problema de ABP, para contestar las preguntas formuladas por el grupo), se deben poner en marcha tareas desafiantes, valiosas. Es necesario diseñar tareas de aprendizaje genuinas, a partir de problemas reales, de situaciones que requieran el uso del conocimiento⁹. Con esto no perdemos de vista la necesidad de que los alumnos adquieran *conocimientos verbales*, es decir, datos y conceptos puntuales, ya que “sin mapa no podemos navegar (...) sin conocimientos no hay competencias”⁷⁴, pero pensamos estas tareas centradas en el hacer reflexivo, pensando que los estudiantes aprenden de lo que hacen, ya que resulta fundamental analizar el diseño desde el punto de vista de la actividad del estudiante⁸. En esta línea, es importante remarcar que lo que se hace en clase es algo

único, que cobra sentido en la medida en que aporta algo diferente de aquello que cada estudiante hace por su cuenta. Al planificar, debemos propiciar que el tiempo compartido y la interacción del estudiante con el docente y el grupo tengan un valor agregado que no pueda ser replicable realizando la tarea en forma individual.

En algunos casos puede resultar difícil diseñar estas tareas significativas sin que resulten “forzadas”. Sobre todo, cuando se busca que surjan temas morfológicos o de los distintos aparatos y sistemas que deben ser abordados en el módulo. Al seleccionar contenidos no deberíamos forzar las situaciones clínicas para que encajen en nuestro esquema. Volviendo al contexto que facilite la transferencia, hay que incorporar a la tarea el tema de la semana, pero en un contexto creíble. No resultaría útil para nuestros propósitos armar problemas o laboratorios híbridos con casos y presentaciones infrecuentes para poder justificar la incorporación de un contenido. La estrategia de resolución del equipo planificador en este caso fue abordar las áreas de neurología y sistema músculo-esquelético (como ya mencionamos, contenidos de nuestro módulo) en el contexto del adolescente. Es decir, nuestro recorte de los temas está dado, en su mayoría, por la prevalencia en el grupo etario que aborda nuestro módulo.

CONCLUSIONES

Esta experiencia de planificación en el marco del cambio curricular implicó un gran esfuerzo por parte de nuestro equipo y de la institución. El mayor desafío radicó en que tuvimos que sumergirnos en un nuevo paradigma, radicalmente diverso del que habíamos experimentado en nuestra formación, centrada en clases magistrales y el aprendizaje de contenidos que algún día veríamos cómo aplicar e integrar. El principal logro como grupo planificador fue, con el transcurrir de los meses, hacer propia esta nueva forma de aprendizaje basado en problemas, integrado, espiralado, constructivo, complejo. Tuvimos la oportunidad de crear las actividades de un cuatrimestre de la Carrera de Medicina con el apoyo del IUHIBA y de otros docentes consultores externos con mayor experiencia en diseño de currículo integrado, convocados para guiarnos en la tarea. Como todo cambio, nos encontramos expectantes de evaluar los resultados. La implementación muestra el currículo en acción⁸. Actualmente, algunos miembros del grupo planificador nos encontramos haciendo el seguimiento de la implementación con los equipos docentes que llevan a cabo las actividades, evaluando cada actividad semana a semana para realizar ajustes y rediseñarlas cuando sea oportuno. De esta manera, favorecemos la integración entre ellas y sostenemos un proceso de reflexión sobre la propia práctica indispensable en la tarea de desarrollo curricular, en tanto toda planificación es una hipótesis de trabajo⁷ que debe ser contrastada con la práctica en su implementación.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Van Merriënboer J, Kirschner PA. Diez pasos para el aprendizaje complejo: un acercamiento sistemático al diseño instruccional de los cuatro componentes. México, DF: Aseguramiento de la Calidad en la Educación y en el Trabajo; 2010.
2. ten Cate O. Guía sobre las actividades profesionales confiables. FEM. 2017;20(3):95-102.
3. Perkins D. Escuela inteligente. Barcelona: Gedisa; 1995.
4. Pozo JI, Pérez Echavarría M. Psicología del aprendizaje universitario. Madrid: Morata; 2009.
5. Perkins D. El aprendizaje pleno. Buenos Aires: Paidós; 2010.
6. Schön DA. La formación de profesionales reflexivos: hacia un nuevo diseño de la enseñanza y el aprendizaje en las profesiones. Madrid: Paidós-MEC; 1992.
7. Feldman D, Palamidessi M. Programación de la enseñanza en la universidad: problemas y enfoques. Buenos Aires: Universidad Nacional de General Sarmiento; 2001.
8. Camilloni A. Modalidades y proyectos de cambio curricular: aportes para un cambio curricular en Argentina. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina; 2001.
9. Anijovich R, Mora S. Estrategias de enseñanza: otra mirada al quehacer en el aula. Buenos Aires: Aique; 2009.
10. van Berkel HJ, Scherpbier A, Hillen H, et al. editors. Lessons from problem-based learning. Oxford: Oxford University Press; 2010.



Dr. Mariano Kovadloff

Médico especialista en Medicina interna
Médico de planta, Sección Geriátrica, Servicio de Clínica médica
Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

NUEVAS ESTRATEGIAS APLICADAS EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS MAYORES CON DIABETES DURANTE LA PANDEMIA COVID **¿Qué nuevos desafíos tenemos en pacientes mayores con diabetes en época COVID?**

Creo que se rompió uno de los axiomas de la medicina según el cual los pacientes consultan al médico por enfermedades en forma presencial, donde los revisamos y elaboramos nuestros diagnósticos y donde se forja la relación médico-paciente.

Desde la irrupción del SARS-CoV-2 como pandemia en 2019-2020, con las medidas que se fueron tomando en los diferentes países hemos adaptado y adoptado rápidamente una serie de herramientas que venían desarrollándose y encontraban cierta resistencia en el ámbito de la medicina. En la Argentina tuvimos el “privilegio” de ser uno de los últimos países en los que se iniciaron los contagios, así que pudimos conocer diferentes estrategias y resultados en diversos países en donde ya habían comenzado. Si aprovechamos bien esa oportunidad o no, es tema de otra discusión.

La telemedicina, la consulta asincrónica, la casi ausencia del examen físico, la inteligencia artificial y *bots* han irrumpido en forma inexorable en la práctica médica diaria. Creo que vinieron para quedarse, pero falta en el próximo tiempo una evaluación de la potencia y utilidad real de cada una de estas nuevas herramientas y su correcta aplicación para complementar la práctica diaria.

El paciente adulto mayor es de por sí un paciente que tiene altos requerimientos del sistema de salud; si a esto le agregamos un estatus frágil o prefrágil, resulta que no solo es más dependiente del sistema de salud sino que requiere mucha más frecuencia en sus controles. La intervención a tiempo y temprana en los pacientes frágiles y prefrágiles es uno de los pilares de la atención en geriatría. Esta nueva realidad justamente compromete la accesibilidad en un grupo de pacientes que de por sí ya la tienen comprometida.

Decidir qué paciente, cuándo y cómo va a concurrir a los servicios de salud es la función primordial de los médicos en estos días. El objetivo es lograr el máximo beneficio con el menor riesgo para ellos y también para nosotros, el personal de salud.

¿Cómo realizar la atención del paciente adulto mayor con diabetes?

La adaptación de los viejos esquemas de diagnóstico y tratamiento a las nuevas herramientas y canales es primordial. La adaptación de las instituciones, el personal de salud y la educación de los pacientes en el uso de nuevas herramientas son los principales escollos para lograr el éxito con estas modalidades de atención.

El empoderamiento y la educación del paciente y su entorno es el recurso más poderoso ya que dependerá de ellos, y de nuestra guía, la identificación de signos y síntomas de alarma para jerarquizar la consulta en una consulta presencial o no.

Elaboré una *checklist* de datos y acciones que considero tienen que estar en la consulta diabetológica del paciente mayor:

- Estatus de fragilidad del paciente (indispensable para setear objetivos útiles y posibles para cada paciente).
- Entorno y red social del paciente.
- Accesibilidad a la medicación.
- Conciliación de medicación e identificación de medicación potencialmente inadecuada (fundamental en cualquier paciente con polifarmacia).
- Peso y estado muscular.
- Indagar sobre ejercicio y actividad física.
- Comidas: tipo, cantidad, y problemas para alimentarse (prótesis, dolores...).
- Consulta activa sobre hipoglucemias y síntomas atípicos de estas.
- Consulta activa sobre efectos adversos de medicaciones y síntomas atípicos.
- Control de pie y estratificación del riesgo de presentar pie diabético.
- Visión y evolución en las últimas semanas.
- Último control metabólico y pactar el próximo control.
- Compartir y explicar objetivos del tratamiento.

Por supuesto, no todas las consultas deben contemplar todos estos ítems pero, dependiendo el paciente que tengamos adelante, deberemos tener mayor o menor control de las variables.

¿En qué afecta el aislamiento a los pacientes adultos mayores con diabetes?

En todo, partiendo de que la salud es el equilibrio biopsíquicosocial de un individuo, las condiciones de aislamiento, más los problemas intrínsecos comunes a los adultos mayores y más aún en los frágiles... destruyen el concepto de salud casi en todos sus aspectos. Estamos en una situación compleja desde el punto de vista sanitario, ya que el grupo de adultos mayores y, en especial, los que presentan comorbilidades (como enfermedad cardiovascular o diabetes) son los que más riesgo tienen de padecer formas graves de COVID.

¿Qué nos va a dejar esta situación en el campo de la diabetes y los pacientes mayores?

Hay luz al final del túnel. Hay un auge de nuevas tecnologías y una alfabetización digital rápida (y un poco forzada) para el sector institucional, profesional y de pacientes. Entre estos, los jóvenes no presentan problemas en su relación con las tecnologías y no solo las utilizan sino las aceptan como un hecho. En el sector de pacientes maduros existen grandes posibilidades de aumento de la penetrancia de las tecnologías y donde creo que más crecimiento va a haber. Sin embargo, en el sector de adultos mayores es donde veo que se necesita más esfuerzo y donde hay menos posibilidades de éxito con estos cambios.

Igualmente me han sorprendido más de una vez los pacientes muy añosos con teleconsultas primero con los hijos y luego solos.

Existe un sinfín de tecnologías aplicadas al campo de la diabetes y de personas mayores que se irán incorporando conforme sus precios se vuelven más accesibles:

-Glucómetros *bluetooth*, glucómetros para agregar al celular con posibilidad de exportar información para el profesional y para el mismo paciente, aplicaciones gratuitas de registro para personas con diabetes que, utilizando inteligencia artificial, relacionan ingesta, conteo de hidratos de carbono, ejercicio, medicación y valores glucémicos.

-Glucómetros permanentes con sistemas predictivos para hipoglucemias que, en caso de existir la tendencia glucémica hacia la hipoglucemia, avisan a diferentes teléfonos asociados activando alarmas muy útiles para pacientes lábiles.

-Redes sociales especializadas en diabetes donde se refuerza el empoderamiento de los pacientes para lograr su control metabólico y también los objetivos de actividad física para los adultos mayores.

Con respecto al campo del adulto mayor no necesariamente diabético, también existe una gran cantidad de aplicaciones para ellos que los pueden ayudar a acceder más cómodamente a sus teléfonos inteligentes superando trastornos visuales y/o auditivos.

-Geolocalización, botones de pánico, alerta y ayuda remota. Redes sociales para adultos mayores. Herramientas de neuroestimulación.

Luego de toda esta “ebullición” será necesario un tiempo de decantación, reanálisis y mejora. Soy muy optimista acerca de estas herramientas extra para la atención de pacientes.

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano [Treatment of type 2 diabetes in the elderly]. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140(3):134.e1-134.e12.
- Hamine S, Gerth-Guyette E, Faulx D, et al. Impact of mHealth chronic disease

management on treatment adherence and patient outcomes: a systematic review. *J Med Internet Res*. 2015; 17(2):e52.

- McDonnell ME. Telemedicine in complex diabetes management. *Curr Diab Rep*. 2018; 18(7):42.

- Ministerio de Salud de la Nación [internet]

Buenos Aires, Argentina [citado julio de 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud>

- Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, et al. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc*. 2020; 68(5):926-9.



Teletriage: piloto para evaluar eficacia, impacto y seguridad

María Florencia Grande Ratti y Santiago Andrés Frid

Frid AS, Ratti MFG, Pedretti A, Valinoti M, Martínez B, Sommer J, Luna D, Plazzotta F. Teletriage Pilot Study (Strategy for Unscheduled Teleconsultations): Results, Patient Acceptance and Satisfaction. *Stud Health Technol Inform.* 2020; 270:776-780.

COMENTARIO

Durante el año 2018, el Programa de Telemedicina del Hospital Italiano de Buenos Aires, gestionado por el Departamento de Informática en Salud, facilitó la implementación del Programa de Atención Virtual para la atención no programada de infecciones respiratorias altas (denominado “Telegripe”), en colaboración conjunta con la Central de Emergencias de Adultos (CEA) y el Área de Investigación en Medicina Interna de Clínica Médica¹. Este surgió como herramienta innovadora que permitió brindar servicio de atención médica a distancia y con conexión sincrónica por videoconferencias, representando una estrategia gerencial útil para descentralizar las consultas de baja complejidad, que producen un gran impacto en el sistema de salud durante el brote estacional².

Mientras el paciente se conecta a través del Portal Personal de Salud (PoPeS), los médicos lo hacen a través de la Historia Clínica Electrónica (HCE), asegurando la disponibilidad de la información clínica contextual³. Mediante este esquema se establece una comunicación segura y privada entre el profesional de la salud y el paciente⁴. Este sistema permite optimizar los resultados y maximizar la seguridad de la teleconsulta en el marco de un sistema de información integrado, garantizando la correcta documentación –entendida como la evolución correspondiente al acto médico– en la HCE, repositorio imprescindible en cuanto al aspecto normativo y regulatorio⁵. Los resultados exitosos durante esta primera experiencia nos hicieron pensar que los usuarios están dispuestos a utilizar nuevas estrategias alternativas de atención y a evitar traslados potencialmente innecesarios.

En este contexto, surgió el Programa de Teletriage, cuyo piloto se implementó entre enero y mayo de 2019 con la

intención primaria de brindar atención médica de demanda espontánea mediante una teleconsulta sincrónica por videoconferencia, ampliando el servicio –en esta nueva oportunidad– a cualquier motivo de consulta no urgente. Sin embargo, esta prestación también fue restringida a pacientes afiliados a la prepaga institucional (solo Plan de Salud) debido a barreras administrativas y de facturación con otras coberturas. El estudio representó una experiencia en pequeña escala desarrollado para explorar la seguridad (en términos de tasa de reconsultas a la CEA y tasa de hospitalización durante un período de seguimiento de 7 días posteriores), informar la aceptación y la satisfacción de los usuarios, capacitar a los profesionales, evaluar la factibilidad y los costos, y mejorar los obstáculos principales (como resultaron ser la infraestructura necesaria inicial y los problemas de conectividad).

Este nuevo sistema de atención virtual entró en vigencia el 18/01/2019, originalmente disponible en forma restringida a los días hábiles de lunes a viernes entre las 16 y las 20 horas, decisión explicada por viabilidad, debido a la reestructuración de recursos humanos requeridos, y la consecuente redistribución de funciones de la dotación del personal de salud disponible en la CEA. Hubo un total de 476 registros de conexiones durante la ventana temporal de 90 días a los fines del corte transversal, aunque 276 fueron las teleconsultas efectivas, que corresponden a 241 pacientes, con edad media de 50 años⁶. Los motivos de consulta más frecuentes resultaron: 29,34% administrativo (p. ej., recetas o duplicados de medicación, órdenes de vacunas, resultados de estudios, información médica para preparación de estudios complementarios), 18,11% problemas del aparato respiratorio (infecciones respiratorias altas) y 17,75% cuadros infecciosos de manejo ambulatorio (como cistitis, fiebre, foliculitis), entre otros. Solo a 4 pacientes (1,44%) se les sugirió una derivación presencial durante la teleconsulta por necesidad de examen físico complementario. A los 7 días de seguimiento, la tasa de reconsulta a la CEA fue de 18,47% (51) y la tasa de hospitalizaciones fue del 0,72% (2), ambos pacientes por motivo relacionado con la consulta inicial y de buena evolución clínica con alta

Recibido: 27/7/20

Aceptado: 29/7/20

Área de Investigación en Medicina Interna. Central de Emergencias de Adultos. Clínica Médica (M.F.G.R.). Departamento de Informática en Salud (S.A.F.). Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: maria.grande@hospitalitaliano.org.ar

hospitalaria. Se constataron elevadas tasas de satisfacción (el 72% de los pacientes mencionaron estar satisfechos con el uso del sistema) y de aceptabilidad (el 66% indicaron que hubiesen buscado atención presencial de no existir el canal virtual), mediante la aplicación de un cuestionario autoadministrado recientemente validado⁷.

Esta investigación inicial nos permitió concluir que el nuevo canal de comunicación podría ser una estrategia útil y segura para reducir las consultas presenciales no urgentes de la CEA y descentralizar la atención hospitalaria de la sede central (que atiende un promedio de 500 consultas diarias, la mayoría en su área de menor complejidad). En efecto, representó el estudio previo de gran relevancia clínica que antecedió a la imperiosa necesidad de un proyecto de rendimiento a gran escala, tal como nos obligó a generar e implementar la pandemia de COVID-19 sin precedentes.

Ante el contexto actual argentino y una medida excepcional del Gobierno Nacional como el Decreto de Necesidad y Urgencia (DNU 260/2020), debimos replantear los modelos asistenciales vigentes para permitir el cumplimiento del distanciamiento social y evitar el colapso de los servicios sanitarios, garantizando al mismo tiempo la continuidad del cuidado de los pacientes. La capacidad de respuesta del sistema de salud puede ser tensionada por la

llegada masiva de pacientes que soliciten atención médica. Ante este escenario potencialmente catastrófico se debió planificar o reestructurar la organización del sistema y la CEA para garantizar la gestión integral de la respuesta^{8,9}, el funcionamiento de los mecanismos de coordinación, el manejo integrado de la información, las capacidades logísticas y los recursos necesarios para su ejecución.

En este marco, las plataformas de telemedicina registraron un crecimiento exponencial y gran parte de la atención ambulatoria del hospital también pasó a ser canalizada a través de esta herramienta. Las experiencias previas, las lecciones aprendidas y la correcta utilización de la telemedicina nos permitieron: 1) ampliar el programa teletriage sin restricciones y hacerlo disponible de 08:00 a 00:00 horas los 7 días de la semana, facilitando una categorización eficaz de los pacientes mediante una teleconsulta, que evita su desplazamiento innecesario y, de esa manera, en este particular escenario, protege no solo al paciente en sí mismo, sino al personal sanitario y a la comunidad en general de la exposición al virus; 2) facilitar teleconsultas de seguimiento de un paciente confirmado leve de manejo domiciliario (y eventual telemonitoreo, con la medición de uno o más parámetros vitales como temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria o saturación de oxígeno)¹⁰.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Frid SA, Grande Ratti MF, Pedretti A, et al. Telemedicine for Upper Respiratory Tract Infections During 2018 Epidemiological Outbreak in South America. *Stud Health Technol Inform.* 2019; 264:586-90.
2. Giunta DH, Pedretti AS, Elizondo CM, et al. Analysis of Crowding in an Adult Emergency Department of a tertiary university hospital. *Rev Med Chil.* 2017; 145(5):557-63.
3. Smith MI, García G, Simon M, et al. Lessons Learned After Redesigning a Personal Health Record. *Stud Health Technol Inform.* 2017; 245:216-20.
4. Alassia LN, Benítez S, Luna DR, et al. Validating the Access to an Electronic Health Record: Classification and Content Analysis of Access Logs. *Stud Health Technol Inform.* 2015; 216:3-6.
5. Campos F, Plazzotta F, Luna D, et al. Developing and implementing an interoperable document-based electronic health record. *Stud Health Technol Inform.* 2013; 192:1169.
6. Frid AS, Grande Ratti MF, Pedretti A, et al. Teletriage Pilot Study (Strategy for Unscheduled Teleconsultations): Results, Patient Acceptance and Satisfaction. *Stud Health Technol Inform.* 2020; 270:77680.
7. Torre AC, Bibiloni N, Sommer J, et al. Spanish translation and transcultural adaptation of a questionnaire on telemedicine usability. *Medicina.* 2020; 80(2):134-7.
8. Silvagni E, Cipriani MS, Valenti I. How to organize an emergency department during the COVID-19 pandemic. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2020;27(S Pt 1):e11-3.
9. Quah LJJ, Tan BKK, Fua T-P, et al. Reorganising the emergency department to manage the COVID-19 outbreak. *Int J Emerg Med.* 2020; 13(1):32.
10. Martínez-García M, Bal-Alvarado M, Santos Guerra F, et al. Tracing of COVID-19 patients by telemedicine with telemonitoring [Telemedicina con telemonitorización en el seguimiento de pacientes con COVID-19]. *Rev Clin Esp (Barc).* 2020;doi:10.1016/j.rceng.2020.07.001

Hallazgos por imágenes en COVID-19. Actualización y guía práctica

Facundo N. Díaz, Horacio M. Castro, Marcos Mestas Núñez, Joaquín Maritano Furcada, Gonzalo Dulcich, Alejandro D. Beresñak, Jorge A. Ocantos y Alberto Seehaus

RESUMEN

El cuadro clínico de la enfermedad conocida como COVID-19, causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 puede variar desde síntomas respiratorios leves hasta una insuficiencia respiratoria severa. Sus efectos en el organismo, especialmente la afección pulmonar, pueden ser visualizados a través de los estudios por imágenes.

Si bien el diagnóstico de certeza se confirma mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR), los estudios por imágenes, especialmente la radiografía y la tomografía computarizada (TC) de tórax, desempeñan un papel fundamental en el manejo clínico de estos pacientes.

Conocer su utilidad, casos de uso y hallazgos esperables brinda herramientas para el equipo de salud, temas que serán abordados en esta actualización y guía práctica.

Palabras clave: COVID-19, infecciones por coronavirus, imágenes diagnósticas, radiología.

IMAGING FINDINGS IN COVID-19. UPDATE AND PRACTICAL GUIDE

ABSTRACT

The clinical pattern of the disease known as COVID-19, caused by the new coronavirus SARS-Cov-2 can range from mild respiratory symptoms to severe respiratory failure. Its effects on the body, especially the lung condition, can be visualized through imaging studies.

While the diagnosis of certainty is confirmed by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR), imaging studies, especially chest x-ray and computed tomography (CT), play a critical role in the clinical management of these patients.

Knowing their usefulness, use cases, and expected findings provides tools for the health care team, topics that will be addressed in this update, and practical guide.

Key words: COVID-19, coronavirus infections, diagnostic imaging, radiology.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(3): 144-150.

INTRODUCCIÓN

La irrupción del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2)¹, causante de la enfermedad conocida como COVID-19 (siglas en inglés de “enfermedad por coronavirus 2019”), fue informada por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Debido a su rápida diseminación global por su alta capacidad de transmisión, la enfermedad fue declarada como pandemia en marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), una vez alcanzados los 3 588 773 casos confirmados en su último informe del 6 de mayo². Actualmente, el mundo entero, especialmente la comunidad científica, está centrando sus esfuerzos en

estudiar cada aspecto relacionado con este nuevo fenómeno con el fin de disminuir el impacto social, sanitario y económico consiguiente y contribuir a su erradicación. El cuadro clínico puede fluctuar desde síntomas respiratorios leves hasta una insuficiencia respiratoria severa³. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas e indistinguibles de otras infecciones virales. La neumonía es la complicación más grave, especialmente en pacientes mayores de 60 años con comorbilidades asociadas⁴⁻⁶. Los estudios por imágenes, como la radiografía (Rx) de tórax y la tomografía computarizada (TC), son herramientas clave en el diagnóstico y manejo de las enfermedades pulmonares, aunque su papel en esta pandemia no está del todo dilucidado y varía en función de las recomendaciones de distintas sociedades de expertos⁷. También existe evidencia sobre el uso de la ecografía en estos pacientes. En la Argentina, la Rx de tórax cumple un papel central pues se utiliza en la evaluación inicial de todo paciente con síntomas de infección respiratoria aguda (fiebre, disnea, tos seca, dolor de garganta, astenia, anosmia o rinorrea) con factores de riesgo (mayor de 60 años o comorbilidades)

Recibido: 24/6/20

Aceptado: 17/7/20

Servicio de Diagnóstico por Imágenes (F.N.D., M.M.N., G.D., A.D.B., J.A.O., A.S.). Sección Neumonología (H.M.C.), Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.
Correspondencia: facundo.diaz@hospitalitaliano.org.ar

y en los que no los poseen pero presentan algún signo anormal en el examen físico (aumento de la frecuencia respiratoria, disminución de la saturación arterial de oxígeno y auscultación patológica)⁸.

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE DIAGNÓSTICO E IMÁGENES

El estándar de referencia para la confirmación de este diagnóstico es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) a partir de hisopado nasofaríngeo/orofaríngeo o de muestras respiratorias de la vía aérea inferior (esputo, lavado broncoalveolar o aspirado traqueal). Los estudios por imágenes utilizados en pacientes con COVID-19 son la radiografía (Rx), la tomografía computarizada (TC) y la ecografía de tórax. Son métodos complementarios en el diagnóstico, control y seguimiento de estos pacientes. Por último, recientemente se han informado manifestaciones neurológicas debido a COVID-19, por lo cual también deberá considerarse la resonancia magnética (RM).

En los primeros días de la enfermedad, en pacientes asintomáticos o en pacientes con sintomatología leve, tanto la Rx como la TC pueden ser normales, por lo cual se desaconseja su uso como método de *screening* o tamizaje⁹. Por otra parte, los estudios por imágenes pueden mostrar hallazgos incidentales en pacientes asintomáticos estudiados por otros motivos¹⁰.

Los estudios por imágenes, entonces, y mientras esté disponible la RT-PCR, no deben ser utilizados para descartar la enfermedad en estadios iniciales. A continuación analizaremos los hallazgos característicos de cada método y su contexto, destacando claves prácticas.

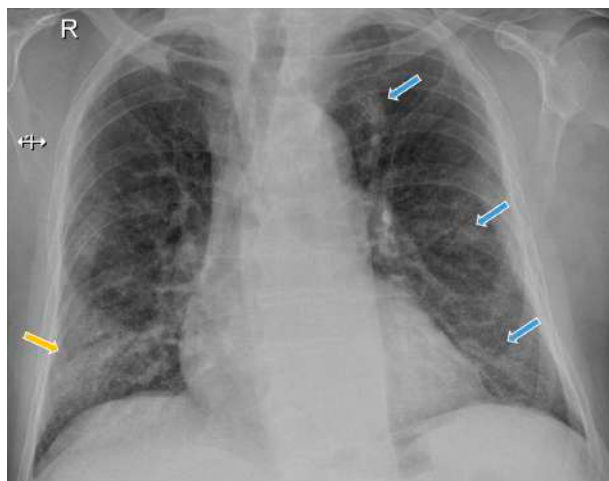


Figura 1. Paciente de 78 años que consultó por astenia y debilidad generalizada de cuatro días de evolución. En radiografía de tórax, al ingreso, se observa aumento difuso de la opacidad en campo pulmonar inferior derecho (flecha amarilla), y otras áreas de aumento de la opacidad total en campos superior, medio e inferior izquierdos (flechas azules). ERVI: 5. Diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía de tórax es el estudio por imágenes de primera línea en la evaluación de pacientes con sospecha de COVID-19. Junto con la evaluación clínica y los exámenes de laboratorio, colabora en la evaluación inicial y en el seguimiento de esta enfermedad. Se recomienda realizarla con dispositivos portátiles en el área correspondiente, reduciendo así el riesgo de exposición del personal de salud y de contagio cruzado durante el traslado.

Los hallazgos más frecuentes son similares a los de otras neumonías virales: se observan opacidades focales y en vidrio esmerilado que pueden ser desde muy sutiles hasta afectar ambos pulmones, muchas veces con una distribución periférica característica. Las opacidades focales se informan con mayor frecuencia que las opacidades en vidrio esmerilado (52% y 33%, respectivamente) debido a que la Rx de tórax es poco sensible a la detección de estas últimas^{11,12}. A pesar de la especificidad adecuada de este método, deben ser utilizados con cautela, dado que la sensibilidad es baja y hasta un 60% de los pacientes con COVID-19 confirmado por RT-PCR pueden tener Rx de tórax normal¹¹⁻¹³.

La Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM) recomienda clasificarlos en hallazgos sugestivos y hallazgos no sugestivos. Los hallazgos sugestivos se clasifican a su vez en cinco patrones radiológicos:

- 1) Opacidad focal: definida como un claro aumento de la densidad, de márgenes algo definidos, menos que un nódulo pulmonar (Fig. 1, flechas azules, Fig. 2).

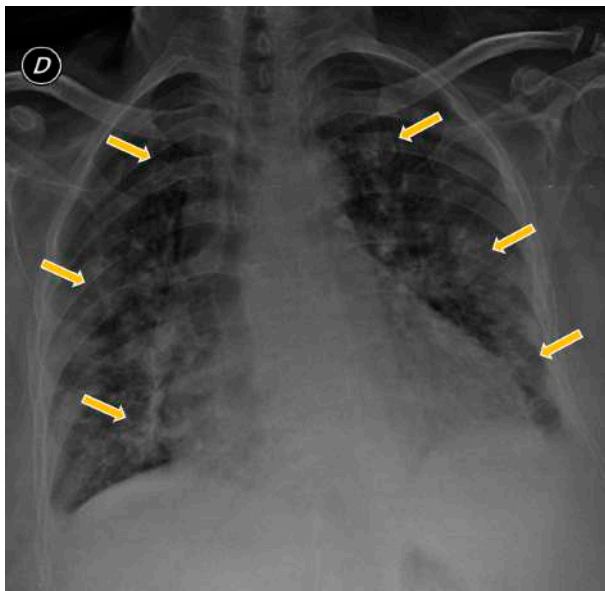


Figura 2. Paciente de 77 años que consultó por expectoración con estrías de sangre, astenia e hiporexia asociadas, de cuatro días de evolución. En radiografía de tórax al ingreso se observan múltiples opacidades focales en campos pulmonares superior, medio e inferior de ambos pulmones. ERVI: 7. Diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR.

- 2) Tenue opacidad focal: opacidad menos evidente que la primera.
- 3) Tenue aumento difuso de la opacidad: más extenso que la segunda, de delimitación dificultosa (Fig. 1, flecha amarilla).
- 4) Patrón intersticial (focal o difuso): imágenes lineales de refuerzo peribronquial en vidrio esmerilado. Este tipo de aumento de opacidad, por definición, no borra los márgenes de los vasos sanguíneos, y puede ser causada por ocupación parcial del espacio aéreo, engrosamiento intersticial, colapso alveolar parcial o una combinación de estos¹⁴.
- 5) Patrón alvéolo-intersticial (focal o difuso): una combinación de 1 y/o 2 con 4.

Los hallazgos no sugestivos de COVID-19 son:

- 1) Consolidación focal única, con o sin presencia de broncograma aéreo o signo de la silueta. Estos hallazgos sugieren la presencia de neumonía bacteriana.
- 2) Adenopatías hiliares.
- 3) Derrame pleural.
- 4) Nódulo/s pulmonar/es.

Los hallazgos sugestivos pueden estar localizados en uno o ambos campos pulmonares (derecho e izquierdo), y cada uno de estos campos puede ser dividido en un sector superior, medio e inferior (total de seis sectores). Sobre la base de tales hallazgos y su localización, la SERAM

propuso una escala de valoración al ingreso (ERVI), entre 0 (normal) y 8 puntos, la cual podría guardar correlación con la evolución de estos pacientes. La escala consta de tres categorías:

- 0-1: leve
- 2-3-4 moderado
- 5-6-7-8: severo

Estas escalas se basan en la presunción teórica de que, a mayor afección del parénquima pulmonar, mayor representación en los estudios por imágenes. Los hallazgos descubiertos en las pocas autopsias con análisis de anatomía patológica relacionan la afección pulmonar con la presencia de edema y formación de membranas hialinas, lo cual apoyaría dicha presunción¹⁵. Las claves prácticas de la interpretación de la radiografía de tórax en COVID-19 se resumen en el cuadro 1.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE TÓRAX

La TC de tórax sin contraste presenta mayor sensibilidad y especificidad que la Rx (Fig. 3).

Algunos estudios además sugieren que la sensibilidad de la TC (97%) puede ser superior a la RT-PCR^{16,17}, aunque hay que considerar que la especificidad puede ser muy baja (25%) debido a que las características tomográficas suelen ser similares a las de otras infecciones virales¹⁶⁻¹⁸. Su realización implica además una exposición mayor en

Cuadro 1. Radiografía de tórax en COVID-19

Claves prácticas:

- Baja sensibilidad, alta especificidad
- Hallazgo de opacidades focales y en vidrio esmerilado
- Un estudio normal no descarta la enfermedad
- Método de elección en la evaluación inicial
- Realizarla con equipos portátiles disminuye el riesgo de exposición del personal de salud

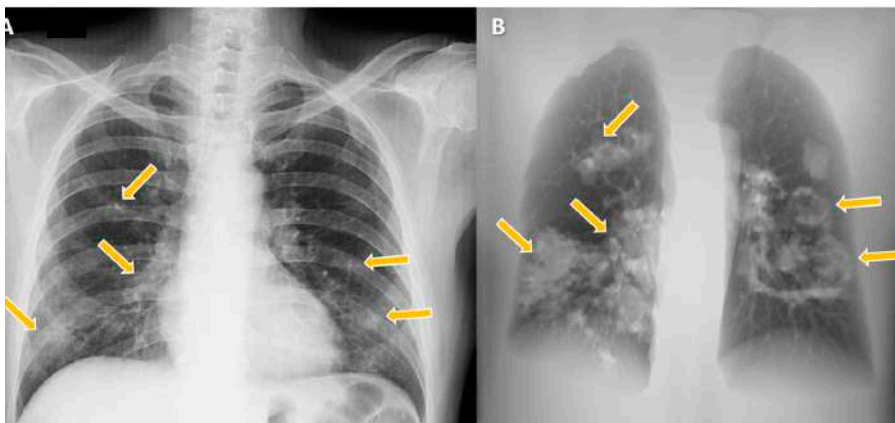


Figura 3. Comparación entre radiografía de tórax (A) y reconstrucción coronal de TC de tórax en máxima intensidad de proyección (MIP)(B) realizadas con 1 hora de diferencia en un paciente de 62 años que consultó por tos y fiebre de 48 horas de evolución. Nótese cómo la afección del parénquima pulmonar, a pesar de estar presente en la TC, se muestra como hallazgos sutiles en la Rx (flechas amarillas).

relación con la Rx, por lo cual deben diseñarse protocolos específicos de traslado y limpieza de los equipos y deberá evaluarse la relación costo-beneficio al momento de su realización.

Un estudio de TC negativo no descarta infección por COVID-19, ya que se ha demostrado que en los primeros tres días de la infección puede ser normal hasta en un 56% de los pacientes¹⁹. Además una TC con las características típicas no la confirma. Sin embargo, dado que la RT-PCR presenta una tasa variable de falsos negativos (según la prueba utilizada y la población evaluada), la TC puede ser útil en casos con imágenes típicas y alta probabilidad clínica. En estos casos, la repetición de la RT-PCR puede ser un paso sensato para seguir. Como regla general, la TC estaría indicada en aquellos pacientes cuyo resultado pueda modificar la conducta clínica (p. ej., diagnósticos diferenciales, complicaciones o alta sospecha clínica con RT-PCR negativa).

En la TC de tórax, los hallazgos informados en orden de frecuencia son:

- 1) Opacidad en vidrio esmerilado: distribución bilateral, periférica y subpleural, en sectores posteriores; menos frecuentemente, con distribución peribroncovascular (central), o combinada (Fig. 4).
- 2) Opacidad consolidativa.
- 3) Patrón “crazy paving”: áreas de vidrio esmerilado asociadas a engrosamiento de los septos intersticiales; es más frecuente en estadios severos.
- 4) Consolidaciones lineales paralelas a la pleura.
- 5) Signo del halo.
- 6) Vacuolización.
- 7) Dilataciones vasculares, en relación con el proceso inflamatorio asociado.
- 8) Engrosamiento y retracción pleural.

Al igual que en Rx, existen escalas propuestas para intentar agrupar estos hallazgos brindando distintos grados de certeza en el diagnóstico y predecir severidad. Una de ellas se denomina CO-RADS²⁰ y se detalla en el cuadro 2 La mayoría se basan en la cuantificación del parénquima pulmonar afectado mediante volu-

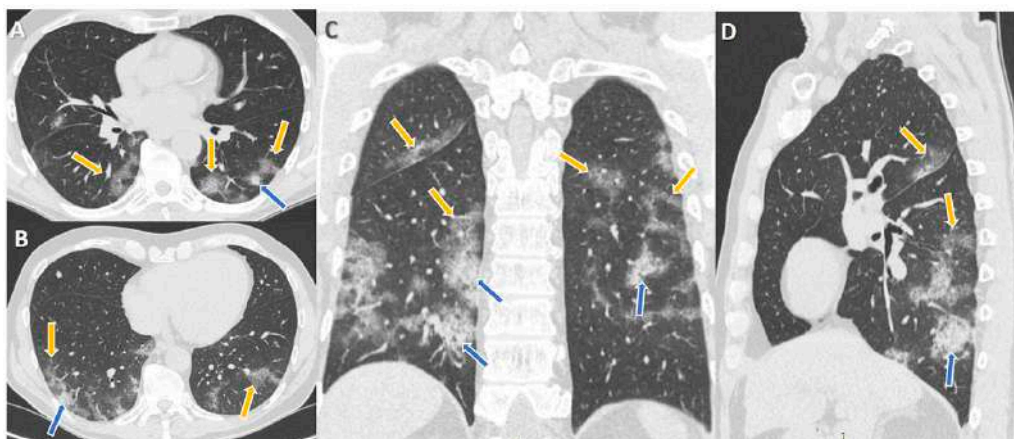


Figura 4. Hallazgos característicos de neumonía por COVID-19 en un paciente de 64 años y diagnóstico confirmado por RT-PCR. Se muestran cortes axiales (A y B), coronal (C) y sagital (D) en los que se identifican áreas de aumento de la opacidad en vidrio esmerilado con distribución bilateral, periférica y en sectores posteriores (flechas amarillas), algunas de ellas de aspecto consolidativo (flechas azules).

Cuadro 2. Escala CO-RADS con sus categorías y definiciones, traducida por los autores

CO-RADS	Definición
0	Estudio técnicamente dificultoso, insuficiente para interpretación.
1	Sin hallazgos relevantes o de aspecto patológico
2	Hallazgos no concluyentes de afección pulmonar de origen viral. Considerar otro diagnóstico alternativo
3	Hallazgos sugestivos pero no concluyentes de afección pulmonar de origen viral
4	Hallazgos sospechosos de afección pulmonar de origen viral (probable COVID-19)
5	Hallazgos típicos de afección pulmonar de origen viral (probable COVID-19)
6	Hallazgos compatibles con afección pulmonar de origen viral, con RT-PCR positiva

metría asistida por inteligencia artificial (IA) de los hallazgos²¹.

Si por algún motivo se realizó una TC de tórax en un paciente asintomático, o en estudio por otra causa (p. ej., la visualización de las bases pulmonares en una TC de abdomen y pelvis por dolor abdominal) y se detectan los hallazgos enumerados, especialmente si presentan la distribución característica, debe considerarse la posibilidad de COVID-19 y sugerir la realización de RT-PCR⁷.

Existe una asociación entre COVID-19 y tromboembolismo pulmonar (TEP) con una incidencia de hasta 20-30% en pacientes evaluados por angiotomografía²². Debe sospecharse en pacientes con altos niveles de dímero D con requerimiento de oxígeno suplementario que no condice con la afectación pulmonar visualizada por Rx o TC, y en ese caso se les debería realizar una TC de tórax con contraste intravenoso con protocolo para visualización de arterias pulmonares. En aquellos casos en los que la realización de TC de tórax con contraste no sea posible, debería considerarse la realización de ecografía Doppler de miembros inferiores para diagnóstico de trombosis venosa profunda. El cuadro de COVID-19 debe diferenciarse de otras infecciones virales respiratorias: adenovirus, parainfluenza, influenza A o incluso otros coronavirus. Además deben considerarse otras patologías no infecciosas como las

vasculitis, la neumonía en organización y la neumonía eosinofílica crónica. Si bien existe cierto solapamiento entre las características imagenológicas (principalmente por TC) de estas enfermedades, el patrón de distribución característico en COVID-19 sumado al contexto epidemiológico y clínico puede brindar un adecuado diagnóstico diferencial con alta especificidad pero moderada sensibilidad^{17,23}. Las claves prácticas de la interpretación de la TC de tórax se enumeran en el cuadro 3.

ECOGRAFÍA PULMONAR

Este método, al momento de la redacción de esta revisión, no está recomendado ni validado como método diagnóstico en las principales guías internacionales. Presenta para su realización varias limitaciones, entre ellas ser un método dependiente del operador, con moderada variabilidad intraobservador e interobservador²⁴, así como también la exposición del profesional que lo realiza y del equipo de ecografía empleado²⁵. Su uso actual se destaca en pacientes internados, con diagnóstico confirmado, mediante la ecografía "bedside", la cual permite monitorizar al paciente, pudiéndose observar líneas B y/o consolidaciones como expresión de afección del parénquima pulmonar, y posibles complicaciones como neumotórax o derrame pleural^{25,26} (cuadro 4).

Cuadro 3. TC de tórax en COVID-19

Claves prácticas:

- Mayor sensibilidad y especificidad que Rx; algunos estudios además sugieren que la sensibilidad de la TC puede ser superior a la RT-PCR
- Su realización implica exposición de mayor número de individuos que la Rx
- Puede ser normal en los primeros días de la enfermedad, y mostrar hallazgos en pacientes asintomáticos
- Recomendación de uso, solo cuando su resultado pueda modificar la conducta:
 - Establecer diagnósticos diferenciales
 - Evaluar complicaciones
 - Alta sospecha clínica y RT-PCR negativa
- Sospecha de TEP: TC de tórax con contraste intravenoso

Cuadro 4. Ecografía pulmonar en COVID-19

Claves prácticas:

- Utilidad limitada y discutida
- No está validado como método diagnóstico inicial
- Dependiente del operador, con elevada exposición de este.
- Pueden observarse líneas B y/o consolidaciones como expresión de afección del parénquima pulmonar
- El uso "bedside" permite evaluar además:
 - Neumotórax, derrame pleural e insuficiencia cardíaca
 - Monitorización de ventilación mecánica y carga hídrica

NEUROIMÁGENES

Recientemente se ha informado en un análisis multicéntrico retrospectivo que un 15% de los pacientes internados por COVID-19 manifestaron síntomas neurológicos con requerimiento de neuroimágenes con RM de encéfalo o columna o de ambos. En ellas, el 47% de estos pacientes estudiados presentaron hallazgos anormales²⁷. En orden de frecuencia, los hallazgos encontrados fueron:

- Isquemia aguda
- Hemorragia intracraneal
- Trombosis venosa
- Exacerbación de placas de esclerosis múltiple
- Encefalopatía
- Síndrome de Guillain-Barré
- Síndrome de Miller-Fisher
- Encefalopatía posterior reversible (PRES).

Asimismo se han referido otros casos de encefalopatía necrotizante aguda²⁸ y alteraciones en regiones olfatorias en pacientes con anosmia²⁹.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Tras una revisión de la principal bibliografía disponible, hemos hecho un resumen general de los hallazgos en estudios por imágenes agrupados por modalidad, con las características que consideramos más útiles para la práctica clínica.

Conocer las limitaciones de cada método y el contexto clínico y epidemiológico permite optimizar la utilidad de los estudios por imágenes.

Los hallazgos característicos de neumonía por COVID-19 incluyen la presencia de opacidades focales con predominio de zonas periféricas, el patrón intersticial tanto focal como difuso o una combinación de ambos confor-

mando un patrón alvéolo-intersticial. Por el contrario, la consolidación focal única con broncograma aéreo, la presencia de nódulos bien definidos y el derrame pleural o cisural sugieren considerar otros diagnósticos diferenciales.

Salvo en contexto de sobrecarga del sistema de salud, o en situaciones donde la RT-PCR demore más de 24 horas, los estudios por imágenes no deben ser utilizados para diagnóstico de certeza de COVID-19, sino como métodos complementarios; sin embargo, dada su alta sensibilidad y disponibilidad, es un método útil en la evaluación de casos de alta sospecha con RT-PCR negativa, o bien en situaciones de alta demanda o saturación del sistema de salud. El empleo de herramientas de IA en la lectura de Rx o TC de tórax, si bien resulta promisorias, no certifica el diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, su uso puede agilizar los procesos asistenciales y mejorar la precisión diagnóstica mediante el análisis y cuantificación de las áreas pulmonares afectadas.

En el caso de que se produzca un empeoramiento del cuadro clínico no acompañado por cambios radiológicos, especialmente si el dímero D es elevado, se debe descartar la presencia de TEP mediante angiotomografía de tórax con contraste.

Por último y en relación con los hallazgos por neuroimágenes –si bien hasta el momento no hay información de casos similares en nuestro medio– es importante despertar el alerta y conocerlos para considerar la sospecha frente a sintomatología relacionada.

Se plantea la necesidad de realizar un trabajo prospectivo en nuestro medio que analice los hallazgos por imágenes en pacientes con COVID-19 y su asociación con la evolución clínica.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *Nat Microbiol.* 2020; 5:536-44.
2. World Health Organization. Situation report-107 [Internet]. [citado 7 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200506covid-19-sitrep-107.pdf?sfvrsn=159c3dc_2
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA.* 2020; 323:1239-42.
4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395:1054-62.
5. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382:e102
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9
7. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020; 296:172-80.
8. Vigilancia, diagnóstico y manejo institucional de casos en pediatría [Internet]. Buenos aires, Argentina.gob.ar: 2020 [cited 7 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/casos-pediatria>
9. Wen Z, Chi Y, Zhang L, et al. Coronavirus Disease 2019: Initial Detection on Chest CT in a Retrospective Multicenter Study of 103 Chinese Subjects [Internet]. *Radiology: Cardiothoracic Imaging.* 2020. p. e200092. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/ryct.2020200092>

10. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA [Internet]. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020; 2: e200152. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/ryct.2020200152>
11. Choi H, Qi X, Yoon SH, et al. Extension of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Chest CT and Implications for Chest Radiograph Interpretation [Internet]. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020; 2: e200107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/ryct.2020200107>
12. Choi H, Qi X, Yoon SH, et al. Erratum: Extension of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Chest CT and Implications for Chest Radiograph Interpretation [Internet]. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020; 2: e204001. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/ryct.2020204001>
13. StuWilli. Chest X-Ray Findings in 636 Ambulatory Patients with COVID-19 Presenting to an Urgent Care Center: A Normal Chest X-Ray Is no Guarantee [Internet]. *Journal of Urgent Care Medicine*. 2020 [citado 14 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.jucm.com/chest-x-ray-findings-in-636-ambulatory-patients-with-covid-19-presenting-to-an-urgent-care-center-a-normal-chest-x-ray-is-no-guarantee/>
14. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008; 246(3):697-722.
15. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4):420-2.
16. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases [Internet]. *Radiology*. 2020. P. 200642. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
17. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology* 2020; 296:E46–E54
18. Chen H, Ai L, Lu H, Li H. Clinical and imaging features of COVID-19. *Radiol Infect Dis* [Internet]. 2020 Apr 27; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jrid.2020.04.003>
19. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020; 295(3):200463.
20. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, et al. CO-RADS – A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation [Internet]. *Radiology*. 2020. P. 201473. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201473>
21. Gozes O, Frid-Adar M, Greenspan H, et al. Rapid AI Development Cycle for the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: Initial Results for Automated Detection & Patient Monitoring using Deep Learning CT Image Analysis [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 14]. Disponible en: <http://arxiv.org/abs/2003.05037>
22. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020 May 14. P.201955. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020201955>
23. Li X, Fang X, Bian Y, Lu J. Comparison of chest CT findings between COVID-19 pneumonia and other types of viral pneumonia: a two-center retrospective study [Internet]. *European Radiology*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-06925-3>
24. Sperandio M, Trovato GM, Catalano D. Quantifying B-lines on lung sonography: insufficient evidence as an objective, constructive, and educational tool. *J Ultrasound Med*. 2014; 33(2):362–5.
25. Sofia S, Boccatonda A, Montanari M, et al. Thoracic ultrasound and SARS-COVID-19: a pictorial essay. *J Ultrasound*. 2020; 23(2):217.
26. Revel M-P, on behalf of the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI), Parkar AP, Prosch H, Silva M, Sverzellati N, et al. COVID-19 patients and the radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI) [Internet]. *Eur Radiol*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-06865-y>
27. Mahammedi A, Saba L, Vagal A, et al. Imaging in Neurological Disease of Hospitalized COVID-19 Patients: An Italian Multicenter Retrospective Observational Study. *Radiology*. 2020 May 21. P.201933.
28. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features [Internet]. *Radiology*. 2020. P. 201187. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
29. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia [Internet]. *JAMA Neurology*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2125>

Cómo determinar en forma transparente y justa las autorías de un trabajo de investigación

Sergio Terrasa, María Lourdes Posadas Martínez y Diego Giunta

RESUMEN

Para que una persona sea merecedora de la autoría de una investigación debe haber realizado alguna contribución académica sustancial para que esta pudiera llevarse a cabo y, además, ser capaz de dar cuenta públicamente de la integridad de sus procesos y sus resultados. Este artículo resume: 1) la matriz propuesta por L. W. Roberts para contribuir a definir las autorías durante las etapas iniciales de la investigación, 2) los criterios de autoría del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas para definir quiénes merecen dichos créditos y quiénes no, 3) la taxonomía de 14 roles propuesta por la Declaración CRediT para transparentar las tareas realizadas por cada una de las personas proclamadas autoras de una investigación biomédica y 4) las principales conductas que degradan la transparencia de las autorías.

Palabras clave: autoría, clasificación, sistemas de créditos, evaluación de investigadores.

HOW TO DETERMINE IN A TRANSPARENT AND FAIR WAY THE AUTHORS OF A RESEARCH PAPER

ABSTRACT

For a person to deserve an investigation authorship he/she must have made some substantial academic contribution so that that research could be carried out and, in addition, must be able to publicly account for the integrity of their processes and their results. This article summarizes: 1) the matrix proposed by Roberts to help defining authorship during the initial stages of the investigation; 2) authorship criteria of the International Committee of Medical Journal Editors to define who deserves such credits and who does not; 3) the 14-role taxonomy proposed by the CRediT Declaration to transparent the tasks performed by each of the proclaimed authors of a biomedical research; 4) the main behaviors that degrade the transparency of authorships.

Key words: authorship, classification, researcher performance, evaluation systems.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(3): 151-155.

INTRODUCCIÓN

La principal razón de ser de las publicaciones científicas es compartir, con el resto de los colegas y con la comunidad, un nuevo conocimiento que previamente era privado, para hacerlo público¹. Por lo tanto, es un imperativo ético que todo proceso de investigación termine con la difusión de sus resultados². El no hacerlo genera una deuda moral con quienes expusieron su integridad física, revelaron información sensible y/o aportaron financiamiento para que la investigación pudiera ser llevada a cabo.

Sin embargo, es común que durante la etapa de la comunicación de la investigación –escritura del texto final y envío a algún lugar para ser publicado– se generen rispideces dentro del propio equipo de investigación –y entre el equipo investigador y personas que tienen una relación de poder sobre este³– respecto de la definición de quiénes deberían figurar como autores del trabajo.

Por ejemplo, debido a estas relaciones de poder, es común que en algunas secciones o servicios hospitalarios exista la costumbre (casi obligada) de incluir como autor quien ejerce la jefatura de dicho servicio o sección, o bien armar una especie de “lista sábana” de autorías que puede incluir jefes, subjefes, coordinadores de área, etc., que se agrega a la de las personas que verdaderamente llevaron a cabo la investigación que dio como fruto el manuscrito, lo que se conoce con la expresión de autoría “de regalo”⁴. En ocasiones, esta lista sábana podría llegar a incluir a gran parte de dicho servicio o sección.

Vale destacar que quienes firmamos este artículo hemos conocido situaciones en las que han llegado a ser incluidos como autores de un trabajo los médicos de cabecera de pacientes que habían sido invitados a participar de la investigación –o de aquellos cuyas historias clínicas habían sido revisadas–, aunque estos profesionales no hubieran tenido participación activa alguna en el proceso de investigación propiamente dicho y, algunas veces, ni siquiera estuvieran enterados de que la investigación estaba siendo llevada a cabo.

Los ejemplos que acabamos de describir nos permiten introducir la taxonomía que McNutt y col.⁴ describieron

Recibido: 14/03/20

Aceptado: 11/05/20

Departamento de Investigación. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: sergio.terrasa@hospitalitaliano.org.ar

para clasificar las principales conductas que van en detrimento de la transparencia de las autorías, que hemos resumido en el cuadro 1.

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE LA AUTORÍA?

La autoría confiere crédito y tiene consecuencias académicas, sociales y financieras; por otro lado, implica la responsabilidad por el contenido intelectual de los estudios publicados^{1,3}. La autoría asegura que quienes hayan realizado una contribución intelectual sustantiva a un trabajo de investigación reciban el crédito que se merecen como autores y, por otro lado, también implica que asuman la responsabilidad de lo publicado y sean capaces de dar cuentas de lo realizado^{4,5}.

DIFICULTADES PARA NEGOCIAR AUTORÍAS

Los autores de este artículo consideramos que existen situaciones extremas en las que es muy fácil definir quiénes deberían ser autores de una investigación y quiénes no. Por ejemplo, muy pocos dudarían en incluir como primer autor a una persona que escribió un proyecto de investigación, se cargó al hombro la ejecución del trabajo en cuestión y escribió el manuscrito final (la mayorías de los tesis de

maestría o doctorado entran en esta categoría). Por otro lado, también habría altísimo consenso de no incluir como autor a alguien que no participó ni en el diseño, ni en la conceptualización, ni en el proceso de la investigación, ni en la comunicación de sus resultados y, además, ni siquiera estuvo enterado de que la investigación en cuestión fue realizada.

Sin embargo, exceptuando casos extremos como los descriptos en el párrafo anterior, existe una amplia gama de grises que iremos ejemplificando a continuación, en la que la definición de quiénes merecen los créditos de la autoría de una investigación y quiénes no es bastante más difícil, lo que abre la puerta a que estas tensiones terminen siendo definidas por las fuerzas que emanan de las diferentes situaciones de poder de los actores involucrados en dicha pugna³.

CRITERIOS EXPLÍCITOS PARA DEFINIR LAS AUTORÍAS DE UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Una primera aproximación al tema que no podemos dejar de mencionar es que la realización de una investigación y la publicación de un manuscrito suelen ser un esfuerzo de equipo. Es en este contexto donde algunos expertos^{3,6} y algunos consensos^{5,6} recomiendan que las decisiones sobre

Cuadro 1. Adaptación de la taxonomía propuesta por McNutt y col.⁴ para clasificar las principales conductas que van en detrimento de la transparencia de las autorías (Adaptado de McNutt MK y col.⁴)

	Definición	Algunas soluciones propuestas
Autoría fantasma (<i>ghost author/writer</i>)	Persona que trabajó en la investigación pero no fue incluida en las autorías para ocultar a los editores, revisores y/o lectores, la existencia de conflictos de intereses, y/o porque esa persona siente que no puede dar cuenta de la integridad de los procesos del trabajo	Que quien realiza el envío confirme con valor de declaración jurada que todas las personas que merecen figurar como autoras estén listadas, explicitando sus conflictos de intereses.
Autoría "de regalo" (<i>guest/gift/honorific authorship</i>)	Inclusión en la lista de autorías de una persona que no realizó contribución sustantiva alguna a la investigación. Se la incluye solamente por su posición institucional de poder	Que las revistas científicas requieran que se transparente el papel legítimo que cada persona tuvo en la investigación, listando las tareas que cada una realizó, según la propuesta de la colaboración CRediT8 (véase Cuadro 3)
Autoría huérfana (<i>orphan authorship</i>)	Se refiere a las personas que realizaron una contribución significativa al trabajo pero fueron omitidas de la lista de autores por quienes enviaron a publicar el manuscrito	Que quien realiza el envío confirme con valor de declaración jurada que todas las personas que merecen figurar como autoras hayan sido listadas en los créditos
Autoría falsificada (<i>forged authorship</i>)	Se refiere a personas que no trabajaron en la investigación pero cuyos nombres fueron agregados a la lista de autorías sin su conocimiento, solo para incrementar la probabilidad de que el artículo fuera publicado	Que las revistas contacten a todas las personas incluidas en la lista de créditos para que confirmen si reconocen su participación en el trabajo. Por esta razón, a quien envía el manuscrito se le solicita que provea la dirección de correo electrónico del resto de las personas que figuran como autoras.

las autorías –incluido su orden– sean acordadas lo antes posible, idealmente durante las primeras conversaciones que tenga el equipo para comenzar a conceptualizar la investigación y, como extremadamente tarde, antes del inicio de la escritura del protocolo de investigación.

Por ejemplo, en su interesante artículo “Un enfoque heurístico para el abordaje prospectivo de los problemas de autoría”, Roberts³ propone administrar prospectivamente, durante las primeras conversaciones que surgen a partir de una idea de investigación, una herramienta que consta de una matriz de cuatro celdas que combina en sendas dimensiones: 1) el compromiso y la factibilidad de realizar tareas significativas para el desarrollo del futuro proyecto y 2) la posibilidad y la predisposición de hacerse responsable académicamente ante los pares y ante la comunidad para dar cuenta de la calidad y la integridad de los procesos de la investigación que el grupo está comenzando a planificar (Cuadro 2).

Por otro lado, contamos con el Consenso del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*, ICMJE)⁵, que estableció algunos criterios para tener en cuenta a la hora de definir quiénes deberían ser autores de una investigación y quiénes no.

En sus pautas actuales, este Consenso declara que quienes figuren como autores/as deberían:

- 1) Haber realizado contribuciones sustanciales a la concepción, el diseño, la obtención, el análisis y/o la interpretación de los datos (Cuadro 3).
- 2) Haber redactado el trabajo o haberlo revisado críticamente aportando contenido intelectual importante.
- 3) Haber aprobado la versión final que va a ser publicada.
- 4) Asumir la responsabilidad de lo realizado, poder explicarlo públicamente y poder garantizar que las preguntas relacionadas con la precisión o integridad de cualquier parte del trabajo se hayan investigado y resuelto adecuadamente.

Además, el Consenso del ICMJE⁵ recomienda que quien asuma la autoría de un trabajo debiera poder identificar qué coautores/as son responsables de otras partes específicas de él y tener confianza en la integridad de sus contribuciones.

Sin embargo, lamentablemente, el cumplimiento de los pasos propuestos por el Consenso del ICMJE no garantiza la adjudicación de las autorías de un trabajo de investigación, ya que es posible excluir de dichos créditos a una persona con solamente no comunicarle que el resto del equipo está ya escribiendo el texto final para enviar a publicar. Por eso recomendamos firmemente que todas las personas que realizaron alguna contribución a la concepción, el diseño, la obtención, el análisis y/o la interpretación de los datos del trabajo de investigación sean invitadas a participar en la escritura del texto final, ya que de no ser así se las estaría privando de créditos merecidos (véase *Autoría huérfana* en el Cuadro 1).

EL ORDEN DE LAS AUTORÍAS Y LA TRANSPARENCIA DE LAS TAREAS REALIZADAS POR CADA PERSONA

El primer autor es la persona que mayor contribución en tareas y actividades ha realizado, y el segundo autor, quien lo sigue en dicho mérito, mientras que el último autor es quien contribuyó en mayor medida en la concepción, la experiencia y la dirección del estudio. El resto de los autores pueden ser incluidos entre los tres definidos previamente, respetando el orden de sus méritos, por ejemplo, a través del puntaje de una escala consensuada previamente por ellos mismos, o bien simplemente en orden alfabético.

Por otro lado y dado que figurar como autor/a en el encabezado de una publicación no revela cuál fue la real contribución de dicha persona en el trabajo en cuestión, cada vez más revistas solicitan actualmente que los/as autores/as expliciten qué tarea llevó a cabo cada uno/a de ellos, lo que es fuertemente recomendado por el ICMJE⁷. En este sentido vale destacar la Declaración CRediT⁴ que propone una taxonomía de 14 tareas que representan la inmensa mayoría de los roles (tareas) con los que pudieron haber contribuido quienes son autores de las investigaciones biomédicas. Esta taxonomía procura reducir las disputas entre los autores y fomentar el trabajo colaborativo (véase Cuadro 3).

Cuadro 2. Adaptación de la matriz propuesta por Roberts para contribuir a determinar prospectivamente la elegibilidad de las personas para ser consideradas autoras de una publicación (Adaptado de Roberts LW³)

		Posibilidad de hacerse responsable y de rendir cuentas públicamente sobre la calidad y la integridad de la investigación	
		Sí	No
Factibilidad de sostener el compromiso de realizar tareas significativas para el desarrollo de la investigación	Sí	Elegible como autor	No elegible
	No	No elegible	No elegible

Cuadro 3. Taxonomía propuesta por la Declaración CRediT de los 14 roles (tareas) más frecuentes que puede llevar a cabo una persona para participar de la autoría de una investigación biomédica (Adaptado de CRediT®)

Término propuesto en inglés		Interpretación en nuestro medio
<i>Conceptualization</i>	Conceptualización	Ocurrencia de la idea de investigación y formulación de sus metas y objetivos generales
<i>Methodology</i>	Metodología	Desarrollo del diseño para llevar adelante la investigación
<i>Resources</i>	Recursos	Provisión de materiales de estudio, reactivos, unidades de observación (p. ej., muestras o animales de laboratorio, pacientes), instrumentación, recursos informáticos u otras herramientas de análisis
<i>Investigation</i>	Ejecución de la investigación	Realización de experimentos o recopilación de evidencia (datos) que permitirán construir un nuevo conocimiento
<i>Validation</i>	Validación	Verificación de la reproducibilidad general de los experimentos y/o de los resultados de la investigación
<i>Data curation</i>	Gestión de los datos	Actividades de gestión para producir, mantener y eliminar datos y/o metadatos para su uso inicial durante la investigación y/o para su posterior reutilización, incluyendo la producción de códigos de <i>software</i>
<i>Software</i>	Programación	Desarrollo de un <i>software</i> , escritura de algoritmos o el código de un programa o de componentes de un código ya existente
<i>Formal analysis</i>	Análisis de los datos	Aplicación de algún procedimiento formal (estadístico, computacional, análisis del discurso, etc.) para analizar o sintetizar los datos de un estudio
<i>Visualization</i>	Visualización	Preparación, desarrollo y/o presentación de la información del trabajo con el objetivo de optimizar su comprensión a través de herramientas visuales como cuadros, figuras (p. ej., diagramas, gráficos, fotografías), filmaciones de video, animaciones, etcétera.
<i>Writing Original draft</i>	Escritura manuscrito inicial	Preparación del trabajo para publicar específicamente escribiendo el "borrador" inicial y/o su traducción
<i>Writing Review & Editing</i>	Mejora y finalización del manuscrito	Transformación del manuscrito inicial en el documento final que va a ser enviado a publicar mediante el agregado de valor por parte del resto del equipo (revisión crítica, reescritura y/o comentarios y/o sugerencias), incluyendo la instrumentación de las modificaciones sugeridas por los árbitros
<i>Supervision</i>	Supervisión	Supervisión y responsabilidad de liderazgo para la planificación y la ejecución de investigación, incluida la tutoría externa al equipo central
<i>Project administration</i>	Administración del proyecto	Responsabilidad de gestión y coordinación respecto de la planificación y la ejecución de la actividad de investigación
<i>Funding acquisition</i>	Obtención del financiamiento	Obtención del apoyo financiero para el proyecto que condujo a la publicación en cuestión

CONTRIBUCIONES, AGRADECIMIENTOS Y RECONOCIMIENTOS

Los individuos que hayan tenido una participación en cualquier etapa del desarrollo del estudio suficiente como para merecer una mención dentro de la publicación, y no cumplan criterios de autoría, pueden ser citados al final del artículo, destacándose específicamente cuál fue su contribución para la producción de dicha investigación.

ALGUNOS PROBLEMAS TODAVÍA NO RESUELTOS

Roberts³ destaca que algunas situaciones que suceden con mucha frecuencia en los equipos de investigación no tienen una solución fácil, si uno las quiere resolver siguiendo al pie de la letra la guía del ICMJE, y da dos ejemplos que adaptamos a nuestro contexto para que nos resulten más familiares:

- 1) El de una estudiante de los últimos años de la carrera de medicina que durante una materia electiva de investigación y/o durante los últimos meses de su internado rotatorio trabajó en la recolección y la carga de datos de un trabajo de investigación liderado por uno de sus docentes, ayudó en el armado inicial de las tablas de resultados y escribió el primer borrador del manuscrito hasta que, luego de obtener su título de médico, comenzó su primer año de residencia y se vio obligada a alejarse del grupo de trabajo.
- 2) El de una bioquímica con una extensa trayectoria académica y edad próxima a jubilarse, que tiene un cargo directivo en el laboratorio de la institución donde se desarrolló la investigación. Esta bioquímica *senior* proveyó un contexto de respaldo al trabajo en cuestión, participó en la concepción inicial de su diseño, ocasionalmente asistió a algunas de las reuniones de monitorización y se hizo cargo de pagar honorarios y/o proteger tiempo de algún joven miembro del equipo que tuvo una participación muy activa en la investigación.

De acuerdo con lo que sostiene Roberts³, las dos personas de los ejemplos descriptos previamente podrían calificar como

coautoras de la investigación, siempre que hayan participado activamente del proceso de escritura y/o supervisión del manuscrito. Sin embargo, respecto de la exestudiante de medicina, se esperaría además que luego de comenzada su residencia se mantuviera en contacto con el equipo, al menos participando de algunas reuniones virtuales o en horarios fuera de su trabajo –para lo que el resto del equipo de investigación debería adaptarse–, mientras que de la bioquímica *senior* se esperaría una participación lo más activa posible en la supervisión de las diferentes etapas de la investigación y, como mínimo, una asistencia sostenida a las diferentes reuniones.

Vale destacar que, probablemente, porque se trata de aspectos difíciles de valorar objetivamente, las guías del ICMJE no son explícitas, ni establecen criterios respecto de la proactividad de las personas potencialmente elegibles como autoras.

CONCLUSIÓN

Quienes firmamos este artículo consideramos que los criterios explícitos que propone el consenso del ICMJE son muy valiosos para orientar y transparentar los procesos de decisión de autoría que suceden dentro de los grupos de investigación. Consideramos que son particularmente útiles para respaldar las posiciones de los integrantes del equipo de trabajo que se encuentran en situaciones de inferioridad de poder a la hora de ponerles límites a las personas que, por ostentar algún cargo superior y/o porque la investigación tuvo su aval institucional y/o porque consiguieron el financiamiento para llevarla a cabo, consideran que merecen figurar como autoras.

Para finalizar, podemos resumir que –para que una persona sea merecedora de la autoría de una investigación– debe haber realizado alguna contribución *académica* sustancial para que pudiera ser llevada a cabo y, además, ser capaz de dar cuenta públicamente de la integridad de sus procesos y sus resultados.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Maiorana FA, Mayer HF. How to avoid common errors in writing scientific manuscripts. *Eur J Plast Surg*. 2018; 41:489-94.
2. Goldacre B. How to Get All Trials Reported: Audit, Better Data, and Individual Accountability. *PLoS Med*. 2015; 12(4):e1001821.
3. Roberts LW. Addressing Authorship Issues Prospectively [Internet]. *Acad Med*. 2017; 92:143-6.
4. McNutt MK, Bradford M, Drazen JM, Hanson B, Howard B, Jamieson KH, et al. Transparency in authors' contributions and responsibilities to promote integrity in scientific publication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(11):2557-60.
5. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals [Internet]. [Philadelphia, PA]: ICMJE; 2019 [actualizado 2019 dic.; citado 2019 dic. 19]. Disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/>
6. Cook DA. Twelve tips for getting your manuscript published. *Med Teach*. 2016; 38(1):41-50.
7. International Committee of Medical Journal

- Editors (ICMJE). Recommendations. Defining the role of authors and contributors [Internet]. [Philadelphia, PA]: ICMJE; 2019 [citado 2019 dic. 19]. Disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>.
8. [Consortia Advancing Standards in Research Administration Information - CASRAI]. CRediT – Contributor roles taxonomy [Internet]. [Ontario]: CASRAI; 2020? [citado 2019 dic 26]. Disponible en: <https://casrai.org/credit/>.



Políticas de publicación de la Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires

María Lourdes Posadas-Martínez, Luis A. Boccalatte, Federico Angriman y José Alfie

RESUMEN

En el artículo se presentan las normas de publicación de la revista, se detallan el proceso de revisión por pares, autoría, conflictos de interés, originalidad, consideraciones éticas y plagio, teniendo en cuenta los estándares internacionales de la comunidad científica.

Palabras clave: políticas de publicación, autoría.

PUBLICATION GUIDELINES OF REVISTA DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

ABSTRACT

In the present article, we present the instructions and guidelines for authors. We also describe our review process and additional considerations such as conflict of interest statements and ethical issues.

Key words: publication guidelines, authorship.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(3): 156-158.

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

La *Revista del Hospital Italiano* emplea un proceso de revisión por pares como mecanismo para garantizar la calidad, fiabilidad, integridad y consistencia de la literatura académica¹. El proceso de revisión por pares proporciona una revisión crítica y exhaustiva del artículo enviado a la revista y mejora la calidad de este. Adicionalmente, ayuda a controlar las repeticiones o plagios, permite transmitir un mensaje real de la interpretación de los hallazgos, evitando las exageraciones de los resultados, los resultados manipulados o incluso no significativos, para transmitir un mensaje fidedigno^{2,3}.

La revista intenta minimizar los conflictos de intereses mediante la declaración negativa de los autores a través de la cual excluyen a ciertos evaluadores de la lista potencial de revisores de su artículo. Del mismo modo, se exige la declaración de conflicto de intereses por parte de los revisores.

El proceso de revisión de los artículos en la revista lo efectúan dos revisores. Este proceso es doble ciego, por lo que los autores como los revisores mantienen su nombre y

afiliación confidenciales durante el proceso de evaluación de los artículos enviados.

El proceso de edición pretende ser cuidadoso para lo cual requiere revisiones extensas que implican una verificación detallada de los trabajos⁴.

AUTORÍA

Cada uno de los autores de un manuscrito es responsable de haber contribuido de manera significativa e identificable a la elaboración del artículo publicado (diseño, análisis e interpretación de resultados).

La revista adhiere a la definición de autoría del *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*⁵. Los siguientes 4 criterios deben ser cumplidos por todos los autores para definir la autoría:

1. Contribución sustancial a la concepción y diseño; o adquisición, análisis o interpretación de datos.
2. Redacción del artículo o revisión crítica importante del contenido intelectual.
3. Aprobación final de la versión que se publicará.
4. Acuerdo para ser responsable de todos los aspectos del trabajo a fin de garantizar que las preguntas relacionadas con la precisión o integridad de cualquier parte del artículo se investiguen y resuelvan adecuadamente.

Antes de la publicación, el autor de correspondencia debe firmar una declaración que acredite que todos los autores que figuran en el manuscrito cumplen con los criterios de autoría.

Si la participación no cumple los criterios de autoría pero hubo contribución en alguna etapa del desarrollo del estudio suficiente como para merecer una mención dentro de

Recibido: 10/08/20

Aceptado: 21/08/20

Comité Editorial Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires (M.L.P.M., L.A.B., F.A., J.A.). Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Departamento de Investigación (M.L.P.M.) Servicio de Cirugía General (L.A.B.), Sección de Hipertensión, Servicio de Clínica Médica (J.A.). Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina. Dalla Lana School of Public Health (F.A.). University of Toronto, Canadá.

Correspondencia: maría.posadas@hospitalitaliano.org.ar

la publicación, esas personas pueden ser citadas al final del artículo como agradecimiento.

CONFLICTOS DE INTERÉS

La *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires* está comprometida con la publicación de investigación de calidad y en la transparencia de revisión y publicación, libres de influencias. Los autores, revisores y editores deben declarar sus conflictos de interés⁶.

El conflicto de intereses puede radicar en el papel de autor, revisor o editor afectando al manuscrito en el proceso de redacción, revisión o publicación cuando se tienen vínculos con actividades o relaciones que pueden influir su juicio en forma inadecuada^{7,8}.

Los autores deben declarar al final del trabajo la existencia de conflictos de interés detallando en qué consiste (empleo, consultorías, acciones u opciones, honorarios, patentes, y el testimonio de expertos pagado)⁹⁻¹².

La revista adhiere a la definición de conflictos de interés del ICJME⁶ y los artículos deben publicarse con declaraciones o documentos justificativos de:

1. Relaciones y actividades de los autores.
2. Fuentes de apoyo para el trabajo, incluidos los nombres de los patrocinadores junto con explicaciones del papel de esas fuentes, si las hay (en el diseño del estudio; recopilación, análisis e interpretación de datos; redacción del informe); cualquier restricción con respecto a la presentación del informe para publicación; o una declaración explicando que la fuente de apoyo no tuvo tal participación o restricciones con respecto a la publicación.
3. Si los autores tuvieron acceso a los datos del estudio, con la explicación de la naturaleza y alcance del acceso, incluido si el acceso está en curso.

Cuando los futuros autores tienen vínculos financieros que revelar, los editores de la revista deciden si son o no relevantes para el tema.

También los revisores y editores deben declarar sus conflictos de interés al momento de recibir el manuscrito para evaluación, rechazando su revisión y aclarando el conflicto de interés en cuestión.

ORIGINALIDAD Y NO PUBLICACIÓN PREVIA

Los autores deben especificar –junto con la declaración de autoría y de conflictos de interés– ausencia de publicación previa del manuscrito o de contenido íntimamente relacionado.

Los editores y revisores tienen en cuenta la originalidad para la toma de decisiones respecto de un manuscrito presentado para revisión. La revista no considerará ningún manuscrito que haya sido publicado total o parcialmente en otro lugar, con excepción de la presentación de investigaciones de reuniones científicas o publicación de resultados por parte de las agencias gubernamentales para cumplir con los requisitos legales o las necesidades urgentes de salud pública¹³. En estos dos últimos casos, los autores tienen que aclararlo explícitamente al final del artículo o en la carta de presentación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS PARA SERES HUMANOS Y ANIMALES/CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE POR MATERIAL RELACIONADO

Todos los estudios de investigación en seres humanos y/o animales tienen que estar enmarcados en la regulatoria local, regional y nacional de origen de los autores¹⁴. En la investigación en seres humanos, los autores deben adherirse a la Declaración de Helsinki¹⁵ y la investigación estar aprobada por el Comité de Ética local, regional o nacional. En caso de investigación en animales, la misma estará enmarcada¹⁶ en los estándares institucionales y nacionales de cuidado y uso de animales de laboratorio o aprobada por un comité experto en investigación con animales.

En caso de material (imagen/video/caso clínico/u otro material) donde el paciente puede ser relacionado, se deberá contar con su debido consentimiento escrito.

PLAGIO

La revista considera el plagio y el autoplagio como una falta de ética de investigación científica grave¹⁷⁻¹⁹; los editores son responsables de detectarlos. Consideramos plagio al hecho de “copiar en lo sustancial obras ajenas, dándolas como propias”, según la Real Academia Española (véase plagiar²⁰), tanto en lo concerniente al texto como a las ideas²¹.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Nassi-Calò L. Revisión por pares: modalidades, pros y contras. *SciELO en Perspectiva* [Internet]. 2015 mar 27 [citado 2020 jul 27]. Disponible en: <https://blog.scielo.org/es/2015/03/27/revision-por-pares-modalidades-pros-y-contras/>.
2. Fuentes GP. Revisión por pares de revistas científicas. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr.* 2015; 53:147-8.
3. García-Cardona M. Estrategias para mejorar el proceso de revisión por pares en Enfermería Universitaria. *Enferm Univ.* 2019; 16:227-9.
4. New England Journal of Medicine. Editorial policies [Internet]. Waltham, MA: Massachusetts Medical Society; 2020 [citado 2020 jul 27]. Disponible en: <https://www.nejm.org/about-nejm/editorial-policies>.
5. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations: defining the role of authors and contributors [Internet]. s. l. : ICMJE; 2020 [citado 2020 jul 27]. Disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>.
6. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations: roles and responsibilities: disclosure of financial and non-financial relationships and activities, and conflicts of interest [Internet]. s. l. : ICMJE; 2020 [citado 2020 jul 27]. Disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/author-responsibilities--conflicts-of-interest.html>.
7. BecerraTorrejón DJ. Conflicto de intereses y publicaciones científicas. *Rev Cient Cienc Méd.* 2017; 20:3-3.
8. La Rosa Rodríguez E. Los conflictos de intereses. *Acta Bioeth.* 2011;17:47-54.
9. Taichman DB, Backus J, Baethge C, et al. A Disclosure Form for Work Submitted to Medical Journals - A Proposal from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med.* 2020; 382:667-8.
10. Drazen JM, de Leeuw PW, Laine C, et al. Toward more uniform conflict disclosures--the updated ICMJE conflict of interest reporting form. *N Engl J Med* 2010;363:188-9.
11. Drazen JM, Curfman GD. Financial associations of authors. *N Engl J Med.* 2002; 346:1901-2.
12. Pérez DGregorio R. Conflictos de interés en las publicaciones biomédicas. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2015; 75:001-4.
13. New England Journal of Medicine. Editorial policies [Internet]. Waltham, MA: Massachusetts Medical Society; 2020 [citado 2020 jul 27]. Disponible en: <https://www.nejm.org/about-nejm/editorial-policies>
14. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations: roles and responsibilities: protection of research participants [Internet]. s. l. : ICMJE; 2020 [citado 2020 jul 27]. Disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/protection-of-research-participants.html>.
15. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [Internet]. Ferney-Voltaire: WMA; 2018 July 9 [citado 2020 jul 27]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
16. International Association of Veterinary Editors [Internet]. Disponible en: <http://www.veteditors.org/>.
17. Reyes B H. El plagio en publicaciones científicas. *Rev Méd Chile* 2009;137. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872009000100001>.
18. Miranda Montecinos A. PLAGIO Y ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA. *Rev Chil Derecho.* 2013; 40:711-26.
19. Spinak E. Ética editorial y el problema del autoplagio. *SciELO en Perspectiva* [Internet]. 2013 nov 11 [citado 2020 jul 27]. Disponible en: <https://blog.scielo.org/es/2013/11/11/etica-editorial-y-el-problema-del-autoplagio/>.
20. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. Plagiar [Internet]. Madrid: RAE; 2019 [citado 2020 jul 27]. Disponible en: <https://dle.rae.es/plagiar>.
21. Cejas C. Plagio de las publicaciones científicas. *Rev Argent Radiol.* 2012; 76:109-10.

Reglamento general de presentación de artículos

La Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires publica trabajos originales relevantes para la medicina y las áreas relacionadas. Se aceptan contribuciones de autores tanto pertenecientes a la Institución como externos a ella.

Instrucciones generales de presentación

Los trabajos deben ser presentados, en formato electrónico, a la dirección: revista@hospitalitaliano.org.ar dirigido al Dr José Alfie, Director de la Revista.

Todos los originales presentados quedan como propiedad permanente de la Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires, y no podrán ser reproducidos en forma total o parcial sin el consentimiento de esta. En el caso de que se publique el trabajo, el/los autor/es cede/n en forma exclusiva al Instituto Universitario Hospital Italiano los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación de su trabajo, por cualquier medio o soporte. Todas las contribuciones podrán ser modificadas para adaptarlas al formato editorial de la Revista.

No se aceptarán trabajos que hayan sido publicados (excepto como resúmenes de presentación en congresos debiéndose aclarar donde fue presentado) ni que estén en consideración para su publicación en otra revista.

Se aceptan trabajos para las siguientes secciones: a) carta al editor, b) artículos originales, c) comunicaciones breves, d) artículos de revisión, e) mini-revisiones, f) educación médica, g) casos clínicos, h) imágenes en medicina interna y cirugía, i) Hospital Italiano en Medline, j) preguntas al experto, k) videos en medicina, l) Notas sobre estadística e investigación, m) Actualización y avances en investigación, n) Humanidades.

Estructura general requerida para la presentación de trabajos

Estructura general: Los trabajos incluirán, en orden: primera página, cuerpo principal, agradecimientos, referencias, tablas y figuras.

Primera página: Sección a la que se presenta el artículo.

Título del trabajo: en castellano e inglés. **Lista de autores:** nombre completo (nombre, inicial segundo nombre, apellido) y afiliación de todos los autores con la correcta denominación (servicios e instituciones a las cuales pertenecieron durante la realización del trabajo). La Revista del HIBA se basa en los criterios para la autoría de la ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors). **Autor para correspondencia:** consignar el autor responsable del artículo, cargo académico y dirección electrónica, al cual se dirigirá el Comité Editorial en cualquiera de las etapas del proceso de publicación. **Título abreviado:** en caso de que el título posea más de cuatro (4) palabras, un título abreviado en castellano de no más de cuatro (4) palabras para las cabeceras de las páginas. **Conflictos de interés:** de no existir conflictos relevantes al trabajo presentado, deberá decir "El/la/los autor/a/es declaran no poseer conflictos de interés relacionados al contenido del presente trabajo".

Consentimiento de publicación, originalidad y conflicto de intereses: los autores darán el consentimiento para la publicación del trabajo, asegurarán su originalidad y revelarán cualquier conflicto de intereses mediante una carta tipo solicitada a la Revista (revista@hospitalitaliano.org.ar)

Segunda página: **Resúmenes:** todos los trabajos deberán incluir un resumen, en castellano e inglés. Ver características de cada sección. **Palabras clave:** deben representar el contenido de su manuscrito y ser específicas de su campo o subcampo de actividad científica. Puede utilizar palabras tomadas del texto o términos Mesh. Enviar al menos 4 y no más de 10 palabras clave en castellano e inglés.

Agradecimientos: Solo cuando se considere necesario y en relación a personas y/o instituciones. Se pueden incluir colaboradores que no cumplen los criterios de autoría, por ejemplo personas que brindaron ayuda técnica, colaboraciones en la

redacción del manuscrito o las direcciones de departamentos cuya participación sea de carácter general.

Referencias: Las referencias deberán seguir el estilo Vancouver. Deberán contener únicamente las citas del texto e irán numeradas correlativamente de acuerdo con su orden de aparición en aquel. Las referencias a comunicaciones personales y otros datos no publicados deben colocarse entre paréntesis () en el texto (no en las Referencias). Figurarán los apellidos y las iniciales de los nombres de todos los autores (si son hasta tres), sin puntos, separados unos de otros por comas. Si son más de tres, indicar los tres primeros y agregar "et al."; la lista de autores finalizará con punto (.). A continuación se escribirá el título completo del trabajo, separado por un punto (.) del nombre abreviado según el Index Medicus de la Revista en el que se encuentra publicado el trabajo y año de aparición en aquella, seguido por punto y coma (;). Volumen en números arábigos seguido por dos puntos (:); y números de la página inicial y final, separados por un guión (-). Tratándose de libros la secuencia será: Apellido e inicial(es) de los nombres de los autores (no utilizar puntos en las abreviaturas y separar uno del otro por coma), punto (.). Título del libro, punto (.). Número de la edición, si no es la primera, y ciudad en la que fue publicado (si se menciona más de una colocar la primera) dos puntos (:). Nombre de la editorial, coma (.). Año de publicación, dos puntos (:). Número del volumen (si hay más de uno) precedido de la abreviatura "vol.", punto y coma (;). Número de las páginas inicial y final separadas por un guión, si la cita se refiere en forma particular a una sección o capítulo del libro. Ver ejemplos en: Apéndice Normas de Vancouver.

Material gráfico: No se aceptarán imágenes de pacientes sin su autorización, ni imágenes escaneadas o tomadas de otras publicaciones sin el permiso o consentimiento correspondiente.

- Los gráficos, tablas, fotografías y figuras irán numerados correlativamente por orden de aparición en el texto.
- Todos deberán llevar un título y leyenda (las abreviaturas utilizadas deberán aclararse en la leyenda) indicadas en el archivo de texto.
- Se deberán enviar los editables de las tablas, gráficos y figuras.
- Las fotografías de observaciones microscópicas llevarán el número de ampliación efectuada. Para aquellas que hayan sido modificadas de alguna manera con respecto al original deberá incluirse la imagen original.
- Las imágenes deberán tener una resolución igual o mayor a 300 dpi

Características generales de trabajos considerados según sección

(características específicas, ver: <https://instituto.hospitalitaliano.org.ar/#!/home/revista/seccion/6997>)

Sección Carta al editor: La sección carta al editor incluye observaciones y comentarios sobre trabajos publicados con anterioridad por la Revista, o comunicaciones breves sobre temas científicos o de otras áreas de interés humanístico, ético, educativo, etc. En el caso de referirse a artículos publicados, el autor tendrá la oportunidad de responder en esta misma Sección.

Sección Artículo Original: La sección artículo original se encuentra comprendida por trabajos originales relativos a la medicina y áreas relacionadas. No deben haber sido publicados (excepto como resúmenes de presentación en congresos debiéndose aclarar donde fue presentado) ni estar considerados para su publicación en otra revista.

Sección Comunicaciones breves: La sección comunicaciones breves se encuentra comprendida por trabajos originales relativos a la medicina y áreas relacionadas. No deben haber

sido publicados (excepto como resúmenes de presentación en congresos debiéndose aclarar donde fue presentado) ni estar considerados para su publicación en otra revista.

Sección Artículos de revisión: La sección artículos de revisión comprende artículos de actualización o puesta al día en temas clínicos, fisiopatológicos, farmacológicos, metaanálisis, epidemiológicos o de otras categorías, que sean considerados relevantes para la práctica médica. Pueden asimismo abarcar integralmente un tema en particular o focalizarse en la revisión de aspectos específicos de un tema (aspectos históricos, epidemiológicos, etiología, diagnóstico, tratamiento, etc.). Se incluyen en esta sección las revisiones sistemáticas.

Sección Mini-revisión: La sección artículos de revisión comprende artículos de actualización o puesta al día en temas clínicos, fisiopatológicos, farmacológicos, metaanálisis, epidemiológicos o de otras categorías, que sean considerados relevantes para la práctica médica. Pueden asimismo abarcar integralmente un tema en particular o focalizarse en la revisión de aspectos específicos de un tema (aspectos históricos, epidemiológicos, etiología, diagnóstico, tratamiento, etc.). Se incluyen en esta sección las revisiones sistemáticas.

Sección Artículos de Educación médica: La sección de educación médica comprende una propuesta educativa puntual, realizada de forma individual o colectiva, que se problematiza y/o justifica desde los marcos teóricos de la pedagogía y/o educación médica (estrategias de enseñanza, contenidos, diseño, programación curricular, etc). También comprenden artículos de investigación cuanti o cualitativa en el marco educativo. Su análisis pretende ser un aporte e inspirar a otros profesores o especialistas en docencia universitaria en ciencias de la salud.

Sección Casos clínicos: Esta sección se encuentra comprendida por:

- Comunicaciones breves de casos médicos clínicos o de áreas relacionadas que describan de uno hasta tres pacientes o una familia. No deben haber sido publicados (excepto como resúmenes de presentación en congresos debiendo aclarar donde fue presentado) ni estar considerados para su publicación en otra revista.

- Resolución de desafíos o problemas clínicos: manuscritos que consideren un proceso de toma de decisiones paso a paso. La información del paciente será presentada por un experto en el área clínica o por distintos médicos clínicos sucesivamente (indicando las intervenciones en negrita) para simular el modo en que la información se presenta en la práctica diaria. El clínico responderá en la medida en que nueva información sea presentada, compartiendo o no su razonamiento con el lector. Es deseable la utilización de material ilustrativo, por ejemplo fotografías o imágenes.

Sección Imágenes en Medicina Interna y Cirugía: En esta sección se aceptan imágenes interesantes, inusuales o educativas en medicina interna y cirugía. Esta sección también incluye iconografía dermatológica. Pueden ser radiografías, fotografías quirúrgicas, microscopías, clínicas, electrocardiogramas, etc.

Pregunta al experto: En esta sección se publican las respuestas a una pregunta relevante por parte de un experto. El Comité Editorial de la Revista formula una pregunta a un experto. La respuesta debe estar dirigida a profesionales de la salud.

Sección Notas sobre estadística e investigación: Esta sección publica artículos sobre estadística dirigido a médicos asistenciales o que desarrollan actividades de investigación clínica.

Sección El Hospital Italiano en Medline: Los autores de artículos originales publicados en el último año en revistas indexadas en Medline comentan sus resultados en nuestra revista. El objetivo es difundir el trabajo en nuestro medio.

Videos en medicina: En esta sección se aceptan videos que muestran procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Se publicarán en la versión online de la revista.

Sección Actualización y avances en investigación: Esta sección publica fundamentalmente artículos sobre temas biomédicos que se encuentren en etapa de experimentación básica o aplicada, con potencial clínico inminente, o que, encontrándose ya en etapa clínica, su práctica está poco difundida o resulte novedosa.

Sección Humanidades: Esta sección comprende:

- Artículos originales acerca de temas históricos y/o filosóficos

sobre las ciencias médicas o afines, cuya extensión máxima será de 5000 palabras incluida la bibliografía. Podrán incluirse imágenes (con los debidos permisos de publicación cuando corresponda o de identificación de las mismas). La estructura del artículo respetará el esquema de introducción, desarrollo y conclusiones.

- Artículos originales sobre temas de bioética que desarrollen los problemas que los profesionales de la salud enfrentan hoy referidos a cuestiones éticas complejas en relación al cuidado y tratamiento de las enfermedades; los pacientes, las nuevas tecnologías y sus implicancias morales, legales, religiosas, etc. Tendrán una extensión máxima de 5000 palabras incluida la bibliografía.

- Reseñas: comentarios o revisiones bibliográficas críticas sobre publicaciones o temas relacionados con la historia de la medicina o de las ciencias. Tendrá un máximo de 4000 palabras incluida la bibliografía, además de los datos de la publicación o trabajo reseñado.

- Entrevistas con personas cuyas historias de vida o trayectoria sean relevantes para el conocimiento de la historia de las ciencias o de la salud. Hasta 5000 palabras.

- Imágenes: ensayos elaborados en torno a imágenes, fotografías, grabados, dibujos etc. en blanco y negro o en color, acompañadas, si es necesario, de leyendas y texto de introducción. Máximo de 5000 palabras incluida la bibliografía.

Proceso de publicación

Recepción de originales en versión electrónica

La coordinación editorial acusará recibo del envío y solicitará, si es necesario, completar la presentación según lo requerido en el Instructivo general de presentación de artículos.

Presentación al Comité de Revista. Se presentará el original al comité para su primera revisión. En esta etapa se podrá solicitar algún cambio antes de enviar el artículo a revisión externa

Sistema de evaluación

Si el Comité de Revista recomienda la publicación del trabajo, se lo envía como mínimo a dos profesionales externos a la institución. El sistema de evaluación es de doble ciego: no se informan los datos de los autores ni de los evaluadores. La evaluación se debe realizar en catorce días, aunque puede retrasarse por eventualidades ajenas al Comité. Los evaluadores podrán recomendar la publicación sin cambios, con cambios, o rechazarla. **En cualquier caso se enviará a los autores el resultado de la evaluación. Si se requirieran cambios, los autores deberán realizarlos marcándolos con color rojo en el plazo estipulado por el Comité (entre siete y diez días, según la necesidad de cada caso) y adjuntar una nota en la que explicarán los cambios realizados y, si hubiera rechazo de alguna sugerencia, el porqué de este. Una vez recibido, el trabajo corregido se enviará nuevamente a los revisores para su aceptación. Si es aceptado se continuará con el proceso de publicación: corrección ortográfica y de estilo, galeras, etcétera. Si se requieren más correcciones se vuelve a realizar el proceso a partir de la siguiente marca **. A partir de esta etapa no se aceptan cambios en el texto.

Aceptación del trabajo. Una vez aceptado el trabajo, la Coordinación Editorial se comunicará con el autor responsable para informar la decisión del Comité de Revista.

Corrección y galeras. Luego de aceptado, el artículo pasa a la etapa de corrección profesional que incluye una corrección ortográfica, gramatical y de estilo. En esta etapa pueden surgir dudas las cuales se remitirán al autor responsable.

En la siguiente etapa el autor recibirá la prueba de galera para su revisión y aceptación final. En esta instancia no se pueden hacer cambios significativos que impliquen una cantidad de texto que modifique el sentido o la puesta en página del artículo. El autor responsable enviará por mail, en el plazo solicitado por la Coordinación, las correcciones o la aceptación de la prueba de galera. Se recomienda fuertemente poner énfasis en la corrección de posibles errores ortográficos o de diagramación.

Publicación online e impresa

El Comité de Revista podrá publicar en forma adelantada el artículo en su página web. El autor responsable será informado de su publicación en cualquiera de los formatos de la Revista. Recibirá cuatro ejemplares y una carta de agradecimiento del Director de Revista.



TRATAMIENTOS DE ALTA PRECISIÓN ADAPTADOS A CADA PACIENTE



- 3D** Radioterapia Tridimensional Conformada
- IMRT-VMAT** Radioterapia de Intensidad Modulada
- IGRT** Radioterapia Guiada por Imágenes
- SBRT** Radioterapia Estereotáxica Extracraneal
- SRS** Radiocirugía Estereotáxica Craneal
- TBI** Irradiación Corporal Total 3D Conformada
- BQT 3D HDR** Braquiterapia Tridimensional de Alta Tasa de Dosis
- TSEI/RTSEI** Baño de Electrones

Central de Turnos: (11) 4958-1213 (líneas rotativas) . info@mevaterapia.com.ar . www.mevaterapia.com.ar

Sede Central: Tte. Gral. J. D. Perón 3931/ 3937 (C1198AAW) . C.A.B.A. Argentina

Sucursales: Barrio Norte . Recoleta . San Justo . Castelar . Avellaneda . Lomas de Zamora . Quilmes

 **HOSPITAL ITALIANO**
de Buenos Aires

Servicio de Radioterapia

Maestrías y Doctorados

Abierta la inscripción 2020

Seguí construyendo tu futuro profesional en un entorno ideal para la formación de Posgrado.

DCS

Doctorado en Ciencias de la Salud

→ INICIO
13 de abril

→ MODALIDAD
presencial intensiva

MEPS

Maestría en Educación para Profesionales de la Salud

→ INICIO
6 de abril

→ MODALIDAD
semi-presencial

MIC

Maestría en Investigación Clínica

→ INICIO
16 de abril

→ MODALIDAD
presencial

MNA

Maestría en Neuropsicología Aplicada

→ INICIO
17 de febrero

→ MODALIDAD
presencial

FVF

Formación en Vínculos y Familia

→ INICIO
20 de marzo

→ MODALIDAD
presencial intensiva

POS-
GRA-
DO.

Más información

posgrado.hospitalitaliano.edu.ar

*Enseñamos lo
que sabemos hacer*



Hospital Académico acreditado por
Joint Commission International



Buenos Aires, Argentina

Juan D. Perón 4399, C.A.B.A

Lunes a viernes de 9:00 a 13:00 hs y de 14:00 a 17:00hs

Teléfono: (+5411) 4959-0200 Internos 5729 / 8477 / 5324

WhatsApp: (+5411) 3135-5285

www.hospitalitaliano.edu.ar



Instituto Universitario
Hospital Italiano

HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires