



REVISTA DE MEDICINA E INVESTIGACIÓN

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

Obstrucción intestinal por tumor neuroendocrino de íleon. Reporte de un caso

Descripción de un caso de Braquidactilia en una familia colombiana con posible Efecto Fundador

Análisis y comparación de la dosis absorbida y calidad de imagen entre Mamografía Digital (FFDM) y Mamografía de Tomosíntesis (DBT) con reconstrucción 2D

Traqueotomía quirúrgica abierta versus percutánea en pacientes con ventilación mecánica por Covid-19

Desgaste profesional y trastornos internalizantes en médicos residentes

Efecto del extracto etanólico del fruto de *Randia aculeata* en el estrés oxidativo del corazón y del músculo esquelético causado por el veneno de serpiente

Exploración de las asociaciones entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y citometría hemática en mujeres con preeclampsia

Calidad de vida y metabolitos relacionados en pacientes obesos post-Covid 19

Impacto de la diabetes mellitus en la salud sexual y reproductiva

Ventilación líquida metaanálisis y revisión sistémica de la literatura

Contribución de la Universidad Médica a la formación profesional del estudiante de Medicina

Pidotimod for Covid-19

La diabetes mellitus como problema de salud pública y su epidemiología

Proteínas de choque térmico durante la isquemia cerebral transitoria: ¿Un posible blanco terapéutico?



Comité Editorial Externo

Dr. en C. Ranulfo Romo Trujillo (El Colegio Nacional, México)
MHD Ph.D. Vanderlei Salvador Bagnato (Universidade de São Paulo, Brasil)
MD Ph.D. Roberto Trujillo (Medicine School Harvard University, Estados Unidos)
MD Ph.D. Joana Rosario (Johns Hopkins University, Estados Unidos)
Dr. en C. Stefan Marian Waliszewski Kubiak (Universidad Veracruzana, México)
Dr. Gabriel O'Shea Cuevas (Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México)
Dra. en C. Ana Cecilia Rodríguez de Romo (Universidad Nacional Autónoma de México, México)
Dr. Gilberto Bernal Sánchez (Universidad Anáhuac, México)
Dr. Romeo Sergio Rodríguez Suárez (Comisión Nacional de Instituciones de Salud, México)
Dr. Javier Mancilla Ramírez (Instituto Nacional de Perinatología, México)
Dra. Beatriz Sidonio Aguayo (Instituto Nacional de Rehabilitación, México)
Dr. Juan Francisco Márquez Vázquez (Instituto Nacional de Rehabilitación, México)

Dr. en C. Jorge Caraveo Anduaga (Instituto Nacional de Psiquiatría, México)
Dr. Ángel Romero Cárdenas (Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, México)
Dra. Maité Vallejo Allende (Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, México)
Dr. en C. Ángel Betanzos Reyes (Instituto Nacional de Salud Pública, México)
Dr. Armando Muñoz Valencia (Centro Médico Toluca, México)
Dr. Horacio Reyes Vázquez (Universidad Nacional Autónoma de México, México)
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo (Instituto Nacional de Cancerología, México)
Dr. Juan Márquez Jiménez (Academia Mexiquense de Medicina, México)
Dr. Guillermo Alberto Gutiérrez Calleros (Academia Americana de Pediatría, Estados Unidos)
Esp. en M.I. Alfredo Cabral Casas (Universidad Autónoma del Estado de México, México)
Dr. Guillermo Alberto Gutiérrez Calleros (Academia Americana de Pediatría, Estados Unidos)
M. en C.S. Luis Guillermo de Hoyos Martínez (Universidad Autónoma del Estado de México, México)

Comité Editorial Interno

Dr. en C. Alberto Hardy Pérez (Universidad Autónoma del Estado de México, México)
Dr. Hugo Mendieta Zerón (Universidad Autónoma del Estado de México, México)
Dra. en C. M. Elena Escalona Franco (Universidad Autónoma del Estado de México, México)

Dr. en C.E.A. Joel Alberto Vargas Hernández (Universidad Autónoma del Estado de México, México)
Dr. en C. Luis Gustavo Celis Regalado (Universidad de la Sabana, Colombia)

Dirección de Publicaciones Universitarias

Director de Publicaciones Universitarias
Jorge Eduardo Robles Alvarez
Doctor en Administración

Coordinador de Publicaciones Periódicas
Alaín García Peñaloza
Corrección de estilo
Erika Mendoza Enríquez
Diseño editorial
Iracema Méndez Sánchez



Universidad Autónoma del Estado de México
Instituto Literario #100. Col. Centro
C.P. 50000.
Toluca, Estado de México. uaemex.mx

Revista de Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México, Vol. 10, Núm. 1, enero-junio 2022, es una Publicación semestral editada por la Universidad Autónoma del Estado de México, Instituto Literario 100 ote., Colonia Centro, Toluca, Estado de México, C.P. 50000, Tels. (01722) 2173552, 2174831 y 2174142 ext. 107, <http://rmi.diauaemex.com>, revista_fmecina@uaemex.mx. Editora responsable: Araceli Consuelo Hinojosa Juárez, Facultad de Medicina. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo no. 04-2012-062510505400-203, ISSN: 2594-0600, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este Número, Coordinación de Investigación y Estudios Avanzados en Ciencias de la Salud de la Facultad de Medicina, Dr. en C. Alberto E. Hardy Pérez, Jesús Carranza, esq. Paseo Tollocan s/n Col. Moderna de la Cruz, C.P. 50180, Toluca Estado de México, fecha de última modificación: 17 de mayo de 2022.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Se autoriza la reproducción total o parcial del contenido aquí publicado sin fines de lucro, siempre y cuando no se modifique, se cite la fuente completa y su dirección electrónica. Esta obra está bajo una Licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.



Directorio

Universidad Autónoma del Estado de México

Rector

Carlos Eduardo Barrera Díaz
Doctor en Ciencias e Ingeniería Ambientales

Secretaria de Docencia

Yolanda Eugenia Ballesteros Senties
Doctora en Ciencias de la Educación

Secretaria de Investigación y Estudios Avanzados

Martha Patricia Zarza Delgado
Doctora en Ciencias Sociales

Secretario de Extensión y Vinculación

Francisco Zepeda Mondragón
Doctor en Ciencias del Agua

Secretaria de Difusión Cultural

María de las Mercedes Portilla Luja
Doctora en Humanidades

Secretario de Rectoría

Marco Aurelio Cienfuegos Terrón
Doctor en Ciencias de la Educación

Facultad de Medicina

Encargado del Despacho de la Dirección

J. Amado López Arriaga
Doctor en Educación Permanente

Revista de Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México

Directora

Araceli Consuelo Hinojosa Juárez
Doctora en Ciencias de Inmunoparasitología

Asistente Editorial

Nataly Tonanzin Olin Rodriguez

6

Editorial

Dr. en C. Joel Alberto Vargas Hernández

Artículos originales

9

Obstrucción intestinal por tumor neuroendocrino de íleon. Reporte de un caso

Intestinal Obstruction due to Neuroendocrine Ileum Tumor. Report of a Case

Arelis de las Mercedes Rodríguez, Martín Juan Carlos González Labrada, Cristina Ruesca Domínguez, Diana Maite Hernández Fernández, Janette Cartaya Pérez

14

Descripción de un caso de Braquidactilia en una familia colombiana con posible Efecto Fundador

Description of a case of Brachydactyly in a Colombian family with possible Founder Effect

Natalia Gómez, Carolina Prieto, Carolina María Ciro Ossa, María Daniela Polanía, Oriana Luján, María Gracia Martínez, Alexandra Arias, Carolina Torres, Daniel Téllez, Isabel Fernández, y Luis Gustavo Celis

19

Análisis y comparación de la dosis absorbida y calidad de imagen entre Mamografía Digital (FFDM) y Mamografía de Tomosíntesis (DBT) con reconstrucción 2D

Analysis and comparison of absorbed dose and image quality between Digital Mammography (FFDM) and Tomosynthesis Mammography (DBT) with 2D reconstruction

Luis Ramón Cadena Martínez, Beatriz Yolanda Álvarez Alfonso, Enrique Gaona, Eleni Mitsoura, Alberto Ernesto Hardy Pérez, Anallely Moctezuma Oropeza

24

Traqueotomía quirúrgica abierta versus percutánea en pacientes con ventilación mecánica por Covid-19

Tracheotomy surgical open versus percutaneous in patients on mechanical ventilation by Covid-19

Ibzan Jahzeel Salvador Ibarra, Nancy Verónica Alva Arroyo, Alejandro Pizaña Dávila, Jorge Enrique Pérez Figueroa, Elizabeth Martínez Hernández, María Guadalupe Huerta Escobar

30

Desgaste profesional y trastornos internalizantes en médicos residentes

Professional burnout and internalizing disorders in medical residents

Katya Lissette Armenta Osuna, Raquel García Flores

36

Efecto del extracto etanólico del fruto de Randia aculeata en el estrés oxidativo del corazón y del músculo esquelético causado por el veneno de serpiente

Effect of the ethanolic extract of Randia aculeata's fruit in heart and skeletal muscle oxidative stress caused by snake venom

Carlos Ángel Gallardo Casas, María del Carmen Castillo Hernández, Marcos Ayala Hernández, Hugo Alberto Sánchez Maldonado, Edgar Cano Europa

43

Exploración de las asociaciones entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y citometría hemática en mujeres con preeclampsia

Exploring the associations between heart rate variability and blood cytometry in women with preeclampsia

María José Rueda Medécigo, Rosselin Gabriela Ceballos Juárez, Elías Yojairi Pichardo Carmona, José Javier Reyes Lagos

49 **Calidad de vida y metabolitos relacionados en pacientes obesos post-Covid 19**

Quality of life and related metabolites in post-Covid 19 obese patients

Verónica Martínez Lara, Dionicio Morales Ramírez, Francister Medina Alemán, Juan Fernando Minauro Sanmiguel, Norma Alicia Sánchez Hernández, Claudia Iveth Vega Hierro, Xóchitl Mariana Sánchez Sánchez,

55 **Ventilación líquida. Metaanálisis y revisión sistemática de la literatura**

Liquid ventilation. Metaanalyses and systematic review of literature

J. Mariol Palacios Lara, B X Pasco Ramírez, H L Ocaña Servín, M E Arceo Guzmán, A E Hardy Pérez, J Jaimes García, H U López Díaz, M L Palacios Jaimes, M Hernández Sánchez

Artículos de revisión

64 **Impacto de la diabetes mellitus en la salud sexual y reproductiva**

Impact of diabetes mellitus on sexual and reproductive health

Daniela A. Amaro, Donají Castañón, Marisol Juárez Jiménez, Fernanda Valdez Rojas, Salvador Hernandez Alvarado

69 **Contribución de la Universidad Médica a la formación profesional del estudiante de Medicina**

Contribution of the Medical University to the professional training of the Medicine student

Y. Pérez Martín, M. Bartutis Romero, Y.T. Nabalbo Aguilera

77 **Pidotimod for Covid-19**

Pidotimod para Covid-19

Raúl Miranda Ojeda, Raúl Enrique Ávila Yáñez, Dulce Lucero Uriostegui Cordero, Jazmín Meneses Figueroa, Antonio Pascacio Montiel, Jesús del Moral, Álvaro Contreras

85 **La diabetes mellitus como problema de salud pública y su epidemiología**

The diabetes mellitus as a public health problem and its epidemiology

Irma Araceli Aburto López, Marco Antonio Cardoso Gómez, María Luisa Ponce López, Alejandro Sotero Zarco Villavicencio, Bernardo Adrián Robles Aguirre, Lilia Mestas Hernández

91 **Proteínas de choque térmico durante la isquemia cerebral transitoria: ¿Un posible blanco terapéutico?**

Heat shock proteins during transient brain ischemia: A possible therapeutic target?

López Amador Noé, Ruiz Ramos Rubén, Calderón Garcidueñas Ana Laura, Carvajal Zarrabal Octavio y Alexander Aguilera Alfonso

99 **Criterios editoriales**

Editorial

Educación en diabetes

Está documentado que la diabetes mellitus, fundamentalmente tipo 2, es una epidemia mundial cuya incidencia va en aumento y, por lo tanto, su prevalencia, actualmente tiene por sus complicaciones y las sistémicas vasculares y microvasculares, el cuarto lugar de mortalidad.

La incidencia tiene mayor aumento en los países en vías de desarrollo, lo que impone una carga extra a sus sistemas de salud y economía, difícil de solventar si no se previene su aparición o se previenen sus complicaciones con costos asequibles. Uno de estos medios es la “educación en diabetes”, proporcionada a proveedores de salud, pacientes en cualquier edad y familiares, es decir, una educación holística, continua y asequible en sus contenidos y proporcionada a educadores y educandos sanos o enfermos, niños o adultos y que los motive al autocuidado como actividad de vida, en resumen, “aprender haciendo”.

La “educación en diabetes” es el medio idóneo para vencer el desafío de los “7 comportamientos de autocuidado”: comer sano, ser físicamente activo, monitorización, tomar la medicación, resolución de problemas, reducción de riesgos, afrontamiento saludable.

La “educación en diabetes”, está plenamente reconocida como una herramienta de utilización continua durante la vida, sin embargo, esta lejano el día que se haga realidad en la práctica para promover acciones sanas de estilo y calidad de vida y reducir los gastos de control y tratamiento especializado de sus complicaciones.

La aplicación de esta herramienta, se complica aún más, por la presencia de comorbilidades, que presumen la atención de varios especialistas médicos, multitratamientos, muchas veces no coordinados, con la consiguiente disminución de la adheren-

cia, limitan el tiempo y la frecuencia de contacto y no ofrecen las condiciones necesarias para la educación diabética. El primer paso de la “educación en diabetes”, como en todo proceso educativo, es capacitar al educador en los objetivos primordiales: control glucémico, prevenir complicaciones crónicas y potencialmente letales y optimizar la calidad de vida, con costos dentro de límites aceptables y así, reducir los índices de amputación de extremidades inferiores, los costos de la medicación, las visitas a las salas de urgencia y las hospitalizaciones.

La capacitación del educador se debe realizar fundamentada en 4 objetivos.

Que sea capaz de:

Valorar al diabético en información demográfica, estilo de vida, historia clínica, conocimientos sobre diabetes, autocuidado, factores culturales, disposición de aprender, capacidad cognitiva, limitaciones físicas, y estatus económico.

Establecer objetivos individualizados y seleccionar las estrategias educativas adecuadas.

Proporcionar una educación planificada en un entorno adecuado.

Medir la eficacia mediante la evaluación de la actitud respecto a la salud y el estado de salud de su educando.

El modelo de enseñanza-aprendizaje de la educación diabética es una experiencia permanente, educador-educando, círculo constante de repetición y aplicación de los 4 objetivos mencionados. Ciclo que continúa durante toda la vida, se desarrolla y renueva según las necesidades de la persona con diabetes.

Nada de esto sugiere que la educación no sea un componente crítico del autocontrol diabético, sino todo lo contrario. La educación diabética debe producirse a dos niveles. A la vez que es importante conocer los efectos fisiológicos de este padecimiento y su control para evitar complicaciones severas y costosas, es igualmente importante tener un entendimiento holístico

de su impacto, los efectos reales de la diabetes sobre las personas con la afección y los miembros de su familia, en términos emocionales y prácticos, así como físicos, económicos, de comportamiento y convivencia.

En este sentido, se debe buscar el entendimiento más profundo de las necesidades y preferencias del individuo, así como de las interacciones con otros factores (emocionales, sociales, medioambientales) que se deban tratar, con el objetivo de garantizar que estos aspectos de la persona se tengan en cuenta, además de que el plan debe tener la flexibilidad suficiente para que sea individualizado, personalizado, a las necesidades de cada paciente, su familia, su entorno social, su nivel socio-económico, su cultura y le proporcione una calidad de vida suficiente para vivir feliz en sociedad.

Como se concluye, las aspiraciones son muchas, pero nunca es tarde para empezar, pero mejor empezar temprano para terminar.

Alberto Ernesto Hardy Pérez

Obstrucción intestinal por tumor neuroendocrino de íleon. Reporte de un caso

Arelis de las Mercedes Rodríguez Martín,¹ Juan Carlos González Labrada,¹
Cristina Ruesca Domínguez,² Diana Maite Hernández Fernández,²
Janette Cartaya Pérez^{1,*}

Intestinal Obstruction due to Neuroendocrine Ileum Tumor. Report of a Case

Recibido: 27 de noviembre de 2021
Aceptado: 14 de diciembre de 2021

Resumen

Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados son raros, de crecimiento lento, pueden originarse en múltiples órganos como páncreas, timo, tiroides, ovarios, piel, etc., aunque son más frecuentes en el sistema bronquial y tracto gastrointestinal. Su presencia puede pasar imperceptible por años, sin síntomas ni signos detectables. Constituyen solo 0,5 % de los tumores malignos y 2 % de los tumores del tracto gastrointestinal, son diagnosticados con relativa frecuencia en apéndice y recto, pero su presencia en íleon se considera esporádica. Se presenta el caso de un paciente masculino de 31 años de edad, que durante dos años presentó dolor abdominal, náuseas y vómitos, interpretado y tratado como cólico nefrítico. Por la persistencia del dolor y anemia, se realizó drenaje biliar con diagnóstico de Necátor americano, imponiéndose tratamiento con mejoría clínica. Al presentar dolor abdominal agudo, distensión abdominal acentuada en posición de pie, es valorado por Gastroenterología, se indicó Rx de abdomen simple observándose signos de oclusión intestinal baja. Se decidió intervención quirúrgica de urgencia, hallándose tumor en región distal del íleon, no detectado en estudios de imágenes realizados; el diagnóstico anatomopatológico fue tumor neuroendocrino bien diferenciado. La obstrucción intestinal por este tipo de tumor ha sido escasamente reportada, y su diagnóstico es habitualmente incidental, lo que nos motivó a presentar este caso.

PALABRAS CLAVE

Tumores Neuroendocrinos, Obstrucción Intestinal, Íleon.

Abstract

Well-differentiated neuroendocrine tumors are rare, slow-growing, and can originate in multiple organs such as the pancreas, thymus, thyroid, ovaries, skin, etc., although they are more frequent in the bronchial system and gastrointestinal tract. Its presence can go unnoticed for years, with no detectable symptoms or signs. They constitute only 0.5 % of malignant tumors and 2 % of gastrointestinal tract tumors, they are relatively frequently diagnosed in the appendix and rectum, but their presence in the ileum is considered sporadic. The case of a 31-year-old male patient is presented, who for two years presented abdominal pain, nausea and vomiting, interpreted and treated as renal colic. Due to the persistence of pain and anemia, biliary drainage was performed with a diagnosis of American Necator, imposing treatment with clinical improvement. When presenting acute abdominal pain, accentuated abdominal distention in a standing position, it was evaluated by Gastroenterology, a simple abdominal X-ray was indicated, observing signs of lower intestinal occlusion. An emergency surgical intervention was decided, finding a tumor in the distal region of the ileum, not detected in the imaging studies performed; the pathological diagnosis was a well-differentiated neuroendocrine tumor. Intestinal obstruction due to this type of tumor has been scarcely reported, and its diagnosis is usually incidental, which motivated us to present this case.

KEY WORDS

Neuroendocrine Tumors, Intestinal Obstruction, Ileum.

¹Hospital Pediátrico Provincial "Eliseo Noel Caamaño", Cuba. ²Hospital Clínico - Quirúrgico "Comandante Faustino Pérez", Cuba.

*Autora para correspondencia: jcartaya.77@gmail.com

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) se identificaron por primera vez en el siglo XIX, como un tipo específico de neoplasias con crecimiento peculiar. En 1907 Oberndorfer los llamó “pequeños carcinomas del intestino delgado” y, considerando su evolución más lenta y poca agresividad, acuñó el nombre de “Karcinoides” para tales tumores. En 1954 se describió y aceptó por primera vez el síndrome carcinoide como una enfermedad específica.¹

Los tumores neuroendocrinos constituyen un grupo heterogéneo de tumores poco frecuentes que se definen como neoplasias epiteliales con una diferenciación predominantemente neuroendocrina. Las localizaciones más frecuentes son el páncreas, el tracto digestivo y el pulmón, aunque este tipo de neoplasias pueden surgir en prácticamente cualquier órgano del cuerpo, pues estas células se distribuyen en la etapa embrionaria por todo el organismo a través de las crestas neurales, las glándulas endocrinas, los islotes y el sistema endocrino difuso.²

Representan 2 % de las neoplasias del aparato gastrointestinal y aproximadamente 25 % de las neoplasias del intestino delgado, suponen la segunda neoplasia avanzada más prevalente del tracto digestivo, tras el cáncer colorrectal. A pesar de ser poco frecuentes, su incidencia es variable y ha presentado un incremento en las últimas décadas con una incidencia anual de 8,4/100.000 habitantes, esto puede deberse a un mayor conocimiento de la biología tumoral y a una mejora de los métodos por imágenes.^{2,3,4} La localización más habitual dentro del aparato digestivo es el intestino delgado (yeyuno-íleon), seguido del recto, páncreas, estómago y apéndice.⁵

Desde 2010 la Organización Mundial de la Salud, para la clasificación TNE gastroenteropancreáticos, ha tenido en cuenta aspectos como el comportamiento biológico, el tamaño tumoral, estadio y grado, basándose en el conteo mitótico y especialmente en el índice de proliferación celular del Ki-67, permitiendo definirlos como TNE bien diferenciados de bajo grado e intermedio y pobremente diferenciado de alto grado a los carcinomas neuroendocrinos. Según la clasificación de la OMS de 2019, por primera vez, ciertos tipos de tumores se definen tanto por su fenotipo molecular como por sus características histológicas; sin embargo, en la mayoría de los casos, la clasificación histopatológica sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico.^{6,7}

El tratamiento de elección es la cirugía cuando la enfermedad es localizada, pero también juega un papel relevante en presencia de enfermedad a distancia (fundamentalmente hepática). La supervivencia está marcada por la localización de la neoplasia, el grado de diferenciación y la presencia de metástasis ganglionares o a distancia.^{3,5}

Teniendo en cuenta que existe un aumento a nivel mundial de la incidencia de los TNE, con aparición entre la sexta y séptima década y la mayoría son esporádicos, nos proponemos presentar un caso de un paciente joven con sintomatología inespecífica durante aproximadamente 2 años con oclusión intestinal y diagnóstico definitivo anatómo-patológico de tumor neuroendocrino de íleon distal, lo que resulta muy infrecuente en nuestro medio.

Caso clínico

Paciente masculino de 31 años de edad, sin antecedentes patológicos personales ni familiares, que desde hace 2 años comienza con dolor abdominal de tipo difuso tratado indistintamente como cólico nefrítico y parasitismo intestinal con mejoría transitoria de su estado de salud. En un primer momento se indican exámenes de laboratorio con resultados de anemia normocítica hipocrómica, drenaje biliar con trofozoítos de *Giardia lamblia* y *Necator americanus*, corroborando el diagnóstico de parasitismo intestinal para lo cual se indica tratamiento médico.

El paciente acude nuevamente a consulta con un empeoramiento del cuadro clínico, con persistencia del dolor abdominal a tipo cólico y anemia; ahora se asocian cambios del hábito intestinal, vómitos abundantes y un síndrome general, por lo que es remitido al servicio de gastroenterología.

Al examen físico se constató mucosas húmedas y ligeramente hipocoloreadas;

frecuencia cardíaca de 102 latidos/ minutos; abdomen plano, sensible en forma difusa sin signos de irritación peritoneal y con ruidos intestinales aumentados en cantidad y tono. No se encontraron alteraciones en los sistemas explorados.

Exámenes complementarios

En cuanto al estudio analítico rutinario se obtuvo: Hemoglobina 90 g/L, Leucocitos totales $16,8 \times 10^9/L$, Neutrófilos 80 %, Linfocitos 20 %; en el Conteo de plaquetas, Glicemia, Creatinina, Coagulograma, tiempo de protrombina e ionograma no se encontraron alteraciones.

Endoscopia digestiva alta: Pangastritis eritematosa moderada y esofagitis grado B; Test de ureasa negativo; biopsia de esófago y estómago con resultado de Gastritis antral crónica con actividad moderada y esofagitis moderada. Se indica Tomografía axial computarizada (TAC) simple de tórax y abdomen con resultados negativos.

Dos meses después acude con dolor abdominal intenso, se indica ultrasonido abdominal observándose: Órganos de hemiabdomen superior de tamaño y ecoestructura normal, sin líquido libre en cavidad abdominal. Se observó la presencia de abundantes gases que dificultó la visualización correcta de asas intestinales, por lo que se realiza radiografía de abdomen simple (Figura 1) observándose dilatación de asas delgadas con edema interasas y niveles hidroaéreos en abdomen inferior. Se interconsulta con Cirugía para su valoración y conducta médica a seguir.

En el acto quirúrgico se encuentra masa tumoral sólida de colon derecho que englobaba al íleon distal, apéndice cecal, ciego y el mesenterio adyacente. Se realiza por protocolo resección de colon derecho e íleon terminal, incluido el apéndice y ganglios linfáticos del mesenterio, siendo enviada la pieza quirúrgica a anatomía patológica.

Macroscópicamente se observó un aumento de volumen en región de íleon terminal con discreta dilatación en el segmento proximal, a la apertura exulceraciones superficiales y engrosamiento tumoral ulcero-infiltrativo en los últimos 4 cm del íleon terminal que involucra la válvula ileocecal en toda su circunferencia, al corte es de color blanco amarillento, de consistencia pétrea que infiltraba hasta la grasa peri-ileal sin afectar el apéndice cecal o la pared del ciego.

Microscópicamente se observó un crecimiento tumoral que ulceraba la mucosa ileal e infiltraba la submucosa de la válvula ileocecal (Figura 2) a forma de patrón trabecular y tubuloglandular (Figura 3), que se extendía hasta la grasa peri-ileal a través de la capa muscular, presentando invasión linfovascular submucosa (Figura 1 y 4) y subserosa e invasión peri e intraneural (Figura 4).

Citológicamente las células eran uniformes, con núcleo de forma oval o redondeado y cromatina en "sal y pimienta". Se observaron áreas con componente mucinoso en el estroma siendo las células a este nivel con forma de anillo de sello (Figura 5). El conteo mitótico fue de 13 a 16 mitosis por mm^2 y de los 12 ganglios regionales disecados, 9 fueron metastásicos, con crecimiento extracapsular y desmoplasia estromal.

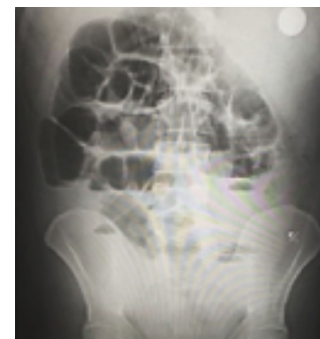
Resultado de la biopsia Quirúrgica

Tumor neuroendocrino bien diferenciado (4,5 cm), Grado 2 de 3, con extensión hasta tejido graso subseroso a través de la capa muscular sin penetrar la serosa. Márgenes de sección quirúrgico libres de lesión. Invasión vascular y perineural presente. Metástasis a ganglios linfáticos, Formula ganglionar (FG)- 9/12. pTNM 8va Edición AJCC: pT3pN1.

El paciente evolucionó satisfactoriamente con egreso al 5º día de la intervención, fue remitido al servicio de Oncología con seguimiento multidisciplinario para su tratamiento, seguimiento y evolución. Actualmente se encuentra asintomático, recibiendo tratamiento con quimioterapia y los controles médicos establecidos.

Figura 1

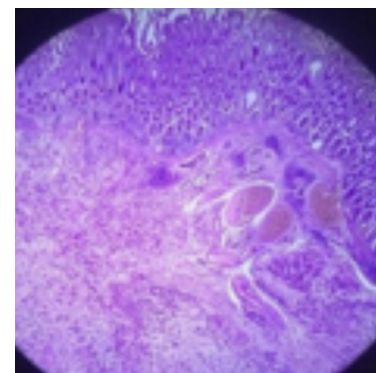
Rx de abdomen simple, AP, dilatación de asas intestinales con niveles hidroaéreos.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 2

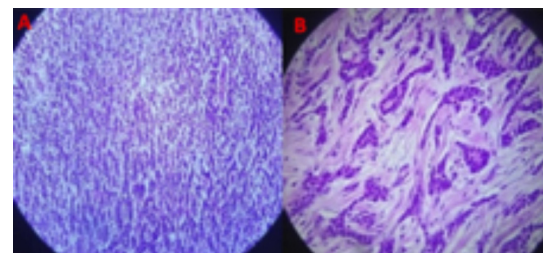
Crecimiento tumoral nodular submucoso en válvula ileocecal, se observan trombos tumorales en vasos linfáticos por debajo de la muscularis mucosae. Hematoxilina y eosina, 10x.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 3

a) Patrón de crecimiento trabecular, en estroma desmoplásico, Hematoxilina y Eosina 10x. b) Patrón de crecimiento túbulo-glandular. Hematoxilina y eosina, 40x.



Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Los tumores neuroendocrinos se encuentran entre los tumores más interesantes y desafiantes de la práctica clínica, son poco frecuentes, aunque actualmente existe un incremento de su incidencia a nivel mundial, con un aumento de alrededor de 60 % de las publicaciones relacionadas con TNE en los últimos años.^{3,8}

50 % de los tumores neuroendocrinos se originan en el tracto gastrointestinal, donde existe mayor densidad de células neuroendocrinas, productoras de péptidos y aminas que regulan la motilidad y la digestión. Solo algunos ocasionan proliferación neoplásica, siendo esta menos frecuente a nivel de la submucosa de la válvula ileocecal como ocurre en este paciente.^{8,9}

Aunque se han informado TNE en pacientes de todas las edades, la edad media al diagnóstico oscila entre 60 y 70 años, siendo el sexo femenino el más frecuentemente afectado. Pueden ser hereditarios o esporádicos, con etiología desconocida, como ocurre en nuestro caso. A pesar de que los tumores hereditarios representan 20 % de los casos, es fundamental descartarlos para diagnosticar los tumores asociados e identificar a los familiares portadores. La neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (NEM-1) es el síndrome hereditario más frecuente, aunque existen otros síndromes familiares como la enfermedad de Von-Hippel-Lindau (VHL), la esclerosis tuberosa (ET) y la neurofibromatosis tipo 1.^{8,10}

Generalmente son indolentes, aunque pueden tener un comportamiento biológico variable, según la localización del tumor primario y su morfología. Las manifestaciones de acuerdo con el tiempo de evolución del tumor pueden ser agudas o crónicas, donde la obstrucción intestinal es la presentación más común dentro de las agudas produciéndose secundaria a la reacción desmoplásica que produce el tumor tanto en la pared intestinal como en el mesenterio, tal y como sucedió en este caso. Además, se ha descrito náuseas, vómitos y en algunos casos anemia debido al sangrado intestinal. Las manifestaciones intestinales crónicas pueden presentarse con dolor de varios meses o años de evolución y suelen diagnosticarse erróneamente como síndrome de malabsorción o síndrome de colon irritable, por la asociación a cambios en los hábitos intestinales.^{4,8,11}

Radiológicamente, tanto la TAC como la Resonancia Magnética Nuclear, tienen poca sensibilidad para detectar los TNE primarios de intestino delgado, pero se consideran mandatorios para estadiar al paciente estableciendo el estatus ganglionar y de las posibles metástasis hepáticas.

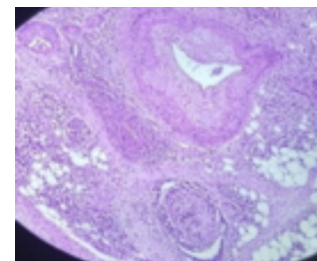
En los tumores neuroendocrinos, al inicio del diagnóstico, entre 40-50 % de los pacientes presentan metástasis a distancia, que son predominantes en hígado (entre 46 % y 93 %) y en ganglios linfáticos (20 a 45 %) y suelen ser más raras en hueso, pero probablemente estas últimas se encuentren subdiagnosticadas.^{4,8}

La clasificación de la OMS de 2019⁷ de los tumores del sistema digestivo refleja, entre otros, los principios generales de la nueva clasificación de tumores neuroendocrinos (TNE), basándose en una reunión de consenso en Lyon,⁶ dividiendo las neoplasias neuroendocrinas en TNE y carcinomas neuroendocrinos (NEC) en función de sus diferencias moleculares. Otro cambio importante se refiere al reconocimiento de que los TNE bien diferenciados incluyen tres grados (Tabla 1) y se reconocieron por primera vez los TNE G3 que son más comunes en el páncreas, pero pueden ocurrir en todo el tracto gastrointestinal, como se reportó en el informe anatomopatológico de nuestro caso.

El abordaje terapéutico de los tumores neuroendocrinos depende de la localización y el nivel de extensión. Si la localización es en el intestino delgado, se debe realizar la resección del tumor primario y realizar una amplia linfadenectomía regional, además de una exhaustiva revisión intraoperatoria de la cavidad abdominal, donde se explore todo el intestino delgado en busca de

Figura 4

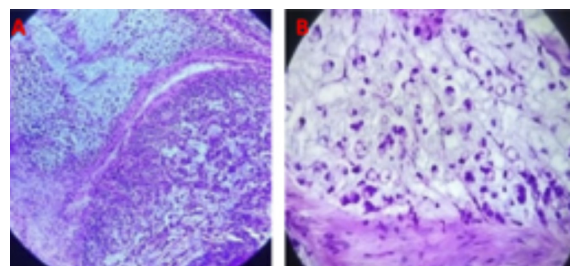
Invasión linfática y en vaso arterial de mediano calibre. Obsérvese en hora 6 filete nervioso con disposición periférica e intraneural de las células tumorales. Hematoxilina y Eosina 10x.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 5

a) Área con células en disposición trabecular y sueltas inmersas en material mucinoso, Hematoxilina y Eosina 10x. b) Células en anillo de sello con el clásico núcleo rechazado y aplanado hacia la periferia de la células por vacuola de mucina intracitoplasmática. Hematoxilina y eosina, 40x.



Fuente: Elaboración propia.

Tabla 1

Criterios de clasificación y graduación de los TNE del tracto gastrointestinal y los órganos hepatopancreatobiliares.

Terminología	Diferenciación	Calificación	Tasa mitótica (mitosis /2 mm ²)	Índice Ki-67
TNE, G1	Bien diferenciado	Bajo	< 2	< 3%
TNE, G2		Intermedio	2-20	3-20%
TNE, G3		Elevado	> 20	> 20%

Fuente: Clasificación de la OMS de 2019 de los tumores del sistema digestivo.

la posible presencia de otro tumor, pues en 30 % de los casos existen tumores múltiples que no son detectados durante el estudio preoperatorio.^{5,10} La cirugía con resección completa continúa siendo la piedra angular para tratar la lesión primaria y metástasis susceptibles de resección, así como un estudio anatomopatológico reglado, esencial para realizar un correcto diagnóstico del tumor y una correcta clasificación.

El pronóstico para los pacientes con TNE también va a depender de la localización y la extensión de la enfermedad. Los tumores de apéndice y recto tienen mejor pronóstico, en contraste con los TNE de intestino delgado (en especial de íleon) que son más agresivos y tienen peor pronóstico, con una supervivencia global de 5 años en 40-80 %.⁴

Conclusiones

Los tumores neuroendocrinos se caracterizan por su baja frecuencia, lento crecimiento y curso relativamente asintomático, lo que implica, en ocasiones, un diagnóstico difícil, que en muchos casos se realiza cuando la enfermedad está avanzada. Dada la diversidad de esta patología y la complejidad para su manejo, se requiere un abordaje multidisciplinario, que permita optimizar recursos, evaluar nueva evidencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, lo que trae consigo una mejora en la atención de los pacientes.

Referencias

- Rodríguez Fernández L, Hernández Yero A, Piña Rivera Y, Yanes Quesada M. Tumores neuroendocrinos: una revisión sobre los aspectos clínicos, diagnóstico y tratamiento. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2008; 19 (2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v19n2/end07208.pdf>
- Hernando J, Capdevila J. Tumores neuroendocrinos. *Sociedad Española de Oncología Médica*. 21 de enero de 2020. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumor-neuroendocrino>
- Moncet D, Flores M, Armanelli E, Carranza O, Zoppi J, Descalzo J, et al. Tumores neuroendocrinos: Experiencia interdisciplinaria del hospital privado de comunidad. *Rev. argent. endocrinol. metab.* [Internet]. 2019; 56 (1): p. 30-39. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342019000100030&lng=es.
- Ballester A, Cornejo MA, Giordano P, Lorca J, Yagüe S, Mendiá E, et al. Tumores Neuroendocrinos del Tubo digestivo: Serie de Casos del Período 2000-2015 Del Hospital Ramón y Cajal (Madrid). *Arcical*. 2016; 3 (3): 23-34. Disponible en: http://www.acircal.net/revista/files/08/03_Original2_TumNEGL_HRyC.pdf
- García Domínguez M. Tumores neuroendocrinos en el intestino delgado. Caso clínico. *Revista Electrónica de Portales Medicos.com*. 2021; XVI (15): 807. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revision-medica/tumores-neuroendocrinos-en-el-intestino-delgado-caso-clinico/>
- Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. *Classification of Tumours of the Digestive System*. WHO; 2010.
- Nagtegaal I, Odze R, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020; 76 (2): 182-188. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/his.13975>
- O'Connor J, Acosta Haab G, Armas I, Belli S, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020; 50 (1): 1-33. Disponible en: <https://actagastro.org/recomendaciones-para-el-diagnostico-y-el-tratamiento-de-tumores-neuroendocrinos-de-origen-gastroenteropancreaticos/>
- Rosales Torres P, Pila Pérez R, León Acosta P. Tumor neuroendocrino de la válvula ileocecal con metástasis hepática única. Presentación de caso. *Rev Col Gastroenterol*. 2018; 33 (4).
- Miranda Aguirre A, Hernández García S, Tenorio Torres J, Fariás Alarcón M, Erazo Valle Solís A. Experiencia en el manejo de los tumores neuroendocrinos en el Servicio de Oncología del Centro Médico Nacional "20 de noviembre", ISSSTE, en los últimos 10 años. *Gaceta mexicana de oncología*. 2012; 11 (1). Disponible en: <https://biblat.unam.mx>
- Flórez-Leguía M, Valencia J, Sierra Sierra S. Tumor neuroendocrino en un divertículo de Meckel. *Rev CES Med*. 2018; 32 (3): 294-300.

Descripción de un caso de Braquidactilia en una familia colombiana con posible Efecto Fundador

Natalia Gómez,¹ Carolina Prieto,¹ Carolina Maria Ciro Ossa,¹ Maria Daniela Polania,¹ Oriana Luján,¹ María Gracia Martínez,¹ Alexandra Arias,² Carolina Torres,¹ Daniel Téllez,¹ Isabel Fernández,³ y Luis Gustavo Celis^{1,*}

Description of a case of Brachydactyly in a Colombian family with possible Founder Effect

Recibido: 12 de diciembre de 2021

Aceptado: 18 de enero de 2022

Resumen

Objetivo: Se describe el caso de una paciente femenina de 33 años con acortamiento de falanges en manos y pies, antecedentes familiares de manifestaciones similares al cuadro de la paciente que compromete 4 generaciones, por lo que se sospecha un componente genético de efecto fundador. **Métodos:** Se realizó una historia clínica, documentación de genealogía, examen físico completa con medidas antropométricas, radiografías y estudio de cariotipo, previo consentimiento informado con el fin de poder clasificar la enfermedad, determinar sintomatología y discapacidad. **Resultados:** Cariotipo sin alteraciones, que descartan síndromes asociados. A su vez, las radiografías comparativas de manos y pies confirman el acortamiento metacarpiano y metatarsiano bilateral. Se considera braquidactilia tipo E3 de presentación aislada. La forma de disostosis que cursa la paciente es compatible con la vida, asintomática y con bajo riesgo de discapacidad.

PALABRAS CLAVE

braquidactilia, disostosis, efecto fundador.

Abstract

Objective: A case of a 33-year-old female patient from Tolima, Colombia, with shortening of phalanges in hands and feet, with a family history of manifestations similar to the patient's condition, that compromises 4 generations, so a genetic component with a founding effect is suspected. **Methods:** A medical history, genealogy documentation, complete physical examination with anthropometric measurements, radiographs and karyotype study were carried out, with prior informed consent in order to classify the disease, determine symptomatology and disability. **Results:** Karyotype without alterations, which rule out associated syndromes. In turn, comparative radiographs of hands and feet confirm the bilateral metacarpal and metatarsal shortening. It is considered brachydactyly type E3 of isolated presentation. The form of dysostosis of the patient is compatible with life, asymptomatic and with a low risk of disability.

KEY WORDS

brachydactyly, dysostosis, founder effect.

¹Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia, ²E.S.E Centro de Salud Ricaurte, Cundinamarca, Colombia,

³ Unidad de Genética Médica. Policlínica Metropolitana, Caracas, Venezuela.

*Autor para correspondencia: luis.celis@unisabana.edu.co

Introducción

Las disostosis son un grupo de malformaciones caracterizadas por trastornos en el desarrollo óseo que surgen secundario a mutaciones.¹ Entre ellas podemos encontrar la braquidactilia, que es una anomalía congénita, con un patrón de herencia autosómica dominante, caracterizada por la ausencia o desarrollo anormal de metacarpos, metatarsos y/o falanges, manifestada clínicamente por acortamiento de manos y/o pies.²

Puede originarse por mutaciones genéticas que afectan el desarrollo óseo o, en menor prevalencia, la braquidactilia no congénita ocurre después de una lesión en la placa de crecimiento por traumatismo, infección o congelación. El diagnóstico es clínico, antropométrico y radiológico, siendo este último la primera línea diagnóstica útil para su clasificación; Temtamy y McKusick agruparon la enfermedad en 5 tipos de la A a la E, teniendo cinco subtipos en la A (A1, A2, A3, A4, A5), y tres subtipos en la E (E1, E2 y E3).¹ El tipo A3 y el tipo D, son los más prevalentes (2 %) la falange media es el que se ha visto con mayor compromiso.^{2,3}

La braquidactilia tipo A está caracterizado por acortamiento de falanges medios.⁵ Entre ellos, 5 subtipos: A1 (Braquidactilia de Farabee), caracterizado por acortamiento de la falange media de todos los dedos que pueden encontrarse fusionados con falanges distales. Se encuentra asociado a mutaciones del gen IHH localizado en el cromosoma 2 en 2q35-36. A2, (Braquidactilia de Mohr-Wried), en donde se encuentra corto o ausente la falange medio del segundo dedo, y rara vez en el quinto dedo. Se origina por la mutación del gen BMPR1B en el cromosoma 4 en 4q22-24. El subtipo A3 (Braquidactilia-Clinodactilia de Bauer), está determinado por acortamiento del falange medio del quinto dedo, en el que no se ha encontrado mutaciones asociadas. El A4 (Braquidactilia Temtamy), con acortamiento del falange medio y falange distal bífido del primer dedo asociado a displasia ungueal. Por último, el subtipo A5 (Braquidactilia de Bass), con una peculiaridad de falange medio ausente con uñas hipoplásicas en manos y pies, puede estar asociado a falanges distales hipoplásicos.^{4,5}

El tipo B o braquidactilia de Mackinder se caracteriza principalmente por hipoplasia o ausencia de falanges medias y distales, asociado a deformidades ungueales que pueden ir desde ausencia completa a ausencia en el segundo y quinto dígito. La falange del primer dedo de la mano suele estar presente, sin embargo, suele presentar anomalías como falange bífida o duplicada. Esta se asocia a la mutación del gen ROR2 del cromosoma 9.^{5,6}

La braquidactilia tipo C, también nombrado Braquidactilia Drinkwater, siendo un tipo de braquidactilia complejo, ya que es la combinación de alteraciones en el segundo, tercero y quinto dedo con probable hiperfalangia (más de 3 falanges) en el segundo y tercer dedo, al igual puede presentar acortamiento del primer metacarpiano. Se encuentra causado por la mutación del gen CDMP1.^{4,5}

La braquidactilia de Breitenbecker o tipo D, es la única en solo afectar el primer dedo, de la mano, sin embargo, también puede afectar el hallux, por otro lado, el grado de acortamiento puede ser variable. La mutación causante no ha podido ser determinada.^{4,5}

Por último, se encuentra la braquidactilia tipo E o braquidactilia de Bell, subclasificada en 3 subtipos,⁴ en general el tipo E se caracteriza principalmente por un acortamiento del metacarpo que puede estar acompañado de acortamiento del metatarsiano, las falanges pueden estar o no comprometidas, sin embargo esta no es su forma más común.^{4,5} La forma de braquidactilia aislada es rara y usualmente se asocia a mutación del gen HOXD13.⁷ Los genes HOX que se dividen en cuatro clusters: HOXA, HOXB, HOXC, HOXD; los cluster HOXA y HOXD son los más involucrados en la formación digital del embrión, más específicamente mutaciones el HOXD13 han sido asociadas a formaciones metacarpianas, por ende, relacionado con la braquidactilia tipo E.⁸

El efector fundado se define como el establecimiento de una nueva población por unos fundadores originales que tienen solo una pequeña fracción de la variación genética total. Este fenómeno ocurre por dos razones: la primera, el área en donde ocurre el hecho está poblado por un pequeño número de individuos, esto va a generar una población aislada y, por ende, todas las generaciones posteriores

son originados por estas personas con un componente genético similar. La segunda razón por la que se establece es debido a la transmisión idéntica de los polimorfismos del cromosoma Y. Esto hace referencia a que, en condiciones normales, el cromosoma Y se transmite sin cambios a través de las generaciones, por lo tanto, existe una alta probabilidad que los hombres compartan un polimorfismo Y idéntico con los ancestros paternos afectados.⁹

Para mencionar un poco sobre los orígenes geográficos de la braquidactilia se puede observar que se han documentado casos de braquidactilia en múltiples países, la epidemiología registrada en la literatura nos habla de casos en Japón, donde existe una villa de nombre Saito, ubicada en el sur occidente, tiene alta prevalencia en múltiples tipos de braquidactilia. Se habla de una frecuencia de 21 % de los niños que presentan principalmente tipo A3. En esta villa también se han registrado casos de la deformidad de Kirner con 0.63 % en mujeres y 0.46 % en hombres.²⁰ Se ha encontrado orígenes europeos del tipo A2, con documentación del síndrome en familias brasileras de origen germano.²² Tipos B y C se asocian con la mutación del gen IHH (Indian Hedgehog gene) y se han documentado casos en familias chinas.²¹ Del tipo D podemos encontrar literatura de casos de familias israelitas.²⁰

Reporte de caso

Paciente femenina de 33 años, quien consulta por acortamiento de falanges de manos y pies, con antecedente familiar de abuela de origen europeo cuyas características físicas son similares. Al examen físico, la paciente presenta acortamiento de dedos en manos (Figura 3A) y pies (Figura 4), talla: 148.5 cm, peso: 55.9 kg y brazada 130 cm, el resto del examen físico fue normal. La genealogía que se pudo identificar incluyó a cuatro generaciones de una familia con probable efecto fundador y once personas afectadas, lo que sugiere un patrón de herencia autosómico dominante. El resultado del cariotipo fue 46 XX, sin mutaciones específicas (Figura 2) y las radiografías de manos (Figura 3B) y pies evidenciaron el acortamiento de los metacarpiana y metatarsiana bilateral.

Discusión

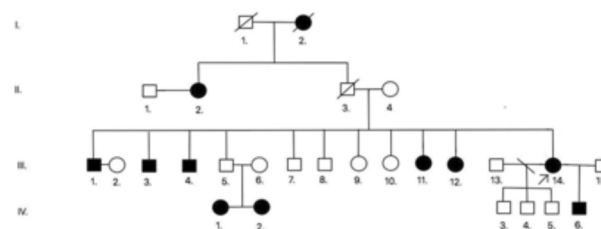
La braquidactilia tipo E3, conocido clínicamente por el acortamiento metacarpiano y/o metatarsiano sin compromiso falángico, puede ser aislado o asociado a síndromes.¹⁰ Se presenta una paciente con evidencia radiológica de acortamiento del tercero, cuarto y quinto metacarpiano de mano izquierda y cuarto y quinto de mano derecha (Figura 3A), adicionalmente, presenta acortamiento del primero, tercero, cuarto y quinto metatarsiano del pie izquierdo (Figura 4A). Las falanges, tanto de los miembros superiores como de los miembros inferiores, se encuentran de tamaño normal. A su vez, la braquidactilia tipo E aislada puede ser asociada a baja estatura,¹¹ por lo que podemos relacionar dicha mutación al fenotipo de la paciente presentada.

La braquidactilia tiene dos formas de presentación, aislada (secundaria a la mutación del gen HOXD13)^{2,6,12} o como parte de un síndrome, entre los más comunes están Síndrome de Turner y Síndrome de osteodistrofia hereditaria de Albright.^{2,13,14} Para afirmar que la paciente cursa con la forma aislada, se descartaron estos síndromes más frecuentes. Por ejemplo, el síndrome de Turner, que se caracteriza por baja estatura, disgenesia gonadal, insuficiencia estrogénica, linfedema, alteraciones congénitas del tracto urinario y alteraciones oculares como hipertelorismo, ptosis, estrabismo, entre otros.³ Sin embargo, dado que el cariotipo fue normal (Figura 2) y no presenta otras características fenotípicas asociadas, así mismo la paciente tiene hijos, por lo que se descarta algún trastorno en la fertilidad y dicho síndrome.

Por otro lado, el síndrome de osteodistrofia hereditaria de Albright se caracteriza por baja estatura, osificaciones subcutáneas, braquidactilia, anor-

Figura 1

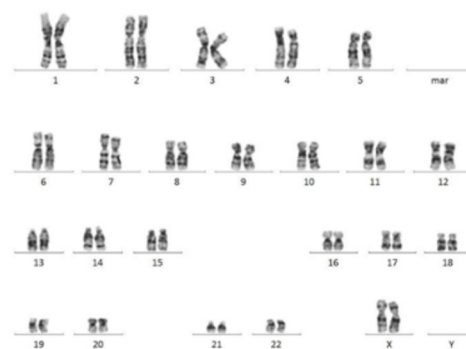
Genealogía de la paciente quien está señalada con una flecha (III 14). Se pueden observar los familiares afectados, señalados con un círculo o cuadrado relleno con negro. La enfermedad afecta 11 familiares correspondiente a 4 generaciones.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 2

Cariotipo de la paciente presentada en el cual no se observa ninguna alteración, descartando algunos síndromes asociados.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 3

Se observan ambas manos de la paciente expuesta donde se observa el acortamiento de los 10 falanges y las deformidades ungueales (a). Radiografía de las manos que evidencia las estructuras afectadas son los metacarpos de los tercer, cuarto y quinto.



Fuente: Elaboración propia.

malidades dentales, retraso mental y defectos cardíacos.^{5,7,15} A pesar de que la paciente cumplía varias características como baja estatura y obesidad, no cuenta con alteraciones cognitivas ni cardíacas.

Además, teniendo en cuenta que cuatro generaciones de la familia, con un total de 11 personas se encuentran afectados con características clínicas similares, quienes habitaban la región denominada Vereda (subdivisión territorial en un municipio), que se caracterizan por encontrarse en zona rural aislada con escasa población, donde el riesgo de consanguinidad es alto. Por lo anterior, se sospecha probable efecto fundador.

La funcionalidad y los aspectos estéticos dependen del grado de acortamiento digital¹⁶ y puede ser variable en un rango desde mínimo hasta considerable. Se debe identificar si es una anomalía aislada o si se encuentra asociada a otros como la sindactilia, clinodactilia, etc. Teniendo en cuenta lo anterior, el tratamiento es netamente quirúrgico y se limita a pacientes que presentan discapacidad o lo realizan con fines estéticos, sin embargo, las complicaciones se encuentran asociados a problemas potenciales de alargamiento, entre ellos, rigidez articular, contractura y pérdida de la función de la mano.⁴ En la literatura también se menciona que aquellos pacientes con acortamiento de falanges asociado a la articular y función conservada, no requieren tratamiento.¹⁷ Entre las opciones se encuentran la osteotomía, injertos de hueso y transferencia de componentes del pie a la mano.¹⁸ Actualmente, el procedimiento más popular para la braquimetatarsia es el alargamiento gradual con el uso de fijador externo, ya que ha mostrado buenos resultados para el alivio del dolor, restablecer la función de la parábola metatarsal y mejoría estética.¹⁹ En el caso de la paciente en mención, no tiene alteración funcional de la mano o pie y no afecta su calidad de vida con un bajo riesgo de discapacidad.

Es importante mencionar que, aunque en este caso clínico la paciente presentó una braquidactilia aislada, no siempre es así, por lo que se debe conocer los diferentes tipos y realizar un adecuado abordaje para descartar síndromes asociados que puedan conllevar aumento de la morbi-mortalidad.

Referencias

1. Temtamy SA, Aglan MS. Brachydactyly. Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central; 2008; 3: 15.
2. Jamsheer A, Sowińska-Seidler A, Olech EM, Socha M, Kozłowski K, Pyrkosz A, et al. Variable expressivity of the phenotype in two families with brachydactyly type E, craniofacial dysmorphism, short stature and delayed bone age caused by novel heterozygous mutations in the PTHLH gene. J Hum Genet. 2016; 61 (5): 457–61.
3. Pereda A, Garin I, Garcia-Barcina M, Gener B, Beristain E, Ibañez AM, et al. Brachydactyly E: Isolated or as a feature of a syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8 (1): 1–14.
4. Kay SP, McCombe DB, Kozin SH. Deformities of the Hand and Fingers. Green's Operative Hand Surgery. Elsevier Inc. 2012: 1303–1369.
5. David A, Vincent M, Quéré MP, Lefrançois T, Frampas E, David A. Isolated and syndromic brachydactylies: Diagnostic value of hand X-rays. Diagn Interv Imaging. 2015; 96 (5): 443–8.
6. Merritt JL. Brachydactyly. Brenner's Encycl Genet. 2013; 16: 369–70.
7. A. P, I. G, M. G-B, B. G, E. B, A.M. I, et al. Brachydactyly E: Isolated or as a feature of a syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8 (1): 1–14.
8. Al-Qattan MM. Embryology of familial (non-syndromic) brachydactyly of the hand. J Hand Surg Eur Vol. 2014; 39 (9): 926–33.
9. Court DS. 5 - Human genetics. Medical Sciences. Elsevier Ltd; 2019: 153–208. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7337-3.00005-5>

Figura 4

Pie izquierdo de la paciente donde se observa afectación del primer, tercer, cuarto y quinto dedo.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 5.

Radiografía convencional de pie con evidencia de acortamiento del tercero y cuarto metatarsiano derecho y tercer, cuarto y quinto metatarsiano izquierdo. Las falanges se encuentran sin alteraciones.



Fuente: Elaboración propia.

10. Klopocki E, Hennig BP, Dathe K, Koll R, de Ravel T, Baten E, et al. Deletion and Point Mutations of PTHLH Cause Brachydactyly Type E. *Am J Hum Genet.* 2010; 86 (3): 434–9.
11. Jamsheer A, Sowińska-Seidler A, Olech EM, Socha M, Kozłowski K, Pyrkosz A, et al. Variable expressivity of the phenotype in two families with brachydactyly type E, craniofacial dysmorphism, short stature and delayed bone age caused by novel heterozygous mutations in the PTHLH gene. *J Hum Genet.* 2016; 61 (5): 457–61.
12. Al-Qattan MM. Embryology of familial (non-syndromic) brachydactyly of the hand. *J Hand Surg Eur Vol.* 2014; 39 (9): 926–33.
13. Fontana P, Tortora C, Petillo R, Malacarne M, Cavani S, Miniero M, et al. Brachydactyly type E in an Italian family with 6p25 trisomy. *Eur J Med Genet.* 2017; 60 3): 195–9.
14. Page MM, Hooper AJ, Glendenning P, Burnett JR. Isolated brachydactyly type e and idiopathic pancreatitis in a patient presenting to a lipid disorders clinic. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017 (panel C): 1–3.
15. Salemi P, Olson JMS, Dickson LE, Germain-Lee EL. Ossifications in albright hereditary osteodystrophy: Role of genotype, inheritance, sex, age, hormonal status, and BMI. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103 (1): 158–68.
16. Chang J, Neligan P. Congenital hand V: Overgrowth, undergrowth, and generalized skeletal deformities. Vol. 3, *Plastic Surgery*. Elsevier Inc.; 2018: 656–669.
17. Upton J, Aldekhayel S, Rayan GM. Congenital Hand Anomalies. *Principles of Hand Surgery and Therapy*. Elsevier Inc.; 2019: 648–716.
18. Nguyen ML, Jones NF. Undergrowth: Brachydactyly. *Hand Clin.* 2009; 25 (2): 247–55.
19. Rincón DF, Guzmán R, Padilla LC, Rincón PA. Braquimetatarsia: Revisión de la literatura a propósito de dos casos. Informe de casos. *Rev Univ Ind Santander Salud.* 2015; 47 (3): 361–366.
20. Temtamy S, Aglan M. Brachydactyly. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2008; 3 (1).
21. Kirkpatrick T. Identification of a mutation in the Indian Hedgehog (IHH) gene causing brachydactyly type A1 and evidence for a third locus. *Journal of Medical Genetics.* 2003; 40 (1): 42–44.
22. Dathe K, Kjaer K, Brehm A, Meinecke P, Nürnberg P, Neto J et al. Duplications Involving a Conserved Regulatory Element Downstream of BMP2 Are Associated with Brachydactyly Type A2. *The American Journal of Human Genetics.* 2009; 84 (4): 483–492.

Análisis y comparación de la dosis absorbida y calidad de imagen entre Mamografía Digital (FFDM) y Mamografía de Tomosíntesis (DBT) con reconstrucción 2D

Luis Ramón Cadena Martínez,^{1*} Beatriz Yolanda Álvarez Alfonso,²
Enrique Gaona,³ Eleni Mitsoura,¹ Alberto Ernesto Hardy Pérez,¹
Anallely Moctezuma Oropeza²

Resumen

La mamografía digital de campo completo (FFDM) es el protocolo estándar mamográfico en México, pero tiene limitaciones por el traslape de tejidos. Por lo que, en muchos casos, se usa la FFDM combinada con la tomosíntesis digital de mama (DBT), teniendo así un aumento de dosis de radiación. El objetivo de este estudio es evaluar la reducción de la dosis absorbida al paciente, usando únicamente DBT con reconstrucción en 2D (SDM), manteniendo una calidad de imagen óptima. Se realizó un estudio retrospectivo y prospectivo de pacientes sometidas a FFDM con DBT evaluando y comparando la dosis glandular media (AGM) y calidad de imagen. Se utilizó un sistema de mamografía Hologic Selenia Dimensions, un dosímetro RadCal Accu-Gold y el protocolo de la Asociación Americana de Físicos en Medicina para

Analysis and comparison of absorbed dose and image quality between Digital Mammography (FFDM) and Tomosynthesis Mammography (DBT) with 2D reconstruction

Recibido: 20 de diciembre de 2021
Aceptado: 10 de enero de 2022

Abstract

Full-field digital mammography (FFDM) is the standard mammographic protocol in Mexico, but it has limitations, as in tissue overlap. Therefore, in many cases, FFDM is used combined with digital breast tomosynthesis (DBT), resulting in an increased radiation dose. The aim of this study is to evaluate the reduction of the absorbed dose to the patient, by using exclusively DBT with 2D reconstruction (SDM), while maintaining optimal image quality. A retrospective and prospective study of patients undergoing FFDM with DBT was carried out evaluating and comparing mean glandular dose (AGM) and image quality. A Hologic Selenia Dimensions mammography system, a RadCal Accu-Gold dosimeter and the protocol of the American Association of Physicists in Medicine were used to calculate

¹Universidad Autónoma del Estado de México, México. ²Hospital Juárez de México, México. ³Universidad Autónoma Metropolitana, México.

*Autor para correspondencia: luis.uami_fisica@hotmail.com

calcular la AGM, la calidad de imagen fue evaluada con lo recomendado por el Colegio Americano de Radiología. Los resultados muestran que la AGM fue menor en DBT (mama izquierda 2.20 ± 0.5 mGy, mama derecha 1.82 ± 0.5 mGy) comparándola con FFDM (mama izquierda 2.86 ± 0.5 mGy, mama derecha 2.17 ± 0.5 mGy). Los resultados en calidad de imagen fueron superiores en SDM en comparación con FFDM. La mastografía SDM reduce la dosis al paciente y tiene potencial de sustituir a la FFDM.

PALABRAS CLAVE

Mastografía digital de campo completo (FFDM), Tomosíntesis Digital de Mama (DBT), Dosis glandular media (AGM), Calidad de Imagen.

AGM, the image quality was evaluated with the recommendations of the American College of Radiology. The results show that AGM was lower in DBT (left breast 2.20 ± 0.5 mGy, right breast 1.82 ± 0.5 mGy) compared to FFDM (left breast 2.86 ± 0.5 mGy, right breast 2.17 ± 0.5 mGy). Image quality results were superior in SDM compared to FFDM. SDM mammography reduces the dose to the patient and has the potential to replace FFDM.

KEY WORDS

Full-field digital mammography (FFDM), Digital Breast Tomosynthesis (DBT), Mean glandular dose (AGM), Image quality.

Introducción

El número de defunciones por cáncer de mama en México continúa incrementándose año con año, siendo la primera causa de muerte en las mujeres mexicanas.¹ En otros países se ha implementado programas de garantía de calidad, se generan protocolos clínicos nuevos y se realiza investigación clínica especializada para mejorar el diagnóstico por imagen, permitiendo tener una detección temprana de este padecimiento.²

Los programas de control de calidad para equipos de diagnóstico médico y las nuevas tecnologías proporcionan el mejoramiento de la calidad de imagen para su interpretación clínica.³ La mamografía FFDM es actualmente el estándar para la detección eficaz del cáncer de mama, sin embargo, la mayoría de los protocolos en mastografía sugieren el uso de FFDM como primer estudio diagnóstico y si el médico radiólogo especializado en mastografía requiere una corroboración de los hallazgos puede solicitar un estudio de mamografía de tomosíntesis DBT, aunque implica un aumento en la dosis glandular media (AGD).⁴ Pero a partir del estudio DBT se puede obtener una imagen de mamografía digital sintética DBT+2D (SDM) con características similares a FFDM. Los estudios de mamografía digital con DBT ofrecen múltiples imágenes mamográficas con baja dosis de radiación en la mama, mostrando una precisión diagnóstica significativamente mayor en comparación con FFDM.^{3,5} El propósito de este estudio es mostrar que la calidad de imagen de la proyección SDM es comparable o superior en comparación con FFDM y la dosis será significativamente menor con SDM en comparación con FFDM + DBT. Se incluye un estudio retrospectivo de pacientes que tuvieron mastografía FFDM + DBT para comparar la calidad de imagen y la AGM.

Materiales y Métodos

En este estudio se usó el sistema de mamografía digital Selenia Dimensions con FFDM y DBT del Hospital Juárez de México. En el periodo de enero a diciembre de 2020 se realizó un estudio retrospectivo para comparar calidad de imagen y dosis con FFDM y con imágenes obtenidas de mamografía sintética DBT +2D (SDM). Seleccionando 113 pacientes que tuvieron mamografías de FFDM y DBT más la información de las dosis de radiación recibidas. Las edades de las pacientes fueron entre 24 y 80 años con una media de 50 años. También se llevó a cabo la comparación de las dosis recibidas en FFDM y DBT, en las mediciones fueron empleados un dosímetro RadCal Accu-Gold, el maniquí del Colegio Americano de Radiología (ACR), así como diversos accesorios para dosimetría.

Dosis Glandular FFDM y DBT

En la determinación de las dosis absorbidas se usaron los conceptos de kerma aire en la superficie de entrada de la mama y la dosis glandular media (AGM) aplicando la metodología del American College of Radiology (ACR) y de American Association of Physicists in Medicine del Report of AAPM Tomosynthesis Subcommittee Task Group 223.⁶ La dosis glandular media AGD en DBT se determinó a partir de la AGD en FFDM considerando la combinación ánodo/filtro para ésta (W/Ag) y DBT (W/AI). La dosis glandular media (D_g) en FFDM usando la notación de la referencia se calculó utilizando la siguiente ecuación:

Donde X_{esak} es el kerma de aire en la superficie de entrada en mGy y D_{gN} es el factor de conversión a dosis glandular media.⁷ El factor de conversión D_{gN} es determinado por simulación Monte Carlo y depende del espectro del haz (kV, CHR) y la combinación ánodo/filtro.⁷ Para el cálculo de dosis glandular en tomosíntesis DBT se usó la ecuación:

Donde $D_{\alpha}N_{DBT}$ es la dosis glandular que se normaliza para una adquisición de tomosíntesis completa en función de la $D_{\alpha}N_{FFDM}$ que es la dosis glandular normalizada en FFDM y $RGD_{(\alpha)}$ la dosis glandular relativa por ángulo de proyección y $N(\alpha)$ número de proyecciones angulares.⁶

Imágenes de FFDM y DBT

En FFDM se obtuvieron imágenes en proyecciones CC (cráneo caudal) y MLO (medio lateral oblicua) y en DBT las imágenes fueron obtenidas mediante 15 proyecciones de dosis baja a lo largo de un arco de 15 grados. Las imágenes fueron reconstruidas como una imagen sintética en 2D (SDM) para cada grupo de imágenes. Con la reconstrucción de las imágenes SDM fueron obtenidas las proyecciones convencionales CC y MLO para comparar con FFDM. En la primera etapa fue realizado un análisis de las imágenes FFDM y SDM en términos de nitidez, contraste y ruido en la región de la lesión mostrada en las imágenes por dos médicos radiólogos especializados en mastografía y en el uso de ambas técnicas (FFDM y DBT), a quienes se les dio instrucciones de cómo calificar las imágenes en una escala de 1 a 5 (1 muy indistinto; 2 indistinto, 3 regular; 4 claro, 5 muy claro). Con los puntajes fue elaborada una base de datos. En la segunda etapa los médicos radiólogos evaluaron diferentes características clínicas de las lesiones mostradas en las imágenes (masas, calcificaciones y asimetrías) en FFDM y DBT en una escala de 0 a 2 (0 FFDM mejor; 1 iguales FFDM y SDM, 2 SDM mejor).

Resultados

En el análisis de las imágenes en busca de lesiones en la mama de las pacientes se encontró 61 pacientes con masas, 22 con calcificaciones, 30 con asimetrías, quedaron incluidas 17 masas con calcificaciones y 7 asimetrías con calcificaciones, en total de 113 pacientes. Con los resultados de patología se encontró que la sensibilidad diagnóstica para SDM fue de 95.6 % y para FFDM 92.3 %, mientras que la especificidad para SDM fue 98 % y para FFDM 95.5 %. Los resultados de las dosis de radiación mostraron que el kerma aire en la superficie de entrada y AGD para las diferentes proyecciones fueron menores en DBT que FFDM como se muestra en la Tabla 1.

Se evaluó la concordancia entre observadores, obteniendo un valor kappa entre los observadores de aproximadamente 0.8, lo que determina un nivel de concordancia muy bueno. Posteriormente se asignó una puntuación a la visibilidad de la lesión dada (1-5), donde SDM obtuvo una puntuación más alta en la prueba de visibilidad de la lesión de 4.03 en comparación con FFDM de 3.82, con un valor de $p < 0.001$. Para el número elegido como la mejor modalidad

$$D_g = D_{gN} X_{esak} \tag{1}$$

$$D_gN_{DBT} = D_gN_{FFDM} \left(\frac{\sum_{\alpha=\alpha_{MIN}}^{\alpha_{MAX}} RGD_{(\alpha)}}{N(\alpha)} \right) \tag{2}$$

Tabla 1

Dosis de radiación en FFDM y DBT

Dosis de radiación		DBT	FFDM
Kerma aire en la superficie de entrada (mGy)		14.1 ± 0.5	20.7 ± 0.5
Dosis Glandular Media (mGy)	CC Izquierda	2.20 ± 0.5	2.86 ± 0.5
	CC Derecha	1.82 ± 0.5	2.17 ± 0.5

Fuente de Elaboración: propia.

en la imagen mamográfica se realizó el análisis de las imágenes en base a tres categorías: contraste (Aceptable (1), No aceptable (2)), Ruido (Si (1), No (2)) y Nitidez (Aceptable (1), No aceptable (2)), con un resultado que muestra a SDM con valores superiores a FFDM, (Tabla 2).

Al elegir la mejor modalidad y evaluar características detalladas como masa, calcificación y asimetría, se eligió a SDM para ser igual o mejor que FFDM. Los porcentajes del número asignado por los lectores para cada categoría son: masas 54 % (61 pacientes), mejor modalidad SDM 26.5 % (30 pacientes) mientras que FFDM 18.6 % (21 pacientes) y 8.8 % (10 pacientes) para ser iguales. Para calcificaciones 19.5 % (22 pacientes), DBT obtuvo 10.6 % (12 pacientes) como mejor modalidad y FFDM 6.2 % (7 Pacientes) y para un resultado igual con 2.7 % (3 pacientes). Y para asimetrías que equivalen a 26.5 % (30 pacientes), SDM obtuvo 13.3 % (15 pacientes) como mejor modalidad, mientras FFDM 4.4 % (10 pacientes) y 8.8% (10 pacientes) para la igualdad (Figura 1). El valor de chi-cuadrado fue de 0.021 que indica una concordancia muy buena entre las frecuencias observadas y esperadas.

Discusión

Se ha descubierto que la DBT es superior a FFDM tanto en entornos de detección como de diagnóstico para la detección temprana y seguimiento epidemiológico del cáncer de mama y está aprobada por la FDA para usarse en combinación con la FFDM.^{2,8} La adición de DBT a FFDM ofrece una precisión diagnóstica significativamente mayor, pero se ha reconocido el aumento de la dosis absorbida mediante la adquisición de DBT y FFDM.⁸ Para reducir la exposición a la radiación, varios proveedores han sugerido convertir los datos 3D obtenidos de DBT en imágenes 2D donde las imágenes reconstruidas en 2D tienen una calidad de imagen prometedora, no inferior a FFDM.⁴ Nuestro estudio se basó en la idea de que, si SDM no es inferior a FFDM en precisión diagnóstica y calidad de imagen al tiempo que proporciona menores exposiciones a la radiación, existe la posibilidad de que SDM reemplace a FFDM en lugar de usarse en conjunto. Al comparar las dos modalidades, SDM mostró una dosis de entrada y dosis glandular media más baja para ambas mamas, lo que proporciona exposiciones individuales bajas. La SDM mostró una dosis de radiación más baja en comparación con la FFDM en sí, esto implica que la realización de SDM sola disminuye la exposición a la radiación en comparación con el protocolo de diagnóstico actual de realizar DBT más FFDM en el Hospital Juárez de México, con datos que oscilan de 1,82 a 2,20 mGy, que están por debajo del límite de 3mGy establecido por la normativa mexicana.⁹ La SDM mostró puntuaciones más altas para la visibilidad de la lesión y fue elegida como mejor modalidad para distinguir masas, calcificaciones y asimetrías, lo que muestra que la SDM no solo es mejor, sino que también proporciona mejores resultados. En la visibilidad de la lesión, obtuvo una puntuación más alta en las tres categorías (calidad de imagen, contraste, ruido). Para elegir la mejor modalidad, los lectores evaluaron SDM igual o mejor que FFDM. Para masas y asimetrías, el porcentaje más alto recibió una puntuación de 2, lo que da como resultado que la DBT sobresale de la FFDM. Al comparar el porcentaje de puntuaciones de 0 (FFDM superior) y 2

Tabla 2

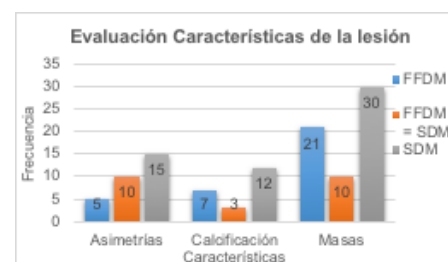
Puntaje promedio de visibilidad de la lesión para evaluar cada variable.

Variable	FFDM	SDM	p-Value
Nitidez	1.65	1.78	0.001
Contraste	1.61	1.65	0.004
Ruido	1.56	1.58	0.002
Visibilidad de la lesión	3.816	4.028	0.001

Fuente de Elaboración: propia.

Figura 1

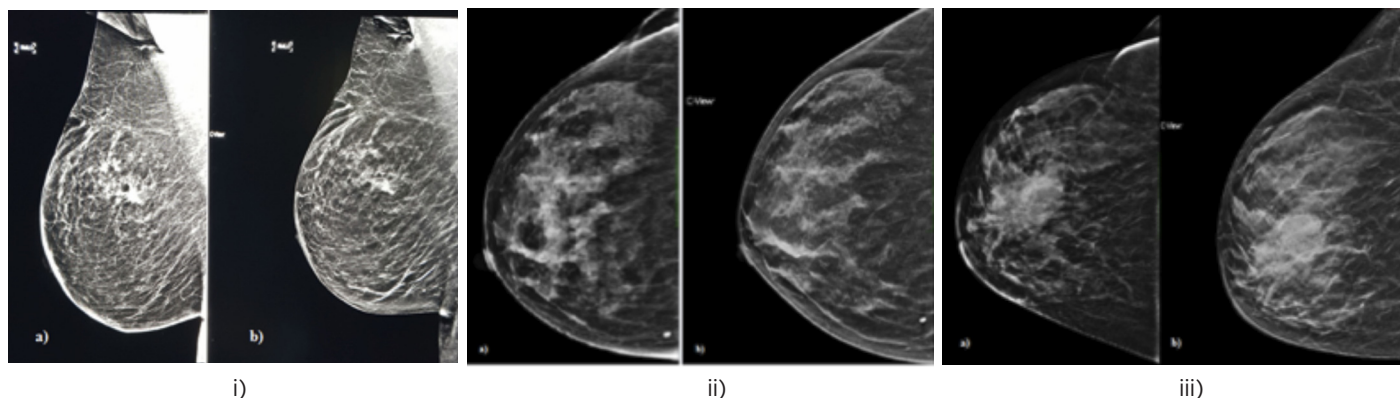
Gráfico de barras de frecuencia total de características de la lesión.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 2

Evaluación de imágenes, i) proyección RCC Microcalcificación (a) FFDM, (b) SDM, ii) proyección RMLO a) FFDM y b) SDM, iii) proyección RCC nódulo distorsión a) FFDM y b) DBT con C-View



(SDM superior), 2 fue más común, lo que implica que se eligió SDM con una superioridad en asimetrías, calcificaciones y masas. Nuestro estudio sugiere que SDM tiene una mayor visibilidad no solo por las características previamente conocidas en las publicaciones (masa, asimetrías), sino también en la descripción clara de las calcificaciones. En la Figura 2 se muestran ejemplos de SDM comparada con FFDM para la evaluación de elección de la mejor modalidad. Este estudio es consistente con estudios previos similares que compararon a ambas, apoyando así que SDM no es inferior en la detección del cáncer y exposición a la radiación.⁴

Conclusiones

El estudio de la calidad de imagen y dosis de radiación entre FFDM y SDM en el Hospital Juárez de México, muestra que la calidad de imagen es superior en SDM, con dosis de radiación inferiores que en FFDM, comparado con el uso combinado de las dos modalidades. Se puede concluir que SDM tiene una mayor calidad de imagen en comparación con FFDM.

Referencias

1. Gaona E. Optimización de la calidad de imagen en la mamografía analógica y su comparación con la mamografía digital [tesis doctoral]. México: Instituto Politécnico Nacional; 2012.
2. Hofvind S, Hovda T, Holen ÅS, Lee CI, Albertsen J, Bjørndal H, et al. Digital breast tomosynthesis and synthetic 2D mammography versus digital mammography: Evaluation in a population-based screening program. *Radiology*. 2018; 287 (3): 787-794.
3. Vecchio S, Albanese A, Vignoli P, Taibi A. A novel approach to digital breast tomosynthesis for simultaneous acquisition of 2D and 3D images. *Eur Radiol*. 2011; 21(6):1207-13.
4. Yoonmi Choi, Ok-hee Woo, Hye-sun Shin, et al. Quantitative analysis of radiation dosage and image quality between digital breast tomosynthesis (DBT) with two-dimensional synthetic mammography and full-field digital mammography (FFDM). *Clinical Imaging*. 2019; 55:12-17.
5. Maldera A, De Marco P, Colombo PE, Origgi D, Torresin A. Digital breast tomosynthesis: Dose and image quality assessment. *Medical Physics*. [internet]. 2017 Jan; 33: 56-67. Consultado el 24 de junio de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28010921/>. DOI: 10.1016/j.ejmp.2016.12.004.
6. Sechopoulos I, Sabol JM, Berglund J, Bolch WE, Brateman L, Christodoulou E, et al. Radiation dosimetry in digital breast tomosynthesis: Report of AAPM Tomosynthesis Subcommittee Task Group 223. *Medical Physics*. 2014; 41(9): 1-10.
7. Bushberg JT. *The Essential Physics of Medical Imaging*, Third Edition. Philadelphia: Medical Physics; 2012. p. 238-281.
8. Pichio, R., Delrieux, C., & Rodríguez, E. (2020). Parámetros de calidad de imagen de tomosíntesis mamaria: Estudios con fantasmas antropomórficos deformables. 2020; 5:1-6.
9. Secretaría de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2012 Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. *Diario Oficial la Federación*. 9 de junio de 2011; primera sección. p. 20-48

Traqueotomía quirúrgica abierta versus percutánea en pacientes con ventilación mecánica por Covid-19

Ibzan Jahzeel Salvador Ibarra,^{1,*} Nancy Verónica Alva Arroyo,¹
Alejandro Pizaña Dávila,¹ Jorge Enrique Pérez Figueroa,²
Elizabeth Martínez Hernández,² María Guadalupe Huerta Escobar³

Resumen

La traqueotomía percutánea por dilatación (TPD) es una alternativa rentable y segura a la traqueotomía quirúrgica abierta (TQA). Objetivo. Describir las principales diferencias entre la TPD y la TQA en pacientes con COVID-19 y ventilación mecánica. Material y métodos. Estudio prospectivo en dos centros hospitalarios de México, en pacientes hospitalizados en la UCI con diagnóstico de COVID-19 y ventilación mecánica. Se registraron las características de dos grupos sometidos a traqueotomía, grupo A: pacientes sometidos a TPD en UCI y grupo B: pacientes sometidos a TQA en sala de quirófano convencional. Resultados. Se realizaron 20 procedimientos, 14 fueron TPD (70 %) y 6 TQA (30 %). El tiempo de inicio de los síntomas hasta la realización de la traqueotomía fue de 29.5 (25-35) DE ± 6.27 para la TPD y 13.3 (8-21.5) DE ± 7.9 para el grupo de TQA con una p: 0.001, obtuvimos un tiempo duración de procedimiento en minutos mucho menor para realizar TPD vs TQA observado significancia estadística 11.3 (5-11.25) DE ± 7.0 , 15 (11.5-17.2) DE ± 3.2 , p: 0.026. Conclusión. la traqueotomía percutánea por dilatación parece ser un procedimiento seguro para el personal de salud y con bajo riesgo de complicaciones graves para el paciente.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda, Unidad de Cuidados Intensivos, Aerosoles Respiratorios.

Tracheotomy surgical open versus percutaneous in patients on mechanical ventilation by Covid-19

Recibido: 20 de diciembre de 2021
Aceptado: 10 de enero de 2022

Abstract

Percutaneous dilatation tracheostomy (PDT) is a cost-effective and safe alternative to open surgical tracheostomy (OST). Objective. To describe the main differences between PDT and TQA in patients with COVID-19 and mechanical ventilation. Material and methods. Prospective study in two hospital centers in Mexico, in patients hospitalized in the ICU with diagnosis of COVID-19 and mechanical ventilation. The characteristics of two groups submitted to tracheostomy were recorded, group A: patients submitted to PDT in ICU and group B: patients submitted to OST in conventional operating room. Results. Twenty procedures were performed, 14 were PDT (70 %) and 6 OST (30 %). The time from symptom onset to tracheostomy was 29.5 (25-35) SD ± 6.27 for PDT and 13.3 (8-21.5) SD ± 7.9 for the OST group with a p: 0.001, we obtained a much shorter procedure duration in minutes to perform PDT vs OST observed statistical significance 11.3 (5-11.25) SD ± 7.0 , 15 (11.5-17.2) SD ± 3.2 , p: 0.026. Conclusion. Percutaneous dilatation tracheostomy appears to be a safe procedure for health personnel and with low risk of serious complications for the patient.

KEY WORDS

Acute Respiratory Distress Syndrome, Intensive Care Unit, Respiratory Aerosols.

¹Hospital Ángeles Mocel, México. ²Hospital Star Medica, México. ³Universidad Nacional Autónoma de México, México.

*Autor para correspondencia: ibzjah@gmail.com

Introducción

Desde que la Organización Mundial de la Salud declaró la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) una emergencia de salud pública y pandemia. Se estima que la incidencia de Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) en pacientes hospitalizados con COVID-19 oscila entre 17 % y 29 %, con una mortalidad estimada de 3,4 % de todos los pacientes diagnosticados.^{1,2} Con un promedio de 14.5 días desde el inicio de los síntomas hasta el requerimiento de ventilación mecánica (VM),³ que es en promedio de 17 a 20 días.⁴ En 1985 Ciaglia describió la técnica original de la traqueotomía percutánea por dilatación (TPD),⁵ generalizándose su uso a nivel mundial, actualmente casi dos tercios de las traqueotomías se realizan en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).⁶ Se ha llegado a considerar la realización temprana de la traqueotomía entre 7 a 10 días de ventilación mecánica invasiva.^{7,8} Posteriormente han surgido otras técnicas como la de Griggs utilizando fórceps dilatador de alambre guía,⁹ y la técnica Ciaglia Blue Rhino utilizando un solo dilatador en lugar de múltiples dilatadores en la técnica original de Ciaglia.¹⁰ Se han demostrado múltiples beneficios de la traqueotomía ya que permite una movilización más práctica de los pacientes, reduce la incidencia de extubaciones imprevistas, permite una reducción de los fármacos analgésicos, sedantes y relajantes musculares, facilita la eliminación de las secreciones de las vías respiratorias, cuidado de la boca, nutrición enteral, disminuye la resistencia de la vía aérea y el espacio muerto anatómico, reduciendo el trabajo respiratorio y mejorando la velocidad y el éxito general del retiro de la VM. La traqueotomía permite una transición entre los diferentes modos de ventilación asistida y modos de destete sin ensayos de extubación y reintubación así como también disminuye las complicaciones propias de la intubación prolongada como traqueomalacia, estenosis, fístulas y neumonía asociada al ventilador.^{11,12} Movilizar a los pacientes críticos con todos sus monitores al quirófano tiene riesgos inherentes y aumenta la demanda de tiempo de quirófano y los costos por lo que múltiples estudios han demostrado que la TPD es una alternativa rentable y segura a la traqueotomía quirúrgica abierta (TQA).^{13,14,15}

Objetivo

El objetivo de nuestro estudio fue describir las principales diferencias entre la TPD y la TQA en pacientes con COVID-19 y ventilación mecánica en cuanto a tiempo de realización de procedimiento, días de intubación desde la intubación orotraqueal (IOT) hasta la traqueotomía, tiempo de inicio de síntomas hasta la traqueotomía. Así como complicaciones para los pacientes y personal de salud.

Material y Método

Estudio prospectivo en dos centros hospitalarios de México, en pacientes hospitalizados en la UCI con diagnóstico de COVID-19 y ventilación mecánica, entre el 1 de abril del 2020 al 31 de marzo del 2021. Se registraron las características de dos grupos sometidos a traqueotomía, grupo A: pacientes sometidos a TPD en UCI y grupo B: pacientes sometidos a TQA en sala de quirófano convencional. Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Ángeles Mocol y se obtuvo el consentimiento de los pacientes/representante (escrito y/o telefónico) para la realización del procedimiento.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Las indicaciones para la traqueotomía incluyeron lo siguiente: ventilación mecánica prolongada definida como aquella mayor a 7 días, índice de presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) $\leq$ 100 que no respondió a la ventilación en posición prono, imposibilidad para mantener metas de protección pulmonar, saturación por pulsioximetría (SpO₂) menor 85 %, falla a extubación

y mal manejo de secreciones. Se excluyó de traqueotomía de los pacientes con disfunción orgánica múltiple, presión positiva al final de espiración [PEEP] ≥ 10 cm H₂O, pacientes con malformaciones anatómicas, pacientes con neumotórax, neumomediastínico o enfisema subcutáneo que ocurrió durante el período de ventilación mecánica previo al procedimiento. Se eliminaron a los pacientes con coagulopatías y aquellos que el responsable legal no autorizará el consentimiento informado.

Técnica de traqueotomía percutánea por dilatación

Todos los procedimientos de TPD fueron realizados a la cabecera del paciente, el equipo estuvo integrado por tres médicos de la UCI quienes realizaron el procedimiento con uso de respiradores reutilizables de media cara 3M® con filtro para partículas p100 o mascarilla N95 desechable, protección ocular, overol Tyvek, bata quirúrgica desechable estéril, gorro y dos capas de guantes de látex estériles. Todos ellos eran especialistas calificados tanto en neumología intervencionista como en medicina crítica. Durante la TPD, los pacientes se colocaron en posición supina con almohadas colocadas debajo de los hombros para lograr la hiperextensión del cuello y se ventilaron en modo controlado por presión, FiO₂ de 1,0 y PEEP sin cambios. Se utilizó fentanil, midazolam, propofol o dexmedetomidina como sedo analgesia intravenosa y cisatracurio o rocuronio como relajante muscular. Los signos vitales fueron monitoreados continuamente. Posteriormente, se aplicó anestesia local con infiltración de lidocaína 30 mg, se hizo una incisión de 20 mm verticalmente en la piel sobre la tráquea a nivel de la línea media una a dos traveses de dedo por debajo del cartílago cricoides, y el tejido subcutáneo se diseccionó con una pinza hemostática curvo al nivel de la tráquea. Luego, se insertó un broncoscopio flexible desechable y se alineó con la punta del tubo endotraqueal. El broncoscopio y el tubo endotraqueal se retiraron lentamente a una posición adecuada. Después de eso, la tráquea fue perforada con una aguja introductora de catéter de teflón de calibre 14 French, seguida de la inserción de una guía metálica de punta J. Después de la dilatación inicial de la tráquea con un dilatador introductor, se introdujo un catéter guía; se utilizó un dilatador Blue Rhino (Cook Critical Care, Bloomington, IN, EE.UU.). Para dilatar la abertura a un tamaño suficiente; y luego se insertó un tubo de traqueotomía precargado marca Shiley los números empleados fueron 8-9 French. No se retiró el tubo endotraqueal hasta que se confirmó la visualización por broncoscopia de la carina a través del tubo de traqueotomía. Finalmente, el tubo de traqueotomía se suturó a la piel para asegurarlo (figura 1).¹⁶

Figura 1

Equipo de traqueotomía percutánea por dilatación.



Fuente: elaboración propia.

Técnica de traqueotomía quirúrgica abierta

El paciente fue trasladado a una sala de quirófano convencional, con un equipo quirúrgico integrado por un cirujano especialista en cirugía de cabeza y cuello, un ayudante y un médico anestesiólogo quienes hicieron uso de respiradores reutilizables de media cara 3M® con filtro para partículas p100 o mascarilla N95, protección ocular, overol Tyvek, bata quirúrgica desechable gorro y dos capas de guantes de látex estériles. Los pacientes se colocaron supinamente con almohadas colocadas debajo de los hombros para lograr la hiperextensión del cuello y se ventilaron en modo de control de presión, FiO₂ de 1,0 y PEEP sin cambios. Se utilizó fentanil, midazolam, propofol o dexmedetominina como sedoanalgesia intravenosa y cisatracurio o rocuronio como relajante muscular, se realizó una incisión transversal 3 cm de longitud entre el borde inferior del cartílago cricoides y la escotadura esternal, a un dedo por debajo del borde inferior del cartílago cricoides, posteriormente se

disecó la piel, tejido celular subcutáneo, músculo cutáneo del cuello, capa anterior de aponeurosis cervical profunda y separación de los músculos prelaríngeos esternohioideo y esternotiroides. Incisión de capa posterior de la aponeurosis cervical profunda donde aparece el istmo de la glándula tiroides. Se abre la tráquea en forma vertical o dejando libre al menos 1 anillo traqueal por debajo del cartílago cricoides, se introdujo cánula tipo Shiley 8 y 9 French. Y posteriormente se fijó la cánula a piel.¹⁷

Los datos se obtuvieron a través del registro de enfermos COVID-19 de las unidades implicadas, se analizaron las características de los pacientes tales como edad, género, las comorbilidades, índice de masa corporal (IMC), evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA), sistema de Clasificación de Fisiología Aguda y Enfermedades Crónicas de la Salud II (APACHE II), el soporte ventilatorio requerido previo al procedimiento, la saturación periférica de oxígeno (SpO₂), índice presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) previa al procedimiento y a las 12, 24 y 72 horas posteriores a la traqueostomía, los días de estancia hospitalaria, los días de intubación orotraqueal previos al procedimiento (IoT), tiempo de procedimiento desde la incisión de la piel hasta la sutura en piel de la cánula de traqueostomía, complicaciones para el paciente como sangrado el cual se definió como leve de 25-100 ml, moderado 100-250 ml o grave mayor de 250 ml,¹⁵ infección del traqueostoma, falsa vía o neumotórax y el riesgo del personal se midió mediante presencia de síntomas compatibles con COVID-19 y reacción en cadena de la polimerasa retro-transcriptasa (RT-PCR).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con tablas de frecuencia de tipo descriptivo, se realizaron pruebas no paramétricas, usando Shapiro Wilk, a variables cuantitativas de libre distribución y por el tipo de muestra N=20, tamaño de muestra por conveniencia. Se obtuvieron mediana, rango intercuartil 25,75 para variables cuantitativas de libre distribución IMC, presión positiva al final de la espiración (PEEP), volumen corriente (vc), fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), presión inspiratoria y saturación por oximetría de pulso (SpO₂). Se utilizaron para evaluar el curso hospitalario de estos pacientes: días de inicio de los síntomas, según lo documentado por el informe del paciente a la admisión en la historia clínica, días de estancia hospitalaria, días de intubación, minutos de duración de procedimiento, SOFA, APACHE II. La información demográfica se empleó en variables cualitativas nominales como sexo, defunción, complicaciones intraoperatorias y postoperatorias, obteniendo porcentaje.

Resultados

Se analizaron los datos de 20 procedimientos de 14 fueron TPD (70 %) y 6 TQA (30 %). Los pacientes predominantemente fueron del género masculino 12 en el grupo de TPD (85.7 %) y 5 en el grupo de TQA (76.2 %) con una media de edad de 51 años para el grupo de TPD y de 57 años para el grupo de TQA. En ambos grupos predominó el sobrepeso en TPD y la obesidad TQA con una media de IMC: 29 y 30. 7 Kg/m², no se encontró diferencia significativa en cuanto a la gravedad determinada por SOFA: 29 (5.18), 30.7 (2.9), p=0.397 y APACHE II: 19.8 (5.3), 18.6 (9.2), p=0.841 (tabla 1). Los días de

Tabla 1

Características demográficas de la población.

Características	Traqueotomía percutánea n(%)=14	Traqueotomía abierta N(%)=6	p=
Género %	Mujer 2 (14.3%) Hombre 12 (85.7%)	Mujer 1 (23.8) Hombre 5 (76.2)	.425
Media de edad (DE)	51(13.8)	57 (8.12)	.312
IMC Media (DE)	29 (5.18)	30.7(2.9)	.397
SOFA Media (DE)	8.78 (2.9)	6(2.6)	1.09
APACHE II Media (DE)	19.8(5.3)	18.6(9.2)	.841
Comorbilidades			
HAS	4 (26.7)	3(42.9)	.062
DM2	7(46.7)	1(14.3)	.320
Obesidad+ERC	3 (20)	2(28.6)	1.04

±DE (Desviación estándar), IMC: índice de masa corporal, SOFA: Evaluación Secuencial del Fallo Orgánico, APACHE II: Sistema de Clasificación de Fisiología Aguda y Enfermedades Crónicas de la Salud II, HAS: Hipertensión Arterial Sistémica, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, ERC: Enfermedad Renal Crónica. Fuente: elaboración propia.

Tabla 2

Traqueotomía y su asociación con el curso hospitalario general para evaluar cada variable.

	Grupo A traqueotomía percutánea		Grupo B traqueotomía abierta		
Características generales	MEDIA (RIC)	DE	MEDIA (RIC)	DE	p=
SpO ₂	90.9 (88-95)	±6.6	93.6(92-96.5)	±2.6	.602
VC Media, RIC	433 (373-451)	±75.92	446(410-470)	±57.1	.779
FiO ₂ Media, RIC	73.2 (48-100)	±23.8	57.5(48-68.7)	±12.9	.239
Presión Inspiratoria Media, RIC	23.4 (18-27.5)	±6.02	16.3(15.5-18)	±1.5	.005
	MEDIA (DE±)[RANGO]	IC95%	MEDIA(DE±)[RANGO]	IC95%	p=
PaO ₂ /FiO ₂ pre-traqueotomía	113(39.3)[137]¥	(95-132) *	128.3(37.9)[106]¥	(88-168) *	.239
PaO ₂ /FiO ₂ 12 horas	122 (51.3)[198] ¥	(92.6-151) *	107(23.5)[57]¥	(83-132) *	.602
PaO ₂ /FiO ₂ 24 horas	118 (46.5)[189]¥	(91.3-145) *	109.5(34.5)[88]¥	(73-145) *	.779
PaO ₂ /FiO ₂ 72 horas	133 (49.8)[191]¥	(104-162) *	103(50.8)[138]¥	(49-156) *	.239
Días de estancia hospitalaria	20.3 (14.2-26.5)	± 8.5	31(22.7-41)	±14	.076
Días de intubación	13.4(8.25-19.5)	±6.29	29 (20-38)	±13.9	.002
Tiempo de procedimiento en minutos	11.3 (5-11.25)	±7.0	15(11.5-17.2)	±3.2	.026
Días de inicio de los síntomas	29.5(25-35)	±6.27	13.3(8-21.5)	±7.9	.001
Complicaciones intra y postoperatorias	2		1		

¥[Rango], ± Desviación estándar (DE), RIC: Rango Intercuartílico, *Diferencia de media con IC 95%, SpO₂: saturación por pulsioximetría, VC: Volumen Corriente, FiO₂: Fracción Inspirada de Oxígeno, PaO₂/FiO₂: Índice Presión Arterial de Oxígeno/Fracción Inspirada de Oxígeno. Fuente: elaboración propia.

intubación fueron mayores en el grupo de TQA: 29 (20-38) desviación estándar (DE) ± 13.9 , mostrando diferencia significativa: $p: 0.002$ respecto al grupo de TPD 13.4 (8.25-19.5) DE ± 6.29 . El tiempo de inicio de los síntomas hasta la realización de la traqueotomía fue de 29.5 (25-35) DE ± 6.27 para la TPD y 13.3 (8-21.5) DE ± 7.9 para el grupo de TQA con una $p: 0.001$, obtuvimos un tiempo duración de procedimiento en minutos mucho menor para realizar TPD vs. TPA observado significancia estadística 11.3 (5-11.25) DE ± 7.0 , 15 (11.5-17.2) DE ± 3.2 , $p: 0.026$ respectivamente (tabla 2). No se observaron complicaciones intraoperatorias y solo 3 pacientes presentaron sangrado postoperatorio leve, el cual se contuvo con compresión directa, 8 pacientes sobrevivieron y 6 fallecieron en el grupo de TPD y 4 pacientes fallecieron y 2 sobrevivieron en el grupo de TQA, aunque no se observó relación con el procedimiento. Hasta la fecha, ningún miembro del equipo quirúrgico en ambos grupos ha presentado síntomas y el seguimiento mediante RT-PCR ha sido negativo.

Discusión

Nuestros resultados coinciden con los hallazgos de otros estudios. En cuanto a predominio de pacientes del género masculino probablemente por mayor gravedad de COVID-19 en este género, con edad mayor a 50 años con sobrepeso u obesidad y al menos alguna comorbilidad.^{18,19}

El momento exacto de la traqueotomía en pacientes con COVID-19 es incierto, por lo que se ha hecho énfasis en que debe ser un procedimiento ampliamente justificado, en el que los beneficios superen los riesgos, tanto para el paciente como para el personal sanitario implicado. Al inicio de la pandemia la Academia Americana de Otorrinolaringología-Cirugía de Cabeza y Cuello recomendó que la traqueostomía no se realizara antes de los 14 días de IOT ante el riesgo de exposición del personal hospitalario.²⁰ En nuestra experiencia el procedimiento se efectuó entre los días 13-29 sin que el personal presentara síntomas y con prueba de RT-PCR para COVID-19 negativa durante el curso del estudio. Un reporte de casos realizado en México por Barragán et al. reportaron una media de días de intubación de 22.7 días en pacientes con predominio de enfermedades crónicas con un miembro del equipo quirúrgico que desarrolló síntomas sin complicaciones.²¹ Otro estudio (Angel, et al.) en el cual se realizaron TPD no reportaron síntomas ni RT-PCR positiva por parte del personal operativo.²²

Las TPD se realizaron en menos días de ventilación mecánica, media 13.4 ± 6.29 días comparado con lo reportado en la literatura 10,6 ± 5 días.²¹ Sin embargo, Hernández, et al. reportaron un tiempo promedio menor de IOT de 17 días para la TQA.²³ Otro estudio comparativo reportado por Rovira, et al. reportó 16 días para la TPD y 17 días para la TQA.²⁴ En un estudio efectuado por Yun Tang, et al. realizado en 23 hospitales en Hubei, China con registro de 80 procedimientos de traqueotomía, reportaron mayor porcentaje de TPD 78.8 % vs. 21.2 % de TQA principalmente realizado por médicos intensivistas 77.5 % a la cabecera del paciente 95 %, con predominio de traqueotomía tardía definida como aquella mayor a 14 días vs. traqueotomía temprana menor de 14 días con una media de 24,5 vs. 9,5 días respectivamente desde la intubación hasta la traqueostomía, sin identificación de diferencias entre los grupos de traqueotomía temprana y tardía en términos de complicaciones.²⁵ Nuestra experiencia coincide con mayor porcentaje de TPD 70 % todas ejecutadas por médicos intensivistas a la cabecera del paciente vs 30 % TQA.

Holdgaard, et al. reportó en su estudio comparativo entre TQA vs. TPD un tiempo de 11.5 (7-24) vs 15.5 (5-47) minutos respectivamente,²⁶ el tiempo promedio de procedimiento en nuestra experiencia fue de 11.3 minutos para la traqueotomía percutánea vs. 15 minutos para la traqueostomía abierta. Esto es importante, ya que disminuir el tiempo de procedimiento disminuye la exposición a los aerosoles altamente contagiosos.

Nuestro estudio cuenta con varias limitantes como son el poco número de procedimientos efectuados, que no se realizó seguimiento hasta el retiro de la ventilación mecánica y hasta el retiro de la cánula de traqueotomía.

Conclusión

La traqueotomía percutánea por dilatación efectuada a la cabecera del paciente por personal capacitado de UCI dentro de los primeros catorce días de intubación es un procedimiento seguro para el personal de salud y con bajo riesgo de complicaciones graves para el paciente. Así como también ayuda a la progresión ventilatoria de los pacientes y liberar camas en UCI.

Referencias

- World Health Organization. WHO-AUDIO Emergencies Coronavirus Press Conference 03 March 2020. [online] Accessed 29 March 2020.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507-513.
- Zhou F, Yu T, Du R, Liu Y, Liu Z, Xiang J, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062.
- Turri-Zanoni M, Battaglia P, Czackes C, Pelosi P, Castelnovo P, Cabriani L. Elective tracheostomy during mechanical ventilation in patients affected by COVID-19: preliminary case series from Lombardy, Italy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163:135-137.
- Ciaglia P, Firsching R, Syniec C. Elective percutaneous dilatational tracheostomy. A new simple bedside procedure; preliminary report. *Chest*. 1985;87(6):715-719.
- Zeitouni AG, Kost KM. Tracheostomy: a retrospective review of 281 cases. *J Otolaryngol*. 1994;23(1):61-66.
- Siempos II, Ntaidou TK, Filippidis FT, Choi A MK. Effect of early versus late or no tracheostomy on mortality and pneumonia of critically ill patients receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(02):150-158.
- Huang H, Li Y, Ariani F, Chen X, Lin J. Timing of tracheostomy in critically ill patients: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(03):e92981.
- Griggs WM, Worthley LI, Gilligan JE, Thomas PD, Myburg JA. A simple percutaneous tracheostomy technique. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;170(6):543-545.
- Fantoni A, Ripamonti D. A non-derivative, non-surgical tracheostomy: the translaryngeal method. *Intensive Care Med*. 1997;23(4):386-392.
- Barry BN, Bodenham AR. The role of tracheostomy in ICU. *Anaesth Intensive Care Med*. 2004;5(11):375-378.
- Gosling AF, Bose S, Gomez E, Parikh M, Cook C, Sarge T, et al. Perioperative considerations for tracheostomies in the era of COVID-19. *Anesth Analg*. 2020;131(2):378-86.
- Indeck M, Peterson S, Smith J, et al. Risk, cost, and benefit of transporting ICU patients for special studies. *J Trauma*. 1988;28:1020-1025.
- Heikkinen M, Aarnio P, Hannukainen J. Percutaneous dilatational tracheostomy or conventional surgical tracheostomy? *Crit Care Med*. 2000;28(5):1399-1402.
- Friedman Y, Fildes J, Mizock B, Samuel J, Patel S, Appavu S, Roberts R. Comparison of percutaneous and surgical tracheostomies. *Chest*. 1996;110(2):480-485.
- Sheu CC, Tsai JR, Hung JY, Cheng MH, Chong IW, Hwang JJ. A simple modification of Ciaglia Blue Rhino technique for tracheostomy: using a guidewire dilating forceps for initial dilation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(1):114-9.
- Muscat K, Bille A, Simo R. A guide to open surgical tracheostomy. *Shanghai Chest*. 2017;1: 4.
- Chao TN, Harbison SP, Braslow BM, Hutchinson CT, Rajasekaran K, Go BC, et al. Outcomes After Tracheostomy in COVID-19 Patients. *Ann Surg*. 2020;272(3):e181-e186.
- Sun BJ, Wolff CJ, Bechtold HM, Free D, Lorenzo J, Minot PR. Modified percutaneous tracheostomy in patients with COVID-19. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2020;5(1):e000625.
- American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery. AAO: position statement: tracheostomy recommendations during the COVID-19 pandemic. [internet]. [Consultado 12 may 2021]. Disponible en <https://www.entnet.org/resource/tracheostomy-recommendations-during-the-covid-19-pandemic-2/>
- Barragán-Márquez FV, Lugo-Machado JA, Valle-Soto L, González-Quintana E, Rodríguez-Quintana OS, Canché-Martín E. Tracheostomy in patients with high suspicion or diagnosis of COVID-19: case series from two hospitals in Northwestern Mexico. *Romanian Journal of Rhinology*. 2021;11(41):4-10.
- Angel L, Kon ZN, Chang SH, Rafeq S, Shekar SP, Mitzman B, et al. Novel Percutaneous Tracheostomy for Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Thorac Surg*. 2020;110(3):1006-1011.
- Hernández-García E, Martínez-Ruiz-Coello M, Navarro-Mediano A, Pérez-Martín N, García-Peces V, Velay C. Open Tracheostomy for Critically Ill Patients with COVID-19. *International Journal of Otolaryngology*. 2020:1-4.
- Rovira A, Tricklebank S, Surda P, Whebell S, Zhang J, Takhar A. Open versus percutaneous tracheostomy in COVID-19: a multicentre comparison and recommendation for future resource utilization. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(6):2107-2114.
- Tang Y, Wu Y, Zhu F, Yang X, Huang C, Hou G, et al. Tracheostomy in 80 COVID-19 Patients: A Multicenter, Retrospective, Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:615845.
- Holgaard HO, Pedersen J, Jensen RH, Outzen KE, Midtgaard T, Johansen LV, Moller J, Paaske PB. Percutaneous dilatational tracheostomy versus conventional surgical tracheostomy. A clinical randomised study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(5):545-50.

Desgaste profesional y trastornos internalizantes en médicos residentes

Katya Lissette Armenta Osuna,¹ Raquel García Flores^{1,*}

Professional burnout and internalizing disorders in medical residents

Recibido: 17 de enero de 2022

Aceptado: 24 de enero de 2022

Resumen

El desgaste profesional en el personal de organizaciones/instituciones es un fenómeno incapacitante que genera respuestas poco favorables de manera física, social y psicológica, existiendo una mayor vulnerabilidad en los profesionales de la salud. **Objetivo:** identificar los niveles y la relación de desgaste profesional y problemas internalizantes en médicos residentes. **Material y métodos:** el enfoque del estudio fue cuantitativo con diseño no experimental, transversal correlacional, con una muestra de 52 médicos residentes pertenecientes a una unidad de salud de Sonora, se les evaluó con los instrumentos *Escala de Desgaste Ocupacional (EDO)* y el *Inventario Multifásico de la Personalidad de Minnesota - 2 Forma Restructurada (MMPI-2-RF)*. **Resultados:** 32 % de los médicos residentes evaluados presentó altos niveles de desgaste profesional y 63.4 % se encuentra en riesgo. La Impotencia/Desesperanza, Desconfianza de sí mismo, Ineficacia, Preocupación/Estrés y Tendencia al enojo se asocia positivamente al Agotamiento Emocional y Desconfianza de sí mismo se asocia a la Insatisfacción de logro. La Tendencia al enojo mostró asociación con la Despersonalización. **Conclusiones:** los médicos residentes del presente estudio mostraron mayor prevalencia en la dimensión de agotamiento emocional lo cual se relaciona con algunos problemas internalizantes. Es importante desarrollar intervenciones para disminuir el burnout y así prevenir la presencia de alteraciones emocionales en médicos residentes.

PALABRAS CLAVE

burnout, MMPI, médicos, residencia, estudios transversales.

Abstract

Professional burnout in the personnel of organizations/institutions is an incapacitating phenomenon that generates unfavorable physical, social and psychological responses in those who suffer from it, being the health professionals the most affected. **Objective:** to identify the levels and relationship between professional burnout and internalizing problems in medical residents. **Material and methods:** the study approach was quantitative with a non-experimental, cross-sectional correlational design, with a sample of 52 resident physicians belonging to a health unit in Sonora, who were evaluated with the *Occupational Burnout Scale (ODS)* and the *Minnesota Multiphasic Personality Inventory - 2 Restructured Form (MMPI-2 - RF)*. **Results:** the results showed that 32% of the evaluated resident physicians presented high levels of professional burnout, while 63.4% were only at risk. Helplessness/Hopelessness, Self-Doubt, Inefficacy, Worry/Stress and Anger Tendency are positively associated with Emotional Exhaustion, Self-Doubt is associated with Achievement Dissatisfaction and Anger Tendency showed association with Depersonalization. **Conclusions:** the medical residents in the present study showed a higher prevalence in the dimension of emotional exhaustion which is related to some internalizing problems. It is important to develop interventions to reduce burnout and thus prevent the presence of emotional disturbances in medical residents.

KEY WORDS

burnout, MMPI, physicians, residency, cross-sectional studies.

¹Instituto Tecnológico de Sonora, México.

*Autora para correspondencia: raquel.garcia@itson.edu.mx

Introducción

En el ámbito laboral, existe una alta exigencia en la calidad del trabajo realizado, así como el cumplimiento de largas jornadas. Estos factores, en conjunto con el estilo de vida que presentan los individuos, se relacionan con el estrés, alterando el bienestar de las personas. Este cuadro de afecciones conforman el síndrome de burnout o desgaste profesional.¹ Los profesionales de salud destacan por presentar este trastorno debido a la excesiva carga de tareas, largas jornadas laborales, trato con pacientes y distintas enfermedades.² Los médicos residentes presentan más riesgo, ya que se enfrentan a un periodo de mayor responsabilidad, niveles altos de esfuerzo físico y emocional, privación de sueño, salarios bajos y desgaste físico. Además, son expuestos a la muerte de pacientes, lo que puede llegar a provocar alteraciones emocionales, ansiedad, niveles altos de estrés y depresión.³ El estrés puede conducir a sentimientos de insuficiencia en el trabajo, soledad y desesperanza. Por ejemplo, en un estudio realizado en 136 médicos residentes mexicanos, se obtuvo que más de 50 % padecen síndrome de burnout de intensidad moderada a severa. La prevalencia en médicos residentes va de 47 a 76 % a nivel mundial, mientras que en médicos residentes mexicanos se considera de 44 %.⁴ Aquellos que se encuentran en años más avanzados de entrenamiento tienden a presentar mayor riesgo de padecer desgaste profesional a causa de las altas exigencias laborales.⁵ El desgaste profesional está caracterizado por Insatisfacción Personal, que consiste en que el trabajador tiende a evaluarse negativamente en su habilidad laboral causándole insatisfacción en su rol profesional. La dimensión Desgaste Emocional o Agotamiento Emocional se relaciona con la fatiga física, emocional y mental, falta de entusiasmo y sentimientos de impotencia e inutilidad. Y la Despersonalización, también llamada “cinismo” se caracteriza por actitudes de frialdad hacia las personas con las que se trabaja.^{6,7} En relación con la personalidad, se ha identificado que quienes presentan un bajo control emocional se encuentran en mayor riesgo de padecerlo.⁸ El desgaste profesional puede relacionarse con una serie de problemas internalizantes que se caracterizan por la presencia de síntomas de depresión (p. ej., tristeza excesiva), ansiedad (p. ej., miedo excesivo, preocupaciones) y somatización (p. ej., quejas físicas frecuentes como dolores de cabeza y dolores de estómago).^{9,10} Los problemas internalizantes son definidos como un tipo específico de dificultades emocionales, así como problemas que se basan en síntomas excesivamente controlados.¹¹ Los médicos presentan mayor resistencia al momento de necesitar ayuda profesional debido al estigma que han internalizado a lo largo de su formación y al temor de que les perjudique en su carrera.¹² El síndrome de burnout se presenta con frecuencia en el personal que tiene que pasar considerable tiempo en contacto con usuarios de un servicio,^{13,14} y ha adquirido especial relevancia por las repercusiones que tiene en el ámbito laboral y personal. La salud laboral del personal sanitario puede incidir tanto en la calidad prestada como en su formación.¹⁵ Sin embargo, falta contar con mayor evidencia de la relación entre el Síndrome de Desgaste Profesional con problemas internalizantes en médicos.

Objetivos

Identificar los niveles de desgaste profesional y problemas internalizantes en médicos residentes.

Describir la relación entre el desgaste profesional y problemas internalizantes en médicos residentes.

Materiales y método

El enfoque del presente estudio fue cuantitativo con un diseño no experimental, transversal correlacional.

Participantes

En el estudio participaron 52 médicos residentes pertenecientes a una unidad de salud de Sonora, de los cuales 23 hombres y 29 mujeres. Las edades oscilaron entre 25 y 34 años con una media de 27.75. Distribuidos los residentes por área de especialidad constaron: 2 de Cirugía, 12 de Pediatría, 20 de Ginecología y Obstetricia, 8 de Anestesiología, 8 de Urgencias Médico-Quirúrgicas y 2 de Epidemiología. Respecto al año de residencia que cursan, 10 participantes se encontraban en su primer año y 42 participantes en su segundo año. En relación con el estado civil, 43 médicos residentes se encontraban solteros, 4 casados y 5 en unión libre. 11.5 % afirma tener hijos (6 médicos residentes).

Instrumentos

Para la recolección de datos se utilizó el Inventario *Multifásico de la Personalidad Minnesota – 2 Forma Reestructurada* (MMPI-2-RF) es una versión revisada de los 338 reactivos del MMPI-2 (*Inventario Multifásico de Personalidad Minnesota-2*), diseñado con el propósito de proporcionar una evaluación exhaustiva y eficiente de las variables clínicas relevantes, medidas a través de su banco de reactivos.

Este inventario surge como resultado de la revisión realizada tanto a la base de datos, como a la construcción del MMPI-2R y revisando los elementos clínicos más significativos de su banco de reactivos. Esto dio como resultado de los 567 reactivos originales, una reducción a 338 reactivos distribuidos en un total de 51 escalas: 9 de Validez y 42 Escalas Sustantivas. Las 9 Escalas de Validez se conforman por los 7 indicadores de validez del MMPI-2 y 2 escalas nuevas. Las 42 Escalas Sustantivas se componen de las 9 escalas Clínicas Reestructuradas del MMPI-2R y 33 escalas nuevas.

Las categorías de las Escalas Sustantivas son: Escalas de Orden Superior (90 ítems), Escalas Clínicas Reestructuradas (192 ítems), Escalas de Problemas Somáticos/Cognitivos (39 ítems), Escalas de Problemas Internalizados (60 ítems), Escalas de Problemas Externalizados (30 ítems), Escalas de Problemas Interpersonales (43 ítems), Escalas de Intereses Específicos (16 ítems) y Escalas de Psicopatología de la Personalidad (104 ítems). La escolaridad mínima necesaria para la aplicación es secundaria y sólo aplicable a personas mayores de 18 años.¹⁶

Por otra parte, también se utilizó la *Escala de Desgaste Ocupacional* (EDO) que consiste en un instrumento que pretende cumplir con las mediciones del burnout por medio de estándares psicométricos formales y confiables. Está compuesta por 70 ítems, que miden desgaste profesional, organizados en cuatro factores: desgaste emocional (9 ítems), despersonalización (9 ítems) e insatisfacción de logro (12 ítems); y psicossomático con 7 subfactores: sueño (11 ítems), psicosexuales (10 ítems), gastrointestinales (6 ítems), psiconeuróticos (6 ítems), dolor (5 ítems), ansiedad (1 ítem) y depresión (1 ítem). Todos los ítems se contestan en una escala tipo Likert que va del 1 (total desacuerdo) al 6 (total acuerdo). Adicionalmente, se aplicaron 20 preguntas del cuestionario de datos personales de la prueba.¹⁷

Procedimiento

Se estableció contacto con las autoridades de la institución de salud participante y se formalizó un convenio de investigación que fue sometido a revisión. Una vez aprobado por la Institución, se invitó a los médicos residentes a participar. Firmaron el consentimiento informado y contestaron los instrumentos, que se aplicaron de octubre a noviembre de 2018. Posteriormente, se capturaron los datos obtenidos en el programa SPSS versión 20 para su análisis estadístico.

Resultados

Después de analizar los datos recolectados de los dos instrumentos aplicados, se muestran los resultados obtenidos, así como la correlación entre el Síndrome de Desgaste Profesional y Problemas Internalizantes.

Resultados Escala de Desgaste Ocupacional (Burnout)

Se identificó que 96 % de los médicos residentes ya están experimentando un nivel patológico de desgaste emocional, 54 % presenta datos patológicos de Despersonalización y 40 % reporta Insatisfacción de logro. Respecto a la dimensión Psicosomática, se obtuvo una media general de 11.75, que indica que la población en general presenta sintomatología en nivel patológico. En la subdimensión sueño, se presentó una media general de 2.51, lo que indica que los médicos pueden estar presentando una falta de descanso adecuado, y en la subdimensión dolor, con una media general de 2, indica que posiblemente los médicos participantes pueden presentar dolor de cabeza, en articulaciones, brazos, abdomen, espalda, cuello y en el pecho (ver tabla 1).

32.7% de los médicos residentes participantes se encuentra en la última fase (Fase 4) de Burnout, lo cual, se interpreta como: Desgaste Ocupacional muy alto “Quemado”, mientras que 63.4 % se encuentra en peligro (Fase 3, ver tabla 2).

En la tabla 3 pueden observarse los resultados de las Escalas de Problemas Internalizados. En la escala Impotencia/Desesperanza 25 % de los médicos participantes reporta un nivel patológico, lo que puede interpretarse como la presencia de sentimientos de tensión, desesperanza e impotencia, además, pueden llegar a sentirse abrumados, percibir la vida como injusta y presentar baja motivación para el cambio. En la escala Desconfianza de sí mismo (DSM) 46.2 % de los médicos reportó un nivel patológico, lo que puede indicar la presencia de sentimientos de inferioridad, inseguridad y menosprecio. En la escala Ineficacia (INE) 25 % de los médicos evaluados reportó un nivel patológico, lo que puede indicar que ante las dificultades se muestran pasivos y carecen de autoconfianza. En la escala Preocupación/Estrés (P/E) 38.5 % de los médicos reportó un nivel patológico, esto se encuentra asociado con reaccionar ante el estrés y con propensión a preocuparse, así como a presentar pensamientos obsesivos; dificultades para manejar la presión del tiempo y preocupaciones específicas por cuestiones financieras y desgracias. En la escala Tendencia al enojo (TEN) 21.2 % de los médicos participantes se encuentra en un nivel patológico, que describe una tendencia a molestarse con facilidad, así como ser impaciente con otros o enojarse con frecuencia. Está estrechamente relacionado con problemas del enojo, tales como rabietas y rencores.

Resultados de correlaciones entre variables

Se analizaron los datos para identificar la relación entre Problemas Internalizantes y Desgaste Profesional mediante la prueba “r de Pearson”, donde se puede apreciar que las variables muestran correlación entre sí. Se obtuvo que la Impotencia/Desesperanza y el Agotamiento Emocional presentan una relación positiva y estadísticamente significativa ($p = .03$), con una r de Pearson de .287, lo que indica una relación de débil a moderada. En cuanto a la Desconfianza de sí mismo y el Agotamiento Emocional tienen una relación estadísticamente significativa ($p = .03$), con una r de Pearson de .298, lo que indica una relación de débil a moderada. La Desconfianza de sí mismo y la Insatisfacción de logro muestran una relación estadísticamente significativa ($p = .00$), con una r de Pearson de .379, lo que indica una relación de débil a moderada. Respecto a la Ineficacia y el Agotamiento Emocional tienen una relación estadísticamente significativa ($p = .04$), con una r de Pearson de .274, lo que indica una relación de débil a moderada. Respecto a la Preocupación/Estrés y el Agotamiento

Tabla 1

Estadísticos descriptivos de dimensión Psicosomática y respectivas subdimensiones.

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
Dimensión Psicosomática	7.57	25.29	11.75	3.11
Sueño	1.45	4.64	2.51	.705
Psicosexual	1.00	5.29	1.72	.842
Gastrointestinal	.83	4.33	1.72	.700
Dolor	1.20	5.20	2.00	.840
Psiconeurótico	1.00	4.33	1.66	.700

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2

Porcentaje del nivel de Desgaste Profesional.

Fases	fr	%
Fase 1	1	1.9
Fase 2	1	1.9
Fase 3	33	63.4
Fase 4	17	32.7
Total	52	100.0

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3

Porcentaje de médicos que presentan problemas internalizados.

Subescala	%
Impotencia/Desesperanza (Im/D)	25
Desconfianza de sí mismo (DSM)	46.2
Ineficacia (DSM)	25
Preocupación/Estrés (P/E)	38.5
Tendencia al enojo (TEN)	21.2

Im/D=Impotencia/Desesperanza, DSM= Desconfianza de sí mismo, INE= Ineficacia, P/E= Preocupación/Estrés, TEN= Tendencia al enojo

Fuente: elaboración propia

Emocional presentan una relación estadísticamente significativa ($p = .00$), con una r de Pearson de .473, lo que indica una relación de débil a moderada. La Tendencia al enojo y el Agotamiento Emocional muestran una relación estadísticamente significativa ($p = .00$), con una r de Pearson de .363, lo que indica una relación de débil a moderada. Referente a la Tendencia al enojo y la Despersonalización tienen una relación estadísticamente significativa ($p = .00$), con una r de Pearson de .368, lo que indica una relación de débil a moderada (ver tabla 4).

Discusión

Casi el total de la población participante presenta agotamiento emocional patológico, lo cual coincide con estudios previos.^{18,19} La mitad de los participantes mostraron niveles patológicos en la dimensión de despersonalización, y casi la mitad de los participantes presenta niveles patológicos en la dimensión insatisfacción de logro, así como sintomatología psicósomática, específicamente en las subdimensiones de sueño y dolor, concordando con el estudio realizado por Osuna et al.¹⁹ Respecto a los objetivos planteados, se logró identificar que la Impotencia/Desesperanza, Desconfianza de sí mismo, Ineficacia, Preocupación/Estrés y Tendencia al enojo se asocia positivamente al Agotamiento Emocional y que la Desconfianza de sí mismo se asocia a la Insatisfacción de logro. La Tendencia al enojo mostró asociación con la Despersonalización. Posiblemente, estas correlaciones se deban a que la presencia de factores estresantes puede contribuir al desarrollo del SDP, tales como: sensación de ya no poder seguir trabajando con el mismo ritmo ni entusiasmo que al principio, sensación de fatiga crónica,²⁰ sentimientos de incompetencia y carencia de logros y productividad en el trabajo,²¹ la pérdida de autorrealización y presencia de baja autoestima,²² además de la formación/precipitación de la ira. Cabe señalar que las personas con altos niveles de ira generalmente experimentan intensos conflictos internos en sí mismos. En algunos casos, la ira puede llegar a impedir el desarrollo profesional, físico, educativo y social.²³

Las variables Ideación suicida/Deseos de muerte, Ansiedad, Limitaciones conductuales por miedos y Miedos específicos múltiples no mostraron correlación estadísticamente significativa con ninguna dimensión del SDP. Esto puede explicarse acorde al estudio realizado por Jiménez-López et al.,²⁴ donde concluyen que 56.5 % de la muestra presentó ansiedad y 7.4 % riesgo de suicidio. Por lo tanto, surge la hipótesis, que a mayor alteración haya del síndrome a nivel global, como en sus dimensiones, mayor será la correlación con problemas internalizantes. Finalmente, se sugiere que esta información pueda corroborarse en futuros estudios para su contrastación.

Conclusiones

El síndrome de desgaste profesional es una problemática que ha ido en aumento de manera alarmante en los profesionales de la salud en los últimos años. El enfoque en la población estudiada se debe a que conforme avanza su carrera profesional, el médico, específicamente el médico residente, se encuentra inmerso en demandas que se viven como excesivas, así como, en un ambiente hostil, altamente exigente y competitivo que puede llevar al profesional a una insatisfacción y sensación de no ser suficientemente capaz para realizar su labor.

Aunado a lo anterior, los años de residencia son cruciales, debido a que es el periodo en que sucede una transición de llevar sus conocimientos a la práctica diaria y enfrentar nuevos obstáculos, así como, descubrir que la práctica de

Tabla 4

Correlación entre las subescalas del EDO y escalas del MMPI -2- RF.

Subescalas	ID	Im/D	DSM	INE	P/E	Ans	Lim	Mie	TEN
Agotamiento emocional	.21	.28*	.29*	.27*	.47**	.26	.21	.15	.36**
Despersonalización	-.07	-.01	.23	.17	.03	.24	.05	-.01	.36**
Insatisfacción de logro	-.02	-.02	.37**	.18	.25	.15	.12	.06	.13

*La correlación es significativa al nivel 0.05 (bilateral).

**La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral). ID=Ideación suicida, Im/D=Impotencia/Desesperanza, DSM= Desconfianza de sí mismo, INE= Ineficacia, P/E= Preocupación/Estrés, Ans= Ansiedad, Lim= Limitaciones conductuales por miedos, Mie= Miedos específicos múltiples, TEN= Tendencia al enojo

Fuente: elaboración propia

la profesión y las remuneraciones económicas, no son lo que se esperaba. Por otro lado, con base en los resultados obtenidos, se concluye que los médicos residentes del presente estudio muestran una mayor prevalencia en una de las dimensiones del SDP: Agotamiento emocional. Por lo tanto, esto sugiere la hipótesis de que una persona que presente alguno de los factores estresantes como la ineficacia, pérdida de la autorrealización, sentimientos de incompetencia, entre otros y condiciones de trabajo extenuantes, tiene mayor predisposición a presentar agotamiento emocional y, por lo tanto, desarrollar niveles patológicos de SDP. O bien que el agotamiento emocional puede provocar que las personas se perciban como poco eficaces o incompetentes por la percepción de que las demandas sobrepasan sus recursos.

Referencias

1. Mebarak M, Castro A, Salamanca M, Quintero M. Salud mental: un abordaje desde la perspectiva actual de la psicología de la salud. *Psicología desde el Caribe*. 2009; 23: 83–112.
2. Álvarez-Hernández G, Medécigo-Vite S, Ibarra-García C. Prevalencia del síndrome de desgaste profesional en médicos residentes de un hospital pediátrico en el Estado de Sonora. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. 2010; 67 (1): 44–51.
3. Secín-Diep R, Rodríguez-Weber F. Síndrome de desgaste en médicos residentes de un hospital privado. *Medicina Interna de México*. 2016; 32 (1): 33–40.
4. Ríos A, Athié J, Martínez V. Síndrome de burnout (quemado) en médicos residentes adscritos a hospitales del Grupo Ángeles: HA Clínica Londres, HA Lomas, HA Metropolitano, HA México, HA Mocel y HA Pedregal. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2015; 13 (2): 69–81.
5. Burnout risk in medical students in Spain using the Maslach Burnout Inventory - Student Survey. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2011; 84 (4): 453–459.
6. Terrones J, Cisneros J, Arreola J. Síndrome de burnout en médicos residentes del Hospital General de Durango, México. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2016; 54 (2): 242–248.
7. Carrillo-Esper R, Gómez K, Espinoza I. Síndrome de burnout en la práctica médica. *Medicina Interna de México*. 2012; 28 (6): 579–584.
8. Hernández-Vargas CI, Dickinson ME, Ortega MÁF. El síndrome de desgaste profesional Burnout en médicos mexicanos. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*. 2008; 51 (1): 11–14.
9. Jellesma FC, Zee M, Koomen HM. Percepciones de los niños sobre la relación con el maestro: asociaciones con valoraciones y problemas de internalización en la niñez media. *Revista de psicología del desarrollo aplicado*. 2015; 36: 30–38.
10. Zatto BRL, Hoglund WLG. Children's internalizing problems and teacher-child relationship quality across preschool. *Early Child Res Q*. 2019; 49: 28–39.
11. Pace U, D'Urso G, Zappulla C. Internalizing problems as a mediator in the relationship between low effortful control and internet abuse in adolescence: A three-wave longitudinal study. *Comput Human Behav*. 2019; 92: 47–54.
12. Mingote J, Crespo D, Hernández M, Navío M, Rodrigo C. Prevención del suicidio en médicos. *Medicina y Seguridad del Trabajo*. 2013; 59 (231): 176–204.
13. Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. *J Organ Behav*. 1981; 2 (2): 99–113.
14. Patlán J. Efecto del burnout y la sobrecarga en la calidad de vida en el trabajo. *Estudios Gerenciales*. 2013; 29 (129): 445–455.
15. Pereda-Torales L, Márquez C, Félix G, Hoyos M, Yáñez M. Síndrome de burnout en médicos y personal paramédico. *Salud mental*. 2009; 32 (5): 399–404.
16. Ben-Porath Y, Tellegen A. *Inventario Multifásico de la Personalidad Minnesota-2 Forma Reestructurada*. México: Manual Moderno; 2015.
17. Uribe Prado F. *Escala de Desgaste Ocupacional*. México: Manual Moderno; 2010.
18. Khoo E, Aldubai S, Ganasegeran K, Lee B, Zakaria N, Tan K. El agotamiento emocional está asociado con factores estresantes relacionados con el trabajo: Estudio multicéntrico y transversal en hospitales públicos de Malasia. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2017; 115 (3): 212–219.
19. Osuna M, Medina L, Romero J, Álvarez M. Prevalencia del síndrome Burnout en médicos residentes de la Unidad de Medicina Familiar. 2009; 16: 24–27.
20. Gutiérrez G, Celis M, Moreno S, Farias F, Suárez J. Síndrome de Burnout. *Archivos de Neurociencias*. 2006; 11 (4): 305–309.
21. Maslach C. Comprendiendo el Burnout. *Ciencia & Trabajo*. 2009; 32: 37–43.
22. Catsicaris C, Eymann A, Cacchiarelli N, Usandivaras I. La persona del médico residente y el síndrome de desgaste profesional (burnout). Un modelo de prevención en la formación médica. *Sociedad Argentina de Pediatría*. 2007; 105 (3): 236–240.
23. Satar S, Cenkseven F, Karcioğlu O, Topal M, Sebe A. An investigation of the anger levels of residents: medical compared with surgical disciplines. *Postgrad Med J*. 2005; 81 (960): 653–6.
24. Jiménez-López J, Arenas-Osuna J, Ángeles-Garay U. Síntomas de depresión, ansiedad y riesgo de suicidio en médicos residentes durante un año académico. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2015; 53 (1): 20–28.

Effect of the ethanolic extract of *Randia aculeata*'s fruit in heart and skeletal muscle oxidative stress caused by snake venom

Carlos Ángel Gallardo Casas,^{1*} María del Carmen Castillo Hernández,²
Marcos Ayala Hernández,² Hugo Alberto Sánchez Maldonado,¹
Edgar Cano Europa²

Abstract

The purpose of this investigation was to prove if *Randia aculeata* is able to protect against oxidative stress generated by snake's venom. Forty-eight male CD1 mice were used divided in groups of 8. 1) control group, 2) *Randia aculeata*, 3) *Bothrops asper* venom, 4) *Randia aculeata* and *Bothrops asper*, 5) *Crotalus simus* venom and 6) *Randia aculeata* and *Crotalus simus*. Blood was obtained and then fibrinogen, Lactate Dehydrogenase (LDH) and Creatin kinase (CK) were quantified. Muscle and hearts from animals were obtained in order to analyse Lipid-peroxidation (LPX), and antioxidant enzymes (catalase, super oxide dismutase [SOD], and glutathione peroxidase, [GPX]). Mice treated with the venom had an increase in CK and LDH enzyme activity. Fibrinogen decreased. These disturbances were prevented with the administration of extract. It also prevented increasing levels of lipoperoxidation in both organs. It was found that SOD, catalase and GPX enzyme activity in skeletal muscle, were not altered. In heart tissue, SOD and GPX decreased levels were found in groups that received the venom, but ethanol extract prevented this decrease. Catalase activity increased in groups treated with snake venom, and the one that received venom from *C. simus* and ethanol extract. The plant minimizes significantly

KEY WORDS

Poison, Damage, Medicinal plant, Heart.

Efecto del extracto etanólico del fruto de *Randia aculeata* en el estrés oxidativo del corazón y del músculo esquelético causado por el veneno de serpiente

Recibido: 10 de marzo de 2022
Aceptado: 26 de marzo de 2022

Resumen

El objetivo fue comprobar si *Randia aculeata*, protege contra el estrés oxidativo generado por el veneno de serpiente. Se utilizaron 48 ratones CD1 macho divididos en grupos de ocho. 1) grupo control, 2) *Randia aculeata*, 3) veneno de *Bothrops asper*, 4) *Randia aculeata* y *Bothrops asper*, 5) veneno de *Crotalus simus*, y 6) *Randia aculeata* y *Crotalus simus*. Se obtuvo sangre y se cuantificaron fibrinógeno, lactato deshidrogenasa (LDH) y creatinina cinasa (CK). Se obtuvo el músculo y corazón, para analizar la peroxidación lipídica (LPX), y enzimas antioxidantes (catalasa, superóxido dismutasa [SOD] y glutatión peroxidasa, [GPX]). Los ratones tratados con el veneno tenían un aumento en las actividades de las enzimas CK y LDH, el fibrinógeno disminuyó. Esto fue prevenido por el extracto, también impidió el aumento de la lipoperoxidación en ambos órganos, las actividades de SOD, catalasa y GPX en el músculo esquelético no se alteraron. En corazón, SOD y GPX disminuyeron en los grupos que recibieron veneno, pero el extracto lo impidió, la actividad de catalasa aumentó en los grupos tratados con veneno y en el que recibió veneno de *C. simus* y extracto. La planta minimiza significativamente los efectos oxidativos que causan los venenos de víbora en ratones.

PALABRAS CLAVE

Veneno, Daño, Planta medicinal, Corazón..

¹Universidad de Chalcatongo, México. ²Instituto Politécnico Nacional, México.
*Autor para correspondencia: carlos84@unicha.edu.mx

Introducción

Medicine plants, particularly those used as anthiophidic, are of special interest in Mexico, since different cultures have been using them for many years. However, information is still scarce and in most cases there is a lack of real scientific analysis. In addition, the traditional knowledge related to these plants, is getting lost due to the old age of the owners and the lack of interest by young people in learning the use of plants as anthiophidic.¹

There are people in Colombia, Brazil and Mexico, known as “Culebreros” (traditional medicine therapists, specialized in treatment for snakebites), who claim to have knowledge on the application of several plants when a venomous snake attack occurs.² In many cases, the presence of this sort of “healers” represents the only option when emergency health care is absent to provide an antivenom, and also they maintain and transmit a valuable tradition and a wide knowledge about plants and animals from each region.

One of the damage mechanisms of the venom is the generation of oxidative damage. The factor responsible for this event is the phospholipase A₂ toxin, which increases arachidonic acid levels, and at the same time, ROS levels and lipoperoxides,³ resulting in an oxidative stress process and death by necrosis. Regarding oxidative stress, a direct correlation was found between the antioxidative capacity of Colombian plants and their inhibitory capability for phospholipase A₂, suggesting a possible mechanism of action.⁴

In Mexico, *Brongniartia podalyrioides* Kunth and *B. intermedia* Moric have been evaluated. It has been found that they contain edunol, a substance with a chemical structure that allows neutralizing the cardiotoxic effects of the venom.⁵ Similarly, in recent years it has been documented that healers from Acayucan, in the state of Veracruz, use different plants against snake bites, among which *Randia aculeata* (Crucetillo) is reported, in which case the whole plant is applied.² At the central region of Veracruz, however, in the Jamapa municipality, this knowledge has become popular and people do not attend to the healer, but they make an alcoholic preparation with the fruit of this plant, just in case that they are bitten by a snake, and they also apply this product in household animals. The cytoprotective effect on skeletal muscle, myocardium and blood has also been shown.⁶

In light of what is mentioned above, it was our interest to assess whether the protective effect on skeletal muscle and heart is due to the modification, by the plant, of the oxidative stress parameters generated by the snake's venom, and if it contributes to a lower degree of cell death.

Materials and methods

Preparation of the plant

The plants were collected in rural communities from Jamapa, Veracruz, Mexico, identified by specialist in plants Abigail Aguilar-Contreras as *Randia aculeata* and deposited in the Herbarium of medicinal plants of the Centro Medico Siglo XXI IMSS and were registered for its traditional medical use. One kg of fruit was smashed and submerged in 5 liters of 96° alcohol for 8 days, afterwards, it was filtered, the alcohol was evaporated and solids were concentrated in a 0.09 % saline solution.

Venom

Crotalus simus and *Bothrops asper* venom was kindly provided and donated by Edgar Reina-Ponce and Orlando Reina-Ponce, directors of “Museo Viviente Veracruz Salvaje”, in Veracruz, Mexico. The quantification of proteins in the venom was made using the Bradford method, and after that LD₅₀ was made using the Lörke's method.

Animals

Forty-eight male CD1 mice were used. Animals weighed between 20 and 25 g. They were housed in groups of six or eight in a Plexiglas cage, with food and water ad libitum, in a room with constant temperature (21 ± 2 °C) and a 12-h light:12-h dark cycle (lights on

at 0800). All experimental procedures described in this study are in accordance with the guidelines of the Laws and Codes of Mexico in The Seventh Title of the Regulations of the General Law of Health Regarding Health Research and the Mexican Official Standard NOM-062-ZOO-1999 of the technical specifications for production, care, and use of laboratory animals, and also the 2010/63/ue european parliament's directive regarding protection of animals used in scientific investigations. The animals were randomly assigned into six groups, 1) a control group that received 0.9% saline ig and 0.9% saline im (n = 8), 2) 250 mg/kg R. aculeata ig + 0.9% saline im (n = 8), 3) 0.9% saline ig + 1mg/kg B. asper venom im (n = 8), 4) 250 mg/kg R. aculeata ig + 1mg/kg B. asper venom im (n = 8), 5) 0.9% saline ig + 5mg/kg C. simus venom im (n = 8), and 6) 250 mg/kg R. aculeata ig + 5mg/kg C. simus venom im (n = 8). The administration of saline or R. aculeata ig was made immediately before saline or venom administration im. 24 hours after administration, the mice were killed by decapitation.

Blood was obtained and fibrinogen, Lactate Dehydrogenase (LDH), and Creatine kinase (CK) enzymes were quantified by commercial kits. Moreover, quadriceps muscle and hearts from animals were obtained, which were stored at ultra freezing conditions (-70° C), to perform further analysis for oxidative stress markers, such as Lipid-peroxidation (LPX), and antioxidant enzymes (catalase, super oxide dismutase [SOD], and glutathione peroxidase, [GPX]).

Biochemical parameters

All of the muscles and hearts used for biochemistry assays were homogenized in 3 mL 10 mM phosphate buffer, pH 7.4

Protein quantification

Protein quantification from the homogenate was determined by the Bradford method, which foundation is the reaction between aromatic amino acids from the proteins and brilliant blue Coomassie G-250, to report results as mg of protein.⁷

Lipid peroxidation assay

A sample of 0.1 g of tissue was used, and homogenized in 5mL 0.15 M Tris-HCl buffer pH 7.4, and was mixed with 1 mL 20% Trichloroacetic acid (TCA), 2 mL 0.67% TBA, and heated during 1 hour at 100°C. Later, the mixture was placed in ice bath, and after cooling the precipitate was discarded by centrifugation for 15 minutes, 6000 rpm. Absorbance of the sample was measured at 535 nm by using a blank with all of the reagents but the homogenized tissue. As 99% of the TBARS is malodialdehyde (MDA), TBARS concentrations of the samples were calculated by using a curve of increasing concentrations of MDA.⁸

Enzymatic activities of Glutathione Peroxidase (GPX) & Superoxide Dismutase (SOD).

These enzymes were measured by following manufacturer instructions (Cayman Chemical), and by using colorimetric methods.

Catalase activity

Catalase activity was measured by monitoring the enzyme-catalyzed decomposition of H₂O₂.⁹ Briefly, 100 µL of cell extract was added to 3 mL of 100 mM phosphate buffer, pH 7.4, containing 30 mM of H₂O₂. The absorbance was recorded at 240 nm after 10 min at 37°C. The decomposition of H₂O₂ by catalase present in the samples follows first-order kinetics according to the equation $k = 2.3 \log A_0/A$, where k is the first-order reaction rate constant, t is the time over which the decrease of H₂O₂ caused by catalase activity was measured

(10 min), and Ao/A is the ratio of optical densities at times 0 and 10 min. Catalase activity is expressed as k/mg of protein.

Statistical Analysis

Data are expressed as means $\pm$ SE (standard error) and the values of all parameters were analyzed by using a one-way analysis of variance followed by the Student-Newman-Keuls test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Plasmatic parameters

Regarding the variables measured in the plasma of mice from the different groups evaluated (Figure 1), it was found that mice treated with the venom had an increase in the CK and LDH enzyme activities, as compared to the control group (A & B), but fibrinogen decreased (C). These disturbances were prevented with the administration of ethanol extract from *R. aculeata*.

Lipoperoxidation

Lipoperoxidation, shown in Figure 2, increased in both skeletal muscle (A) and heart (B), in those groups where the venom was administered, and “crucetillo” prevented the increasing of lipoperoxidation in both organs.

SOD enzyme activity

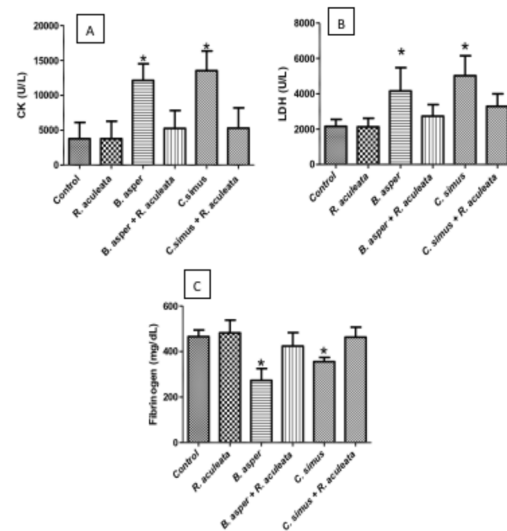
Figure 3 shows SOD enzyme activity of the different groups in this study. It is noted that in skeletal muscle (A), changes in enzyme activity are not altered, whereas it decreases in groups that received the venom. Ethanol extract prevented this decrease.

Catalase enzyme activity

The detoxifying activity of catalase in skeletal muscle (A) and heart (B) is shown in Figure 4. Only in the case of the heart, the activity increased in groups treated with snake venom, and the one that received venom from *C. simus* and ethanol extract.

Figura 1

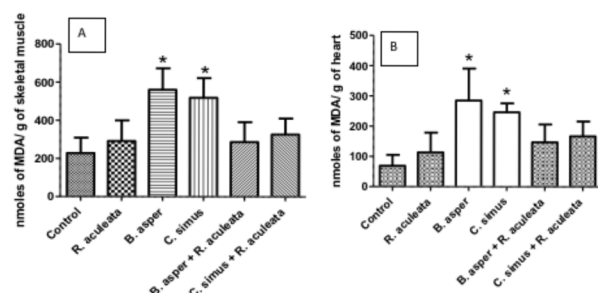
Effect of *Randia aculeata* on the enzyme activity of CK (A), LDH (B), and plasmatic fibrinogen (C) * $P < 0.05$ vs. control; the average is represented as $\pm$ EE. ANOVA one way and SNK post hoc.



Source: self made.

Figura 2

Effect of *Randia aculeata* and snake venoms on the peroxidation of lipids in skeletal muscle (A) and heart (B). The average is represented by $\pm$ EE. * $p < 0.05$ vs. control. ANOVA one way and SNK post hoc.



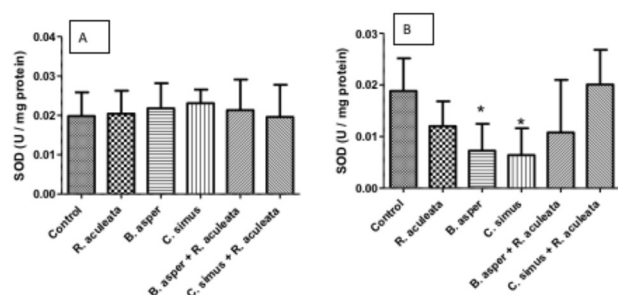
Source: self made.

Figura 4

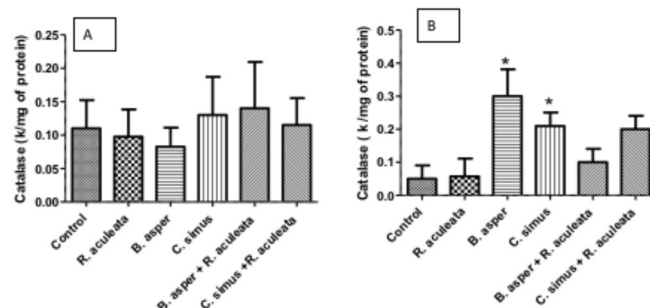
Effect of *Randia aculeata* and snake venoms on the catalase enzyme activity in skeletal muscle (A) and heart (B). Average is represented as $\pm$ EE. * $p < 0.05$ vs control A one way and SNK post hoc.

Figura 3

Effect of *Randia aculeata* and snake venoms on the SOD enzyme activity in skeletal muscle (A) and heart (B). The average is represented as $\pm$ EE. * $p < 0.05$ vs control ANOVA one way and SNK post hoc.



Source: self made.



Source: self made.

GPX enzyme activity

GPX enzyme activity in skeletal muscle (A) and heart is shown in Figure 5. Only for the heart, the enzyme activity decreased in groups treated with snake venoms, and this effect was prevented with the extract of *Randia aculeata*.

Discussion

One of the principal effects found in medicine plants with anti-phospholipidic properties has been the partial neutralization of the myotoxic effects¹⁰, since enzymes PLA₂, metalloproteases and crotoxiens are responsible for these effects. *Randia aculeata* has shown to provide a partial protective effect on skeletal muscle and myocardium, because when venom is administered, both muscles exhibit marked necrosis and these effects are partially inhibited by the administration of *Randia aculeata*, followed by notable leucocytes infiltration. Probably this event is largely due to the fact that the powerful enzymatic system that causes necrosis is inhibited by different phytochemicals, which are in the ethanol extract.⁶

Other studies have shown an enzymatic inhibition for the in vitro proteolysis by ethanol extract from *Renealmia alpinia* as proteolytic activity of venoms and is responsible for a fibrinogen decrease in plasma, in our model it can be seen that fibrinogen is not reduced in groups that received venom and later were administered with the ethanol extract, since when proteases are inhibited, fibrinogen will remain, leading to an antihemorrhagic effect.¹¹

A minor systemic damage due to the plant can be observed because CK and LDH enzymes only raise their activity in those groups that received the venom, these enzymes increase the muscular damage and when both are raised it represents a cardiac damage¹², in groups where we administered the plant plus the venom, these increase was not present, and this is consistent with a minor damage found in skeletal muscle and heart, in accordance to earlier studies.

The present results could indicate a complementary treatment for serum treatment since fabootherapies do not neutralize the effects in tissue degradation by snake venoms.¹³ In our study, this hypothesis is supported by the parameter values we obtained from oxidative stress in skeletal muscle and heart. We observed that both organs presented lipoperoxidation after 24 hours, as reported by Abdurrahmanen, in the African snake *Echis pyramidum*. Said snake includes phospholipase A₂ among its toxins.¹⁴ For this study, we found that the ethanol extract reduced significantly lipoperoxidation as phospholipase activity is inhibited, therefore there is more ROS generation, and oxidative stress will not be present.

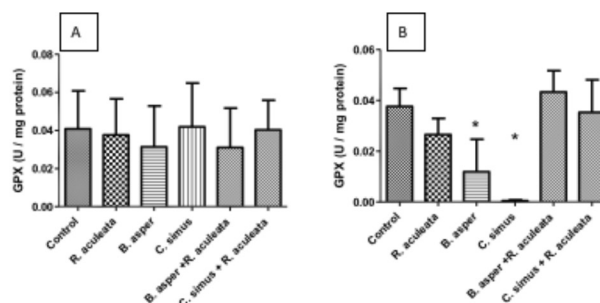
Usually, plants exhibit different antioxidant phytochemicals. It has been reported that *Randia* sp. contains several flavonoids in its fruit that confers high antioxidant capacity,¹⁵ the first mechanism of action proposed for our plant, is that its antioxidants could selectively inhibit phospholipase A₂ because it has been shown that antioxidants also selectively inhibit the site of action of this enzyme.¹⁶

The second mechanism proposed is that antioxidants from the fruit of *Randia aculeata* could neutralize ROS, acting as strong nucleophiles as shown in other models.¹⁷ Regarding antioxidant enzymes, we only observed alteration in heart, and not in skeletal muscle, since the events of oxidative stress follow a temporary course and as the administration of venoms was performed directly on skeletal muscle, possibly after 24 hours we did not find any enzyme activity due to the fact that toxins of the venom reach immediately to the cells and enzymatic disturbances can be presented during the first hours of the intoxication.¹⁸

Regarding SOD activity, it is reduced because probably this enzyme is hydrolyzed by snake proteases; however, the administration of the plant pre-

Figura 5

Effect of both *Randia aculeata* and snake venoms on the GPX enzyme activity in skeletal muscle (A) and heart (B). The average is represented as $\pm$ EE. * $p < 0.05$ vs control ANOVA one way and SNK post hoc.



Source: self made.

vents this disturbance. On the other side, with regard to enzyme activities of catalase and GPX peroxidases, we observed an increase in catalase activity in groups where venom was administered, and this effect is counteracted by the plant, only against *B. asper* venom, this increased activity is trying to compensate the reducing observed in GPX because it is minimized with both venoms, this is the only enzyme that eliminates lipoperoxides that increased in this model due to snake toxins.

Conclusion

Randia aculeata can be a good alternative as a treatment against ophidian accidents. It showed an antihemorrhagic effect by inhibiting the decrease of plasma fibrinogen. It also provided cytoprotection of the myocardium and skeletal muscle through an antioxidant mechanism: by reducing lipid peroxidation and avoiding the reduction of the antioxidant enzyme system in the preclinical model. Therefore, it is suggested to use these results in a clinical model so they can contribute improve the health of people who suffer snake bites.

Acknowledgments

This study was partially supported by SIP-IPN, EDI, COFFA and CONACyT.

Thanks to Abigail Aguilar-Contreras for identifying the plant.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Albalat-Botana A. Culebreros, médicos tradicionales especialistas en serpientes. *Agroentorno*. 2010; 123:32.
2. Ramos-Hernández M, Ávila-Bello CH, Morales Mávil JE. 2007. Etnobotánica y ecología de plantas utilizadas por tres Curanderos contra la mordedura de serpiente en la región de Acayucan, Veracruz, México. *Bol Soc Bot Méx*. 81, 89-100.
3. Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Phospholipase A2, hydroxyl radicals, and lipid peroxidation in transient cerebral ischemia. *Antioxid Redox Signal*. 2003 Oct;5(5):647-54. doi: 10.1089/152308603770310329. PMID: 14580322.
4. Pereañez JA, Lobo-Echeverri T, Rojano B, Vargas L, Fernandez, Gaviria CA. Correlation of the inhibitory activity of phospholipase A2 snake venom and the antioxidant activity of Colombian plant extracts. *Rev Bras Farmacogn*. 2010. 6, 910-6. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010005000030>
5. Reyes-Chilpa R, Gomez-Garibay F, Quijano L, Magos-Guerrero GA, Ríos T. 1994. Preliminary results on the protective effect of (-)-edunol, a pterocarpan from *Brongniartia podalyrioides* (Leguminosae), against *Bothrops atrox* venom in mice. *J Ethnopharmacol*. 1994. 42,199-203. DOI: 10.1016/0378-8741(94)90086-8
6. Gallardo-Casas CA, Guevara-Balcázar G, Morales-Ramos E, Tadeo-Jiménez Y, Gutiérrez-Flores O, Jiménez-Sánchez N y otros. Ethnobotanic study of *Randia aculeata* (Rubiaceae) in Jamapa, Veracruz, Mexico, and its anti-snake venom effects on mouse tissue. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*. 2012;18(3):287-294. <https://doi.org/10.1590/S1678-91992012000300006>
7. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976. 72, 248-54.
8. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med*. 1991;11(1):81-128. doi: 10.1016/0891-5849(91)90192-6. PMID: 1937131.
9. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol*. 1984. 105,121-6
10. Mors WB, Nascimento MC, Pereira BM, Pereira NA. Plant natural products active against snake bite--the molecular approach. *Phytochemistry*. 2000 Nov;55(6):627-42. doi: 10.1016/S0031-9422(00)00229-6. PMID: 11130675.
11. Fernández C.M, Ortiz C.W, Peñearez J.J, Martínez R.D. Antiophidian properties evaluation of ethanol ex-

- tract and fractions obtained from *Renealmia alpinia* (Rottb) Mass (Zingiberaceae) cultivated in vitro. Rev Fac Quim Farm. 2010. 17.(1). 75-82.
12. Bucarety F, Fontoura-Herrera SR, Hyslop S, Emílio Carlos Elias Baracat ECE, Vieira RS. Snakebites by *Crotalus durissus* ssp In children in Campinas, São Paulo, Brazil Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2002. 44. (3). 133-138. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652002000300004>
13. Rucavado A, Escalante T, Gutiérrez JM. Effect of the metalloproteinase inhibitor batimastat in the systemic toxicity induced by *Bothrops asper* snake venom: understanding the role of metalloproteinases in envenomation. Toxicon. 2004 Mar 15;43(4):417-24. doi: 10.1016/j.toxicon.2004.01.016. PMID: 15051405.
14. Al Asmari A, Al Moutaery K, Manthari RA, Khan HA. Time-course of lipid peroxidation in different organs of mice treated with *Echis pyramidum* snake venom. J Biochem Mol Toxicol. 2006;20(2):93-5. doi: 10.1002/jbt.20121. PMID: 16615057.
15. Santos-Cervantes ME, Ibarra-Zazueta ME, Loarca-Piña G, Paredes-López O, Delgado-Vargas F. Antioxidant and antimutagenic activities of *Randia echinocarpa* fruit. Plant Foods Hum Nutr. 2007 Jun;62(2):71-7. doi: 10.1007/s11130-007-0044-x. Epub 2007 Jun 19. PMID: 17577670.
16. Chandra V, Jasti J, Kaur P, Betzel Ch, Srinivasan A, Singh TP. First structural evidence of a specific inhibition of phospholipase A2 by alpha-tocopherol (vitamin E) and its implications in inflammation: crystal structure of the complex formed between phospholipase A2 and alpha-tocopherol at 1.8 Å resolution. J Mol Biol. 2002 Jul 5;320(2):215-22. doi: 10.1016/S0022-2836(02)00473-4. PMID: 12079380.
17. Gallardo CA, Cano E, López GE, Blas V, Olvera R, Franco M, Ortiz R. Phycobiliproteins from *Spirulina maxima* and *Pseudanabaena tenuis* protect against hepatic damage and oxidative stress caused by Hg^{2+} Rev Mex de Cien Farm. (2010). 41(2):30-35
18. Cano-Europa E, Blas-Valdivia V, Lopez-Galindo GE, Franco-Colin M, Pineda-Reynoso M, Hernandez-Garcia A, Ortiz-Butron R. Methimazole-induced hypothyroidism causes alteration of the REDOX environment, oxidative stress, and hepatic damage; events not caused by hypothyroidism itself. Ann Hepatol. 2010 Jan-Mar;9(1):80-8. PMID: 20308726.

Exploración de las asociaciones entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y citometría hemática en mujeres con preeclampsia

María José Rueda Medécigo,¹ Rosselin Gabriela Ceballos Juárez,² Elias Yojairi Pichardo Carmona,² José Javier Reyes Lagos^{2,*}

Resumen

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (vfc) es una herramienta que ha permitido evaluar la actividad autonómica en el embarazo, específicamente la preeclampsia podría involucrar posibles desajustes autonómicos en la mujer embarazada. A la fecha, no hay estudios en donde se hayan explorado las asociaciones entre parámetros de la vfc con medidas de citometría hemática en dicha patología. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue explorar las correlaciones entre la vfc y valores de citometría hemática en grupos de mujeres con preeclampsia con diferentes criterios de severidad y normotensas. Se realizó un estudio comparativo, de corte transversal y correlacional en el que se estudiaron tres grupos de participantes: gestantes normotensas o Control (n=11), preeclampsia sin criterios de severidad (pSCS, n=11) y preeclampsia con criterios de severidad (pCCS, n=11). Nuestros resultados mostraron que el grupo de pSCS exhibió una correlación positiva moderada ($r=0.52$, $p<0.05$) entre el volumen plaquetario medio (vpm) con la actividad parasimpática cardíaca. De igual manera, el grupo Control mostró una correlación positiva fuerte ($r=0.82$, $p<0.01$) entre el vpm y la variabilidad cardíaca total. La presencia o ausencia de asociaciones entre la vfc y valores de citometría hemática podrían estar vinculados con cambios cardiovasculares durante la preeclampsia.

PALABRAS CLAVE

Preeclampsia; actividad autonómica cardíaca; hematología; volumen plaquetario medio, embarazo.

Exploring the associations between heart rate variability and blood cytometry in women with preeclampsia

Recibido: 1 de abril de 2022

Aceptado: 7 de abril de 2022

Abstract

Heart rate variability (HRV) is a tool that has made it possible to evaluate autonomic activity in pregnancy; specifically, preeclampsia could involve possible autonomic imbalances in pregnant women. No studies have explored the associations between HRV parameters and blood cytometry measurements in this pathology. Therefore, this study explores the correlations between HRV and blood cytometry values in women with severe and mild features of preeclampsia and control. A comparative, cross-sectional, and correlational study was carried out in which three groups of participants were studied: normotensive pregnant women or Control (n=11), preeclampsia without severe features (pSCS, n=11), and preeclampsia with severe features (pCCS, n=11). Our results showed that the pSCS group exhibited a moderate positive correlation ($r=0.52$, $p<0.05$) between Mean Platelet Volume (MPV) and cardiac parasympathetic activity. Similarly, the Control group showed a strong positive correlation ($r=0.82$, $p<0.01$) between MPV and total heart rate variability. The presence or absence of associations between HRV and blood cytometry values could be linked to cardiovascular changes during preeclampsia.

KEY WORDS

Preeclampsia; cardiac autonomic activity; hematology; mpv; pregnancy.

¹Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México. ² Universidad Autónoma del Estado de México, México.

*Autor para correspondencia: jjreyesl@uaemex.mx

Introducción

Actualmente de acuerdo con la Secretaría de Salud, la preeclampsia es la primera causa de muerte materna, fetal y perinatal en México.¹ Es considerada un síndrome complejo y multifactorial caracterizado por desregulación placentaria de oxígeno, invasión trofoblástica anormal, sobreexpresión de factores anti-angiogénicos y disfunción en el Sistema Nervioso Autónomo (SNA).²

A pesar de que la fisiopatología de la preeclampsia permanece en estudio, se sabe que progresa en 2 etapas.³ La primera llamada “placentación pobre” se caracteriza por invasión trofoblástica anormal, causada por citocinas, que ocasiona una remodelación incompleta de las arterias espirales, promoviendo un estado de hipoperfusión uteroplacentaria.⁴ Dicha hipoperfusión, estimula la producción y circulación de factores bioactivos, que causan un desbalance con los factores proangiogénicos de crecimiento endotelial vascular.⁵ La segunda etapa se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica.⁴ Algunos estudios clínicos han demostrado que la preeclampsia es un desorden multisistémico basado en una cascada de eventos inmunopatológicos originados en la placenta.^{4,6,7} Éste desbalance inmune inducido por la preeclampsia promueve un estado proinflamatorio crónico durante el embarazo.⁸

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) describe las variaciones entre los latidos consecutivos del corazón.⁹ Sus mecanismos regulatorios se originan en el Sistema Nervioso Simpático (SNS) y en el Sistema Nervioso Parasimpático (SNP), los cuales pueden ser utilizados como una medida cuantitativa del SNA.¹⁰ Algunos parámetros de la VFC como la desviación estándar de los intervalos R-R (SD), el porcentaje de intervalos RR sucesivos normales > 50 ms (pNN50) y la raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias sucesivas de los intervalos RR (RMSSD) están asociados como indicadores de la mortalidad cardíaca en patologías cardiovasculares caracterizadas por un desbalance del RNA.⁹ Además, varios estudios han demostrado que la disminución de la VFC es un buen indicador como técnica médica no invasiva del SNA y del estado cardiovascular.^{9,11,12} De manera interesante, se ha explorado el uso de la VFC a través de diversos métodos, autores han concluido que es posible obtener información del SNA del binomio madre-hijo en mujeres embarazadas a través de la VFC.^{11,12}

Existe nula información sobre las asociaciones entre la VFC y valores de citometría hemática en la preeclampsia. Únicamente un estudio realizado por Al-Shafei y Cols., en el 2020 demostró que existe una asociación positiva entre el volumen plaquetario medio (VPM) con la actividad simpática cardíaca, y una asociación negativa con la actividad parasimpática cardíaca en mujeres embarazadas.¹³ El objetivo del presente estudio es explorar las asociaciones entre parámetros clásicos de la VFC influenciadas por la condición neuroinflamatoria de la preeclampsia y valores de parámetros hematológicos en embarazadas normotensas y con preeclampsia.

Metodología

Se realizó un estudio comparativo, de corte transversal y correlacional en el que se invitó a personas atendidas en el Hospital Materno-Perinatal “Mónica Pretelini Saenz” localizado en Toluca, Estado de México. Fueron mujeres con embarazos a término (37 a 41 semanas de gestación) con un rango de edad de 18 a 37 años, normotensas y con diagnóstico clínico de preeclampsia. Se recolectaron datos de la historia clínica y laboratorios. Las participantes se clasificaron en tres grupos: Control (embarazadas normotensas, n=11); grupo de preeclampsia sin criterios de severidad (PSCS, n=11); y preeclampsia con criterios de severidad (PCCS, n=11). La severidad de la preeclampsia se clasificó sin criterios cuando las cifras de tensión arterial eran mayor o igual a 140/90 mm/Hg y la presencia de proteinuria (relación proteína urinaria-creatinina o UPCR >0.28). Y con criterios de severidad cuando aunado a los indicadores anteriores, se presentaba cefalea, trombocitopenia, visión borrosa, vómito, papiledema, hipersensibilidad hepática, Síndrome HELLP o algunas enzimas hepáticas elevadas (ALT o AST).¹⁴ Todas las participantes firmaron carta de consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Materno-Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz” (no. de registro 2021-03-719).

Se llevó a cabo un estudio de electrocardiografía abdominal en posición semi-fowler usando un dispositivo portátil (Mobi, Sistema TMSi, Países Bajos) con electrodos bipolares y con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz durante 5 minutos. Los valores cuantitativos de la citometría hemática que se tomaron en cuenta para correlacionarlos con cada uno de los tres grupos de mujeres gestantes fueron leucocitos, eritrocitos, hemoglobina, plaquetas, VPM y linfocitos. Además, los criterios de exclusión para todos los grupos fueron la presencia de diabetes mellitus, hipertensión crónica o gestacional, enfermedades renales, autoinmunes o cardiovasculares.

Los parámetros SD, RMSSD y pNN50 de la VFC y la R-R promedio (RR) fueron obtenidos a través del programa *Matlab*. Se realizaron pruebas de correlaciones simples de Spearman entre los parámetros de la VFC y de citometría hemática. De manera complementaria, se realizó una prueba ANOVA de una vía para evaluar cambios en el número de eritrocitos en el caso de que los datos cumplieran con normalidad (test de Shapiro-Wilk); de lo contrario, se utilizó una prueba de Kruskal-Wallis. Subsecuentemente, se aplicó una prueba no corregida de Fisher para determinar diferencias estadísticas entre los grupos. Se consideró una correlación y diferencias significativas cuando $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó en GraphPad Prism versión 8 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA).

Resultados

Parámetros de la variabilidad cardíaca relacionados con la citometría hemática.

En la tabla 1, se describen las correlaciones entre los parámetros hematológicos y los parámetros de la VFC. De acuerdo con el VPM, el grupo de mujeres sanas se caracterizó por una fuerte correlación positiva respecto al SD ($r = 0.829$, $p = 0.001$) (Figura 1). De igual manera, hubo una correlación positiva moderada en los grupos de PSCS con la RMSSD y el pNN50 ($r = 0.542$, $p = 0.044$ y $r = 0.556$, $p = 0.039$ respectivamente).

Se encontró una correlación negativa moderada entre los leucocitos y la RMSSD en el grupo Control ($r = -0.554$, $p = 0.040$) (Tabla 1). Los valores de las plaquetas mostraron una moderada correlación negativa con SD en el grupo control ($r = -0.674$, $p = 0.013$) (Figura 2). Los valores de las plaquetas mostraron una moderada correlación negativa con la señal SD en el grupo Control ($r = -0.674$, $p = 0.013$) (Figura 2).

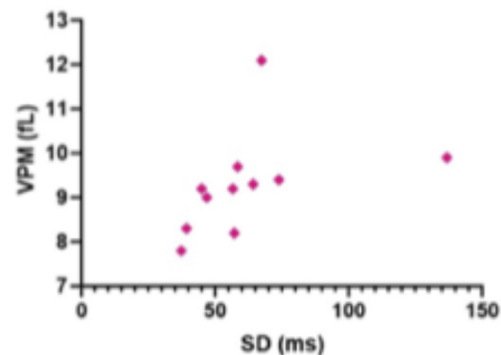
No se hallaron significancias estadísticas ($p < 0.05$) en las correlaciones de los valores de eritrocitos, hemoglobina y linfocitos respecto a los grupos de estudio.

Análisis complementario de cantidad eritrocitaria

En la Figura 3 se muestra un análisis complementario sobre los parámetros eritrocitarios de los grupos de estudio. Se observó que el grupo Control tuvo una cantidad de eritrocitos significativamente mayor en comparación con los grupos de preeclampsia (Control: $4.69 \pm 0.258 \times 10^6/\text{mm}^3$ vs PSCS: $4.31 \pm 0.287 \times 10^6/\text{mm}^3$ y PCCS: $4.14 \pm 0.469 \times 10^6/\text{mm}^3$).

Figura 1

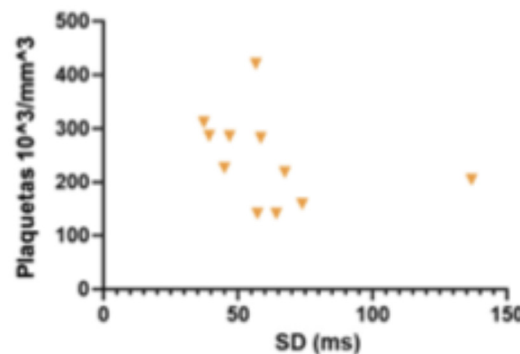
Gráfico de dispersión de la desviación estándar del intervalo RR normal (SD) y el volumen plaquetario medio (VPM) en el grupo Control.



VPM: volumen plaquetario medio expresado en femtolitros (fL) y SD expresado en milisegundos (ms). Fuente: Elaboración propia.

Figura 2

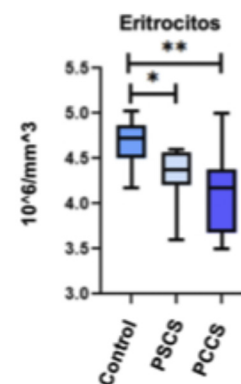
Gráfico de dispersión de la desviación estándar del intervalo RR normal (SD) y plaquetas del grupo control.



Cantidad de plaquetas expresado en $10^3/\text{mm}^3$ y SD expresado en milisegundos (ms). Fuente: Elaboración propia.

Figura 3

Comparación del volumen eritrocitario respecto a los grupos de estudio.



* $p < 0.05$ entre Control vs. PSCS; ** $p < 0.01$ entre Control vs PCCS por medio de un análisis no corregido de Dunn's. PSCS: Preeclampsia sin Criterios de Severidad. PCCS: Preeclampsia con Criterios de Severidad. Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Nuestros resultados mostraron que la asociación más significativa fue en el grupo Control, ésta se caracterizó por una correlación positiva fuerte entre el VPM y SD, de manera interesante esta correlación no se presenta en los grupos de preeclampsia. El efecto del SD expresa predominantemente la variabilidad cardíaca total,¹⁵ sin embargo, un estudio previo sugiere que el SD se correlaciona con la actividad simpática cardíaca (medida a través de las bajas frecuencias) y que el RMSSD se correlaciona con la actividad parasimpática (medida por las altas frecuencias) durante el sueño en los hombres.¹⁶ A su vez, una catecolamina que ha sido estrechamente relacionada como indicador de la función simpática es la epinefrina arterial.¹⁶ Específicamente, el aumento en la concentración de ésta puede cambiar la forma y tamaño de las plaquetas a través de la activación de los receptores adrenérgicos.^{17,18} Durante el embarazo fisiológico se observa una disminución de la capacidad de respuesta vascular mediada por la síntesis de prostaglandinas endoteliales, ocasionando, una respuesta hipertensora no aguda. Las endotelinas son potentes vasoconstrictores; los niveles plasmáticos de endotelina 1 (ET-1) están elevados en las pacientes embarazadas normotensas.¹⁹ Por lo anterior, se permite comprender que en el embarazo fisiológico podría existir una respuesta hipertensora no aguda, expresada por un aumento del tono simpático.¹³ La epinefrina se encuentra aumentada de un modo directamente proporcional a la función simpática, al ser esta catecolamina la principal indicadora del SNS.¹⁶

Por otro lado, hubo una correlación negativa moderada entre el SD y las plaquetas en el grupo de mujeres sanas. En el embarazo fisiológico, las plaquetas están aumentadas porque no existe fuga endotelial, no son enzimáticamente más activas y no se provoca su destrucción a nivel esplénico.²

En el grupo de PSCS hubo una correlación positiva moderada de VPM con respecto al RMSSD y al pNN50. Ambos marcadores mencionados anteriormente son marcadores de la actividad parasimpática, la cual se encuentra disminuida en la preeclampsia.^{20,21} Se ha sugerido que podría existir una desregulación en la vía colinérgica antiinflamatoria de la madre por hipoestimulación del sistema parasimpático.⁶ Yang et. al. reportaron que la reducción de la actividad del nervio vago provoca una desregulación debido a menor cantidad de acetilcolina, que sirve como neuromodulador en el SNC, resultando en un estado proinflamatorio (niveles de factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], interleucina 6 [IL-6], y otras citocinas proinflamatorias).²¹ Dicha elevación de citocinas proinflamatorias conduce a la producción de plaquetas más grandes, reactivas, con mayores niveles de tromboxano A2 (TxA2) y que expresan más receptores de glucoproteína IIb/IIIa.²¹ El TxA2 participa en la activación plaquetaria para favorecer su agregación;^{22,23} además favorece la contracción de las células del músculo liso vascular contribuyendo al cronotropismo cardíaco.^{8,23} En resumen, el VPM aumentado refleja mayor activación y agregación plaquetaria, de hecho, es considerado como un factor independiente de riesgo coronario.²⁴⁻²⁶ Se ha notado que el SNA está ampliamente involucrado en la regulación del reflejo inflamatorio a través de la vía colinérgica antiinflamatoria por medio del nervio vago y la acetilcolina.²⁷

Finalmente se determinó que el valor de los eritrocitos disminuye en proporción directa con el grado de severidad de la preeclampsia.^{22,28} Cuando el endotelio es afectado se crea un estado proinflamatorio y procoagulante;²⁹ que favorece fuga endotelial, responsable de parte de la pérdida de eritrocitos.^{4,5} El

Tabla 1

Comparación de valores p y r de componentes de la citología hemática y señales RMSSD, pNN50 y SD.

Índex	Leucocitos 10 ³ /mm ³	Eritrocitos 10 ⁶ /mm ³	Hb g/dL	Plaquetas 10 ³ /mm ³	VPM fL	Linfocitos %
RR						
Control	r= 0.154	r= 0.245	r= -0.186	r= 0.223	r= -0.072	r= -0.263
	p=0.326	p=0.234	p=0.290	p=0.253	p=0.416	p=0.217
PSCS	r= -0.104	r= 0.135	r= -0.164	r= 0.627	r= -0.41	r= 0.004
	p=0.380	p=0.143	p=0.313	p=0.022	p=0.102	p=0.349
PCCS	r= 0.128	r= 0.139	r= 0.186	r= 0.181	r= -0.030	r= -0.139
	p=0.352	p=0.353	p=0.290	p=0.297	p=0.473	p=0.353
RMSSD						
Control	r= -0.554	r= 0.109	r= -0.022	r= -0.350	r= 0.268	r= -0.118
	p=0.040	p=0.377	p=0.475	p=0.144	p=0.210	p=0.367
PSCS	r= 0.186	r= 0.100	r= 0.341	r= -0.154	r= 0.542	r= -0.150
	p=0.290	p=0.384	p=0.150	p=0.332	p=0.044	p=0.329
PCCS	r= -0.280	r= -0.280	r= -0.078	r= -0.127	r= -0.254	r= 0.054
	p=0.200	p=0.200	p=0.419	p=0.353	p=0.225	p=0.445
pNN50						
Control	r= -0.490	r= 0.027	r= 0.068	r= -0.373	r= 0.164	r= -0.218
	p=0.064	p=0.473	p=0.422	p=0.127	p=0.313	p=0.260
PSCS	r= 0.303	r= 0.073	r= 0.372	r= -0.183	r= 0.556	r= -0.128
	p=0.180	p=0.415	p=0.128	p=0.295	p=0.039	p=0.352
PCCS	r= -0.171	r= -0.171	r= -0.165	r= -0.121	r= -0.488	r= -0.067
	p=0.304	p=0.304	p=0.326	p=0.359	p=0.064	p=0.431
SD						
Control	r= -0.300	r= -0.409	r= -0.095	r= -0.674	r= 0.829	r= 0.227
	p=0.185	p=0.107	p=0.390	p=0.013	p=0.001	p=0.251
PSCS	r= -0.291	r= 0.182	r= 0.063	r= 0.118	r= 0.241	r= -0.396
	p=0.190	p=0.294	p=0.427	p=0.367	p=0.235	p=0.113
PCCS	r= 0.280	r= -0.105	r= -0.333	r= -0.273	r= -0.454	r= 0.345
	p=0.200	p=0.379	p=0.174	p=0.206	p=0.081	p=0.165

VPM: volumen plaquetario medio; Hb: Hemoglobina; PSCS: Preeclampsia sin criterios de severidad; PCCS: Preeclampsia con criterios de severidad.

RR: Señal R-R (valor promedio señal de intervalos R-R).

RMSSD: *Root Mean Square of the Successive Differences* (raíz cuadrada del valor medio de las sumas de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR).

pNN50: Porcentaje del total de los intervalos RR consecutivos que discrepan en más de 50 milisegundos entre sí).

SD: *standard deviation of RR interval* (desviación estándar del intervalo RR)

Fuente: elaboración propia.

daño endotelial ocasiona acumulación de trombos de fibrina y plaquetas que ocluyen el calibre de la microvasculatura produciendo la fragmentación extracorpúscular de los eritrocitos (hemólisis intravascular microangiopática) y/o deformación (esquistocitos) a su paso por estos pequeños vasos no permeables.³⁰

Conclusiones

Se encontraron correlaciones positivas respecto al volumen plaquetario medio (VPM) y la actividad parasimpática cardíaca (medida por $RMSSD$ y $pNN50$) en el grupo de preeclampsia sin criterios de severidad, de igual manera, se encontró una correlación positiva fuerte entre el VPM y la variabilidad cardíaca total (medida por SD), la cual podría estar vinculada con la actividad simpática. De manera interesante, la pérdida de correlaciones entre VPM y actividad simpática en el embarazo fisiológico podría estar vinculada a la manifestación de preeclampsia.

Agradecimientos

Los autores agradecemos a los participantes de este estudio y al personal del Hospital Mónica Pretelini. Adicionalmente, agradecemos especialmente tanto al Dr. Carlos Arturo Paniagua Coahuila, jefe del área de tococirugía como al Dr. Arturo Harold Von Johann Juárez Díaz, jefe del área de urgencias del Hospital Mónica Pretelini.

Financiamiento

Rosselin Gabriela Ceballos-Juárez contó con el apoyo del Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología (COMECYT, Folio No. EESP2021-0004). Y J. Javier Reyes-Lagos agradece a la Secretaría de Educación Pública de México (SEP) por brindar su apoyo financiero (Número de proyecto: 511-6/2020-7841).

Referencias

1. Guzmán Aguilar, Fernando. Preeclampsia, primera causa de muerte materna. Gaceta UNAM. 25 Marzo 2018. Disponible en: <https://www.gaceta.unam.mx/preeclampsia-primera-causa-de-muerte-materna/>
2. Pennington, K.A., Schlitt, J.M., Jackson, D.L., Schulz, L.C., Schust, D.J. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease [Internet]. Dis Model Mech. 2012 Enero;5 (1): 9-18. Consultado el 24 de Marzo del 2022. DOI: 10.1242/dmm.008516.
3. Redman, C.W., Sargent, I.L. Latest advances in understanding preeclampsia. Science. 2005 Junio 10; 308 (5728): 1592-4. Consultado el 27 de Marzo del 2022.
4. Tello Piña, A. Nivel de ingesta de calcio y preeclampsia en gestantes atendidas en centros de salud de la microrred microrred Víctor Larco, 2020 (Tesis para obtener el título profesional de Licenciado en Nutrición). Perú: Díaz Ortega, Jorge Luis; 2020.
5. Gathiram, P, Moodley, J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. Cardiovascular Journal of Africa. 2016 Mar; 27 (2): 71-78. Consultado el 27 de Marzo de 2022.
6. Geldenhuys, J., Rossouw, T.M., Lombaard, H.A., Ehlers, M.M., Kock, M.M. Disruption in the regulation of immune responses in the placental subtype of preeclampsia. Frontiers in Immunology. 2018 Jul 20; 9 (JUL): 1659.
7. Sargent I.L., Borzychowski A.M., Redman W.G. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. Reprod Biomed Online. 2006; 13 (5): 680-6. Consultado el 27 de Marzo del 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17169180/>
8. Gómez Carbajal, L.M. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. UpToDate. 2014; 60 (4).
9. Veloza, L., Jiménez, C., Quiñones, D., Polanía, F., Pachón-Valero, L.C., Rodríguez-Triviño, C.Y. Variabilidad de la frecuencia cardíaca como factor predictor de las

- enfermedades cardiovasculares. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2019 Jul 1; 26 (4): 205–10.
10. Costa-Gómez, Teresa Silva. Sistema Nervioso Autónomo (Hospital Mar-Esperanza-Barcelona).
11. Pérez Lazo de la Vega, M., Almirall Hernández, P.J., Pérez Barreda, A. La variabilidad de la frecuencia cardíaca, un incuestionable indicador de la unidad bipsicosocial. *Investigaciones Medicoquirúrgicas*. 2015; 7 (2): 292-312.
12. Ariola Zorrilla, H.G., Reyna Carranza, M.A. Evaluación de riesgo de muerte súbita cardíaca mediante un sistema neurodifuso. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*. 2009; 30 (1): 25-32.
13. Al-Shafei, A.I., Musa, S.M., Rayis, D.A., Lutfi, M.F., El-Gendy, O.A., Adam, I. Heart rate variability and hematological parameters in pregnant women. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020 Jun 1; 34 (6): e23250.
14. Instituto Mexicano del Seguro Social. Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Hipertensivas del Embarazo. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, IMSS; 2017.
15. Rodas, G., Pedret Carballido, C., Ramos, J., Capdevila, L., Activa, M. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos. *Archivos de Medicina del Deporte*. 2008; 25 (123): 41-47.
16. Smyth, Susan. Whiteheart, Sidney., Italino, J.E., Bray, Paul, Coller, Barry. Platelet Morphology, Biochemistry, and Function: Williams Hematology Hemostasis and Thrombosis. 10 Edición. Estados Unidos: McGraw Hill; 2021
17. Leibowitz, A., Schiffrin, E.L. Immune Mechanisms in Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2011;13(6):465–72. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-011-0224-9>
18. Asencio Ruíz, Javier. Variabilidad de la frecuencia cardíaca. Una manera de medir el estrés y la mejoría de nuestros pacientes (Parte II), *FisioCampus* [Internet]. Consultado el 18 de Marzo del 2022.
19. Cunningham, F.G., Leveno, K.J., Bloom S.L., Spong C.Y., Dashe J.S., Hoffman B.L., et al. *Williams Obstetricia*. 25° Edición. México: Serrano Hans; 2018. pp. 710-754
20. Chaswal, M., Kapoor, R., Batra, A., Sabita, V., Yadav, B.S. Heart rate variability and cardiovascular reflex tests for assessment of autonomic functions in preeclampsia. *International Journal of Hypertension*. 2018; 8163824. DOI: 10.1155/2018/8163824
21. López Farré, A., Macaya, C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Revista Española de Cardiología* [Internet]. 2013; 13(B): 2-7.
22. Dehghani, M.R., Taghipour-Sani, L., Rezaei, Y., Rostami, R. Diagnostic importance of admission platelet volume indices in patients with acute chest pain suggesting acute coronary syndrome. *Indian Heart J* [Internet]. 2014; 622–8.
23. Martin, J.F., Trowbridge, E.A., Salmon, G., Plumb, J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thrombosis Research* [Internet]. 1983; 32 (5): 443–60.
24. Park, Y., Schoene, N., Harris, W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* [Internet]. 2002; 301–6.
25. Martin, J.F., Bath, P.M.W., Burr, M.L. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* [Internet]. 1991; 338 (8780): 1409–11.
26. Burr, M.L., Holliday, R.M., Fehily, A.M., Whitehead, P.J. Haematological prognostic indices after myocardial infarction: evidence from the diet and reinfarction trial (DART). *Eur Heart J* [Internet]. 1992; 13 (2): 166–70.
27. Hernández, María Eugenia., Becerril, Luis Enrique., Alvarez, Lizeth., Pavón-Romero Lenin. Vías de neuroinmunomodulación: Segunda parte. *Salud Mental* [Internet]. 2008; 31 (1)
28. Oian, P., Kjelsen, S., Eide, I., Maltau, J.M. Increased arterial catecholamines in pre-eclampsia. 1986; 65 (6): 613-7. DOI: 10.3109/00016348609158398
29. Kawashima, S., Yokoyama, M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2004; 24 (6): 998–1005.
30. Briones-Garduño, J.C., Herrera-Villalobos, J.E., Vázquez-de Anda, G.F., Rodríguez-Roldán, M. Pardo-Morales, R.V. González-Vargas, A. Presencia del equinocito en el síndrome de preeclampsia-eclampsia ¿Manifestación subclínica del síndrome? *Cirugía y Cirujanos* [Internet]. 2003; 71 (6): 455-459.

Calidad de vida y metabolitos relacionados en pacientes obesos post-Covid-19

Verónica Martínez Lara,^{1*} Dionicio Morales Ramírez,² Francister Medina Alemán,¹
Juan Fernando Minauro Sanmiguel,¹ Norma Alicia Sánchez Hernández,¹
Claudia Iveth Vega Hierro,¹ Xóchitl Mariana Sánchez Sánchez,¹

Quality of life and related metabolites in post-Covid-19 obese patients

Recibido: 19 de abril de 2022
Aceptado: 26 de abril de 2022

Resumen

Objetivo. Evaluar la calidad de vida en salud y metabolitos relacionados en pacientes post Covid-19.

Material y Métodos. Estudio ambispectivo, transversal, observacional y analítico, realizado en 35 pacientes con diagnóstico confirmado de Covid-19 y con resultados de laboratorio durante su hospitalización de dímero D, ferritina, troponina y proteína C reactiva. Se aplicó el cuestionario WHOQOL BREF para medir la calidad de vida en salud. Y se evaluó la consistencia interna del mismo mediante el Alfa de Cronbach. Además, se emplearon pruebas no paramétricas para identificar tanto asociación como diferencia de medias en las variables de interés.

Resultados. Se encontró que la hipertensión arterial fue la principal comorbilidad, en tanto que la disnea fue el síntoma con mayor prevalencia. Los metabolitos analizados fueron elevados, siendo los hombres los que presentaron mediciones estadísticamente más altas. Respecto al test de calidad de vida en salud, presentó una buena validez interna (Alfa de Cronbach de 0.965). Aunque solo un porcentaje bajo (8.6 %) de los pacientes manifestó llevar una calidad de vida en salud alta después de haber sido dado de alta.

Conclusiones. La calidad de vida en salud en pacientes que lograron superar esta enfermedad puede verse reducida, sobre todo en hombres adultos quienes al parecer son más propensos a presentar falla multisistémica.

PALABRAS CLAVE

Calidad de vida, obesidad, Covid-19.

Abstract

Objective. Evaluate the quality of life in health and related metabolites in post Covid-19 patients.

Material and Methods. An ambispective, cross-sectional, observational and analytical study was carried out in 35 patients with a confirmed diagnosis of Covid-19 and with laboratory results during hospitalization of dimer D, ferritin, troponin and C-reactive protein. The WHOQOL BREF questionnaire was applied to measure the quality of life in health. Its internal consistency was evaluated using Cronbach's Alpha test. In addition, nonparametric tests were used to identify both association and mean differences in the variables of interest.

Results. Arterial hypertension was found to be the main comorbidity, while dyspnea was the most prevalent symptom. The metabolites analyzed were elevated, with men presenting statistically higher measurements. Regarding the health quality of life test, it showed good internal validity (Cronbach's alpha of 0.965). Although only a low percentage (8.6 %) of patients reported a high quality of life in health after discharge.

Conclusions. The quality of life in health in patients who managed to overcome this disease may be reduced, especially in adult men who seem to be more prone to present multisystemic failure.

KEY WORDS

Quality of life, obesity, Covid-19.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, México ²Universidad Autónoma de Tamaulipas, México
*Autora para correspondencia: vml0005@hotmail.com

Introducción

La calidad de vida en relación con la salud (CVRS) es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2018 como la manera en que el individuo percibe su vida en sus contextos biopsicosociales^{1,2} y ante los numerosos pacientes que presentaron Covid-19 leve o grave que no obtuvieron una recuperación completa es vital identificarla.

En los últimos dos años la salud pública global mantiene su atención en la infección causada por un nuevo coronavirus que la OMS denominó Covid-19.³⁻⁶ Identificada por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei en China, reportando los primeros casos de neumonía de origen desconocido. El patógeno fue identificado como un nuevo ARN betacoronavirus que fue nombrado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), el cual tiene similitud filogenética con SARS-CoV.⁷⁻¹²

Desde los primeros estudios publicados en diversos países se evidenció que la edad avanzada y las comorbilidades presentes en los individuos conllevan mayor riesgo de mortalidad.^{13,14} Se han realizado investigaciones donde se establece que la infección por la Covid-19 dirige a un progreso de falla multisistémica en los casos graves, que pueden manifestarse con lesión cerebral, miocarditis, arritmias, insuficiencia hepática aguda, alteraciones gastrointestinales, renales y lesiones cutáneas, entre otras.^{15,16} El daño orgánico que resalta es la presencia de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), el cual se asocia a la liberación por producción extrema de citoquinas denominada “Tormenta de citoquinas”, la cual tiene un efecto destructivo a nivel tisular en diferentes órganos.¹⁷⁻²² La tormenta de citoquinas (dímero D, proteína C, ferritina elevados) que desarrolla al SDRA en pacientes graves es considerado como un síndrome peligroso y principal reto que enfrentan los médicos en la actualidad, de allí la importancia de identificarlo de manera temprana, para ofrecer una mayor probabilidad de recuperación de estos pacientes.²³

Un problema que continua como desafío ante esta enfermedad es el síndrome post-Covid-19, el cual se define por la presencia de signos y síntomas clínicos que surgen durante o después de padecer la Covid-19, que persisten más de 12 semanas y no se explican por un diagnóstico alternativo.²³ Algunos estudios realizados durante la primera ola de la pandemia en 2020 apuntan que al menos un 10-20 % de los sujetos no se habían recuperado por completo pasadas las tres semanas. Hasta el momento se desconoce cuánto tiempo puede durar el período de convalecencia y los motivos de la notable variación de las secuelas entre individuos. La discapacidad asociada a los síntomas del síndrome post-Covid-19 es una de sus principales características, por lo que es de vital importancia el impacto que puede tener sobre las unidades asistenciales y de rehabilitación.²⁴

Metodología

Material y métodos: Estudio ambispectivo, transversal, observacional y analítico, el primer paso para la obtención de la muestra, se realizó un filtro en la base de datos del Sistema Único de Información de Vigilancia Epidemiológica (SINOLAVE) del periodo marzo 2020 a junio 2021, de los pacientes que fueron hospitalizados por Covid-19 en el Hospital General Zona No. 6 de Ciudad Madero, Tamaulipas y que fueran adscritos a la Unidad de Medicina Familiar No. 77. Siendo un total de 190 pacientes, posteriormente se recabaron los metabolitos como ferritina, dímero D, troponina y PCR de dichos pacientes, sin embargo, solo 50 de ellos contaron con dichos laboratorios completos. De este número, 15 se negaron a realizar el cuestionario y 5 fueron finados, por lo tanto la muestra está conformada por 35 paciente que cumplen los siguientes criterios de inclusión: pacientes de 18 años en adelante, con antecedente de obesidad y hospitalización grave por Covid-19, que aceptaron participar en el estudio y que firmaron el consentimiento informado, además que cuentan con los laboratorios (ferritina, dímero D, troponina y PCR) completos, el tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

Además, se identificaron las principales sintomatologías y comorbilidades de los pacientes seleccionados. Posteriormente se aplicaron 2 cuestionarios. El primero de

datos sociodemográficos y el segundo cuestionario denominado WHOQOL-BREF, empleado para medir la calidad de vida. Este último, compuesto por 26 preguntas, con escala Likert, el puntaje total obtenido de la sumatoria de las preguntas se considera que a mayor puntuación mejor calidad de vida.

El análisis estadístico de los datos se realizó en tres etapas: 1) Análisis de confiabilidad del instrumento WHOQOL-BREF mediante el Alfa de Cronbach. 2) Prueba de Shapiro Wilk para detectar normalidad sobre las variables referente a los metabolitos. 3) Pruebas de diferencia de medias tanto paramétricas (prueba t) como no paramétricas (U de Mann Whitney). Y prueba de correlación de Spearman entre la calidad de vida aproximado por el puntaje del instrumento WHOQOL-BREF y los metabolitos medidos. Las estimaciones se elaboraron empleando el software SPSS versión.²²

Resultados

De los 35 pacientes analizados 60 % son hombres y 40 % son mujeres, con una edad promedio de 59 años. Predomina el estado civil “casado” con 67.7 %, además 40 % posee estudios de licenciatura. Por otra parte, 80 % dijo encontrarse en su estatus de trabajador no activo. Otra estadística relevante fue la referente al índice de masa corporal (IMC), la cual se obtuvo de medir y pesar a los pacientes posterior a su egreso hospitalario. El IMC promedio encontrado fue 29.3 lo que señala que en promedio la muestra presenta sobrepeso de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Al identificar el IMC por sexo, se encontró que los hombres registran una media de 29.05 y las mujeres de 29.75, sin embargo, la prueba t para identificar diferencias estadísticas sobre la media señala que no existen diferencias entre ambos valores (p-valor = .685) por lo tanto, en esta muestra el IMC, y por consecuencia el estado nutricional, es el mismo entre ambos sexos. Es importante recalcar que se empleó la prueba t porque la variable IMC presentó una distribución normal, comprobado mediante la prueba de Shapiro Wilk (p-valor = 0.176). En términos porcentuales, el estado nutricional se comporta de la siguiente manera: 40 % presenta sobrepeso, 37.1 % obesidad y solo el 22.9 % se encuentra dentro de rangos normales.

Los antecedentes sobre las comorbilidades reportadas por estos pacientes fueron recopiladas a través de los datos registrados en el SINOLAVE mediante la encuesta nacional de epidemiología que se desarrolló por el Sector Salud. Siendo la Hipertensión Arterial (51.4 %), Diabetes Mellitus (34.3 %) y la Obesidad (31.4 %) las tres principales comorbilidades. De igual forma, se obtuvieron las estadísticas sobre la sintomatología, en donde la Disnea (88.8 %), Tos (77.1 %), Cefalea (68.6 %), Fiebre (65.7 %) y las Mialgias (60.5 %) fueron las cinco principales.

Antes de presentar el resultado del test sobre calidad de vida, se llevó a cabo un análisis de confiabilidad sobre el mismo, mediante el Alfa de Cronbach con un resultado de 0.965. Lo que indica que de manera general el instrumento es confiable. Respecto al puntaje promedio total del test WHOQOL-BREF se encontró un valor de 81.68, lo que indica que de manera general la calidad de vida en esta muestra se clasifica como media. Y en términos porcentuales, solo 8.6 % de los encuestados dijo tener una calidad en salud alta, 71.4 % media y 20 % baja.

De los indicadores sobre metabolitos se obtuvieron los valores promedio sobre Dímero D (3,084), Troponinas (7.37), Ferritina (957.5) y PCR (12.63). Dichos valores se encuentran altos respecto a los parámetros de normalidad, lo que nos indican la presencia de la tormenta de citoquinas. Sin embargo, se reconoce que todos estos valores presentan una gran variabilidad por lo que el valor promedio debe tomarse con precaución.

Para entender un poco más el comportamiento de estos metabolitos, se llevó a cabo una prueba de diferencia de medias entre las variables Dímero D, Troponinas, Ferritina, así como la PCR entre hombres y mujeres, mediante la prueba no paramétrica U de Mann Whitney ante la falta de normalidad de dichas variables (Véase la tabla 1).

Nótese que para el caso de la Ferritina y la Troponinas, la significancia estadística de la prueba señala que al 95 % de nivel de confianza son diferentes entre estos grupos, siendo los hombres los que presentan mayores niveles. Si ampliamos el nivel de confianza al 90 % el Dímero D se vuelve significativo, indicando que dicha variable es diferente entre ambos grupos. La PCR estadísticamente es la misma tanto para hombres como para mujeres, es decir no hay variación. Por último, se estimó una prueba de correlación de Spearman sobre el puntaje del WHOQOL-BREF y los metabolitos medidos. Los resultados en todos los casos indican que no existe una asociación entre el puntaje que mide la calidad de vida y los metabolitos en pacientes positivos graves por Covid-19.

Tabla 1

Diferencia de medias

Metabolitos	Media		U de Mann-Whitney	
	Mujer	Hombre	Sig. asintót. (bilateral)	Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]
PCR	11.64	13.29	.380	0.396
Dímero D	1689.29	4013.81	0.061**	0.061**
Ferritina	497.10	1264.43	0.004*	0.004*
Troponinas	3.71	9.81	0.027*	0.044*

*Significativas al 5%. **Significativas al 10%
Fuente: elaboración propia.

Discusión

La pandemia causada por la Covid-19 ha generado a nivel mundial una crisis sanitaria, que, a pesar de las estrategias implementadas, aún continúa generando daños. Con el paso del tiempo se van presentando nuevos retos para afrontar los problemas que ha dejado esta pandemia, tanto en lo económico como en lo referente a la salud de las personas. En los aspectos de salud, se destacan las secuelas que produce el padecimiento, principalmente en personas que presentaron cuadros graves. En la literatura revisada, a estos efectos identificados sobre la salud se le ha denominado Long Covid, Covid persistente, Covid prolongado o síndrome post-Covid.^{25,26} Sin embargo, poco se ha estudiado sobre la relación entre las secuelas generadas en los pacientes y su calidad de vida en salud. A pesar de que se han observado problemas persistentes de síntomas que afectan múltiples sistemas como el respiratorio, locomotor, gastrointestinal, neurológico, cardiovascular, neuropsiquiátrico, entre otros.²⁷⁻³⁰

Por lo anterior, en este trabajo se aplicó el test WHOQOL-BREF elaborado por la OMS, para identificar la calidad de vida en salud de los pacientes positivos a dicha enfermedad y que requirieron hospitalización. Sus resultados señalan que en promedio la calidad de vida de los pacientes que integran la muestra se clasifica como media. A pesar de que los metabolitos estuvieron por encima de sus valores normales y una buena proporción de los pacientes presentan prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad. En este sentido, se esperaba que la presencia de metabolitos altos causados por la enfermedad tuviera una relación con el nivel de vida expresado, sin embargo, no se encontró asociación alguna. Aunque los hallazgos muestran que los laboratorios medidos en nuestro caso Dímero D, Ferritina, Troponinas y PCR se comportan diferentes entre hombre y mujeres, siendo los primeros los que mayores niveles reportan. Por lo tanto, podemos decir que los hombres de esta muestra se encuentran más propensos a fallas multiorgánicas. Caso contrario al trabajo de Mera et al. 2020 quienes sí encuentran que la calidad de vida en salud se ve disminuida en pacientes positivos a Covid-19, sobre todo en mujeres. Aunque dichos autores emplearon el cuestionario Assessment Test (CAT) para la evaluación de la calidad de vida en salud.³¹

Por otro lado, Taboada et al.³² llevaron a cabo un estudio para valorar la CVRS utilizando el cuestionario EQ-D5-3L encontrando que los pacientes que fueron hospitalizados en unidades de cuidados intensivos mostraron empeoramiento en al menos una de las dimensiones que evalúa dicho test. También reportan que las principales comorbilidades fueron: hipertensión, hiperlipidemias y obesidad. Ayuso et al.³³ utilizaron esta herramienta (EQ-5D) para evaluar la CVRS en pacientes recuperados de la Covid-19, sin embargo, no toman como factor la hospitalización, por lo tanto sus resultados fueron diferentes a los de Taboada et al., haciendo referencia que 63.2 % de su muestra no re-

portó ningún problema de salud o síntoma a los 10 meses del seguimiento. Al igual que los estudios previos, el género más vulnerable fue el femenino y las comorbilidades que prevalecen son la hipertensión en primer lugar, en segundo lugar, la diabetes mellitus y en tercero la broncopatía.

Toda esta variación de resultados puede deberse a las distintas características con las que cuenta la población objeto de estudio, así como a los instrumentos que se han empleado para medir la calidad de vida en salud, por lo que lejos de ser un estudio concluyente, se sugiere la necesidad de continuar estudiando el tema.

Conclusiones

Los hallazgos señalan que no existe una asociación entre los metabolitos y el puntaje asociado a la calidad de vida en salud, en esta muestra de pacientes. Asimismo, se encontró que los hombres tienden a presentar mayor riesgo a una falla multiorgánica como consecuencia de la exposición a este virus. A fin de generar resultados más robustos sobre la calidad de vida en salud y su relación con los metabolitos, es necesario incrementar el tamaño de la muestra de análisis y monitorear el curso de los síntomas, los metabolitos y la calidad de vida en salud a los 3, 6 y 12 meses post-Covid.

Referencias

1. Cahuana R, Machaca JC, Machaca RG, Campos G. Calidad de vida de pacientes post COVID de las instituciones prestadoras de salud, Apurímac, 2020. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*. 2022; 6 (1): 2405-2425. Disponible en: https://doi.org/10.37811/c1_rcm.v6i1.1657
2. Organización Mundial de la Salud. OMS: Decade of Healthy Ageing 2020-2030. OMS. Consultado en enero de 2022. Disponible: https://www.who.int/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/final-decade-proposal/decade-proposal-final-apr2020-esp.pdf?sfvrsn=73137ef_4#:~:text=Al%20t%C3%A9rmino%20del%20Decenio%20del,y%20alcanzar%C3%A1%20los%20100%20millones.
3. Ramos C. Covid-19: la nueva enfermedad causada por un coronavirus. *Salud Publica Mex*. 2020; 62: 225-227.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Geneva: WHO, 2010. Consultado el 15 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
5. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock O, Ippolito G, et al. The continuing 2019-nCoV threat of novel coronaviruses to global health-the latest 2109 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020; 91: 264. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>
6. Patel A, Jernigan DB, 2019-CoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak — United States, December 31, 2019–February 4, 2020. *MMWR*. 2020 ;69 (5): 140-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6905e1>
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
8. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199-207.
9. 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: 565-74.
10. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
11. Martínez V, Morales D, Vázquez M. Caracterización clínico-epidemiológicas de pacientes d COVID-19 e una Unidad de Medicina Familiar en Reynosa, Tamaulipas. *Rev Med UAS*. 2022; 12 (1): 12-20.
12. World Health Organization. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19 [Internet] 09 septiembre 2020. Consultado el 29 septiembre 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/29-06-2020-covid-timeline>
13. Aragón-Nogales R, Vargas-Almanza I, Miranda-Novales MG. COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Rev Mex Pediatr* 2019; 86 (6): 213-218.
14. Martos-Pérez F, Luque-Del Pino J, Jiménez-García N, Mora-Ruiz E, Asencio-Méndez C,

- García-Jiménez JM, et al. Comorbidity and prognostic factors on admission in a COVID-19 cohort of a general hospital. *Rev Clin Esp*. 2020 Jun 26; S0014-2565(20)30179-X. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2020.05.017. Epub ahead of print. PMID: 32680592; PMCID: PMC7318985.
15. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*. 2020; 92 (4): 418-423. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dth.13859>
16. Garg S, Garg M, Prabhakar N, Malhotra P, Agarwal R. Unraveling the mystery of Covid-19 cytokine storm: From skin to organ system. *Dermatologic Therapy*. 2020; 33: e13859. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dth.13859>
17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395 (10223): 497-506. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
18. Huang Q, Wu X, Zheng X, Luo S, Xu S, Weng J. Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19. *Pharmacological Research*. 2020; 159: 105051. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105051>
19. Konala V, Adapa S, Gayam V, Naramala S, Daggubati S, Kammari C, et al. Rapid Radiological Worsening and Cytokine Storm Syndrome in COVID-19 Pneumonia. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2020; 1-4. Disponible en: <https://doi.org/10.12890/2020>
20. Lui Y, Zhang C, Huang F, Yang Y, Wang F, Yuan J, et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in Covid-19 patients reflect viral load and lung injury. *National Science Review*. 2020; 7(6): 1003-1011. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nrs/nwaa037>
21. Ragab D, Salah H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm: What We Know So Far. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11: 1446. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
22. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mitto S, Weissert R, Kass J, et al. Cytokine Storm in COVID-19 - Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11: 1648. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648>
23. Carod-Artal FJ. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Rev Neurol* 2021; 72 (11): 384-396.
24. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, Taylor S, Rayner C, Husain L, Greenhalgh T. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 2020 Dec 20; 20 (1): 1144. doi: 10.1186/s12913-020-06001-y. PMID: 33342437; PMCID: PMC7750006.
25. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after COVID-19. *JAMA*. 2020; 324(6): 603-605.
26. Laxe S, Miangolarra-Page JC, Chaler J, Fraguas L, Gomez A, Luna F, et al. La rehabilitación en los tiempos del COVID-19. *Rehabilitación (Madr)*. 2020; 54 (3) :149-153. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rh.2020.04.001>
27. Pellicori P, Doolub G, Wong CM, Lee KS, Mangion K, Mahmood A, et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 ; 3 (3) : CD013879. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013879>
28. Ochoa-Montes LA, Ferrer-Marrero D. Daño cardiovascular en la COVID-19. *Cor-Salud*. 2021; 13 (1): 68-85.
29. Tyagi K, Ghosh A, Nair D, Dutta K, Bhandari P. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews Articles. 2021; 15 (3): 869-875. Disponible en: doi: 10.1056/NEJMoa2109072
30. Wadhwa R, She CH, Gondi S, Chen S, Kazi D. Cardiovascular Deaths During the COVID-19. *Panameric in the United States. J Am Coll Cardiol*. 2021; 77: 159-169.
31. Mera TA, Guzmán-Menéndez G, Moran-Luna L, De la Torre-Ortega L. Disnea e impacto en la calidad de vida de los pacientes COVID-19 después del alta hospitalaria. *Revista de Investigación en Salud*. 2020; 3 (9): 166-176. Disponible en: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v3i9.57>
32. Taboada M, Rodríguez N, Díaz-Vieito M, Domínguez MJ, Casal A, Riveiro V, et al. Calidad de vida y síntomas persistentes tras hospitalización por COVID-19. Estudio observacional prospectivo comparando pacientes con o sin ingreso en UCI. *Revista española de anestesiología y reanimación*. 2021; REDAR-1341. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2021.05.009>
33. Ayuso-García B, Pérez-López A, Besteiro-Balado Y, Romay-Lema E, García-País MJ, Marchan-López A, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes recuperados de COVID-19. *Journal of Healthcare Quality Research*. 2021; JHQR-931. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhqr.2022.01.001>

Ventilación líquida. Metaanálisis y revisión sistemática de la literatura

J. Mariol Palacios Lara,¹ B X Pasco Ramírez,² H L Ocaña Servín,^{3*}
M E Arceo Guzmán,³ A E Hardy Pérez,³ J Jaimes García,³ H U López Díaz,³
M L Palacios Jaimes,³ M Hernández Sánchez³

Resumen

Introducción: En 1990 con base en las propiedades de los pfc (perfluorocarbonos) se realizó el primer ensayo clínico de ventilación líquida en humanos, en seis recién nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria grave observándose mejoría significativa en la oxigenación y en la distensibilidad pulmonar. ¿Qué son los pfc? Producidas en la Segunda Guerra Mundial, son sustancias químicas cuyas propiedades dependen de la unión de los átomos de Fluor-Carbono. Su utilidad para la ventilación mecánica depende de su capacidad de disolver 20 veces más O₂ y 3 veces más CO₂, que el plasma, evaporándose más rápidamente que el agua a temperatura corporal. Los pfc han sido aprobados para aplicaciones biomédicas como transportadores de oxígeno aplicados intravenosos en situaciones de desastres o en individuos que rechazan ser transfundidos, sin embargo, el interés se ha despertado para su uso en la ventilación mecánica y en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (sira). Por ello, el objetivo de este metaanálisis y revisión sistemática es la valoración de su uso, en especial de la década de los 90 hasta 2020. Analizando lo que dice la literatura y cómo ha funcionado en pacientes con Covid-19 y sira que ameritaron internamiento en unidades de cuidados intensivos.

Material y métodos: Se buscaron revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos de las revistas The New England Journal of Medicine, The Lancet, Science, Journal of Apply Physiology, Crit Care Med, Chest, Lung, Journal of Pediatrics, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Medicina Intensiva, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, utilizando las bases de datos de Pubmed, medline, y www.mdconsult.com. Se buscó que los artículos estuvieran enfocados en los resultados del uso de la Ventilación Líquida, tanto en recién nacidos, prematuros, en lactantes y en adultos. El estudio se llevó a cabo de agosto de 2021 a febrero de 2022 y se realizó en el Departamento de Neumología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México.

Liquid ventilation. Metaanalyses and systematic review of literature

Recibido: 23 de abril de 2022

Aceptado: 4 de abril de 2022

Abstract

Introduction: In 1990 based on the properties of pfc (perfluorocarbon), the first clinical trial of liquid ventilation in humans was conducted in six premature infants with severe respiratory failure, observing significant improvement in oxygenation. What are pfc? They are chemical substances, first produced during World War II and their properties depend on the bonding of the Fluor-Carbon atoms. Its usefulness for mechanical ventilation depends on its ability to dissolve 20 times more O₂ and 3 times more CO₂ than plasma, evaporating faster than water at body temperature. pfc have been approved for biomedical applications as intravenous oxygen transporters applied in disaster situations or in individuals who refused to be transfused, however, the interest has been aroused for use in mechanical ventilation; which is why the objective of this Metaanalyses and systematic review is the analysis especially from the 90's to the year 2020 to see what the literature says about it and how it has worked in patients with Covid-19 and sira that merited interment in intensive care units.

Material and methods: The authors searched for systematic reviews, metaanalyses and clinical trials of The New England Journal of Medicine, Lancet, Science, Journal of Apply Physiology, Crit Care Med, Chest, Lung, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Medicina Intensiva, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, using the databases of Pubmed, medline, and www.mdconsult.com. The articles were intended to focus on the results of the use of Liquid Ventilation, both in newborns, premature infants and adults. The study was carried out from August 2021 to February 2022 and was carried out in the Department of Pulmonology of the Faculty of Medicine of the Autonomous University of the State of Mexico.

¹Hospital Materno-Infantil "Mónica Pretelini" ISEM. México. ²Hospital para el Niño. I.M.I.E.M. México. ³Universidad Autónoma del Estado de México, México.

*Autor para correspondencia: hectorl.ocana@gmail.com

Resultados y Discusión: Para el año 2000 existían 1104 publicaciones sobre ventilación líquida, y 564 de ellas eran ensayos clínicos en humanos (medline), que demostraban que la Ventilación Líquida Parcial resulta más ventajosa en neonatos. En adultos sólo ha habido pocos resultados buenos con la Ventilación Líquida Total que mantiene recirculando los pfc dentro de un sistema cerrado. En las revisiones de la Fundación Cochrane se ha demostrado en dos revisiones sistemáticas y en dos metaanálisis que no hay pruebas de efectos beneficiosos de la ventilación líquida parcial en adultos con lesión pulmonar aguda. Sin embargo, surge la pregunta del uso de los pfc asociados al surfactante artificial y de mayor número de estudios con grandes grupos comparativos. La pandemia ocasionada por el Covid-19 ha generalizado el uso de la ventilación mecánica en las unidades de cuidados intensivos.

Conclusiones: La ventilación líquida con pfc es una realidad y constituye una nueva alternativa terapéutica para el manejo de los enfermos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Su uso con la ventilación líquida parcial no ha demostrado la utilidad esperada en adultos, que seguramente requerirán de la ventilación líquida total. En los neonatos con la ventilación líquida parcial existe ya suficiente evidencia para tenerla como una alternativa en los prematuros y el uso combinado con la administración de surfactante no se debe pasar por alto en los Hospitales de Perinatología a nivel mundial.

PALABRAS CLAVE

Ventilación líquida, perfluorocarbonos, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Results and discussion: For the year 2000 there were 1104 publications on liquid ventilation, and 564 of them where clinical trials with humans (medline), which showed that Partial Liquid Ventilation is the most advantageous in neonates. In adults, there have only been few good results with Total Liquid Ventilation that keeps pfc recirculating within a closed system. Two systematic reviews an two metaanalyzes have shown in Cochrane reviews that there is no evidence of beneficial effects of partial liquid ventilation in adults with acute lung injury. However, the question arises of the use of pfc associated with artificial surfactant and of a greater number of studies with large comparative groups. The Covid-19 pandemic has spread the use of mechanical ventilation in intensive care units.

Conclusions Liquid Ventilation with pfc is a reality and constitutes a new therapeutic alternative for the management of patients with acute respiratory failure syndrome. Its use with partial liquid ventilation has not demonstrated the expected utility in adults, who will surely require total liquid ventilation. In neonate with partial liquid ventilation, there is already enough evidence to have it as an alternative in premature infants and the combined use with the administration of surfactant is a reality that should not be overlooked in Perinatology Hospitals worldwide.

KEY WORDS

Liquid ventilation, perfluorocarbons, acute respiratory failure syndrome.

Introducción

Los seres humanos evolucionaron de un medio acuoso, y la mayoría de los animales de vida acuática usan una respiración líquida a través del agua, la cual tiene muy poca solubilidad por el oxígeno y es relativamente viscosa. Los primeros seres que agruparon células, por ejemplo: los seres del filo Porífera, tienen paredes porosas y cavidad interna comunicada con el exterior, y de esta manera toman el oxígeno y los nutrientes: no hay en ellas, ni en invertebrados inferiores, estructuras especializadas para la respiración.¹ En invertebrados superiores como los primeros arácnidos aparecen tubos traqueales y en artrópodos acuáticos branquias. En los animales con branquias se requiere un medio de transporte para el O₂ y así aparece la hemocianina. Las branquias y los pulmones se desarrollan ampliamente en el filo cordado y en los vertebrados las branquias pueden estar presentes toda la vida o solamente en la etapa embrionaria, la existencia de los pulmones sólo se ha conservado en los peces que viven en zonas tropicales con sequías.^{1,2}

En cambio, el sistema respiratorio de los mamíferos, en donde se incluye al hombre, permite el intercambio de gases entre la sangre y la atmósfera a nivel de la membrana alveolocapilar, mediante una serie de vías que llevan el aire de la nariz a los alveolos y viceversa. El paso de los gases se efectúa sin consumo de energía y a este proceso se le denomina difusión simple. En la etapa embrionaria y fetal el ser humano permanece en un ambiente líquido que es el líquido amniótico y los pulmones se preparan para el nacimiento con la producción alrededor de la semana 24 de gestación del agente tensioactivo o surfactante que es el que le permitirá que no exista salida de la sangre de los capilares pulmonares y el paso amortiguado del aire a los capilares, para fines prácticos solo interesa el paso de O₂ hacia la sangre y la salida de CO₂ hacia los alveolos.³ Todos estos cambios manifestados en la evolución del ser humano se pensó que no eran obstáculos insuperables, así en 1929 Neergard⁴ demostró que los pulmones llenos de líquidos tenían una mejor

distensibilidad (3 veces mayor). Por el lado de la química, en 1950 Corning⁵ reportó un grupo de solventes biológicamente inertes con un alto contenido de oxígeno, en 1960 Kylstra⁶ demostró en animales de experimentación que se podía sobrevivir por varias horas en solución isotónica con un contenido de oxígeno similar al del aire. En 1966 Clarke y Gollan⁷ reportaron una prolongada supervivencia en animales sumergidos en perfluorocarbonos, así como el retorno a la respiración aérea con supervivencia por varias semanas. En 1976 Shaffer⁸ reportó la primera ventilación líquida en corderos pretérmino, luego Greenspan y Wolfson,⁵ de la Escuela de Medicina de Filadelfia, en 1989 reportaron la primera experiencia en 6 prematuros humanos. En la década siguiente la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine* publicaría el artículo “Partial Liquid Ventilation. The Future is Now” en 1996 y con anterioridad en 1991 Kending⁹ presentaba en la misma revista la comparación de la profilaxis con surfactante en recién nacidos prematuros, con lo que se abrió un doble camino en la ciencia, continuar con el surfactante, que es lo más usado actualmente, y continuar buscando resultados con la ventilación líquida que fue perdiendo adeptos, gracias al éxito del surfactante, y quedó como pregunta la posibilidad de la combinación de los dos métodos.

¿Qué son los perfluorocarbonos (PFC)? Son sustancias químicas producidas por primera vez en el transcurso de la Segunda Guerra Mundial como parte del Proyecto Manhattan¹⁰ y sus propiedades dependen de la unión de los átomos de F-C (fluor y carbono), esta unión crea un compuesto esencialmente inerte, transparente, incoloro e inodoro, no metabolizable y por tanto no es transformable, además es insoluble en agua y débilmente soluble en lípidos. Su utilidad para la ventilación mecánica depende de su capacidad de disolver 20 veces más O₂ y 3 veces más CO₂ que el plasma, evaporándose más rápidamente que el agua a temperatura corporal.¹¹ Debido a estas propiedades sólo una pequeña cantidad atraviesa la membrana alveolo-capilar y se disuelve en los líquidos de la sangre (0.25 a 10 mcg PFC/ml de sangre) alcanzando su máximo valor entre los 15 a 120 min posteriores a la exposición pulmonar.¹² En primates se ha demostrado a los 3 años de su aplicación que los órganos ricamente vascularizados y con alto contenido de lípidos son los que almacenan la mayor cantidad de PFC. Y que su eliminación ocurre predominantemente por volatilización pulmonar junto con los gases espiratorios y sólo en muy escasa cantidad se transpira por la piel.¹³

Los PFC se sintetizan a partir de moléculas hidrocarbonadas en las que el hidrógeno es sustituido por fluor. Son líquidos densos, radioopacos, incoloros e inodoros, químicamente inertes, no tóxicos y biocompatibles. Insolubles en agua y lípidos. Tienen una alta presión de vapor, así como gran afinidad y capacidad de difundir oxígeno (50 mL por decilitro) y bióxido de carbono (160-210 mL por decilitro). Su baja tensión superficial (18 a 19 dinas por cm), condiciona que a nivel alveolar tengan un efecto semejante al surfactante. El perfluorobron (perfluorooctilbromuro) es el PFC empleado en modelos experimentales y ensayos clínicos y un gran número de estudios toxicológicos en animales o en cultivos celulares no han demostrado efecto mutagénico o citopático.¹⁴

El mecanismo de acción de los PFC en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, ha sido bien demostrado en múltiples estudios e incluye:

- Efecto de presión positiva al final de la espiración (PEEP) en forma líquida que es más efectivo que el PEEP mantenido por gas y presión, debido a que por la alta densidad del PFC se tiene una mejor distribución, favoreciendo el reclutamiento alveolar y con ello se tiene una relación

Ventilación/Perfusión más homogénea con disminución del cortocircuito e incremento en la capacidad residual funcional.¹⁵

- Efecto antiinflamatorio, el cual es debido al bloqueo que ejercen los PFC sobre la lesión y el reclutamiento de neutrófilos, además de inhibir la síntesis de citosinas y radicales libres de oxígeno por los macrófagos alveolares.¹⁶
- Se presenta menor asociación al atelectrauma alveolar y a la lesión pulmonar secundaria al mismo.¹⁷
- Por gradiente de densidades, favorece la remoción de detritus proteicos y celulares, haciendo más fácil su aspiración y revirtiendo las microatelectasias.¹⁸
- Los PFC tienen acción bactericida y bacteriostática que se asocia a mejor resolución de procesos inflamatorios infecciosos pulmonares y a la prevención de los mismos en pacientes con SIRA de etiología no infecciosa.¹⁹
- Los PFC mantienen la tensión superficial alveolar y potencian la acción del surfactante endógeno y exógeno.²⁰
- La ventilación líquida tiene la capacidad de ser vehículo para antibióticos, medicamentos vasoactivos y terapia génica, además de mejorar la distribución del flujo sanguíneo pulmonar.²¹

Los PFC han sido aprobados para aplicaciones biomédicas como transportadores de oxígeno aplicados intravenosos en situaciones de desastres o en individuos que rechazan ser transfundidos; como agentes radiológicos de contraste inertes, con escasos riesgos de producir reacciones alérgicas y como sustituto de líquidos en las cámaras oculares. Por poner un ejemplo: la tomografía computarizada sólo ha permitido la visualización de los bronquiolos de primera y segunda resolución, en cambio las imágenes con PFC permiten visualizar el árbol bronquial hasta bronquiolos de 0.8 mm, lo que equivale a bronquiolos de 12ª generación en el ser humano adulto.²²

Todo lo anterior y con la cantidad de ventiladores en uso a nivel mundial por la pandemia del Covid-19 resulta en la búsqueda de más alternativas a la ventilación mecánica y por ello el objetivo de este metaanálisis y revisión sistemática es el análisis de la literatura en lo referente a su uso en humanos y la respuesta obtenida.

Material y métodos

Se buscaron revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos de las revistas The New England Journal of Medicine, The Lancet, Science, Journal of Apply Physiology, Crit Care Med, Chest, Lung, Journal of Pediatrics, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Medicina Intensiva, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, utilizando las bases de datos de Pubmed, MEDLINE, y www.mdconsult.com. Se buscó que los artículos estuvieran enfocados en los resultados del uso de la Ventilación Líquida, tanto en recién nacidos, prematuros, en lactantes y en adultos. El estudio se llevó a cabo de agosto de 2021 a febrero de 2022 y se realizó en el Departamento de Neumología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México.

Resultados

Hasta la fecha se ha experimentado con dos modalidades de ventilación líquida:

- Ventilación Líquida Parcial (VLP): en la que se instila PFC hasta que se observa un menisco a nivel de la tráquea, la cantidad administrada equivale a la capacidad residual funcional (CRF) y el PFC que se pierde por evaporación es resustituído por instilaciones subsecuentes. La oxigenación del PFC se realiza con un ventilador convencional que libera el oxígeno a nivel de la tráquea donde se efectúa el intercambio por oxígeno.²³

- Ventilación Líquida Total (VLT): utiliza ventiladores especiales que liberan una cantidad de PFC oxigenado equivalente al volumen corriente durante cada administración, manteniendo de esta forma una recirculación del PFC oxigenado hacia los pulmones. El PFC con mayor concentración de PCO_2 procedente de los pulmones es rebombado hacia un reservorio donde se recupera, re-oxigena y se vuelve a aplicar.²⁴

Debido a que los gases son transportados disueltos en el PFC no se ausculta murmullo vesicular en los pacientes. La cantidad total de PFC administrado como promedio es del orden de 20 ± 10 ml/Kg. Se puede combinar la ventilación líquida con terapia quínica, con óxido nítrico inhalado, con surfactante, se puede dar en posición prona y a través de osciladores de alta frecuencia.²⁵

Para el año 2000 existían 1104 publicaciones sobre ventilación líquida, y 564 de ellas eran ensayos clínicos con humanos (MEDLINE), los que demostraron que la Ventilación Líquida Parcial es la que resulta más ventajosa en neonatos y es donde continúa la investigación. En adultos sólo ha habido pocos resultados “buenos” con la Ventilación Líquida Total que mantiene recirculando los PFC dentro de un sistema cerrado. En las revisiones de la Fundación Cochrane se ha demostrado en dos revisiones sistemáticas y en dos metaanálisis que no hay pruebas de efectos beneficiosos de la ventilación líquida parcial en adultos con lesión pulmonar aguda y existen algunas pruebas de un aumento en el riesgo asociado con su uso sin que sea estadísticamente significativo.¹⁸ En la primera revisión se hicieron búsquedas de estudios publicados en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials), CENTRAL en el número 10 de 2012, en The Cochrane Library; MEDLINE (Ovid SP, 1966 hasta noviembre 2012), EMBASE (Ovid SP 1980 hasta noviembre de 2012) y CINAL (EBSCOhost, 1982 hasta noviembre de 2012)²⁶ Tabla No. 1., y figura No.1

Tabla 1

Estudios de mayor nivel de evidencia encontrados en esta revisión

Autores del estudio	Estudio	Tipo de Estudio	Nivel de Evidencia	Revista y año de publicación
Galvin Im, Steel A, Pinto R	Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and SIRS	Metaanalyses and Systematic Reviews	I	Cochrane database of systematic reviews. 2013
Greenspan JS, Wolfson MR	Liquid ventilation of human preterm neonates	Ensayo clínico	II	J. Pediatr 1990
Leach CA, Furhman BP, Morin FC	Perfluorocarbon-associated gas Exchange in respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study	Ensayo clínico	I	Crit Care Med. 1993
Steinhorn D, Leach C, Fuhrman B	Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid production	Revisión sistemática	I	Crit Care Med. 1996
Volpe JJ	Intracranial hemorrhage of the premature infant	Capítulo de libro	I	Neurology of the newborn.WB Saunders. 1995
Salman TH, Foust R, Miller TF	Prolonged studies of perfluorocarbon associated gas Exchange of the resumption of conventional mechanical ventilation	Revisión sistemática	I	Crit Care Med 1995
Schaffer TH, Wolfson R	Liquid ventilation: an alternative ventilation strategy for management of neonatal respiratory distress	Ensayo clínico	I	Eur-J Pediatr. 1996
Tutuncu As, Akpir K, Mulder P, Erdem W	Intratracheal perfluorocarbon administration as an aid in the ventilatory management of SIRS	Revisión sistemática	I	Anesthesiology. 1993
Aly H, Lueders M, Weisasser J	Partial liquid ventilation and lung injury: is it safe to modify pulmonary vascular resistance?	Revisión sistemática	I	J-Pediatr-Surg. 1997
Corinne LL, Greenspan J	The liquid Vent Study Group	Revisión sistemática	I	N Eng J Medicine 1996
Meaney JE, Kazerooni EA	Acute respiratory distress syndrome CT findings during partial liquid ventilation	Serie de casos	II	Radiology. 1997
Quintel M, Waschke KF	Liquid ventilation with perfluorocarbon	Serie de casos	II	Anesthesiol & Intensive Med. 1996
Michael P, Hlastala PD, Jennifer E.	Perfluorocarbon Enhanced Gas Exchange	Revisión sistemática	I	Respir Crit Care Med. 2001
Lim CM, Yang SH, Kang JL	Effect of ventilation mode on gas Exchange during partial liquid ventilation at different perfluorocarbon doses in surfactant depleted lung	Ensayo clínico	II	Lung 2001

Fuente: elaboración propia.

Figura 1

Gráfica que muestra el número de artículos publicados para el año 2000 y los registrados del año 2000 al 2020. Datos obtenidos del presente estudio.



Fuente: elaboración propia.

En la última revisión de Cochrane de 2013 se estudiaron 401 participantes adultos, 170 que recibieron ventilación líquida a dosis “alta” (dosis media de 20 ml/kg), 99 que recibieron ventilación líquida parcial a dosis “baja” (dosis de 10 ml/kg) y 132 pacientes que recibieron ventilación mecánica convencional. Ninguna prueba indicó que la VPL a dosis “alta” redujera la mortalidad a los 28 días con una $p=0.37$, en cambio, se presentó bradicardia en los pacientes que recibieron VPL con una $p=0.005$. Ningún estudio analizó la morbilidad ni la mortalidad después de los 28 días por lo que no fue posible determinar el efecto de la VPL sobre estos resultados^{27,28} (Figura No. 2).

En cambio, los resultados en los neonatos mostraron diferencias muy importantes y todavía no hay una revisión de Cochrane al momento. Se ha visto que el perfil histológico de los pulmones tratados con VLP mejora cuando se compara con otras técnicas de ventilación, con crecimiento acelerado en el pulmón hipoplásico, además disminuyen la infiltración pulmonar de neutrófilos, la reactividad de los macrófagos y la producción de citosinas (TNF alfa, IL1, IL-6, IL-8) así como la adhesión de los neutrófilos a las células epiteliales.²⁹ Cuando en estudios experimentales neutrófilos y células epiteliales fueron expuestos al PFC, se encontró que redujo el daño a las células diana y la inflamación mediada por neutrófilos; también aumentó la síntesis y secreción del surfactante.³⁰ La VLP redujo la apoptosis celular específica, en forma independiente a las enzimas antioxidantes, todo lo anterior se concluyó, contribuyó a menor barotrauma en estos neonatos y más aún se demostró una prevención o reducción de las hemorragias intracraneales que se observan en neonatos bajo ventilación mecánica.³¹

Para aplicar la VLP se ha usado el perfluorocarbono instilado por vía endotraqueal desde 10 hasta 30 mL/Kg, conjuntamente con ventilación mecánica convencional. Krandler y cols. han descrito una novedosa forma de administración en forma de aerosoles observando una distribución más uniforme del PFC en el pulmón, además de su fácil manejo, menor costo y posibilidades de uso aún fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos.³²

El SIRA (Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda) es una entidad de etiología multifactorial que se caracteriza por hipoxemia refractaria e infiltrados pulmonares. Desde el punto de vista histopatológico se presenta colapso alveolar, edema y hemorragia alveolares, formación de membranas hialinas, incremento del cortocircuito, hipertensión arterial pulmonar, disminución de la distensibilidad e imbalance proinflamatorio/antiinflamatorio a nivel pulmonar. La ventilación líquida en opinión de expertos y de investigadores clínicos con el uso de PFC es una excelente alternativa terapéutica dado que no solamente mejora la mecánica pulmonar y la oxigenación, sino que carece de los efectos deletéreos inducidos por el volumen aéreo y la presión, modificando a diferencia de los métodos ventilatorios convencionales el sustrato fisiopatológico del SIRA y su evolución natural³³ (Figura No.3).

Figura 2

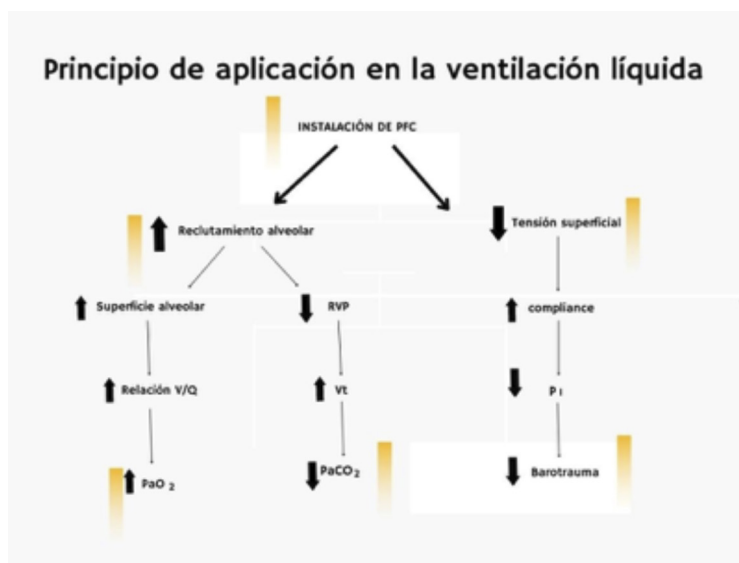
Gráfica que muestra el estudio de Cochrane del año 2013 relacionado al mayor número de casos en pacientes adultos tratados con ventilación líquida a diferentes concentraciones y en el que no se encontraron beneficios significativos.



Fuente: elaboración propia con base en Galvin IM, Steel A, Pinto R et al. Cochrane, Julio 2013.

Figura 3

Utilidad de la instalación de PFC para mejorar el desequilibrio de gases arteriales, disminuir el barotrauma, mejorar la tensión superficial y aumentar el reclutamiento de alveolos.



Fuente: Carrillo-Esper R, Cruz Suárez M A. 2002..

Discusión

En 1990 con base en las propiedades de los PFC y a los estudios experimentales se realizó el primer ensayo clínico de ventilación líquida en humanos, en seis recién nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria grave observándose mejoría significativa en la oxigenación y en la distensibilidad pulmonar. La ventilación líquida no produce cambios y/o deterioro hemodinámico, además de ser segura en los neonatos y no tener efectos secundarios graves. Puede llegar a presentar obstrucción de vías aéreas o del tubo endotraqueal que se evita mediante la aspiración continua de secreciones. Para evitar el barotrauma secundario a cambios súbitos en la presión intraalveolar, se recomienda la aplicación a dosis progresivas del PFC movilizándolo al paciente continuamente mientras se logra el equilibrio líquido/líquido y una buena distribución del PFC.³⁴

El concepto de ventilación líquida parcial fue introducido por Fuhrman³⁵ en 1991 y consiste en utilizar un ventilador volumétrico convencional con previa instilación pulmonar de PFC a un volumen equivalente a la capacidad funcional residual para posteriormente adecuar el manejo ventilatorio a las necesidades del enfermo. Esta técnica es la más utilizada tanto en modelos experimentales como en modelos clínicos. Varios estudios demostraron que el empleo combinado de ventilación líquida parcial y surfactante exógeno resulta en una mejor evolución clínica y fisiológica que administrando cada uno por separado, además todavía se ha demostrado mayor mejoría cuando se combinan con decúbito prono.³⁶

Por su alta presión de vapor, el PFC tiende a evaporarse, motivo por el cual debe de agregarse diariamente una dosis de mantenimiento con la finalidad de mantener el volumen intrapulmonar del paciente a capacidad funcional residual, lo cual puede monitorizarse fácilmente en una placa simple de tórax como nivel externo del PFC en forma de menisco, dado que el PFC es radioopaco.³⁷

La conversión de ventilación líquida a ventilación convencional es muy sencilla, sólo se deja de aplicar la dosis diaria de mantenimiento y en un lapso de 48 a 72 horas, se ha evaporado cerca del 98 % del PFC. Durante la transición ventilatoria no se presentan cambios pulmonares y/o hemodinámicos para continuar posteriormente con el retiro habitual de la ventilación mecánica.³⁸

La ventilación líquida total que probablemente sería la ideal en los sujetos adultos, requiere de un ventilador que aporte volúmenes corrientes de una solución perfluorocarbonada previamente oxigenada una vez que el pulmón ha sido llenado a su capacidad pulmonar total con PFC. Requiere de una serie de filtros para absorción de secreciones y eliminación de bióxido de carbono. Es una técnica compleja y costosa por lo cual se ha utilizado más en modelos experimentales y hay muy pocos estudios clínicos.³⁹

Conclusiones

La ventilación líquida con PFC es una realidad y constituye una nueva alternativa terapéutica para el manejo de los enfermos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, que no solamente mejora la dinámica ventilatoria y el intercambio gaseoso, sino que también modifica y regula el imbalance proinflamatorio/antiinflamatorio a nivel pulmonar.

Su uso con la ventilación líquida parcial no ha demostrado la utilidad esperada en adultos, que seguramente requerirán de la ventilación líquida total y con la pandemia de Covid-19 seguramente se verán estudios y se podrá valorar de una manera más amplia si funciona o no.

En los neonatos con la pura ventilación líquida parcial existe ya suficiente evidencia para tenerla como una alternativa en los prematuros y el uso combinado con la administración de surfactante es una realidad para que no se pase por alto en los Hospitales de Perinatología a nivel mundial. Y debería ser una fuente de investigación para niños, adolescentes y adultos con SIRA por el SARS-COV-2.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses y que no existió financiamiento para la realización del proyecto.

Referencias

- Clarke LC, Collan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 1996; 152: 1755-1756.
- Ledezma F, Ocaña-Servín H. Sistema Respiratorio. 1984; Ed. UNAM FES Iztacala pp 1-20.
- Hall JE. Tratado de fisiología médica. Duodécima edición. Guyton and Hall. Ed ELSEVIER, Barcelona, España. 2011; 37: 465-475.
- Ruiz-Labrada JL, Rodríguez-Ibarra, Rivero-López FM, Mateo-Arce JA. Ventilación Líquida como alternativa terapéutica. *Rev Cub Med Int Emerg* 2003; 2 (2): 61-66.
- Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein SD, Shaffer TH. Liquid ventilation of human preterm neonates. *J Pediatr* 1990; 117: 106-111.
- Kylstra JA, Tissing MO, van der Maen A. Of mice and fish. *Trans Am Soc Artif Internal Organs* 1962; 8: 3778-3783.
- Shaffer TH, Rubenstein D, Moskowitz D, Delivoria-Papadopoulos M. Gaseous Exchange and acid-base balance in premature lambs during liquid ventilation since birth. *Pediatr Res* 1976; 10: 227-231.
- Kendig JW, Notter RH, Cox C, et al. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1991; 324: 865-871.
- Lowe CA, Shaffer TH. Pulmonary vascular resistance in the fluorocarbon-filled lung. *J Appl Physiol* 1986; 60: 154-159.
- Papo MC, Paczan PR, Fuhrmann BP et al. Perfluorocarbon-associated gas Exchange improves oxygenation, lung mechanics, and survival in a model of adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 466-474.
- Leach CL, Holm B, Morin FC, et al. Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome: efficacy and compatibility with exogenous surfactant. *J Pediatr* 1995; 126: 412-420.
- Wilcox DT, Glick PL, Karamanoukian HL, et al. Perfluorocarbon-associated gas exchange improves pulmonary mechanics, oxygenation, ventilation, and allow nitric oxide delivery in the hypoplastic lung congenital diaphragmatic hernia lamb model. *Crit Care Med* 1995; 23: 1858-1863.
- Shaffer TH, Wolfson MR, Clark L. Liquid ventilation. *Pediatr Pulmonol* 1992; 14 (2): 102-109.
- Thomas SR, Millard RW, Pratt RG, Shiferaw Y, Samarasinghe RC. Quantitative PO₂ imaging in vivo with perfluorocarbon F-19 NMR: Tracking oxygen from the airway through the blood to organ tissues. *Artif-Cells-Blood-Substit-Immobil-Biotechnol*. 1994; 22 (4): 1029-1042.
- Hirsch R. Partial liquid ventilation in adult patients ARDS a multicenter phase I, II trial. *Annals of Surgery* . 1998; 228 (5): 692-700.
- Colton D. Neutrophil accumulation is reduced during partial liquid ventilation. *Crit Care Med*. 1998; 26 (10): 1716-1724.
- Quintel M. Effects of partial liquid ventilation on lung injury in a model of acute respiratory failure: A histologic and morphometric analysis. *Crit Care Med*. 1998; 26 (5): 833-843.
- Cannon M. Optimizing liquid ventilation as a lung protection strategy for neonatal cardiopulmonary bypass: Full functional residual capacity dosing is more effective than half functional capacity dosing. *Crit Care Med*. 1999; 26 (6): 1140-1149.
- Tooley R. Total liquid ventilation with perfluorocarbons increases pulmonary end-expiratory volume and compliance in the setting of lung atelectasis. *Crit Care Med*. 1996; 24 (2): 267-273.
- Wolfson M. Pulmonary Administration of vasoactive substances by perfluorochemical ventilation. *Pediatrics*. 1996; 97 (4): 449-455.
- Rotta A. Partial liquid ventilation with perflubron attenuates in vivo oxidative damage to proteins and lipids. *Crit Care Med*. 2000; 28 (1): 202-208.
- perfluorocarbon associated gas Exchange and the resumption of conventional mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1995; 23: 919-924.
- Overbeck M. Efficacy of perfluorocarbon partial liquid ventilation in large animal model of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1996; 24 (7): 1208-1215.
- Greenspan JS, Wolfson MR. Liquid ventilation of human preterm neonates. *J Pediatr*. 1990; 117: 106-111.
- Leach CL, Morin FC, Fuhrman BP et al. Efficacy and pharmacokinetics of nitric oxide inhalation during partial liquid ventilation with perflubron (Liqui Vent). *Pediatr Res* 1994; 35: Suppl: 394 A. Abstract.
- Galvin IM, Steel A, Pinto R et al. Cochrane. No hay pruebas de efectos beneficiosos de la ventilación líquida parcial en adultos con lesión pulmonar aguda. <https://www.cochrane.org/es/CD003707/> . Julio 2013. Consultado en octubre de 2021.
- Galvin IM, Steel A, Pinto R et al. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art No: CD003707. DOI:10.1002/14651858.CD003707. Pub 3.
- Branson RD. New modes of mechanical ventilation. *Current Opinion in Crit Care* 1999; 5: 33-42.
- Baba A. Perfluorocarbon blocks tumor necrosis factor-alpha induced interleukin-8 release from alveolar epithelial cell *in vitro*. *Crit Care Med* 2000; 28 (4): 113-118.

30. Steinhorn D, Leach C, Fuhrman B, Holm B. Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid production. *Crit Care Med* 1966; 24:1252-1256.
31. Baba A. Intracranial hemorrhage: germinal matrix—intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders, 1995: 403-463.
32. Michael P, Hlastala PD, Jennifer E, Sounders MD. Perfluorocarbon Enhances Gas Exchange. *A J Respir Crit Care Med*, 2001; 164 (1): 1-2
33. Carrillo-Esper R, Suárez-Mendoza AC. Ventilación líquida en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. *Rev Fac Med UNAM* 2002; 45 (5): 225-228.
34. Dermes B. Perfluorocarbon fluid a mediator of pulmonary barotrauma a potential hazard of liquid ventilation. *Chest* 2000; 117: 9-10.
35. Fuhrman BP, Paczan PR, DeFrancis M. Perfluorocarbon-associated gas exchange. *Crit Care Med* 1991; 19: 12-22.
36. Max M, Khulen R. Combining partial liquid ventilation an prone position in experimental acute lung injury. *Anesthesiology* 1999; 91: 796-803.
37. Nugent NH, Mazzoni MC. Dose maintenance for partial liquid ventilation; passive heat-and-moisture exchanges. *Biomed Instrum Technol* 1999; 33: 365-372.
38. Wolfson MR, Kechner NE. Perfluorochemical rescue after surfactant treatment; effect of perfluorocarbon dose and ventilatory frequency. *J Appl Physiol* 1998; 84: 624-640.
39. Tooley R. Total liquid ventilation with perfluorocarbons increases pulmonary end-expiratory volumen and compliance in the setting of lung atelectasis. *Crit Care Med* 1996; 24 (2): 267-273.

Impacto de la diabetes mellitus en la salud sexual y reproductiva

Daniela A. Amaro,¹ Donají Castañón,¹ Marisol Juárez Jiménez,¹
Fernanda Valdez Rojas,¹ Salvador Hernández Alvarado^{2*}

Impact of diabetes mellitus on sexual and reproductive health

Recibido: 4 de febrero de 2022

Aceptado: 14 de febrero de 2022

Resumen

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónico-degenerativa con una prevalencia cada vez mayor en la población mundial. Esta enfermedad se ha relacionado con múltiples complicaciones orgánicas que afectan no sólo a la salud física sino también emocional, lo que conlleva a un deterioro en la calidad de vida de estos pacientes. Dentro de los aspectos menos estudiados de estas complicaciones han sido los relacionados con la salud sexual, sin embargo, evidencia creciente muestra que esta enfermedad afecta de manera negativa la sexualidad en ambos sexos. Los hombres con diabetes tienden a presentar una mayor incidencia de disfunción eréctil, mientras que las mujeres presentan una reducción de la lubricación vaginal y disminución de la libido. Respecto a la reproducción, las pacientes con diabetes tienen una menor tasa de fertilidad y alteraciones en las diversas edades reproductivas y los pacientes diabéticos muestran modificaciones en la calidad espermática y la producción de hormonas sexuales. El mayor entendimiento de las afectaciones que produce la diabetes mellitus en la salud sexual y reproductiva permitirá un mejor tratamiento y una prevención oportuna de estas complicaciones.

PALABRAS CLAVE

Sexualidad, Reproducción, Complicaciones diabéticas, Sistema endócrino.

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic-degenerative metabolic disease with an increasing prevalence in the world. This disease has been related to multiple organic complications affecting physical but also emotional health, which leads to a deterioration in the quality of life of these patients. Among the least studied aspects of these complications have been those related to sexual health, however, growing evidence shows that this disease negatively affects sexuality in both sexes. Men with diabetes tend to have a higher incidence of erectile dysfunction, while women have reduced vaginal lubrication and decreased libido. Regarding reproduction, women with diabetes have a lower fertility rate and alterations at various reproductive ages, and men with diabetes show changes in sperm quality and the production of sex hormones. Greater understanding of the effects that diabetes mellitus produces on sexual and reproductive health will allow better treatment and timely prevention of these complications.

KEY WORDS

Sexuality, Reproduction, Diabetes complications, Endocrine system.

¹Universidad Autónoma del Estado de México, México. ²Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.

*Autor para correspondencia: emmanuel.hernandezalvarado@viep.com.mx

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza por hiperglucemia crónica y defectos en el metabolismo de los macronutrientes, debido a un detrimento en la secreción o la función de la insulina.¹ La enfermedad se clasifica en dos tipos principales: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), en la que se presenta la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas; y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que se asocia con resistencia a la insulina, esta última está principalmente relacionada con el exceso de tejido adiposo en el organismo.¹⁻³

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud y la Federación Internacional de Diabetes, la prevalencia de este padecimiento se ha duplicado desde 1980 a la fecha, existiendo más de 460 millones de personas en el mundo con la enfermedad.^{2,3} El incremento en la prevalencia se debe no solo al crecimiento y envejecimiento de la población, sino, además a un aumento en el predominio en los distintos grupos etarios, lo que se corresponde con el aumento del número de personas que tienen sobrepeso y obesidad a nivel mundial.²

La alteración crónica en el metabolismo de la glucosa conlleva a múltiples complicaciones microvasculares, como la neuropatía, la nefropatía y la retinopatía diabética; y macrovasculares, que se conforman de la enfermedad coronaria, la enfermedad arterial periférica y el evento vascular cerebral.^{4,5} Los principales mecanismos involucrados en la fisiopatología de estas complicaciones vasculares son la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, generación de productos finales de glicación avanzada, engrosamiento de la membrana basal capilar y activación anómala de cascadas de señalización intra y extracelulares.^{4,6}

Las complicaciones vasculares producen cambios estructurales y funcionales, que desembocan en disfunciones de los aparatos y sistemas, sin embargo, la información respecto al grado de afectación del aparato reproductor y el sistema endócrino sexual es reducida, el propósito de esta revisión es conjuntar información respecto a la salud sexual y reproductiva en los pacientes con diabetes.

Salud sexual

La sexualidad humana depende no sólo de aspectos físicos y somáticos, sino de la integración de elementos emocionales, intelectuales y sociales, con la finalidad de tener experiencias sexuales placenteras y seguras.^{7,8} La diabetes, al ser una enfermedad con múltiples complicaciones sistémicas, es capaz de afectar todos los aspectos asociados a la sexualidad, resultando en varias disfunciones sexuales tanto en mujeres como en hombres.^{9,10}

Las complicaciones vasculares y neuronales crónicas de la diabetes se han postulado como los posibles mecanismos fisiopatológicos relacionados con la disfunción sexual en mujeres.^{10,11} Estas alteraciones abarcan aspectos de la sexualidad femenina, entre los que se incluyen disminución del deseo sexual, dispareunia e insatisfacción sexual.¹¹⁻¹⁴ En las pacientes con DM1 las alteraciones de la función sexual llegan a tener una prevalencia desde 30 al 70 %, mientras que la prevalencia en las mujeres con DM2 varía dependiendo de los estudios, siendo desde 17 hasta 94 %.^{14,15} Estas disfunciones sexuales se correlacionan con la duración de la enfermedad, la presencia de complicaciones de diabetes, el porcentaje de hemoglobina glucosilada y la presencia de síntomas depresivos.¹⁶⁻¹⁸

Las alteraciones en la función sexual femenina reportadas con mayor frecuencia en las pacientes son la disminución del deseo sexual, la dispareunia y la anorgasmia.¹³ En un estudio realizado por Erol et al. se mostró que las pacientes con diabetes presentan disminución de la sensibilidad vibratoria del introito vaginal, los labios menores y el clítoris,¹⁹ mientras que otros estudios reportan que las mujeres con diabetes tienen una reducción en la vasodilatación capilar y en la lubricación vaginal tras un estímulo erótico, lo que podría explicar, en parte, las disfunciones sexuales reportadas.²⁰⁻²³ Por tanto, para el restablecimiento de una adecuada salud sexual en las mujeres es indispensable el tratamiento eficaz de la enfermedad y sus comorbilidades, así como la prevención de sus complicaciones.^{11,21}

En los hombres existe una relación establecida entre la diabetes y la disfunción

sexual, de acuerdo con el estudio de envejecimiento masculino de Massachusetts, los pacientes con diabetes tienen una probabilidad tres veces mayor de presentar disfunción eréctil.²⁴ En un estudio con 115 pacientes con DM1, 50 % presentó disfunción eréctil,²⁵ mientras que en aquellos con DM2, los estudios revelan que más de 80 % presentan alteraciones en la erección.^{12,26} Los pacientes con diabetes y disfunción eréctil han reportado tener una severidad mayor y una satisfacción sexual más baja, en comparación con pacientes sin diabetes y la misma disfunción sexual.²⁷

Dentro de los principales factores asociados a la disfunción eréctil en pacientes con diabetes están: el incremento de porcentaje de hemoglobina glucosilada en sangre, la edad avanzada y un tiempo prolongado viviendo con la enfermedad.²⁴⁻²⁶ La disfunción sexual presente en los hombres con diabetes puede asociarse además con el impacto en la salud mental de la propia enfermedad, ya que el deseo y la satisfacción sexual se correlacionan negativamente con síntomas depresivos, y los pacientes con el mayor disfrute de su salud sexual son aquellos con la mayor adaptación a la enfermedad.^{12,27} El mejor tratamiento para las disfunciones sexuales en hombres con diabetes requiere de un manejo integral, incluyendo modificaciones en el estilo de vida, un adecuado control glucémico, terapia de intervención en salud mental, así como también tratamiento farmacológico adecuado.^{9,10}

Salud reproductiva

Para llevar a cabo de manera precisa el proceso de reproducción se requiere no solo del acto sexual, sino además es preciso el adecuado funcionamiento del aparato reproductor y del sistema endócrino para asegurar la fertilización de un ovocito por un espermatozoide, así como su adecuada implantación y el desarrollo del embrión y el feto.²⁸ La salud reproductiva, en ambos sexos, puede verse afectada también por la diabetes, tanto por sus complicaciones crónicas, así como por las alteraciones del estrés oxidativo y la glicación anormal de proteínas.^{29,30} Diversos estudios realizados en hombres tanto con DM1 como DM2 muestran que los pacientes presentan una disminución en la concentración de la hormona luteinizante y de la hormona folículo estimulante, lo que se asocia con una producción reducida de testosterona.³¹⁻³³ Este hipogonadismo hipogonadotrópico que se presenta en los pacientes con diabetes explica que estos tengan disminución de la libido, alteraciones en la espermatogénesis y una mayor prevalencia de infertilidad.³⁴ Además, tienden a presentar una reducción del volumen total de semen, disminución progresiva de la motilidad espermática, una mayor cantidad de espermatozoides inmaduros, en apoptosis y con fragmentación del ADN, así como oligospermia y azoospermia, lo que contribuye a la infertilidad presentada en estos pacientes.^{30,34}

Las alteraciones reproductivas en mujeres con diabetes comprenden irregularidades en el ciclo menstrual, subfertilidad, y modificaciones en la edad de presentación de la menarquia y la menopausia.²⁹ Estudios realizados en pacientes con DM1 muestran que la menarquia, la telarquia y la pubertad presentan un retraso en su presentación, en comparación con mujeres sin diabetes.³⁵⁻³⁷ Además, las pacientes con ambos tipos de diabetes tienden a presentar una mayor prevalencia de ciclos menstruales irregulares y oligomenorrea.³⁷⁻³⁹ La diabetes se asocia también con una mayor prevalencia de síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo y menor concentración plasmática de hormona antimülleriana en estas pacientes en comparación con mujeres sanas, lo que puede sugerir una disminución y declive de la función ovárica normal.³⁹⁻⁴¹ De hecho, en las pacientes con diabetes se ha reportado una menor tasa de fertilidad,⁴² alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal⁴³ y una presentación temprana de menopausia.⁴⁴

Conclusiones

La diabetes mellitus es un padecimiento crónico y progresivo con complicaciones multisistémicas a corto y a largo plazo, lo que puede afectar la salud sexual y reproductiva, ya que produce alteraciones endocrinas y orgánicas tanto en hombres como mujeres. Las disfunciones sexuales y reproductivas se asocian a diversos mecanismos fisiopatológicos metabólicos, endocrinológicos, vasculares y neuronales secundarios a la presencia de diabetes mellitus, por lo que, el tratamiento de estas deberá enfocarse no solo en la regulación de la glucemia, sino también, en la prevención y tratamiento de sus complicaciones, además de las implicaciones en la salud mental y en los ámbitos social y cultural.

El aumento en el sedentarismo y la obesidad ha generado un incremento global en la prevalencia de esta enfermedad, afectando cada vez más a la etapa reproductiva del ser humano, esto implicará probablemente un mayor número de consultas de estos pacientes respecto a sus deseos de tener actividades sexuales placenteras y con el objetivo de concepción, por lo que, es fundamental para el personal de salud conocer estas alteraciones para brindar una mejor atención.

Conflicto de intereses / Fuentes de financiamiento: Los autores declaran que no existe un conflicto de intereses y no recibieron ningún tipo de subvención para la realización del manuscrito.

Referencias

- Asociación Latinoamericana de Diabetes. Definición y diagnóstico de la diabetes. Revista de la ALAD. 2019; 1 (1): 11-5.
- Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. Ginebra, Suiza: The WHO Document Production Services; 2016. 88 p.
- Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la diabetes de la FID. Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes; 2019. 180 p.
- Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. Physical Therapy. 2008; 88 (11): 1322-35.
- Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clinical Diabetes. 2008; 26 (2): 77-82.
- Lofty M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review. Current Diabetes Review. 2017; 13 (1): 3-10.
- Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas. La salud sexual y su relación con la salud reproductiva: un enfoque operativo. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2018: p. 12.
- Ventriglio A, Bhugra D. Sexuality in the 21st century: sexual fluidity. East Asian Archives of Psychiatry. 2019; 29 (1): 30-4.
- Gandhi J, Dagur G, Warren K, Smith NL, Sheynkin YR, Zumbo A, et al. The role of diabetes mellitus in sexual and reproductive health: an overview of pathogenesis, evaluation, and management. Current Diabetes Reviews. 2017; 13 (6): 573-81.
- Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. 2014; 7: 95-105.
- Enzlin P, Mathieu C, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Diabetes mellitus and female sexuality: a review of 25 years' research. Diabetic Medicine. 1998; 15 (10): 809-15.
- Bak E, Marcisz C, Krzemińska S, Dobrzym-Matusiak D, Foltyn A, Drosdzol-Cop A. Relationships of sexual dysfunction with depression and acceptance of illness in women and men with type 2 diabetes mellitus. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2017; 14 (9).
- Muniyappa R, Norton M, Dunn ME, Banerji MA. Diabetes and female sexual dysfunction: moving beyond «benign neglect». Current Diabetes Reports. 2005; 5 (3): 230-6.
- Rahmanian E, Salari N, Mohammedi M, Jalali R. Evaluation of sexual dysfunction and female sexual dysfunction indicators in women with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2019; 11: 73.
- Grandjean C, Moran B. The impact of diabetes mellitus on female sexual well-being. Nursing Clinics of North America. 2007; 42 (4): 581-92.
- Kaya Erten Z, Zincir H, Ozkan F, Seilçuk A, Elmali F. Sexual lives of women with diabetes mellitus (type 2) and impact of culture on solution for problems related to sexual life. Journal of Clinical Nursing. 2014; 23 (7-8): 995-1004.
- Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano F, Romano M, Giugliano D. Determinants of female

- sexual dysfunction in type 2 diabetes. *International Journal of Impotence Research*. 2010; 22 (3): 179-84.
18. Cichocka E, Jagusiewicz M, Gumprecht J. Sexual dysfunction in young women with type 1 diabetes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17 (12).
19. Erol B, Tefekli A, Sanli O, Ziyilan O, Armagan A, Kendirci M, et al. Does sexual dysfunction correlate with deterioration of somatic sensory system in diabetic women? *International Journal of Impotence Research*. 2003; 15 (3): 198-202.
20. Wincze JP, Albert A, Bansal S. Sexual arousal in diabetic females: physiological and self-report measures. *Archives of Sexual Behavior*. 1993; 22 (6): 587-601.
21. Mazzilli R, Imbrogno N, Elia J, Delfino M, Bitterman O, Napoli A, et al. Sexual dysfunction in diabetic women: prevalence and differences in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2015; 8: 97-101.
22. Doruk H, Akbay E, Cayan S, Akbay E, Bozlu M, Acar D. Effect of diabetes mellitus on female sexual function and risk factors. *Archives of Andrology*. 2005; 51 (1): 1-6.
23. Maiorino MI, Bellastella G, Castaldo F, Petrizzo M, Giugliano D, Esposito K. Sexual function in young women with type 1 diabetes: the METRO study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017; 40 (2): 169-77.
24. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of Urology*. 1994; 151 (1): 54-61.
25. Bak E, Marcisz C, Krzeminska S, Dobrzyn-Matusiak D, Foltyn A, Droszol-Cop A. Does type 1 diabetes modify sexuality and mood of women and men? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018; 15 (5).
26. Lu C-C, Jiann B-P, Sun C-C, Lam H-C, Chu C-H, Lee J-K. Association of glycemic control with risk of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes. *The Journal of Sexual Medicine*. 2009; 6 (6): 1719-28.
27. Penson DF, Latini DM, Lubeck DP, Wallace KL, Henning JM, Lue TF. Do impotent men with diabetes have more severe erectile dysfunction and worse quality of life than the general population of impotent patients? Results from the Exploratory Comprehensive Evaluation of Erectile Dysfunction (ExCEED) database. *Diabetes Care*. 2003; 26 (4): 1093-9.
28. Velázquez Cornejo G. Fisiología de la reproducción humana. *Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción*. 2009; 1 (4): 115-30.
29. Thong EP, Codner E, Laven JSE, Teede H. Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020; 8 (2): 134-49.
30. Condorelli RA, La Vignera S, Mongioi LM, Alamo A, Calogero AE. Diabetes mellitus and infertility: different pathophysiological effects in type 1 and type 2 on sperm function. *Frontiers in Endocrinology*. 2018; 9: 268-268.
31. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89 (11): 5462-8.
32. Maneesh M, Jayalakshmi H, Singh TA, Chakrabarti A. Impaired hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in men with diabetes mellitus. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2006; 21 (1): 165-8.
33. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*. 2007; 30 (4): 911-7. Jangir RN, Jain GC. Diabetes mellitus induced impairment of male reproductive functions: a review. *Current Diabetes Reviews*. 2014; 10 (3): 147-57.
34. Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Gaete X, et al. Ponderal gain, waist-to-hip ratio, and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*. 2004; 5 (4): 182-9.
35. Schweiger B, Klingensmith GJ, Snell-Bergeon JK. Menarchal timing in type 1 diabetes through the last 4 decades. *Diabetes Care*. 2010; 33 (12): 2521-3.
36. Schweiger BM, Snell-Bergeon JK, Roman R, McFann K, Klingensmith GJ. Menarche delay and menstrual irregularities persist in adolescents with type 1 diabetes. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011; 9 (1): 61.
37. Deltidou A. Age at menarche and menstrual irregularities of adolescents with type 1 diabetes. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2010; 23 (3): 162-7.
38. Peppard HR, Marfori J, Luomo MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24 (6): 1050-2.
39. Soto N, Iñiguez G, López P, Larenas G, Mujica V, Rey RA, et al. Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus. *Human Reproduction*. 2009; 24 (11): 2838-44.
40. Wellons MF, Matthews JJ, Kim C. Ovarian aging in women with diabetes: An overview. *Maturitas*. 2017; 96: 109-13.
41. Jonasson JM, Brismar K, Sparén P, Lambe M, Nyren O, Ostenson C-G, et al. Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care*. 2007; 30 (9): 2271-6.
42. Arrais RF, Dib SA. The hypothalamus-pituitary-ovary axis and type 1 diabetes mellitus: a mini review. *Human Reproduction*. 2006; 21 (2): 327-37.
43. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, Strotmeyer ES, Burke JP, Kuller LH, et al. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? *Diabetes*. 2001; 50 (8): 1857-62.

Contribución de la Universidad Médica a la formación profesional del estudiante de Medicina

Y. Pérez Martín,¹ M. Bartutis Romero,¹ Y.T. Nobalbo Aguilera^{1*}

Contribution of the Medical University to the professional training of the Medicine student

Recibido: 9 de marzo de 2022
Aceptado: 23 de marzo de 2022

Resumen

La formación profesional es un proceso esencial de la Educación Superior cubana en el que el currículo debe contribuir a concretar las aspiraciones reflejadas en el Modelo del Profesional. En el caso de la formación médica se fusiona el modelo pedagógico de educación superior con el sanitario en aras de formar un individuo con profundo conocimiento científico; capaz de integrar la teoría y la práctica en la solución de los problemas, que no solo se adapte a los cambios sino que sea un promotor de ellos a través de la educación en valores y se garantice su pleno desempeño como profesional en las condiciones que caracterizan al siglo XXI. El objetivo del artículo consistió en argumentar la contribución de la Universidad Médica a la formación profesional del estudiante de Medicina.

PALABRAS CLAVE

Formación profesional; universidad médica; medicina; valores humanos.

Abstract

The professional formation is an essential process of the Cuban Superior Education in which the curriculum should contribute to sum up the aspirations reflected in the Professional's Pattern. In the case of the medical formation he/she fuses the pedagogic pattern of superior education with the sanitarium for the sake of forming an individual with deep scientific knowledge; able to integrate the theory and the practice in the solution of the problems that not alone he/she adapts to the changes but rather he/she is a promoter of them through the education in values and their full acting is guaranteed as professional under the conditions that characterize a century XXI. The objective of the article consisted on arguing the contribution from the Medical University to the student's of Medicine professional formation.

KEY WORDS

Professional formation; medical university; medicine; value human.

¹Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba
*Autor para correspondencia: yunexisnoboaguilera1979@gmail.com

Introducción

La formación del profesional de la medicina reviste especial importancia por la repercusión social que tiene un servicio tan sensible y necesario, pues para el hombre uno de los valores fundamentales son la vida y la salud. Es imprescindible la formación de un profesional humanista que posea conocimiento especializado de la materia que trata, así como destreza técnica y habilidades profesionales que le permitan ofrecer desde la atención primaria la promoción de salud, la prevención de enfermedades, el cuidado necesario a los enfermos de manera segura, a partir de una conducta comprometida con los principios de la ética médica.

Corresponde a la Universidad la tarea de trascender la representación todavía arraigada de que un buen profesional es quien domina los conocimientos y habilidades que le permiten desempeñar con éxito la profesión y reemplazar esta concepción por una más profunda y humana entendido este como un sujeto que orienta su acción con independencia, creatividad y competencia, sobre la base de una sólida motivación profesional, que le permita perseverar en la búsqueda de soluciones a los problemas, auxiliado por sus conocimientos y habilidades, con una óptica ética y creativa.¹

Desde otros contextos se visualizan perspectivas teóricas que apuntan a la necesidad de una adecuada formación del profesional de la medicina, como acontece con los apuntes de Gómez-Gómez, Osorio-Ramírez y Díaz-Hernández² quienes identifican la diversidad socioeconómica y cultural del alumnado como aspectos que contribuyen a que el egresado se coloque en una perspectiva de horizontalidad en su relación con el prójimo, por lo que sus actitudes y acciones van orientadas a la otredad como su preocupación esencial, así como al compromiso con su profesión.

Lo anterior demuestra que existe una dimensión axiológica en la formación profesional del estudiante de medicina, criterio que comparten Nakao Ávila, Rodríguez González, Rojas Esteva y Tamayo García,³ quienes consideran necesaria la educación en valores y su transversalización en el currículo de la carrera.

Una contribución al abordaje de la temática lo constituye el artículo de investigadores de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara⁴ quienes brindan desde la óptica de los propios educandos su percepción respecto a la formación profesional, lo cual resulta un aporte pues coloca al estudiante en un rol activo, es capaz de valorar y evaluar el proceso formativo en consonancia con una pedagogía desarrolladora. Sin embargo, se detecta en dicho estudio dificultades con la adquisición de una de las habilidades de la asignatura básica: Medicina General Integral, concerniente al análisis de la situación de salud en un área de atención. Lo anterior revela lo pertinente de un desarrollo del educando no solo en lo cognoscitivo, sino en lo valorativo y empático, donde prime una formación sociohumanista: “como parte integrante de la formación en ciencias biomédicas y clínicas”.⁵

En la universidad se impone una pedagogía que, dentro de sus acciones formativas, eduque en valores que se alejen de la repetición abstracta del concepto y de las formas convencionales del proceso de enseñanza-aprendizaje. Las universidades médicas necesitan individuos que sepan medicina, pero que además estén comprometidos con la sociedad en la que viven, para orientar la praxis humana con un sentido humanista dirigido a una actividad transformadora de la realidad.^{5,6}

Las autoras del presente artículo se proponen como objetivo argumentar la contribución de la Universidad Médica a la formación profesional del estudiante de Medicina.

Desarrollo

La Universidad Médica debe proporcionar a sus estudiantes las herramientas necesarias para cumplir, según lo reconoce el Modelo del Profesional,⁷ con sus tres perfiles: el ético-humanista, el profesional y el ocupacional, de manera que con una docencia suficiente y de calidad el estudiante vaya transitando por diferentes niveles que les provean una formación integral a partir de los contenidos proporcionados por las asignaturas de formación general, y que le permitan posteriormente enfrentarse con un grado de competitividad mayor a los contenidos especializados de su futura profesión.

La formación profesional es un proceso sustancial de toda universidad, contribuir al perfeccionamiento de los profesionales desde los diversos ámbitos es pilar esencial de la Educación Superior que tiene como función preservar, desarrollar y promover la cultura de la sociedad. La especificidad de la Universidad no consiste en ser la única institución que contribuye a tales propósitos; algunas desde sus perspectivas específicas comparten con ella estos objetivos, sin embargo, logra contribuir de un modo más integral y completo, a la preservación, desarrollo y promoción de la cultura de la humanidad.

Por ello, se entiende que la Universidad cumple su verdadero encargo social en la medida en que se ajusta a las demandas que la sociedad le impone y, en especial, en el contexto actual donde se manifiestan grandes transformaciones en diversos órdenes de la vida social, en el contexto de la crisis económica mundial, agravada por otras causales y una pandemia que han provocado la muerte de muchas personas, además de la poca voluntad política de algunos gobiernos para hacer frente a las mismas, así como carencias de recursos de otros.

La formación profesional ha sido analizada por diferentes investigadores; sin embargo, las autoras asumen la definición de Álvarez Valiente y Fuentes González, quienes la conciben como: un proceso consciente, holístico, dialéctico y complejo, que se configura en un espacio tiempo flexible a través de la construcción de significados y sentidos entre sujetos; apoyado por las TIC, que se desarrolla en las universidades con el propósito de garantizar la formación integral de los profesionales para la adaptabilidad al cambio continuo, mediante la apropiación significativa de la cultura general y profesional pero también desarrollando las competencias y capacidades necesarias para acceder y apropiarse críticamente del conocimiento, resolver los problemas inherentes al objeto de su profesión y, en lo posible, transformarlo.⁸

Esta amplia definición incluye importantes aristas del tema abordado, se destacan el carácter de este proceso descrito como consciente, holístico, dialéctico y complejo; resalta, además, cuestiones significativas en el análisis del tema como el hecho de que se construye en un espacio de tiempo flexible, lo que indica que no es un proceso únicamente centrado en la formación del pregrado sino también en la formación posgraduada.

Los elementos anteriormente analizados conforman la definición de formación profesional que forma parte del enfoque holístico configuracional que proponen y que se asume en este artículo. Este enfoque conduce a la asunción justificada de un modelo de enseñanza aprendizaje participativo y desarrollador que toma en cuenta al docente y el papel activo, consciente e interactivo del estudiante; en un contexto de intercambio, donde la comunicación, la motivación, la relación entre lo individual y lo social, el aprendizaje significativo, reflexivo y constructivo constituyen pilares fundamentales en la apertura de espacios; al respeto, la confiabilidad, la responsabilidad y el papel que desempeñan los sujetos participantes.

La formación de los profesionales es considerado un proceso de carácter esencialmente social y que se desarrolla como un sistema en el que están comprendidos procesos tanto de carácter curricular como extra curricular en los que se instruye, educa y desarrolla a los estudiantes para formar en su sentido más amplio rasgos cognitivos, afectivos y volitivos de la personalidad como profesional y como ciudadano.

Este referente concibe el proceso docente educativo de modo consciente y se desenvuelve a través de las relaciones de carácter social que se establecen entre estudiantes y profesores con el propósito de educar, instruir y desarrollar a los primeros, dando respuesta a las demandas de la sociedad, para lo cual se sistematiza y recrea la cultura acumulada por la sociedad de forma planificada y organizada. No se trata de comprender la estructura de este proceso como un agregado de componentes y funciones, ya que entendido como un sistema holístico, es más que la simple integración de las partes.

Para caracterizar la Universidad cubana actual, no se le puede concebir como un conjunto de procesos de diferentes naturalezas que interactúan en-

tre sí, sino como aquella entidad orgánica en que un mismo aspecto aparecerá, en forma simultánea y con valoraciones distintas en uno u otro proceso, destacándose entre estos la docencia, la investigación y la extensión. Este es el enfoque globalizador que aspira consolidar la universidad, que tiene entre sus rasgos fundamentales:

- Universidad científica, tecnológica y humanista.
- Formación sobre la base del amplio perfil.
- La amplia cobertura de las necesidades de la educación de posgrado es otro de los rasgos distintivos, en tanto concibe desde su diseño de superación diversas modalidades para la continuidad de la formación profesional.
- La investigación e innovación tecnológica que contempla ambos elementos como consustanciales de todo el quehacer universitario, tanto en el pregrado como en el posgrado, o sea, a la integración a proyectos en diferentes niveles.
- La plena integración con la sociedad se ha convertido en el contexto actual en otro rasgo distintivo de la universidad cubana. La universidad y la comunidad se retroalimentan recíprocamente, pues la primera brinda elementos de análisis de la realidad potenciando el desarrollo de la comunidad y esta, a su vez, brinda a la universidad conocimientos acerca de su progreso y necesidades.⁹

Dos ideas rectoras distinguen la formación profesional en los centros de educación superior: la unidad entre la educación y la instrucción y la vinculación del estudio con el trabajo. Lo cual se traduce en formar a un profesional que sepa: hacer con conocimiento científico; del hacer, extraer propuestas no sólo técnicas sino de progreso científico; integrar en el continuo teoría-práctica los problemas a los que se enfrente y no solo adaptarse a los cambios futuros, sino ser un promotor de cambios.¹⁰

El objetivo fundamental es formar profesionales que den respuestas satisfactorias a las exigencias sociales, resolviendo con creatividad e independencia los problemas que esta le plantea, por ello se hace indispensable que tanto lo instructivo, lo educativo como lo desarrollador se integren coherentemente para esa finalidad. La formación profesional en la Educación Médica Superior tiene características comunes al resto del proceso en la Educación Superior cubana, algunas de las cuales ya han sido abordadas, pero a la vez posee elementos que lo diferencian, pues es el resultado de la fusión “del modelo pedagógico de educación superior con el modelo sanitario, estructurado sobre la estrategia de atención primaria de salud, y tiene como base la integración docente, atencional e investigativa”.¹¹

Con esta finalidad se transitó por diferentes modelos que potenciaron que los estudiantes desde su proceso de formación tuvieran la tarea de realizar múltiples ejercicios de promoción de salud y prevención de enfermedades en el contexto comunitario.

Para ello fue necesario identificar los principales problemas de la salud en Cuba para conocer cuál podría ser la cualidad esencial de ese nuevo médico, resultó que esos problemas estaban concentrados en tres grandes grupos, que a su vez se correspondían con tres de las especialidades tradicionales de la Medicina: la Medicina Interna, la Pediatría y la Ginecología y Obstetricia. Surge entonces la idea transformadora esencial de formar en lugar de especialistas en estos tres perfiles un solo profesional, de más amplio perfil, capaz de dar una respuesta primaria a los problemas de esas tres ramas de la medicina y dejar tales especialidades para la actividad de posgrado.

El proceso de formación de profesionales en la Educación Médica ha ido manifestando una evolución histórica favorable con una propensión ascendente, pues se llevó a la atención primaria a la comunidad; de métodos reproductivos se pasó a productivos, de un mayor énfasis en la instrucción se ha buscado fortalecer lo educativo y desarrollar valores, perfeccionar programas y declarar la Medicina General Integral como disciplina rectora.¹²

Esta idea muestra el necesario tránsito que se ha producido en la formación profesional que según Rivero Villavicencio¹² se puede periodizar en cua-

tro etapas a partir del triunfo revolucionario, cada una de ellas cualitativamente superior a la que le precedió. La formación de los profesionales en la Educación Médica cubana tiene como principios:

- Satisfacer con calidad las necesidades de salud de la población.
- Combinar el estudio y el trabajo.
- Vincular la teoría con la práctica.
- Desarrollar las ciencias y las tecnologías.
- Mantener la educación en el trabajo en las instituciones y unidades de salud.¹¹

Tales elementos están organizados desde el currículum que se encuentra estructurado en seis años y está basado en los principios de formación integral que conjuga lo humanístico y lo ético con lo científico-tecnológico y parte de la identificación de los principales problemas de salud de la población que el médico al egresar debe ser capaz de resolver o saber trasladar a otro nivel de atención. Debe tener en cuenta: la responsabilidad con lo público, el ejercicio del pensamiento crítico, la flexibilidad e integración y el diálogo de saberes, la calidad con equidad, así como el principio de educación a lo largo de toda la vida.

El proceso formativo en los Centros de Educación Médica Superior está basado en el aprender a aprender, en la creatividad, la innovación y el humanismo como ejes de los cambios y transformaciones que articulan la docencia, la investigación formativa y la inserción social, la interdisciplinariedad, interrelación e interdependencia, y en todo momento la formación ciudadana.

La educación en el trabajo es un eslabón importante dentro de la formación profesional del estudiante de Medicina, pues tiene como finalidad consolidar, ampliar y aplicar los conocimientos adquiridos durante el proceso de enseñanza-aprendizaje a partir de la formación de habilidades y hábitos, la adquisición de métodos más avanzados de trabajo y la formación de rasgos que conformen su personalidad. Por ello, se plantea que

además de instruir al estudiante durante su formación, resulta igualmente necesario ponerlo en contacto con el objeto de su profesión, desde los primeros años de la carrera, y así lograr el imprescindible nexo con los modos de actuación de esa profesión; desde sus aspectos más simples y elementales, hasta aquellos más complejos y que demandan mayor nivel de preparación. Sólo de ese modo se aseguran las habilidades necesarias para su desempeño profesional.⁹

Lo expuesto anteriormente ratifica la contribución de la Universidad Médica en la formación profesional del estudiante lo que se concreta en la sólida formación académica a partir de los contenidos recibidos durante la carrera en los que prevalece el carácter científico de estos con un enfoque práctico reconocidos en el Plan de Estudio¹³ y el Modelo del profesional.⁷

La formación de valores como eje de articulación del proceso formativo que persigue la consolidación de una personalidad humanista, solidaria, responsable, consagrada, pone énfasis en el amor a la profesión y la honestidad como valores esenciales y reguladores de la actuación de un profesional competente, junto al amor a la patria, la solidaridad internacional.

Estos valores son fundamentales para el desarrollo de la personalidad del educando, en torno a saber actuar conscientemente y con calidad en la solución de los problemas y en la satisfacción de las necesidades de salud de su localidad y nación, así como de otras latitudes, además, de ser expresión del compromiso social al que se apela en el proceso formativo de estos profesionales, en contraposición con las corrientes mercantilistas que sustentan el éxodo de profesionales y robo de cerebros de los países en vías de desarrollo.

Los profesionales de la salud en Cuba enfrentan desafíos globales, además de las medidas económicas que impactan al sector, las cuales son aplicadas por el gobierno de Norteamérica que incluye una campaña de descrédito para desdorar la labor altruista de los médicos y del resto del personal de salud. Al respecto el presidente de la República expresó:

La cooperación médica cubana es un objetivo de ataque permanente. Se trata de desacreditar un esfuerzo noble y solidario que el mundo entero reconoce y que, junto a la Escuela Latinoamericana de Medicina y la Brigada Henry Reeve, contra catástrofes naturales, constituyen la expresión más genuina y exitosa de la cooperación entre países en vías de desarrollo.¹⁴

Constituye una fortaleza del sistema de salud cubano que los profesionales del sector expresan sentido de pertenencia y responsabilidad con la comunidad en la que se insertan, atienden las diversas situaciones de salud que puedan surgir; se incorporan a las redes promocionales de calidad de vida y salud, tal como ha ocurrido ante la situación epidemiológica presentada en el país ante la Covid-19, el dengue y otras epidemias. Los estudiantes de Medicina mantienen una participación activa y responsable en las labores de pesquisas poniendo de manifiesto los conocimientos adquiridos y los valores incorporados a su modo de actuación.

En un contexto epidemiológico complejo a escala global, el Ministerio de Salud Pública en Cuba, diseñó una estrategia para atender la situación originada por la Covid-19 y no detener la formación de sus profesionales; cada universidad, a partir de las características del territorio, de las condiciones epidemiológicas y de la propia institución, elaboró su propuesta de acciones para dar continuidad al proceso formativo.

El 23 de marzo de 2020, el Ministerio de Salud Pública de Cuba establece reorganizar el curso académico de pre y posgrado en todas las carreras en ciencias de la salud de las Universidades de Ciencias Médicas y utilizar la modalidad a distancia para continuar la adquisición de conocimientos previstos para esa etapa; así como desarrollar las actividades de la lucha anti epidémica aprobadas para los estudiantes del sector, mediante la educación en el trabajo, modelo que caracteriza la formación académica en ciencias de la salud.¹⁵

A partir de las indicaciones ministeriales en cada universidad se comienza el trabajo de ubicación de los estudiantes para apoyo y fortalecimiento de la labor de pesquisa y se considera la cercanía a sus zonas residenciales, para evitar el traslado y las aglomeraciones innecesarios. Asimismo, la pandemia trajo consigo ajustes al fondo de tiempo, modificaciones en las formas evaluativas, se consolidó la utilización del aula virtual por estudiantes y profesores, lo cual contribuyó al fortalecimiento de la Universidad Virtual de Salud.^{16,17}

En estas nuevas condiciones derivadas de la Covid-19, la Universidad de Ciencias Médicas “Carlos J. Finlay” de Camagüey en su estrategia integra la docencia universitaria y la participación de los estudiantes en labores de atención primaria encaminadas a la prevención de la enfermedad y promoción de salud. Para tales propósitos, se ubicaron a los alumnos por municipios y policlínicos en zonas cercanas a sus residencias para recibir docencia e incorporarse al trabajo comunitario en diferentes Consultorios Médicos de Familia, empleando la educación a distancia.

Los contenidos de las diferentes disciplinas y asignaturas se reorganizaron por semanas, en carpetas digitales, con sus conferencias, actividades evaluativas y bibliografías para la preparación y solución de las tareas por parte de los estudiantes, por lo que se crearon diversos grupos por *WhatsApp* para enviarles las carpetas y a su vez los profesores recibían por esta vía las respuestas para efectuar evaluaciones y consultas docentes; en el caso de estudiantes de municipios se utilizó el correo electrónico, eliminando cualquier manifestación de brecha digital.

La docencia en la Universidad Médica se enfrenta a los retos de la contemporaneidad, no sólo los de carácter político, económico, social, sino que se atempera a los impactos de una pandemia que hace un nuevo trazado a la estructura global; en este sentido la formación del profesional de la medicina en Cuba, está marcada por la expresión de un profundo humanismo y solidaridad.

Conclusiones

La formación profesional prepara a los alumnos para una actividad profesional y les capacita en el desempeño calificado de las distintas profesiones y para facilitar su adaptación a las modificaciones laborales que pueden producirse a lo largo de su vida.

En el contexto educativo actual la formación de profesionales competentes, altamente calificados y con gran compromiso social constituye un reto de las universidades cubanas, especialmente de la Universidad Médica, cuyos profesionales desempeñan un rol esencial en la sociedad, en condiciones de profundas transformaciones económicas, sociales y de la aparición del nuevo Coronavirus.

Referencias

1. Pérez Y. Estrategia didáctica para la formación profesional del estudiante de Medicina desde la enseñanza de Filosofía y Sociedad [Tesis]. 2017. Camagüey: Universidad de Camagüey.
2. Gómez M, Osorio A, Díaz D. Formación e identidad profesional: egresados de medicina. Rev. Fac. Med [Internet]. 2018 ; 66 (3). [consultado el 15 de enero de 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.62616>
3. Nakao R, Rodríguez G, Rojas M, Tamayo L. Dimensión axiológica en la formación profesional de estudiantes medicina. Cult. educ.soc [Internet]. 2020. 11 (1). [consultado el 15 de enero de 2022]. Disponible en: <https://revistas-cientificas.cuc.edu.co/culturaeducacionysociedad/article/view/2523/2731>
4. Gutiérrez A, Rodríguez KL, López D, Alfonso LE, Monteagudo I, Jacinto LE. Percepción de los estudiantes de la carrera de Medicina sobre su formación profesional. EDUMECENTRO[Internet]. 2020; 12 (3). [Consultado el 17 de enero de 2022]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742020000300182&lng=es.
5. Nabalbo YT, Socarrás SR, Pernas IA. La apreciación literaria orientada a la praxis humana en el contexto formativo de la universidad médica. RevHumMed [Internet]. 2017; 17 (1). [consultado el 17 de enero de 2022]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202017000100006&lng=es.
6. Nabalbo YT, Téllez MY, Pérez Y. El socialismo y el hombre en Cuba, tratado axiológico para el profesional de la salud. RevHumMed [Internet]. 2011; 11 (1). [consultado el 17 de enero de 2022]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202011000100009&lng=es.
7. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Modelo del profesional del Médico General. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.
8. Álvarez I, Fuentes H. Didáctica del proceso de formación de los profesionales asistido por las tecnologías de la información y la comunicación. Pedagogía Universitaria [Internet]. 2005; 10 (3). [Consultado el 15 de enero de 2022]. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA467049728&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=16094808&p=AONE&sw=w&userGroupName=anon%7E1a4d88b>
9. Horruitiner P. La universidad cubana modelo de formación. 2009. La Habana: Editorial Universitaria.
10. Fuentes HC, Álvarez I. Dinámica del proceso docente educativo en la Educación Superior. 1998. Centro de Estudios de Educación Superior "Manuel F. Gran": Universidad de Oriente.

11. Salas R, Salas A. La educación médica cubana. Su estado actual. REDU [Internet]. 2010; 10 (1). [Consultado el 17 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.red-u.net/redu/index.php/redu/article/view/477>
12. Rivero O. Características de las tendencias en la formación del profesional médico en Cuba. Rev EDUMECENTRO [Internet]. 2014; 6 (2) [Consultado el 17 de enero de 2022]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742014000200017&lng=es.
13. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Plan de Estudios Perfeccionado. Carrera de Medicina. Resolución Ministerial No. 23. 2013. La Habana: Minsap.
14. Díaz-Canel M. Discurso en la clausura del Encuentro antimperialista de solidaridad, por la democracia y contra el neoliberalismo. 2019. La Habana: Palacio de Convenciones.
15. Peñalver AG, Borges L, Pérez J, Peñalver L, Sánchez R. Acciones integradas en la batalla contra la COVID-19 en Artemisa. INFODIR [Internet]. 2020; 33 [Consultado el 15 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/811>
16. Estrada R, Mendoza A, Martínez M, Díaz R, Valido A. Proceso enseñanza aprendizaje del pregrado en Atención Primaria de Salud durante el primer enfrentamiento a la COVID. RevHumMed [Internet]. 2021; 21 (1) [Consultado el 17 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.humanidadesmedicas.sld.cu/index.php/hm/article/view/1819>
17. Álvarez R. La educación médica cubana ante la pandemia provocada por la COVID-19. MediCiego [Internet]. 2020; 26 (4). [Consultado el 17 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/2865>

Pidotimod for Covid-19

Raúl Miranda Ojeda,^{1,*} Raúl Enrique Ávila Yáñez,¹
Dulce Lucero Uriostegui Cordero,¹ Jazmín Meneses Figueroa,¹
Antonio Pascacio Montiel,² Jesús del Moral,¹ Álvaro Contreras¹

Pidotimod para Covid-19

Recibido: 10 de marzo de 2022
Aceptado: 24 de marzo de 2022

Abstract

Covid-19 was the third leading cause of death in all of 2020, but in December 2020 and the beginning of 2021, the disease suddenly spiked and briefly became the number one cause of death in the United States (u.s.), particularly among those aged 35 years or older even though as of June 30, 2021, about 66% of adults in the u.s. have received at least one Covid-19 vaccine dose. At present, there is no drug to treat Covid-19 that can reduce the morbidity and mortality significantly, which has brought great panic to the society and scientific community. Antiviral agents and immune-modulating treatments are currently being trialed. Searches were conducted in PubMed, ScienceDirect, Google Academic, LitCovid, and MedRxiv for studies published from the beginning of 2000 through April 2021 that tested the clinical uses of pidotimod. Articles were selected prioritizing randomized clinical trials, systematic reviews, and clinical practice guidelines. Research results showed that Immunotherapy proved to be an effective method for fighting against similar viral infections to Covid-19 such as SARS-COV, and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-COV). studies aimed to dilucidated the mechanism of action of pidotimod, as well as randomized clinical trials that evaluate the security and utility of the drug are needed. In this scenario, the administration of Pidotimod could represent a potentially innovative strategy. In conclusion, in patients with Covid-19 without pneumonia, pidotimod could be considered an option, well-tolerated, and associated with a rapid reduction of systemic symptoms of the disease.

KEY WORDS

Immunostimulation, Immunotherapy, Pidotimod, Covid-19, treatment.

Resumen

La Covid-19 fue la tercera causa de muerte en todo el año 2020, pero en diciembre de 2020 y principios de 2021, la enfermedad se disparó repentinamente y se convirtió brevemente en la primera causa de muerte en los Estados Unidos (EE.UU.), en particular entre las personas de 35 años o más, a pesar de que, a partir del 30 de junio de 2021, alrededor del 66% de los adultos en los EE.UU. habían recibido al menos una dosis de la vacuna Covid-19. En la actualidad, no existe ningún fármaco para tratar la Covid-19 que consiga disminuir la morbilidad y mortalidad de manera significativa, lo que ha provocado un gran pánico en la sociedad y la comunidad científica. Actualmente se están ensayando agentes antivirales y tratamientos inmunomoduladores. Se realizaron búsquedas en PubMed, ScienceDirect, Google Academic, LitCovid y MedRxiv de estudios publicados desde principios de 2000 hasta abril de 2021 que evaluaron los usos clínicos del pidotimod. Se seleccionaron los artículos priorizando los ensayos clínicos aleatorizados, las revisiones sistemáticas y las guías de práctica clínica. Los resultados de la búsqueda mostraron que La inmunoterapia demostró ser un método eficaz para luchar contra infecciones virales similares a la Covid-19, como el SARS-COV y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-COV). Se necesitan estudios orientados a dilucidar el mecanismo de acción del pidotimod, así como estudios clínicos aleatorizados que evalúen la seguridad y utilidad del fármaco para tratar la Covid-19. En este escenario, la administración de Pidotimod podría representar una estrategia potencialmente innovadora. En conclusión, en pacientes con Covid-19 sin neumonía, el pidotimod podría considerarse una opción, bien tolerada y asociada a una rápida reducción de los síntomas sistémicos de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Inmunoestimulación, Inmunoterapia, Pidotimod, Covid-19, tratamiento.

¹Universidad Autónoma del Estado de México, México. ²Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México.

*Autora para correspondencia: ral.miranda@outlook.com

Introduction

A case of unidentified viral pneumonia was first reported in Wuhan, Hubei Province, China, in December 2019. Over the following weeks, the virus of unknown origin gradually spread around the world, and on January 7, 2020, a Chinese scientific institute research announced that viral pneumonia was a new type of coronavirus called Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), later named by the World Health Organization (WHO) as Coronavirus Disease 2019 (Covid-19).^{1,2} On 24 February 2020, the WHO acknowledged that the SARS-CoV-2 has the potential to spread globally and cause a pandemic outbreak.^{3,4} Finally, on 11 March 2020, the WHO declared the Covid-19 outbreak as a pandemic.⁵ Acute respiratory infections (ARI) are one of the most frequent infections in both adults and children.⁶

Most Covid-19 cases either are asymptomatic (35.1 %) or result in only mild disease (up to 81 % in some series).^{1,2} However, in some patients, a respiratory illness requiring hospital care develops, and such infections can progress to critical illness with hypoxemic respiratory failure requiring prolonged ventilatory support.⁷ Covid-19 was the third leading cause of death in all of 2020, but in December 2020 and the beginning of 2021, the disease suddenly spiked and briefly became the number one cause of death in the United States (U.S.), particularly among those aged 35 years or older; even though as of June 30, 2021, about 66 % of adults in the U.S. have received at least one Covid-19 vaccine dose.^{8,9} By November 17, 2021, according to Worldometer,¹⁰ there had been 255,461,803 confirmed cases, 5,135,235 reported deaths, and 230,901,818 recovered persons worldwide.

At present, there is no specific drug in clinical practice, which has brought great panic to the society and scientific community. Antiviral agents and immune-modulating treatments are currently being trialed.¹¹ Immunotherapy is an effective method for fighting against similar viral infections such as SARS-CoV, and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV); these methods include several types of vaccines, monoclonal antibody candidates, and others.¹² Modulation of immunity with pidotimod has emerged as a novel therapeutic approach.¹³⁻¹⁶

Pidotimod is a synthetic dipeptide that exerts immunostimulatory effects by affecting both innate and adaptive immunity and has been investigated for more than two decades. Numerous studies have assessed the efficacy and safety of pidotimod in both adults and children in different conditions such as recurrent respiratory infection (RRI), asthma, bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and pneumonia.^{6,16} It is clinically evident that immunostimulants play a crucial role in the case of respiratory disease. Among the currently available immunostimulants, pidotimod is the most effective for respiratory disease and there is evidence that showed positive effects of this immunotherapy in adult patients with and without Covid-19 pneumonia.¹⁷⁻¹⁹

Objective

In this article, we review the clinical potential evidence for pidotimod as an alternative new treatment for Covid-19.

Methodology of bibliographic research

Searches were conducted in PubMed, ScienceDirect, Google Academic, LitCovid, and MedRxiv for studies published from the beginning of 2000 through April 2021. Articles relevant to general medical readers were selected, prioritizing randomized clinical trials, systematic reviews, and clinical practice guidelines using the keywords pidotimod, immunostimulation, Covid-19 and treatment.

Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)

Coronavirus (CoV) is derived from the Latin word “corona” meaning “crown”.²⁰ CoV are RNA viruses of the subfamily Coronavirinae that belong to the family Coronaviridae and the order Nidovirales. CoV causes respiratory infections in warm-blooded creatures, such as bats, camels, and veiled palm civets in avian species. The most common symptoms of coronavirus disease can change over diverse host species. In humans, coronavirus infection may be asymptomatic or accompanied by fever, cough, dyspnea, gastrointestinal inflammation and, in some cases, it causes a range of respiratory tract infections varying from mild cold to severe respiratory distress syndrome.^{21,22}

From the point of view of taxonomic categorization, SARS-CoV-2 (Covid-19) is one of the many viruses of the species, CoV related to SARS. However, SARS-CoV and SARS-CoV-2 vary in terms of the disease spectrum, modes of transmission, and also diagnostic methods.^{22,23}

Covid-19 is an infectious disease that causes severe acute respiratory syndrome, a characteristic hyperinflammatory response, vascular damage, microangiopathy, angiogenesis, and widespread thrombosis.²⁴ Human-to-human spread of Covid-19 from patients to healthcare workers and flight attendants who were in close contact with infected patients have also been reported. Spread occurs by common pathways such as direct transmission, contact transmission, and airborne transmission through droplets and during medical procedures. Common modes of spread are coughing, sneezing, droplet inhalation, and contact with oral, nasal, and ocular mucous membranes. Viral dissemination occurs in the respiratory tract, saliva, feces, and urine.^{21,22,25}

Four Covid-19 stages were identified: the first stage is characterized by upper respiratory tract infection; the second by the appearance of dyspnea and pneumonia; the third by a clinical deterioration with a cytokine storm and subsequent hyperinflammatory state; and the fourth by death or recovery.²⁴ The most common symptoms of Covid-19 are nonspecific, mainly consisting of fever, malaise, cough, and muscle pain. Other minor symptoms are sore throat, headache, chills, nausea or vomiting, diarrhea, senility, and conjunctival congestion. Covid-19 is mild to moderate illness (not pneumonia and pneumonia), severe illness (dyspnea, respiratory rate > 30 / min, oxygen saturation < 93 %, PaO₂ / FiO₂ ratio < 300 and / or pulmonary infiltrates) are classified clinically. More than 50 % of lung fields within 2 - 8 hours) and severe (respiratory failure, septic shock, and/or multiple organ dysfunction/failure).²²

There are several pathophysiological features of severe Covid-19, a pneumonic process characterized by intense radiologic opacity is associated with extensive alveolar destruction, inflammatory infiltrates, microvascular thrombosis, and inflammatory organ injury in a subgroup of patients having markedly elevated levels of inflammatory markers, including C-reactive protein, ferritin, interleukin-1, and interleukin-6.⁷

Human-to-human transmission of Covid-19 depends mainly on the receptor-binding domain of the spike protein and its host receptor ACE2.²³ High expression of ACE2 has been identified in humans in the lung (type II alveolar cells), esophagus, ileum, colon, kidney (proximal convoluted tubules), myocardium, bladder (urothelial cells) and, in the oral mucosa. ACE2 receptors facilitate viral entry into host cells and subsequent viral replication. The principal factors implicated in Covid-19 viral pathogenesis are the spike 1 subunit protein, priming by the transmembrane protease serine-2 (essential for viral entry and replication), ACE2-Covid-19 receptor interaction, and ACE2 protein down-regulation.^{21,22}

The diagnosis of Covid-19 is usually made employing nasal swabs, which are studied by polymerase chain reaction (PCR) testing. However, in several circumstances it is not usually reliable due to the different sensitivity it may present in patients; therefore, complementary studies will be required to

establish an accurate diagnosis using clinical analysis, laboratory, and imaging findings.²⁶

PCR study for the detection of SARS-COV-2 RNA obtained from the respiratory system via nasal swab test is considered the gold standard for timely diagnosis; also, there are traces of SARS-COV-2 nucleic acid in the gastrointestinal tract, urine, and saliva.^{26,27} However, it will depend on the stage of infection at which the test is performed.²⁶ According to several studies to evaluate the sensitivity of this test, it was found that on the fourth day after exposure there was a sensitivity of 33 %, 62 % on the day symptoms began, and 80 % three days after the onset of symptoms.^{28,29}

In laboratory tests, the most frequently found findings are lymphopenia, leukopenia, and hypoalbuminemia; this is due to the overproduction of cytokines and inflammatory markers. Regularly, these data indicate the onset of Cytokine Release Syndrome (CRS) in patients, which translates into an increased risk of complications such as Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) or even death.²⁷

Pidotimod

Chemically, pidotimod is 3-L-pyroglutamic-L-thiazolidine-4-carboxylic acid. It is a synthetic dipeptide molecule with immunostimulatory activity and was introduced in Italy in 1993 and subsequently in some other European countries (Russia, Ukraine, and Greece), China, Mexico, and other Central and South American countries. The drug is not authorized in most European countries or North America.^{13,30}

Pidotimod is a synthetic oral immunostimulant, which has a regulatory and stimulatory role in the cell-mediated immune response.¹⁸ Pidotimod's immunostimulatory activity focuses on two immune responses: adaptive immunity and innate immunity. Pidotimod induces dendritic cells (DCs) maturation, significantly improve IgA and IgG levels in the body, regulate the generation of antibody, promotes phagocytosis, upregulates expression of toll-like receptors-2 (TLR-2) and HLA-DR (human leukocyte antigen – antigen D related), stimulates T cell differentiation toward Th-1 type, proliferation towards Th1 phenotype, inhibits thymocyte apoptosis, promotes phagocytosis, increase salivary immunoglobulin (Ig) IgA levels, and enhances the function of natural killer (NK) cells.^{13,16,31}

Pharmacokinetic studies evidenced that the drug was absorbed quickly by oral administration. The bioavailability upon oral administration in humans was 45 % and the half-life was 4 hours.^{13,32} Both animal and clinical trials have provided evidence that, although Pidotimod does not have direct antibacterial and antiviral activity, it may play an essential role in the treatment of bacterial and viral infections by enhancing the body's immune function.³³

Pidotimod, as said previously, significantly increased TLR-2 (toll-like receptor-2) expression in BEAS-2B cells, a human bronchial epithelial cell line infected with a replication-defective adenovirus virus. In addition, inhibits the phosphorylation of ERK 1/2 (extracellular signal-regulated kinases 1 and 2) and, together with TNF- α , induced NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) protein expression in the cytoplasm and its translocation to the nucleus. NF- κ B plays a complex role in inflammation, and there is evidence for both pro-inflammatory and anti-inflammatory roles in the NF- κ B pathway.³⁴

Pidotimod was very well tolerated in the studies reviewed by Zhao et. Al,³⁴ with only isolated cases of nausea, vomiting, diarrhea, heartburn, abdominal pain, rash and headache, mostly mild to moderate vomiting, diarrhea, heartburn, abdominal pain, rash and headache, mostly mild to moderate. In randomized controlled trials (RCTs), there were isolated cases of mostly mild to moderate nausea, vomiting, diarrhea, heartburn, abdominal pain, rash, and headache that resolved after discontinuation of the drug. In the RCTs, there were there was no difference in the incidence of adverse effects between pidotimod and placebo.

Clinical Applications of Pidotimod

Different studies talk about the clinical uses in different respiratory diseases, as well as immunologically mediated ones. The common endpoint of these studies is that Pidotimod has an immunomodulatory activity which is able both to improve the clinical conditions of patients and to enhance and stimulate their immunity cells (lymphocytes but not only) functions acting on adaptive and innate immunity.³¹

The main clinical outcomes are the reduction of the number of infectious episodes, lesser severity of signs and symptoms, and, consequently, a reduction in the use of antibiotics and symptomatic drugs, visits to a pediatric clinic, absenteeism from school and Work, less mortality and morbidity in children with respiratory infections different from Covid-19.^{13,31}

According to studies conducted on patients with atopic asthma, it seems that Pidotimod could affect T-lymphocytes balance with a possible additional anti-allergic activity.³⁵ Furthermore, it has been demonstrated an improvement of FEV1 and PEF in asthmatic patients treated with Pidotimod.³⁴ Vargas Correa et al. studied 73 children with allergic rhinitis and asthma with RRs who were treated with pidotimod and reported a significant reduction in the mean number of acute infectious episodes than that was before treatment ($P < 0.005$).¹³

Not only does it reduce reinfection rates, the need for antibiotics, and the number and severity of symptoms associated with recurrent respiratory tract infections, pidotimod also decreased disease burden and improved days off school/kindergarten/work; use of rescue medications; and consultation time and hospitalization.¹³

Children with acute bronchitis were randomized to control (pidotimod, 400 mg two times a day for 2 weeks and then 400 mg once a day for 2 months) and observation (pidotimod plus montelukast, $n = 63$) groups by Wang et al. Addition of montelukast to pidotimod resulted in a significant reduction of acute-phase proteins such as C-reactive protein (CRP), haptoglobin, α_1 -acid glycoprotein, cerocyanin (CER) and significant improvement in the number of CD3+, CD4+, and CD4+/CD8+ cells.³⁶ While most of the clinical evidence comes from studies in pediatric patients, there have been publications on randomized controlled trials in adults with chronic bronchitis.¹³ These trials demonstrated a reduction in exacerbations of chronic bronchitis in 580 adults over 45 years of age using Pidotimod at a dose of 800mg/day for 60 days compared to the placebo group.³⁴

The use of Pidotimod has been evaluated in older adults with immunosenescence, impaired innate and adaptive immune response, increased susceptibility of older adults to infectious diseases as well as inflammatory diseases. The incidence of lower respiratory tract infections increases with advancing age and pneumonia is one of the main causes of death in this age group.³⁴

A study in children with *M. pneumoniae* pneumonia was made by Ma et al.³⁷ For 3-5 days, patients received either azithromycin alone or azithromycin and pidotimod together. Patients receiving only azithromycin had low CD4+ cell levels and a low CD4+/CD8+ cell ratio compared to healthy controls. Pidotimod treatment resulted in a significant increase in the number of these cells. This indicates that this drug regulates T-lymphocyte subsets, which may contribute to early recovery from pneumonia.

Trabattoni et al.³⁸ randomized 16 patients with Community-acquired pneumonia (CAP) treated with pidotimod (800 mg twice daily), standard antibiotic (levofloxacin 500 mg BID), and standard antibiotic alone. On the fifth day of therapy, immunological assessments showed that pidotimod, in addition to standard treatment, increased antimicrobial and immunomodulatory proteins.

In studies focused on the treatment of adults aged 40 to 85 years with lower respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease, and pneumonia, evidence was found indicating that pidotimod increases the efficacy of antibacterial treatments, reduces symptom scores, improves pulmonary function and overall therapeutic effects, reduces recovery time.³⁴

D'Amato et al.³⁹ recruited adult patients with non-cystic fibrosis bronchitis in two or more lobes and more than four previous bronchial infections without obstructive flow limitation. Pidotimod (800 mg) once a day for 20 days per month was compared with no pidotimod for 6 months. Exhaled nitric oxide (FeNO) was enhanced significantly with pidotimod and deteriorated without it.

Discussion

Prevention and treatment of respiratory infections and, especially, of Covid-19 is an ambitious goal. Mechanism-oriented studies together with clinical intervention trials are necessary to test biologically plausible prevention ideas. In this scenario, the administration of Pidotimod could represent a potentially innovative strategy.⁴⁰

Ucciferri et. Al,¹⁹ assessed both efficacy and safety of pidotimod in patients with mild manifestations of SARS-COV-2 without any suggestive evidence of concurrent pneumonia. They enrolled SARS-COV-2-positive (Brescia-Covid Respiratory Severity Scale 0) patients with fever and cough without acute respiratory failure or sign of pneumonia without required treatment standard regimens or hospitalization from March to April 2020 at a Hospital in Chieti, Italy. Twenty patients assigned to SARS-COV-2 1:1 was enrolled and divided into group A (Pidotimod group: Pidotimod 800 mg twice daily orally for 10 days) and group B (control group: symptomatic regimens). The Pidotimod group evidenced earlier clinical resolution than the control group (4.10 ± 2.18 vs. 7.50 ± 2.63 days; 95% CI: 1.13 - 5.67, S.E.: 1.08; $p=0.006$). In conclusion, they strongly suggest that in adult ambulatory patients with SARS-COV-2 infection without pneumonia, pidotimod could be considered an option.

Zhang et. Al,¹⁸ reported on February 2020, two suspected patients who had a history of contact with SARS-COV-2 and who used, occasionally with the treatment, pidotimod dispersible tablets. Their physical signs were very consistent with the clinical symptoms of Covid-19, but the infection was not confirmed by laboratory studies. After taking Pidotimod, signs were relieved rapidly.

Chatterje and Al Basir¹⁷ investigated the potential role of pidotimod during the interactions between the SARS-COV-2 spike protein and the epithelial cell receptor ACE2 in the acute phase of Covid-19 infection. With the help of impulsive differential equations, they showed that appropriate dosage and dosing intervals are important for the eradication of infected cells and viruses, which might result in the control of the pandemic. It has also been found that the duration of the dosing interval and the drug dose play a very decisive role in controlling and eradicating the infection. A relevant prediction of their model is that effective therapy can often be obtained, even in the case of low adherence, if the dosing regimen is adjusted appropriately. Furthermore, if the treatment regimen is not properly adjusted, the therapy is not effective at all.

Conclusion

In conclusion, in adult patients with SARS-COV-2 infection without pneumonia, pidotimod could be considered an option, well-tolerated, and associated with a rapid reduction of systemic symptoms of the disease. Several interventions have some degree of evidence to improve the innate immune response and thus provide potential benefit, but specific trials in Covid-19 should be conducted to support strong conclusions.

Conflict of interest: None.

References

1. Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography* (London, England : 1995) [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Jul 19];27(2):682. Available from: /pmc/articles/PMC7505601/
2. Situation Report-28.
3. The WHO still isn't describing covid-19 as a pandemic | New Scientist [Internet]. [cited 2021 Jul 19]. Available from: <https://www.newscientist.com/article/2235095-the-who-still-isnt-describing-covid-19-as-a-pandemic/#ixzz6F2fq8ncn>
4. Covid-19 Coronavirus Has Pandemic "Potential," Says WHO [Internet]. [cited 2021 Jul 19]. Available from: <https://www.businessinsider.com/covid-19-coronavirus-has-pandemic-potential-says-who-2020-2?IR=T>
5. Situation Report-51 SITUATION IN NUMBERS total and new cases in last 24 hours.
6. Mahashur A, Thomas P, Mehta P, Nivangune K, Muchhala S, Jain R. Pidotimod: In-depth review of current evidence. *Lung India : Official Organ of Indian Chest Society* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Jul 19];36(5):422. Available from: /pmc/articles/PMC6710962/
7. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436> [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2021 Jul 20];384(8):693–704. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
8. Covid-19 continues to be a leading cause of death in the U.S. in June 2021 - Peterson-KFF Health System Tracker [Internet]. [cited 2021 Jul 19]. Available from: <https://www.healthsystemtracker.org/brief/covid-19-continues-to-be-a-leading-cause-of-death-in-the-u-s-in-june-2021/>
9. Woolf SH, Chapman DA, Lee JH. COVID-19 as the Leading Cause of Death in the United States. *JAMA* [Internet]. 2021 Jan 12 [cited 2021 Jul 19];325(2):123–4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2774465>
10. COVID Live Update: 255,461,803 Cases and 5,135,235 Deaths from the Coronavirus - Worldometer [Internet]. [cited 2021 Nov 16]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
11. S F, JA H, PS M, CM H. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical immunology* (Orlando, Fla) [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jul 19];215. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353634/>
12. AminJafari A, Ghasemi S. The possible of immunotherapy for COVID-19: A systematic review. *International Immunopharmacology* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jul 19];83:106455. Available from: /pmc/articles/PMC7128194/
13. Mahashur A, Thomas P, Mehta P, Nivangune K, Muchhala S, Jain R. Pidotimod: In-depth review of current evidence. Vol. 36, *Lung India*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2019. p. 422–33.
14. N Z, C L, C Z, X D, X L. Pidotimod: a review of its pharmacological features and clinical effectiveness in respiratory tract infections. *Expert review of anti-infective therapy* [Internet]. 2019 Oct 3 [cited 2021 Jul 19];17(10):803–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603361/>
15. S M, GF P, M P, S L. Pidotimod in allergic diseases. *Minerva pediatrica* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jul 19];72(5):358–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32731733/>
16. Puggioni F, Alves-Correia M, Mohamed M-F, Stomeo N, Mager R, Marinoni M, et al. Immunostimulants in respiratory diseases: focus on Pidotimod. *Multi-disciplinary Respiratory Medicine* 2019 14:1 [Internet]. 2019 Nov 4 [cited 2021 Jul 19];14(1):1–10. Available from: <https://mrmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40248-019-0195-2>
17. AN C, F AB. A Model for SARS-CoV-2 Infection with Treatment. *Computational and mathematical methods in medicine* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 19];2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32908574/>
18. Mj Z, Xj W, Jj J, Jy T, Li H. Two Cases of Suspected Novel Coronavirus Pneumonia Treated by Pidotimod Dispersible Tablets. 2020 [cited 2021 Jul 19]; Available from: <http://www.acmcasereport.com/>
19. C U, M B, J V, K F. Pidotimod in Paucisymptomatic SARS-CoV2 Infected Patients. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 19];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32670526/>
20. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* [Internet]. 2005 Dec [cited 2021 Jul 19];69(4):635–64. Available from: <https://journals.asm.org/journal/mmr>
21. Sharma A, Farouk IA, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Jul 19];13(2). Available from: /pmc/articles/PMC7911532/
22. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A v, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate Medical Journal* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Jul 19];96(1142):753–8. Available from: <https://pmj.bmj.com/content/96/1142/753>
23. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Jul 19];5(4):536–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32123347/>
24. C S, S F, F V, C S. Treatment for COVID-19: An overview. *European journal of pharmacology* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2021 Jul 19];889. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33053381/>
25. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scandinavian Journal of Immunology* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021

- Jul 19];93(4):e12998. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/sji.12998>
26. WJ W, A R, AC C, SJ P, HC P. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA [Internet]. 2020 Aug 25 [cited 2021 Jul 20];324(8):782–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648899/>
27. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. Clinical Immunology (Orlando, Fla) [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Jul 20];222:108634. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33709077/>
28. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA [Internet]. 2020 Jun 9 [cited 2021 Jul 20];323(22):2249–51. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837>
29. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA [Internet]. 2020 May 12 [cited 2021 Jul 20];323(18):1843–4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>
30. Esposito S, Jones MH, Feleszko W, Martell JAO, Falup-Pecurariu O, Geppe N, et al. Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement from the World Association of Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid). Microorganisms [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jul 20];8(11):1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3302543/>
31. BE F, S G, F B, GW C. Pidotimod: the state of art. Clinical and molecular allergy : CMA [Internet]. 2015 May 21 [cited 2021 Jul 20];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25999796/>
32. Zuccotti GV, Mameli C. Pidotimod: the past and the present. Italian Journal of Pediatrics [Internet]. 2013 Dec 6 [cited 2021 Jul 20];39(1):75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24028890/>
33. Waghay P, Waghay K. Emerging Landscape in the Management of Covid 19. Role of Pidotimod. 2020 [cited 2021 Jul 20]; Available from: www.actascientific.com/submission.php
34. N Z, C L, C Z, X D, X L. Pidotimod: a review of its pharmacological features and clinical effectiveness in respiratory tract infections. Expert review of anti-infective therapy [Internet]. 2019 Oct 3 [cited 2021 Jul 20];17(10):803–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603361/>
35. G B, AM Z, L S, A G, MP C, M M, et al. Efficacy of Pidotimod use in treating allergic rhinitis in a pediatric population. Italian journal of pediatrics [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2021 Jul 19];46(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32635938/>
36. X L, Q L, X W, M L, J S, Q M. Pidotimod in the treatment of pediatric recurrent respiratory tract infection. Pakistan journal of medical sciences [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Jul 19];35(4):981–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31372128/>
37. Therapeutic Effect of Pidotimod on Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia in Children and Changes of Their Immune Function-- «Journal of Applied Clinical Pediatrics» 2010 年22期 [Internet]. [cited 2021 Nov 15]. Available from: https://en.cnki.com/cn/Article_en/CJFDTotal-SY-QK201022006.htm
38. Trabattoni D, Clerici M, Centanni S, Mantero M, Garziano M, Blasi F. Immunomodulatory effects of pidotimod in adults with community-acquired pneumonia undergoing standard antibiotic therapy. Pulmonary pharmacology & therapeutics [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Nov 15];44:24–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302543/>
39. D'Amato M, Simioli F, Martino M, Sorrentino N, Porzio M, Stanzola AA, et al. Open label case-control study to assess Pidotimod efficacy in Non CF Bronchiectasis Disease: a pilot study. European Respiratory Journal [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Nov 15];50(suppl 61):PA4063. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/50/suppl_61/PA4063
40. Valentini D, Camillo C di, Mirante N, Marcellini V, Carsetti R, Villani A. Effects of Pidotimod on recurrent respiratory infections in children with Down syndrome: a retrospective Italian study. Italian Journal of Pediatrics 2020 46:1 [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2021 Jul 20];46(1):1–7. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-020-0797-5>

La diabetes mellitus como problema de salud pública y su epidemiología

Irma Araceli Aburto López,^{1,*} Marco Antonio Cardoso Gómez,¹ María Luisa Ponce López,¹ Alejandro Sotero Zarco Villavicencio,¹ Bernardo Adrián Robles Aguirre,² Lilia Mestas Hernández¹

The diabetes mellitus as a public health problem and its epidemiology

Recibido: 22 de marzo de 2022
Aceptado: 30 de marzo de 2022

Resumen

La diabetes mellitus es considerada actualmente un problema de salud pública a nivel internacional, es por ello que el objetivo de este trabajo es efectuar una revisión documental de la productividad científica con relación a esta enfermedad. Para esto, se realizó un rastreo de información con motores de búsqueda en internet. La selección de los documentos identificados fue conforme a lo requerido para el estudio; los hallazgos se examinaron, compararon y analizaron; posteriormente se efectuó una sinopsis. Se presentan aspectos sobresalientes que sitúan a la diabetes mellitus como un problema de salud pública, su epidemiología, los determinantes causales de la misma, los factores de riesgo, los estilos de vida, las secuelas de la enfermedad, el manejo no farmacológico y las acciones para evitarla. Además, evidencia los vacíos de atención para la salud, la multicausalidad de la enfermedad y de sus complicaciones, así como, la complejidad de su manejo y prevención, con propuestas de intervención individual, colectiva, multidisciplinaria y social, acorde a la vanguardia ideológica de la Salud Pública.

PALABRAS CLAVE

Determinante social, prevención de enfermedades, estilo de vida.

Abstract

The diabetes mellitus nowadays is considered to be an international public health problem, that is why the objective of this work is to carry out a scrutiny among scientific texts related to this disease. For this, it has been made the research of information using search internet engines. The documents selection has been done according to requirements; findings were examined, compared and analyzed; afterwards this, a synopsis was done. Presenting the outstanding aspects about why diabetes mellitus is a public health problem, its epidemiology, the determinant causes of itself, risk factors, life styles, sequelae of the disease, the non-pharmacology management and the preventive actions. Also, prove the voids on the health attention, the multicausality of the disease and its complications, as well as the complexity of its handling and prevention, with individual intervention propositions, collective, multidisciplinary and social, according to the public health vanguard dogma ideas.

KEY WORDS

Social determinant, disease prevention, lifestyle.

¹Universidad Nacional Autónoma de México, México. ² Instituto Nacional de Antropología e Historia, México.

*Autora para correspondencia: irmaaburto10@gmail.com

Introducción

La diabetes mellitus (DM) actualmente es considerada un problema de salud pública a nivel internacional, ya que su morbilidad y mortalidad presenta una tendencia ascendente; provoca secuelas importantes como amputaciones, ceguera e insuficiencia renal, propiciando éstas un gasto de atención médica costoso para las naciones. El objetivo de este trabajo fue efectuar una revisión documental de la productividad científica con relación a la diabetes mellitus, específicamente sobre ¿por qué es un problema de salud pública?, de su epidemiología, de los factores de riesgo que la favorecen, así como el manejo no farmacológico y prevención desde antes que aparezca la enfermedad, también para evitar complicaciones en quien la padece. Para ello se realizó búsqueda de información en motores de búsqueda en internet: se utilizaron los descriptores: diabetes, diabetes mellitus, diabetes tipo 1 y 2, diabetes, complicaciones, etc. La selección de los documentos se hizo de acuerdo a lo requerido para el estudio. Los hallazgos encontrados se examinaron, compararon y analizaron; posteriormente se efectuó una sinopsis. El texto incluye, sobre la diabetes mellitus, el concepto, la diabetes mellitus como problema de salud pública y su epidemiología, el manejo no farmacológico y las medidas de prevención aplicables para evitar la enfermedad y su evolución.

Desarrollo

Concepto

La DM, se caracteriza por ser crónica, progresiva, no curable, de tratamiento complejo, con alteraciones metabólicas de múltiples etiologías, con hiperglucemia y trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas. Aparece cuando el páncreas tiene defectos en la secreción de insulina, ya sea porque no la produce o es insuficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La patología puede provocar con el tiempo daño a muchos órganos y sistemas.¹

La diabetes mellitus como problema de salud pública y su epidemiología

Las Enfermedades No Transmisibles (ENT) constituyen 7 de las 10 principales causas de muerte en el mundo, las que han aumentado en este siglo. Las enfermedades cardíacas, la DM, los accidentes cerebrovasculares, el cáncer de pulmón y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica fueron responsables de casi 100 millones de años de vida saludable adicionales perdidos. La DM fue la novena causa de muerte con 1.5 millones de defunciones, 48 % de estas acaeció antes de los 70 años de edad. Para 2030, la diabetes será la séptima causa de mortalidad y 80 % de los casos estarán en países con ingresos bajos y medios. A nivel mundial, desde 1980, el número de personas con diabetes casi se ha cuadruplicado. De 1980 a 2014 aumentó de 108 millones a 422 millones; y la prevalencia mundial en mayores de 18 años fue de 4.7 % a 8.5 %. La mitad de los adultos con DM tipo 2 (DM2) no han sido diagnosticados y 50 % no reciben la insulina que necesitan, lo que resulta en complicaciones como pérdida de visión, amputaciones y muerte prematura. En 2017, 6.4 % de adultos la padecían y se estima que 39 millones la padece sin haber sido diagnosticados.¹⁻⁴

En los Estados Unidos Mexicanos (EUM), de acuerdo a las *Encuestas Nacionales de Salud y de Nutrición*, efectuadas en 2000, 2006, 2012 y 2018, la prevalencia de DM, en mayores de 20 años fue de 7.5 %, 7 %, 9.2 % y 10.3 % respectivamente. El mayor número de casos se encuentra en el grupo de edad de 70 a 79 años y la más baja entre los 20 a 39 años de edad. En las encuestas, la prevalencia en las mujeres es de 7.8 %, 7.3 %, 9.4 % y 11.4 % y, para los hombres 7.2 %, 6.5 %, 8.6 % y 9.1 %. De los detectados, 77.3 % había sido diagnosticado previamente y 30 % fue identificado por tamizaje en el momento de las encuestas y la edad promedio de inicio es antes de los 40 años.⁵⁻⁸ En 2006, 2012 y 2016, estaban en tratamiento para la enfermedad el 94.1 %, 85 % y 87.08 % respectivamente. En 2016, 25 % de

los diabéticos mantuvo un buen control metabólico, mientras que 46.4 % no efectuaron prevención para complicaciones. El tratamiento exclusivo con hipoglucemiantes orales disminuyó, de 84.8 % en 2006 a 67.9 % en 2016; en ese periodo el uso de insulina se incrementó de 3.2 % a 16 %. En 2012, de quienes estaban en tratamiento, 26.7% de los hombres y 27 % de las mujeres modificaron su dieta, en comparación con el 21.8 % y el 22 % de 2016. En cuanto a la actividad física, en 2012, 11.5 % de los hombres y 9.4 % de las mujeres realizaban ejercicio, mientras que en 2016 fue de 8.8 % y 8.7 %, respectivamente.⁵⁻⁸

En México, la DM ocupa los primeros lugares como causa de morbilidad, en 2012 fue noveno y treceavo en 2018; con una tasa de 358.84 y 411.85 por cada 100 000 habitantes. En cuanto a las defunciones a causa de la DM, en 2020, la tasa de mortalidad fue de 11.95 personas por cada 10 mil habitantes: 78 922 hombres (52 %) y 72 094 mujeres (48 %); lo que equivale a 14 % del total de defunciones ocurridas para ese periodo.^{9,10} Las causas del aumento de la DM son complejas y se debe a múltiples factores, como el aumento de la esperanza de vida al nacer, el envejecimiento de la población, la redistribución de las poblaciones de zona rural a urbana y el cambio en los estilos de vida.

Antes, la mayor parte de la población vivía en el campo, vivían de la agricultura y poseían una dieta con base en productos de la cosecha de su granja, así como de alimentos provenientes del mar, dependiendo de la zona geográfica donde habitaban, por lo que podían comer pescado, arroz, pan, frutas, verduras, hortalizas y carne, estaban acostumbrados a efectuar actividades como la labranza, cortar madera, ir a pescar o a cazar, trabajo manual o artesanal, preparar la comida y comer en su casa. Por otro lado, la industrialización y la urbanización han provocado el crecimiento masivo de las grandes ciudades, con consecuencias como el choque cultural, económico y cambios en el modo y estilos de vida, en donde las personas gastan menos energía al ser sedentarias, causado por hacer menos ejercicio (caminan menos, están tres horas del día frente a la televisión o videojuegos o computadora, uso de controles remotos, de vehículos automotores y de escaleras eléctricas o elevadores). En la actualidad, se come con una densidad calórica aumentada, ya que se ingiere comida rápida de fácil preparación, rica en grasas, sal, harinas refinadas y azúcares; existe disminución del consumo de verduras, frutas, leche y carnes. Los hábitos de consumo de alimentos son insanos que inician desde la infancia y por la falta de información. También, por la jornada laboral larga, las distancias para llegar al trabajo; el poco tiempo que se tiene para preparar los alimentos; el escaso ingreso de las familias, los gastos para satisfacer las necesidades, el precio elevado de los alimentos, el incremento de la publicidad sobre alimentos procesados y el poco acceso al conocimiento sobre alimentación correcta. Además, es favorecida por afecciones psicológicas adquiridas por la forma en que se vive, provocando liberación de emociones comiendo, en donde se busca un “refugio”, olvido y placer.¹¹⁻¹⁶

Aunado a estos factores, en los países de ingresos bajos y medios, en cualquier lugar recóndito, no se tiene acceso a las tecnologías básicas necesarias para gestionar debidamente la enfermedad, por ejemplo la falta de acceso a medicamentos como la insulina o glucómetros para el monitoreo en casa e incluso para detectar a las personas en riesgo de enfermar o para realizar tamizaje; y, se hacen pocos esfuerzos para hacer conciencia de la salud en la población.³ Cuando los enfermos que viven con diabetes no tienen un buen control glicémico, conlleva a que tengan complicaciones crónicas de la enfermedad, por lo que pueden desencadenar daños en el corazón, vasos sanguíneos, ojos, riñones y/o nervios; provocando secuelas como ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, úlceras e infecciones en los pies con la consecuente amputación de los miembros inferiores.^{2,13-16}

Factores de riesgo

Los principales factores que favorecen la diabetes son los antecedentes familiares de primer grado con DM, el bajo peso al nacer (<2.5 Kg), la edad, en mayores de

40 años de edad, aunque ahora se está presentando en niños de 10 años por el incremento en el sobrepeso, la obesidad, el sedentarismo y una dieta inadecuada.

La diabetes se puede atribuir a las condiciones socioeconómicas y culturales de las personas, llamadas determinantes sociales, pues estos influyen en el estilo de vida. Es producto de la civilización, como resultado de la tecnología en el procesamiento de los alimentos, del uso de los aparatos electrodomésticos y electrónicos y por la mercadotecnia, en consecuencia los individuos ingieren más calorías de las que necesitan, no realizan ejercicio físico, provocando ganancia de peso y como resultado el aumento del número de personas con sobrepeso, obesidad, ENT y DM2. Por tanto, el sobrepeso y la obesidad se presentan en la diabetes diagnosticada (50 % y 80 %). Al respecto, se define al sobrepeso como un Índice de Masa Corporal (IMC) de 25 kg/m² o más y la obesidad, como un IMC de 30 kg/m² o más. También, son factores de riesgo para la DM, un IMC mayor a 25, y una circunferencia de cintura de más de 102 cm en los hombres y 88 en las mujeres. Además, la falta de ejercicio aeróbico, de resistencia y estructurado, favorecen la diabetes y los niveles elevados de glucosa, así como la mayor probabilidad de morir por cualquier causa, incluyendo la DM2.

Otros factores que favorecen la enfermedad son: el tabaquismo, la hipertensión arterial sistémica (HAS), sufrir dislipidemias, colesterol alto, enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, insuficiencia vascular cerebral, o insuficiencia arterial de miembros inferiores), infección por el VIH y los antecedentes de enfermedades psiquiátricas con uso de antipsicóticos; mujeres con síndrome de ovario poliquístico, multíparas, diabetes gestacional en embarazo previo, producto nacido a término con peso igual o mayor de 4 kg, o por arriba del percentil 90 de acuerdo a la edad gestacional o que tengan el antecedente de complicaciones obstétricas durante alguno de sus embarazos como polihidramnios, óbito, preeclampsia o eclampsia. También, las alteraciones emocionales y las impresiones fuertes; el nivel educativo menor al superior presentan mayor prevalencia de diabetes.¹²⁻¹⁴

Manejo no farmacológico y prevención

Gran parte de los casos de DM2 se pueden prevenir o retrasar, así como tratar y evitar la aparición de sus complicaciones, secuelas y muerte por la enfermedad, efectuando cambios en el estilo de vida que incluyen una dieta saludable, que evite el azúcar y las grasas saturadas; consumo de alimentos no procesados y culturalmente tradicionales, como la ingesta de verduras en caldo o al vapor, arroz cocido, frutas en trozos y agua natural. Actividad física regular de intensidad moderada a intensa, de treinta minutos casi todos los días de la semana y no necesariamente llevarla a cabo en un gimnasio o deportivo o escuela de baile.² Las características de dicha alimentación descrita y la actividad física favorecen el control de peso y obtener un IMC normal. Otro aspecto es dejar de fumar, puesto que el tabaquismo aumenta el riesgo de sufrir diabetes y enfermedades cardiovasculares; la reducción de la glucemia para evitar el daño de los vasos sanguíneos; la medicación y la realización de exámenes periódicos para detectar y tratar tempranamente sus complicaciones como la retinopatía y nefropatía; ejecutar el control de la tensión arterial; los cuidados podológicos; y el control de los lípidos de la sangre.

La omisión de alguna de las acciones señaladas en el párrafo anterior para el manejo adecuado de la diabetes favorece el desarrollo de complicaciones en diversas partes del organismo, provocando trastornos en la calidad de vida, e incremento en el riesgo de muerte prematura, aunado al aumento en las tasas de hospitalización y el incremento en los costos de atención.

Los retos para efectuar dichas medidas de manejo y para el abatimiento de la DM2 son complejos, ya que nos enfrentamos a diversos factores, tales como: 1) la oferta de alimentos procesados e industrializados con alto contenido calórico; la disponibilidad de aparatos electrodomésticos y electrónicos o maquinaria para evitar el desgaste físico de las personas, que favorecen el sedentarismo, la situación económica y la publicidad; 2) las necesidades de una dieta adecuada; y, por supuesto 3) al paciente que decide ingerir o no

los alimentos requeridos para el manejo de su enfermedad, que puede o no poseer adicción al consumo de lo que no debe comer; que hace o no ejercicio; y que tiene o no conciencia de ello.

En consecuencia, se requieren múltiples labores que rebasan al equipo de salud, que son indispensables para tener éxito, en el manejo y prevención de la DM, entre ellas se incluyen intervenciones sobre factores contextuales de la salud con abordaje en los determinantes sociales de la enfermedad; el desarrollo de políticas y marcos regulatorios que permitan las directrices científicas y la elaboración de normas y criterios sobre el diagnóstico y la atención a la diabetes; la publicidad; también, la participación y movilización social. Incorporar los derechos humanos en las políticas de salud pública. Estrategias de salud que deben ser de forma integral, integrada y de calidad, a través de la colaboración de los servicios de salud, intersectoriales, públicos y privados, con la participación de la comunidad. Mejorar la atención primaria de salud de manera equitativa y holística; vigilancia, control, gestión e investigación de los factores de riesgo y prevención de la diabetes; atención individual de calidad. Por otro lado, son necesarios profesionales de la salud capacitados, así como la toma de conciencia sobre la epidemia mundial de diabetes para conocer esta enfermedad, su prevención, el diagnóstico y su tratamiento. La atención basada en datos probatorios y estar orientada hacia la prevención. Asignación de recursos humanos para la prevención y el tratamiento asequible, entre ellos, medicamentos y otras tecnologías de la salud, con el afán de tener mayor acceso a las herramientas diagnósticas, innovadoras y de bajo costo. Compartir conocimientos, facultar a los pacientes sobre el control personal de su enfermedad y así evitar complicaciones. Evitar el uso de medicamentos profilácticos o preventivos para la disminución de grasas o quemar calorías, con el afán de evitar el sobrepeso y obesidad, ya que producen efectos secundarios. Efectuar intervenciones adaptadas a las características y necesidades del paciente; y hacer tratamientos conductuales.¹⁷

Conclusiones

La diabetes mellitus es una enfermedad que representa el noveno lugar como causa de muerte a nivel internacional. Es causada por múltiples factores. Provoca complicaciones y secuelas múltiples. La prevención de la enfermedad, así como su tratamiento, es complejo y requiere de equipos multidisciplinarios capacitados para incidir en el individuo que vive con este padecimiento. Para mejorar el panorama epidemiológico de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes, no tan solo es identificar tempranamente la enfermedad, es prevenir los riesgos, evitar la enfermedad, sus complicaciones, incapacidad y muerte.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Datos generales. OMS. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
2. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Datos y cifras. 10 de noviembre de 2021. OMS. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Organización Mundial de la Salud. Día Mundial de la Salud 2016: vencer a la diabetes. 6 de abril de 2016. OMS. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/world-health-day-2016-let-s-beat-diabetes>
4. Organización Mundial de la Salud. La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo: 2000-2019. 9 de diciembre de 2020. OMS. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/09->

12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019

5. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de salud 2002. Tomo 2. México; Instituto Nacional de Salud Pública. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensa2000/informes.php>
6. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. México; Instituto Nacional de Salud Pública. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2006/informes.php>
7. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. 2a. ed. México; Instituto Nacional de Salud Pública. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2012/informes.php>
8. Secretaría de salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. México; Instituto Nacional de Salud Pública. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>
9. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes (14 de noviembre) datos nacionales. Comunicado de prensa Núm. 645/21, 12 de noviembre, 2021 p.1-5.
10. Secretaría de salud. Veinte principales causas de morbilidad en los Estados Unidos Mexicanos. México: Anuarios de morbilidad 2012 y 2018. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/principales_nacional.html
11. Feudtner C. Diabetes: the sweet irony of modern technology. Bull World Health Organ. 2011 Feb 1;89 (2): 90-1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21346919/>
12. Organización Mundial de la Salud. Commission on Social Determinants of Health. A conceptual framework for action on the social determinants of health. Geneva: World Health Organization; 2007. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44489>
13. Consejo de Salubridad General. Guía de Práctica Clínica GPC-IMSS-718-18. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de Atención Evidencias y Recomendaciones. México, Secretaría de Salud, 2018. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-718-18/ER.pdf>
14. Estados Unidos Mexicanos. PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-015-SSA2-2018, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y Control de la diabetes mellitus. Diario Oficial de la Federación DOF: 03/05/2018. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5521405&fecha=03/05/2018
15. López RC, Ávalos GMI. Diabetes mellitus hacia una perspectiva social. Revista Cubana de Salud Pública [Internet] 2013;39 (2): 331-345. Citado el 20 feb 2022. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=43754>
16. Rojas R, Basto A, Aguilar C, Zárate E, Villalpando S, Barrientos T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. Salud pública Méx [Internet] 2018; 60 (3): 224-232. Citado el 6 feb 2022. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-363420180003000003&lng=es
17. Organización Panamericana de la Salud. Las funciones esenciales de la salud pública en las Américas. Una renovación para el siglo XXI. Marco conceptual y descripción. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53125/9789275322659_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Proteínas de choque térmico durante la isquemia cerebral transitoria: ¿Un posible blanco terapéutico?

López Amador Noé,^{1*} Ruiz Ramos Rubén,¹ Calderón Garcidueñas Ana Laura,² Carvajal Zarrabal Octavio¹ y Alexander Aguilera Alfonso¹

Heat shock proteins during transient brain ischemia: A possible therapeutic target?

Recibido: 22 de marzo de 2022

Aceptado: 30 de marzo de 2022

Resumen

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es una de las causas de morbilidad más frecuentes en nuestro medio. Las proteínas de choque térmico son chaperonas moleculares que responden al estrés inducido por diversas lesiones. Ciertos estudios experimentales han descrito su papel en la respuesta adaptativa a la isquemia cerebral, caracterizando algunos de sus efectos moduladores de la respuesta inflamatoria y del ciclo celular. Presentamos un trabajo de revisión sistemática de la literatura acerca de los hallazgos experimentales de los modelos de lesión por isquemia-reperusión y privación de oxígeno-glucosa, asociados con la función de las proteínas de choque térmico en células nerviosas. Se realizó una búsqueda avanzada de artículos relevantes o recientes sobre este tema, en bases de datos especializadas (*PubMed*, *Google Scholar*, *Scielo*, *MEDLINE* y *Cochrane Library*). Los estudios revisados demuestran que estas chaperonas moleculares modulan la respuesta a la isquemia cerebral transitoria, controlando mecanismos adaptativos que favorecen la tolerancia del cerebro a la isquemia y la inhibición de la apoptosis en las células nerviosas. Estos resultados experimentales permiten entrever una posible utilidad terapéutica de estos mecanismos moleculares, considerando a las proteínas de choque térmico como prometedores blancos terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad vascular cerebral y otras patologías.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad vascular cerebral, infarto cerebral, lesión por isquemia-reperusión, privación de oxígeno-glucosa.

Abstract

Cerebrovascular disease (CVD) is one of the most frequent causes of morbidity and mortality in our setting. Heat shock proteins are stress-induced molecular chaperones responsive to different types of injury. Certain experimental studies have described their role in the adaptive response to cerebral ischemia, characterizing some of their inflammatory response and cell cycle modulatory effects. We present a descriptive and systematic literature review about the experimental findings of ischemia-reperfusion injury and oxygen-glucose deprivation models associated to the function of heat shock proteins in nerve cells. An exhaustive and focused search of relevant or recent articles on this topic was carried out in specialized databases (*PubMed*, *Google Scholar*, *Scielo*, *MEDLINE* and *Cochrane Library*). The studies reviewed demonstrate that these molecular chaperones modulate the transitory cerebral ischemia response, controlling adaptive mechanisms that promote brain tolerance to ischemia and the apoptosis inhibition in nerve cells. These experimental results allow us to glimpse a possible therapeutic utility of these molecular mechanisms, considering heat shock proteins as promising therapeutic targets for the treatment of cerebrovascular disease and other conditions.

KEY WORDS

Cerebrovascular disease, ischemic stroke, ischemia-reperfusion injury, oxygen-glucose deprivation.

¹Universidad Veracruzana, México. ²Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México

*Autor para correspondencia: nolopez@uv.mx

Introducción

Las proteínas de choque térmico (HSPs, del inglés *heat shock proteins*) son una familia heterogénea de biomoléculas de bajo peso, cuya expresión responde al estrés celular, además de activar su interacción con otras proteínas y ácidos nucleicos regulando importantes cambios en la respuesta inflamatoria y la apoptosis. Estas proteínas se han propuesto como blanco terapéutico en diversos padecimientos autoinmunes y neurodegenerativos, por lo que es importante documentar información actualizada y relevante sobre el conocimiento de sus funciones biológicas.¹ El propósito de este trabajo es presentar una actualización en el tema, con enfoque en los hallazgos experimentales obtenidos por maniobras como la oclusión arterial transitoria *in vivo*, que permita inferir los mecanismos moleculares subyacentes que ocurrirían en condiciones clínicas análogas, tal como en el infarto cerebral; reunir elementos que permitan integrar de mejor manera la respuesta cerebral a la isquemia para prever su utilidad en el desarrollo de terapias moleculares viables, para el tratamiento de pacientes con alto riesgo de enfermedad cerebrovascular. Para este fin, se realizó una revisión sistemática de la literatura con carácter descriptivo, mediante una búsqueda en las bases de datos *PubMed*, *Google Scholar*, *Scielo*, *MEDLINE* y *Cochrane Library*, utilizando los siguientes términos MeSH (*Medical Subject Headings*): *Heat Shock Protein y/o Ischemic Stroke y/o MCAO y/o HSP27 y/o HSP60 y/o HSP70 y/o HSP90*. La información y datos recopilados fueron evaluados de acuerdo con su significancia y congruencia para esclarecer el efecto de la isquemia cerebral transitoria, inducida experimentalmente sobre la expresión y función de proteínas de choque térmico en modelos murinos, así como su relevancia y actualidad.

Modelo de isquemia cerebral inducida experimentalmente

La oclusión mecánica de la arteria cerebral media (MCAO, del inglés *middle cerebral artery occlusion*) es un modelo experimental de isquemia cerebral transitoria. Dicha maniobra impide el flujo sanguíneo normal hacia el hemisferio cerebral ipsilateral, y se logra introduciendo un filamento o catéter removible en la luz arterial, lo cual produce isquemia durante su curso, para posteriormente permitir la reperusión y finalmente evaluar los cambios en el órgano (Figura 1).²

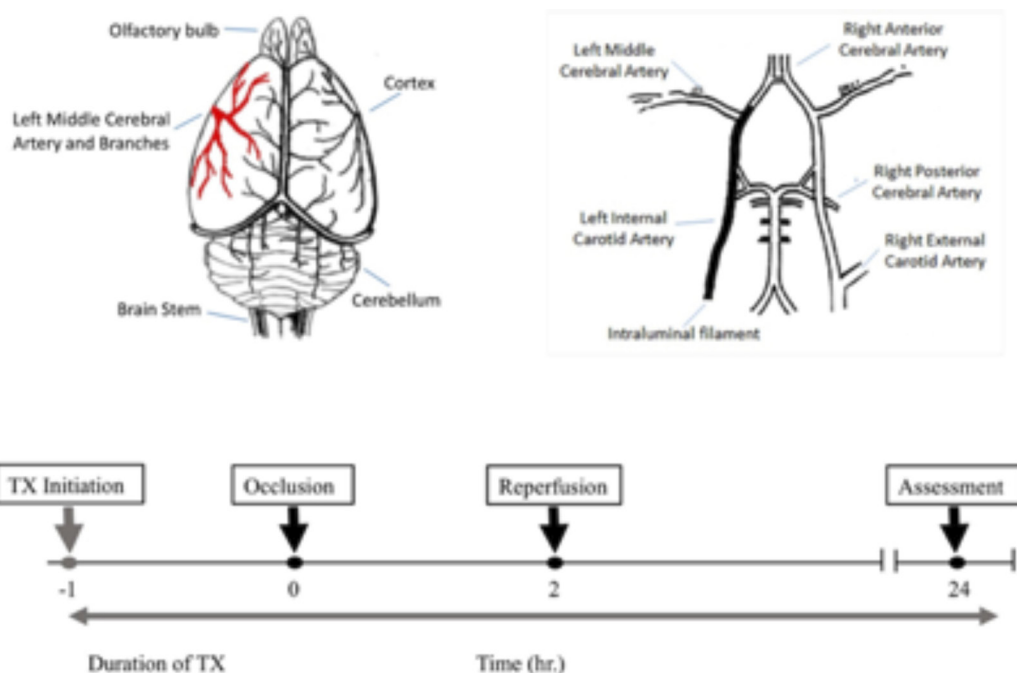
Este modelo pretende emular las condiciones fisiopatológicas que ocurren durante un ictus.³ La arteria cerebral media es una rama derivada de la arteria carótida interna, un vaso que frecuentemente forma placas de ateroma reduciendo progresivamente el flujo sanguíneo cerebral. En algunas ocasiones dicha obstrucción puede favorecer un evento embólico al desprenderse un fragmento del ateroma.⁴

Proteínas de choque térmico y regulación de la respuesta adaptativa

La respuesta fisiológica a la isquemia involucra a las HSPs, las cuales interactúan con mu-

Figura 1

Modelo de isquemia - reperusión cerebral inducida por oclusión de la arteria media cerebral. Tomado de Khansari and Halliwell, 2019.



Fuente: Khansari PS, Halliwell RF, 2019.

chas otras proteínas que participan en diversas vías de señalización intracelular, actuando como factores transcripcionales que regulan la expresión de genes que participan en la adaptación celular al estrés. Además, las HSPs intervienen en el plegamiento de proteínas y modulan cambios postraduccionales, así como los fenómenos de autofagia y el ciclo celular, lo que les confiere un papel decisivo en el mantenimiento de la homeostasis celular.¹

En general, la expresión génica de las HSPs está regulada por el factor de choque térmico (HSF, del inglés *heat shock factor*), que es fosforilado en respuesta a un estímulo nocivo (p. ej. hipoxia, cambios bruscos de temperatura, exposición a radiación, etc.) (Figura 2).

Este factor fosforilado se transloca al núcleo celular, donde reconoce y se une a secuencias consenso dentro de los elementos de respuesta a estrés térmico (HSEs, del inglés *heat shock elements*); estas secuencias están ampliamente distribuidas en las regiones promotoras de los genes que codifican a las HSPs, que al reconocer al HSF inducen la expresión de dichos genes en respuesta a los estímulos nocivos. Una vez que las HSPs se distribuyen en el citosol, éstas interactúan con el HSF impidiendo su fosforilación y regulando negativamente su propia expresión. Dicho brevemente, las HSPs son moléculas moduladoras de la respuesta adaptativa y tienen, por ende, una participación importante en la respuesta inmunitaria y en la regulación de la apoptosis.⁵

A continuación, se enumeran las HSPs de cada grupo en función de su peso molecular, las cuales han mostrado ser inducibles por isquemia cerebral transitoria, de acuerdo con lo encontrado en la presente revisión:

Efectos de la isquemia cerebral en las proteínas de choque térmico

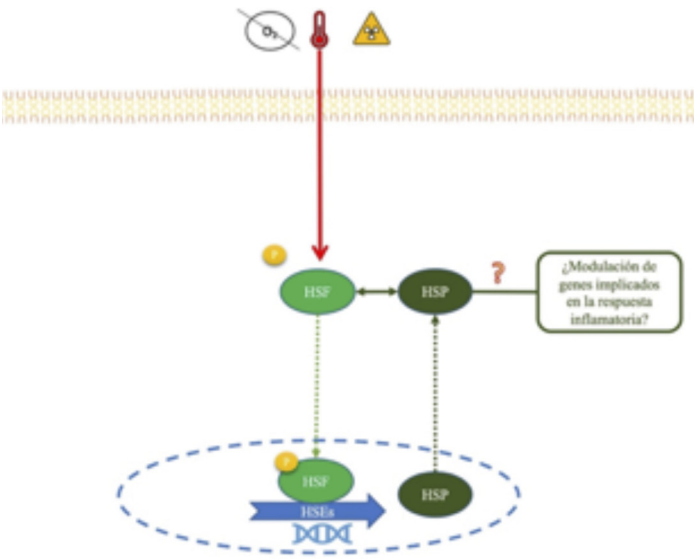
A continuación, se describen los efectos moleculares encontrados en la literatura, de las distintas chaperonas reportadas en esta revisión, de acuerdo con el grupo de peso molecular al que pertenecen:

Hsp27

El papel de esta chaperona en la respuesta a la isquemia cerebral transitoria destaca en el estudio del paradigma de preconditionamiento focal. Dicho fenómeno consiste en producir tolerancia a la isquemia prolongada después de someter al organismo a un curso de sesiones subsecuentes de MCAO. El estudio de este fenómeno arrojó que después de 1-7 días de intervención, considerando intervalos de recuperación adecuados para la síntesis de proteínas, se indujo la expresión de los genes que codifican para Hsp70, Hsp27 y la proteína ácida gliofibrilar (GFAP, del inglés *glial fibrillary acidic protein*). El aumento inducido en los niveles de esta última proteína es característico de la astrogliosis, que ocurre en presencia de un aumento significativo de la actividad metabólica de los astrocitos ante diferentes tipos de insulto. Los cambios descritos en este trabajo ocurren sin mostrar evidencia de daño cerebral posterior a las pruebas. Este hallazgo llevó a los autores a proponer que la inducción de Hsp27 y Hsp70 responde a una reacción adaptativa que provee protección temporal contra la isquemia.⁶ En otro estudio realizado en células de retina y del nervio óptico de ratas sometidas a diferentes tipos de isque-

Figura 2

Regulación canónica de la expresión génica de las proteínas de choque térmico.



HSEs: heat shock elements; HSF: heat shock factor; HSP: heat shock proteins; P: fosforilación.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 1

HSPs inducibles por isquemia cerebral

Grupo	Integrantes
Hsp27	ab-cristalinas Hsp20
Hsp60	Hsp10 Hsp60
Hsp70	Hsp72 HspA12B
Hsp90	Hsp90a

Fuente: Elaboración propia.

mia experimental, se demostró que existen cambios diferenciales en la expresión de proteínas como c-Fos, ab-cristalina (Cryab), Hsp27, Hsp60 y Hsp70, sin mostrar daño neurológico aparente, sugiriendo nuevamente que la inducción de Hsp27 y Hsp70 podría tener un efecto protector o adaptativo.⁷ Este efecto inductor de la isquemia cerebral transitoria sobre los niveles de Hsp27 en la zona perilesional, no solo es específico, sino de utilidad como indicador para discriminar la población neuronal y glial afectada por la isquemia.⁸ Más aún, los ratones Hsp27tg con sobreexpresión constitutiva de esta chaperona, fueron más resistentes al daño inducido por isquemia cerebral transitoria, en comparación con ratones silvestres.⁹ Por otro lado, en animales transfundidos con células troncales neurales (HSC, del inglés *neural stem cells*) se reportaron niveles de expresión superiores de Hsp27, al compararlos con los controles tratados solo con un vehículo; además, dichos niveles se asociaron a una baja actividad de la caspasa-3 (Cas-3), que se traduce en un efecto inhibidor de la apoptosis. Lo anterior también podría postularse como un mecanismo putativo de neuroprotección.¹⁰ Algunos fármacos pueden potenciar el efecto neuroprotector de Hsp27, tal es el caso de sulindaco, un potente agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Este fármaco induce la expresión de Hsp27 en la zona de penumbra isquémica y el núcleo de la lesión por MCAO, así como la activación de las proteínas Akt y cambios en los niveles de Bcl-2, las cuales promueven la diferenciación y el crecimiento celular,¹¹ confiriendo un efecto anti-apoptótico y neuroprotector; es pertinente señalar que para que Hsp27 tenga este efecto, debe estar fosforilada.¹² Más aún, se ha demostrado que la fosforilación de Hsp27 inducida por la isquemia cerebral con cursos de hasta 120 minutos, inhibe la síntesis de la fructosa-6-fosfato y ribulosa-5-fosfato, potenciando la vía de la pentosa-fosfato (PPP, del inglés *pentose phosphate pathway*). Por otra parte, se ha reportado que la vía de MAPK (del inglés, *mitogen-activated protein kinase*) está regulada positivamente durante el curso de la isquemia cerebral, favoreciendo la activación de Hsp27 y la vía de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) con un aumento en el cociente NADPH / NAD⁺. Se observó además que la inyección local de un inhibidor de la proteína ATM cinasa (ATM, del inglés *ataxia telangiectasia mutated*, KU-55933) redujo significativamente la fosforilación de Hsp27 y G6PD; mientras que el uso de un inhibidor selectivo de la proteína cinasa D (CID755673) no tuvo efecto alguno. Por este motivo, se concluyó que la activación de la PPP mediante Hsp27 dependía de la actividad de ATM cinasa, considerando esto un mecanismo endógeno de defensa antioxidante durante la lesión por isquemia-reperfusión.^{13,14}

Hsp60

Existe poca información relacionada con el efecto de la isquemia cerebral sobre Hsp60, cuya expresión es de origen mitocondrial y es regulada en conjunto con Hsp10. Se ha demostrado que la isquemia producida por MCAO induce la expresión de Hsp60 y Hsp10, mientras que la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS, del inglés inducible *nitric oxide synthase*) regula negativamente dichos niveles de expresión, puesto que la aminoguanidina (AG), un inhibidor de la iNOS, reduce el daño isquémico inducido por MCAO en modelos murinos. Por su parte, ensayos in vitro, demostraron que el tratamiento de células astrogiales con lipopolisacárido (LPS) y con interferón- γ (IFN γ), indujo la expresión de estas chaperonas, justo como ocurre durante la isquemia cerebral. También se vio que la inhibición de la iNOS potenció la inducción de Hsp60 y Hsp10. Estos estudios sugieren que el óxido nítrico (NO) suprime la inducción de Hsp60 y Hsp10 en el cerebro post-isquémico y que el mecanismo de dicha supresión es un bloqueo del sitio de unión al factor transcripcional STAT3 (del inglés *signal transducer and activator of transcription 3*).¹⁵

Hsp70

Algunos de los efectos de Hsp70 ya fueron descritos en conjunto con Hsp27. Todo parece indicar que las chaperonas de este grupo juegan un papel protagónico en la respuesta adaptativa del cerebro ante la isquemia. En los trabajos realizados por Suzuki et al. (1997), se describe un patrón de expresión diferencial de Hsp72 en la corteza cerebral y el núcleo caudado de ratas sometidas a MCAO

por 60 min, en diferentes cursos temporales durante el periodo de reperfusión. Estos trabajos consideraban su presencia como un “marcador de daño celular bien conocido”, atribuyendo un efecto protector al bloqueo de p-selectina, una molécula de adhesión expresada en la membrana de los leucocitos, que está implicada en la migración de éstos a través de la barrera hemato-encefálica (BHE). Adicionalmente, el bloqueo de p-selectina también inhibe la expresión de Hsp72.^{16,17} Fue hasta la publicación del trabajo de Currie et al., (2000), que realmente se describió el efecto protector de Hsp70 en respuesta a la isquemia cerebral. Se ha reportado la interacción de Hsp70 con miR-122, un microRNA que se une directamente a la secuencia 3'-UTR del gen Foxo3; la expresión de miR-122 tiene un efecto protector contra la hipoxia in vitro e in vivo, y su expresión está regulada por la vía de Hsp70-NFkB.¹⁸ Interesantemente, la modulación que ejerce Hsp70 podría ser detectada incluso en extremidades distales, durante la hipoxia de origen periférico, pues se ha demostrado que tanto los animales que fueron sometidos a MCAO, como los que se sometieron a un preconditionamiento isquémico de extremidades periféricas (RIPC, del inglés remote limb ischemic preconditioning) aumentaron los niveles de expresión de HIF-1a (del inglés hypoxia inducible factor 1a), Hsp70 y AMPK (del inglés AMP-activated protein kinase), y que esta inducción fue potenciada aún más en los animales que fueron sometidos a RIPC, previo a la isquemia inducida por MCAO.¹⁹

La HspA12B pertenece a una nueva subfamilia de Hsp70. Esta proteína tiene un papel fundamental en la regulación de la apoptosis neuronal. Su inducción en modelos in vitro de privación de oxígeno-glucosa e in vivo por MCAO, indican que tiene una acción reguladora de la viabilidad celular. Por otro lado, la expresión de HspA12B puede inhibirse por miR-134, puesto que el silenciamiento de miR-134, induce a HspA12B regulando negativamente la apoptosis a través de la inhibición de la caspasa-3.²⁰⁻²²

Hsp90

Los estudios publicados por Qi et al. (2015), reportan que la inhibición de Hsp90a con 17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-DMAG) protege la integridad de la BHE durante la isquemia cerebral. Este fármaco experimental tiene un efecto anti-inflamatorio e inhibe la expresión de la metaloproteasa-9 (MMP9), la cual se ha visto que mantiene una correlación positiva con HSP90a en el suero de pacientes post-ictus, y a la que se le atribuye una acción como promotora de la permeabilidad de la BHE.^{23,24} Lo anterior podría significar que inhibir a Hsp90 tiene un efecto neuroprotector, al implicar a esta chaperona en la apertura de la BHE; sin embargo, esto no puede ser interpretado totalmente en este sentido. Un estudio publicado por Zhang et al. (2014), sobre el efecto neuroprotector de N-acetilcisteína (NAC) durante la isquemia inducida por MCAO, demostró que la NAC reguló positivamente los niveles de Hsp90, aumentando su interacción con HIF-1a e incrementando la estabilidad de esta última, que es considerada un factor de neuroprotección. Posteriormente, se demostró que la inhibición de Hsp90 disminuyó los efectos neuroprotectores de NAC durante la isquemia inducida por MCAO.²⁵ Por este motivo, no se puede considerar que la inhibición de Hsp90 tenga un efecto neuroprotector y deben realizarse más estudios para corroborar este hecho.

Finalmente, el sistema neuroendocrino parece estar implicado en la regulación de los diversos fenómenos de tolerancia a la lesión inducida por isquemia-reperfusión. La inhibición de la secreción de testosterona inducida por estrés tiene un efecto neuroprotector que implica la inducción de Hsp70 y Hsp90, y un efecto inhibidor de la apoptosis.²⁶

Los efectos de la isquemia cerebral y la privación de oxígeno-glucosa sobre las diferentes proteínas de choque térmico descritos en esta revisión se resumen en la siguiente tabla:

Referencias

- Kim JY, Kim JW, Yenari MA. Heat shock protein signaling in brain ischemia and injury. *Neurosci Lett*. 2020 Jan 10;715:134642. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134642. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31759081; PMCID: PMC6925329.
- Khansari PS, Halliwell RF. Mechanisms Underlying Neuroprotection by the NSAID Mefenamic Acid in an Experimental Model of Stroke. *Front Neurosci*. 2019 Feb 7;13:64. DOI: 10.3389/fnins.2019.00064. PMID: 30792624; PMCID: PMC6374636.
- World Health Organization. The top 10 causes of death. Geneva, Switzerland. WHO, 2022.
- National Library of Medicine. Stroke: MedlinePlus Medical Encyclopedia. Bethesda, US. NIH, 2022.
- Shan Q, Ma F, Wei J, Li H, Ma H, Sun P. Physiological Functions of Heat Shock Proteins. *Curr Protein Pept Sci*. 2020;21(8):751-760. DOI: 10.2174/138920372066619111113726. PMID: 31713482.
- Currie RW, Ellison JA, White RF, Feuerstein GZ, Wang X, Barone FC. Benign focal ischemic preconditioning induces neuronal Hsp70 and prolonged astrogliosis with expression of Hsp27. *Brain Res*. 2000 Apr 28; 863 (1-2): 169-81. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)02133-8. PMID: 10773205.
- Kalesnykas G, Tuulos T, Uusitalo H, Jolkkonen J. Neurodegeneration and cellular stress in the retina and optic nerve in rat cerebral ischemia and hypoperfusion models. *Neuroscience*. 2008 Aug 26;155(3):937-47. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.06.038. Epub 2008 Jun 21. PMID: 18640247.
- Popp A, Jaenisch N, Witte OW, Frahm C. Identification of ischemic regions in a rat model of stroke. *PLoS One*. 2009; 4 (3): e4764. DOI: 10.1371/journal.pone.0004764. Epub 2009 Mar 10. PMID: 19274095; PMCID: PMC2652027.
- Van der Weerd L, Tariq Akbar M, Aron Badin R, Valentim LM, Thomas DL, Wells DJ, Latchman DS, Gadian DG, Lythgoe MF, de Belleruche JS. Overexpression of heat shock protein 27 reduces cortical damage after cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010 Apr; 30 (4): 849-56. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.249. Epub 2009 Dec 9. PMID: 19997117; PMCID: PMC2949174.
- Shen CC, Lin CH, Yang YC, Chiao MT, Cheng WY, Ko JL. Intravenous implanted neural stem cells migrate to injury site, reduce infarct volume, and improve behavior after cerebral ischemia. *Curr Neurovasc Res*. 2010 Aug; 7 (3): 167-79. DOI: 10.2174/156720210792231822. PMID: 20560882.
- Modi JP, Gharibani PM, Ma Z, Tao R, Menzie J, Prentice H, Wu JY. Protective mechanism of sulindac in an animal model of ischemic stroke. *Brain Res*. 2014 Aug 12; 1576: 91-9. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.06.019. Epub 2014 Jun 23. PMID: 24968090.
- Shimada Y, Tanaka R, Shimura H, Yamashiro K, Urabe T, Hattori N. Phosphorylation enhances recombinant HSP27 neuroprotection against focal cerebral ischemia in mice. *Neuroscience*. 2014 Oct 10;278:113-21. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.07.073. Epub 2014 Aug 15. PMID: 25135354.
- Imahori T, Hosoda K, Nakai T, Yamamoto Y, Irino Y, Shinohara M, Sato N, Sasayama T, Tanaka K, Nagashima H, Kohta M, Kohmura E. Combined metabolic and transcriptional profiling identifies pentose phosphate pathway activation by HSP27 phosphorylation during cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2017 May 4; 349: 1-16. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.02.036. Epub 2017 Mar 6. Erratum in: *Neuroscience*. 2017 Aug 15;357:414. PMID: 28257891.
- Yamamoto Y, Hosoda K, Imahori T, Tanaka J, Matsuo K, Nakai T, Irino Y, Shinohara M, Sato N, Sasayama T, Tanaka K, Nagashima H, Kohta M, Kohmura E. Pentose phosphate pathway activation via HSP27 phosphorylation by ATM kinase: A putative endogenous antioxidant defense mechanism during cerebral ischemia-reperfusion. *Brain Res*. 2018 May 15; 1687: 82-94. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.001. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29510140.
- Kim SW, Lee JK. NO-induced downregulation of HSP10 and HSP60 expression in the postischemic brain. *J Neurosci Res*. 2007 May 1; 85 (6): 1252-9. DOI: 10.1002/jnr.21236. PMID: 17348040.
- Suzuki H, Abe K, Tojo S, Morooka S, Kimura K, Mizugaki M, Itoyama Y. Expressions of P-selectin- and HSP72-like immunoreactivities in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion. *Brain Res*. 1997 Jun 13; 759 (2): 321-9. DOI: 10.1016/S0006-8993(97)00392-2. PMID: 9221957.
- Suzuki H, Abe K, Tojo SJ, Kitagawa H, Kimura K, Mizugaki M, Itoyama Y. Reduction of ischemic brain injury by anti-P-selectin monoclonal antibody after permanent middle cerebral artery occlusion in rat. *Neurol Res*. 1999 Apr; 21 (3): 269-76. DOI: 10.1080/01616412.1999.11740930. PMID: 10319335.
- Guo D, Ma J, Li T, Yan L. Up-regulation of miR-122 protects against neuronal cell death in ischemic stroke through the heat shock protein 70-dependent NF- κ B pathway by targeting FOXO3. *Exp*

- Cell Res. 2018 Aug 1;369(1):34-42. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.04.027. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29715465.
19. Xia M, Ding Q, Zhang Z, Feng Q. Remote Limb Ischemic Preconditioning Protects Rats Against Cerebral Ischemia via HIF-1 α /AMPK/HSP70 Pathway. *Cell Mol Neurobiol*. 2017 Aug;37(6):1105-1114. doi: 10.1007/s10571-016-0444-2. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27896629.
20. Chi W, Meng F, Li Y, Li P, Wang G, Cheng H, Han S, Li J. Impact of microRNA-134 on neural cell survival against ischemic injury in primary cultured neuronal cells and mouse brain with ischemic stroke by targeting HSPA12B. *Brain Res*. 2014 Dec 10;1592:22-33. doi: 10.1016/j.brainres.2014.09.072. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25304362.
21. Chi W, Meng F, Li Y, Wang Q, Wang G, Han S, Wang P, Li J. Downregulation of miRNA-134 protects neural cells against ischemic injury in N2A cells and mouse brain with ischemic stroke by targeting HSPA12B. *Neuroscience*. 2014 Sep 26;277:111-22. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.06.062. Epub 2014 Jul 5. PMID: 25003713.
22. Kang L, Zhang G, Yan Y, Ke K, Wu X, Gao Y, Li J, Zhu L, Wu Q, Zhou Z. The role of HSPA12B in regulating neuronal apoptosis. *Neurochem Res*. 2013 Feb;38(2):311-20. doi: 10.1007/s11064-012-0922-y. Epub 2013 Jan 5. PMID: 23292195.
23. Qi J, Liu Y, Yang P, Chen T, Liu XZ, Yin Y, Zhang J, Wang F. Heat shock protein 90 inhibition by 17-Dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin protects blood-brain barrier integrity in cerebral ischemic stroke. *Am J Transl Res*. 2015 Oct 15;7(10):1826-37. PMID: 26692927; PMCID: PMC4656760.
24. Qi J, Han X, Liu HT, Chen T, Zhang JL, Yang P, Bo SH, Lu XT, Zhang J. 17-Dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin attenuates inflammatory responses in experimental stroke. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(11):1713-8. doi: 10.1248/bpb.b14-00208. PMID: 25366476.
25. Zhang Z, Yan J, Taheri S, Liu KJ, Shi H. Hypoxia-inducible factor 1 contributes to N-acetylcysteine's protection in stroke. *Free Radic Biol Med*. 2014 Mar;68:8-21. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.007. Epub 2013 Dec 1. PMID: 24296245; PMCID: PMC3943875.
26. Yang SH, Liu R, Wen Y, Perez E, Cutright J, Brun-Zinkernagel AM, Singh M, Day AL, Simpkins JW. Neuroendocrine mechanism for tolerance to cerebral ischemia-reperfusion injury in male rats. *J Neurobiol*. 2005 Feb 15;62(3):341-51. doi: 10.1002/neu.20103. PMID: 15514992.

Criterios Editoriales

La Revista de Medicina e Investigación es una publicación semestral, editada por la Universidad Autónoma del Estado de México, que da a conocer resultados de investigaciones inéditas y actualizadas, pertenecientes a las ciencias de la salud, así como trabajos que aporten información para el desarrollo de las ciencias médicas. La publicación está dirigida a investigadores, críticos, escritores, docentes y lectores en general del ámbito científico y cultural en materias de salud. Indexados en Latindex.

La Revista de Medicina e Investigación es una publicación científica y arbitrada, surgida de la necesidad de conformar un espacio amplio para difundir artículos originales, artículos de revisión reflexiones académicas sobre los estudios que incrementan el conocimiento médico en México y en el mundo.

Derechos de autor

Una vez que el trabajo ha sido aprobado para su publicación, el investigador(es) concederá por esta primera edición la licencia de uso a la Revista de Medicina e Investigación UAEMéx. Los autores deben remitir a la coordinación editorial de la revista el formato de Licencia de uso debidamente requisitado y firmado por el autor(es), agregando su Identificador de autor (ORCID, Researcher ID, etc.) Dicho formato se puede enviar por correo electrónico en archivo pdf.

Revista de Medicina e Investigación UAEMéx permite a los autores promover y difundir su artículo en redes, repositorios, perfiles académicos y redes sociales después de la publicación en la revista y citando siempre a esta como fuente original del texto.

Normas para autor

Las personas interesadas en postular su trabajo en la Revista de Medicina e Investigación deberán enviar su propuesta a revista_fmecina@uaemex.mx. El comité editorial de la revista recibirá el envío de artículos que cumplan con el perfil temático, es decir, que obligatoriamente traten temas relativos a los estudios del área médica y sean originales, inéditos y no hayan sido propuestos para su publicación en otra u otras revistas. Las colaboraciones deben enviarse ya sea a título individual o colectivo.

Los trabajos son revisados por la comisión editorial y, si cumple con las normas de la revista, por dos dictaminadores bajo el criterio internacional de pares doble ciego (double blind peer review). Los cuales pueden ser externos a la institución o extranjeros. El artículo será sometido a detector de plagio (<https://www.ithenticate.com/>) El dictamen será inapelable en todos los casos.

Los resultados podrán ser: Aprobado, Aprobado con sugerencias, Aprobado condicionado, o Rechazado. En caso de haber controversia en la primera ronda, se enviará a un tercer dictaminador, cuyo fallo será definitivo.

Una vez notificada la aceptación o rechazo de un trabajo, su aceptación final estará condicionada al cumplimiento de las modificaciones de estilo, forma y contenido que el editor haya comunicado a los autores. En un tiempo no mayor a 30 días hábiles. Estos últimos son responsables del contenido del trabajo y el correcto uso de las referencias que en él se citen.

De acuerdo con la legislación vigente de la Universidad Autónoma del Estado de México, el o los autores deberán firmar una cesión de derechos de autor a la revista. Los autores darán su consentimiento para que su artículo se difunda por el medio electrónico.

Cuando se presentan experimentos en seres humanos se ha de indicar si los procedimientos que se siguieron estaban de acuerdo con las normas éticas del Comité responsable de la experimentación humana (institucional o regional) y con los principios de la declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983 (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>). Se aportará una fotocopia de la autorización del Comité Ético correspondiente. Cuando se realicen investigaciones animales, se señalará si se siguieron las normas de la Comunidad Europea sobre investigación animal.

La *Revista de Medicina e Investigación* signa el “Código de conducta y los lineamientos; acusación de mala conducta, autoría y contribución, quejas y apelaciones, conflictos de intereses, datos y reproductibilidad, supervisión ética, propiedad intelectual, gestión de diarios, procesos de revisión por pares, debates y correcciones posteriores a la publicación, para buenas prácticas editoriales” que ha propuesto COPE (<https://publicationethics.org/core-practices>).

En todos los casos deberá aclararse si existe algún conflicto de intereses o no, además si existió algún financiamiento.

Los manuscritos pueden ser remitidos en español o en inglés y deberán cumplir con las siguientes características:

- Título: en español e inglés, que refleje de manera clara el contenido del trabajo.
- Datos autorales: se deberá incluir el nombre del autor(es), así como su filiación institucional, país y un correo de contacto. En ningún caso se agregará o quitará a uno o varios autores una vez recibido el manuscrito.
- Resumen: no mayor a 200 palabras e incluir su versión en inglés (Abstract).
- Palabras clave: 3 a 6 palabras tomadas de un tesoro (se recomienda el Tesoro de la Unesco <http://vocabularies.unesco.org/browser/thesaurus/es/>) con su respectiva versión en inglés (Key words). Estas palabras clave no deberán formar parte del título.

- Contenido: estructurado de manera clara y que contenga, al menos: introducción, desarrollo y conclusiones. Al final se incluirá un apartado de referencias, donde aparecerán sólo aquellas que fueron citadas.

Los artículos tienen que ajustarse a las normas gramaticales vigentes. Su extensión máxima será de 10 cuartillas en tipografía Arial 12 puntos, con un espacio y medio de interlineado, incluyendo notas al pie, cuadros, tablas, gráficos y referencias.

El texto deberá ser enviado en formato .doc. Los apartados y subtítulos deberán estar perfectamente definidos, lo mismo que el lugar correspondiente a los cuadros, tablas y figuras, las cuales deberán colocarse en el sitio de referencia incluyendo su fuente y título. Además, deberán ser enviados en archivos separados con calidad suficiente (mayor a 300 dpi en imágenes y en archivo Excel para tablas). La revista se publica en color, por lo cual no se aceptan ilustraciones o gráficos sin color.

Las referencias deberán presentarse bajo la norma Vancouver, según la cual deberán enumerarse en orden de aparición dentro del texto, con números arábigos en superíndice. Si se incluye más de una referencia por cita, se separarán por coma en caso de ser dos o no ser consecutivas (2,3 o 5,10), para más de dos referencias consecutivas en una cita se usará un guion (3-6). Las notas a pie deberán evitarse en la medida de lo posible. A continuación, se presentan algunos ejemplos del uso de normas Vancouver para el apartado final de Referencias:

Para libro:

Autor(es). Título. Edición. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación.

Bianco José. Ficción y reflexión: una antología de sus textos. México: FCE; 1988.

Para libro electrónico:

Autor(es). Título del libro [Internet]. Edición. Lugar de publicación: editor; fecha de publicación [fecha de actualización; fecha de consulta]. Disponibilidad. Notas.

Para artículo de revista:

Autor(es). Título del artículo. Título de la revista. Fecha; volumen (número): localización

Palacios C. M. J., Suárez K. E. B. Análisis confirmatorio del modelo contable y la gestión ambiental en la industria hotelera de Panamá. Investigación Administrativa. Enero-junio 2017; 46(119): 7-23.

Artículo de revista electrónica:

Autor(es) del artículo. Título del artículo. Título de la revista [designación específica de material]. Fecha; volumen(número): [localización].

Para actas de congreso:

Editor(es). Título de la obra. Número y título del congreso; fecha del congreso; lugar del congreso. Lugar de publicación: editor; fecha.

Para ponencias de congreso:

Autor(es) de la contribución. Título de la contribución. In: Editor(es). Título de la obra. Número y nombre del congreso; fecha del congreso; lugar del congreso. Lugar de publicación: editor; fecha. Localización.

Para tesis:

Autor(es). Título de la tesis o trabajo [dissertation o master's thesis]. Lugar de publicación: editor; fecha.

Para patente:

Autor(es), inventors; titular de la patente, assignee. Título de la patente. País de expedición de la patente código del país número de la patente. Fecha de publicación.

Para sitios web:

Autor(es). Título de la web [Internet]. Edición. Lugar de publicación: editor; fecha de publicación [fecha de actualización; fecha de consulta]. Notas.

Es importante enfatizar que los artículos se someten a un proceso de corrección de estilo, por lo que *Revista de Medicina e Investigación* se reserva el derecho de cambiar algunas expresiones y/o sugerir modificaciones para mejorar la calidad del texto.

Todos los artículos enviados que cumplan con el perfil temático de la revista serán considerados, sin que ello implique obligatoriedad de su publicación ni devolución del material enviado.

El contenido de los artículos es responsabilidad directa y exclusiva de sus autores. La directora de la *Revista de Medicina e Investigación* se reserva el derecho de hacer las modificaciones que considere pertinentes.

En concordancia con el acceso abierto, la *Revista de Medicina e Investigación* publica sus contenidos bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No-Comercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Por otro lado, no cobra cargos por procesamiento de trabajos (Apc) ni por su publicación (en caso de ser aprobados).

Para mayor información comunicarse al correo: revista_fmecina@uaemex.mx.

Editorial Criteria

The *Revista de Medicina e Investigación* is a biannual publication, edited by the Universidad Autónoma del Estado de México, which discloses results of unpublished and updated research pertaining to the health sciences, as well as works that provide information for the development of the medical sciences. The publication is aimed at researchers, critics, writers, teachers and readers in general of the scientific and cultural field in health matters. Indexed in Latindex.

The *Revista de Medicina e Investigación* is a scientific and arbitrated publication, arising from the need to create a broad space to disseminate original articles, review articles, academic reflections on studies that increase medical knowledge in Mexico and the world.

Copyright

Once the work has been approved for publication, the researcher(s) will grant the use license to the UAEMéx Journal of Medicine and Research for this first edition. The authors must send to the editorial coordination of the journal the use license format duly requested and signed by the author(s), adding their author identifier (ORCID, Researcher ID, etc.). This format can be sent by email in pdf file. UAEMéx Social Medicine and Research Journal allows authors to promote and disseminate their article on networks, repositories, academic profiles and social networks after publication in the journal and

Rules for author

Those interested in applying for their work in the *Revista de Medicina e Investigación* should send their

proposal to revista_fmecina@uaemex.mx. The editorial committee of the journal will receive the submission of articles that meet the thematic profile, that is, they will necessarily address issues related to medical field studies and are original, unpublished and have not been proposed for publication in another or other journals.

Collaborations must be sent either individually or collectively.

The works are reviewed by the editorial committee and, if they comply with the standards of the journal, by two reviewers under the international double blind peer review criteria. The reviewers can be external or foreign. The article will be submitted to a plagiarism detector (duplicheker <https://www.duplicheker.com/es>) Their opinion will be unappealable in all cases. The results may be: Approved, Approved with suggestions, Approved conditioned, or Rejected. In case of controversy in the first round, it will be sent to a third judge, whose decision will be final. In a time not longer than 30 days.

Once the acceptance or rejection of a work has been notified, its final acceptance will be conditioned to compliance with the modifications of style, form and content that the editor would have communicated to the authors. The latter are responsible for the content of the work and the correct use of the references cited therein.

In accordance with the current legislation of the Autonomous University of the State of Mexico, the author (s) must sign a cession of copyrights to the journal. The authors will give their consent for their article to be disseminated by electronic means.

Once the work has been approved for publication, the researcher (s) will grant the use license for this

first edition to the *Revista de Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México*. Authors must send to the editorial coordination of the journal the Use License form duly completed and signed by the author (s). This format can be sent by email in pdf file. *Revista de Medicina e Investigación Universidad Autónoma del Estado de México*, allows authors to promote and disseminate their article in networks, repositories, academic profiles and social networks after publication in the journal and always citing it as the original source of the text.

When experiments are presented in humans, it must be indicated whether the procedures that were performed were in accordance with the ethical standards of the Committee responsible for human experimentation (institutional or regional) and with the principles of the Helsinki declaration of 1975, revised in 1983 (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>). A photocopy of the authorization of the corresponding Ethical Committee will be provided. When carrying out animal research, it will be indicated whether the European Community standards on animal research were followed.

The *Revista de Medicina e Investigación* signs the “Code of Conduct and Guidelines authorship and contribution, complaints and appeals, conflicts of interest, data and reproducibility, ethical oversight, intellectual property, journal management, peer review processes, post-publications discussions and corrections, accusations of misconduct for Good Editorial Practices” proposed by COPE (<https://publicationethics.org/resources/code-conduct>).

In all cases it should be clarified if there is a conflict of interests or not, and if there was any financing.

Manuscripts may be submitted in Spanish or English and they must meet the following characteristics:

- **Title:** in Spanish and English, which clearly reflects the content of the work

- **Summary:** no more than 200 words and it must include its English version (Abstract)

- **Keywords:** 3 to 6 words taken from a thesaurus (the Unesco Thesaurus is recommended <http://vocabularies.unesco.org/browser/thesaurus/en/>) with its respective English version (Key words). These keywords should not be part of the title

- **Content:** structured in a clear manner and containing, at least: introduction, development and conclusions. At the end, a section of references will be included, where only those cited in the article should appear.

- **For book:** Author(s) Title. Edition. Place of publication: Editor; Publication date.

Bianco José. Ficción y reflexión: una antología de sustextos. México: FCE; 1988.

- **For electronic book:** Author(s) Title of the book [Internet]. Edition. Place of publication: publisher; publication date [update date; date of consultation]. Availability. Notes.

- **For journal article:** Author(s) Article title. Title of the magazine. Date; volume (number); location.

Palacios C. M. J., Suárez K. E. B. Análisis confirmatorio del modelo contable y la gestión ambiental en la industria hotelera de Panamá. *Investigación Administrativa*. Enero-junio 2017; 46(119): 7-23.

• **Electronic journal article:** Author(s) of the article. Article title. Title of the journal [specific designation of material]. Date; volume (number): [location].

• **For congress records:** Editor (es) Title of the work. Number and title of the congress; date of the congress; Place of the congress. Place of publication: publisher; date.

• **For congress speeches:** Author (s) of the contribution. Title of the contribution. In: Editor (es). Title of the work. Number and name of the congress; date of the congress; Place of the congress. Place of publication: publisher; date. Location.

• **For thesis:** Author(s) Title of the thesis or work [dissertation or master's thesis]. Place of publication: publisher; date.

• **For patent:** Author(s), inventors; patent holder, assignee. Title of the patent. Country of issuance of the patent country code patent number. Publication date.

• **For websites:** Author(s) Title of the website [Internet]. Edition. Place of publication: publisher; publication date [update date; date of consultation]. Notes.

It is important to emphasize that the articles undergo a process of correction of style, so that *Revista de Medicina e Investigación* reserves the right to change some expressions and / or suggest modifications to improve the quality of the text.

The content of the articles is the direct and exclusive responsibility of their authors. The director of the *Revista de Medicina e Investigación* reserves the right to make the modifications it deems pertinent. In accordance with open access, the *Revista de Medicina e Investigación* publishes its contents under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivative 4.0 International license. On the other hand, it does not charge fees for work processing (Apc) nor for its publication (if approved).

For more information, contact the mail: revista_fmedicina@uaemex.mx.