

Revista Científica CMDLT



Título: Revista Científica CMDLT
Publicación científica oficial del Centro Médico Docente La Trinidad

Título clave: Revista Científica CMDLT
Título clave abreviado: Rev Cien. CMDLT
ISSN: 2790-8305
Frecuencia: Semestral en formato de publicación continua

Revista
Científica
CMDLT

Licencia de Creative Commons CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es>)
Se debe dar crédito de manera adecuada al utilizar cualquier material publicado en la revista, no se puede hacer uso del material con fines comerciales. El contenido de cada artículo es de responsabilidad de los autores y no compromete la opinión de la Revista.

Página web: <https://www.cmdlteditorial.org/>
Contacto: editor@cmdlteditorial.org

La Revista Científica CMDLT fue creada inicialmente con el nombre de Proyección Docente como boletín informativo de la Dirección de Educación e Investigación del CMDLT, en circulación desde 2007. Desde 2020 se realiza el cambio de título y se adopta el formato de publicación digital en 2022 utilizando la plataforma OJS (Open Journal Systems)

CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD

EDITOR EN JEFE:

A. Carolina Medina Díaz

Centro Médico Docente La Trinidad,
Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

EDITORES EJECUTIVOS:

Herman Scholtz

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Luisa Mariana Pulido

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Jorge Rísquez Thielen

Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela

EDITOR HONORARIO:

Pablo Pulido

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

EDITOR ACADÉMICO:

Paul Camperos

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

EDITOR ADJUNTO:

Fernando Carrera

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

EDITORES DE SECCIÓN

Ciencias Quirúrgicas:

Carlos Anderson

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Sergio Martínez

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Ciencias Clínicas:

Daniel Foldats

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Alejandro Alfonzo

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Pediatría:

Alejandro Mondolfi

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Tamara Salmen

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Odontología:

José Carlos De Oliveira

Centro Médico Docente La Trinidad, Universidad Santa
María, Caracas, Venezuela.

Educación y Tecnología:

Victoria García de Barriola

Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela

Francisco Márquez

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Investigación Básica:

Mary Lares

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Contenido

Editorial

¿Hay vida más allá de los organigramas?

Nuevas estructuras organizativas para una óptima innovación

Franc Ponti, PhD.

e-227194

Ciencias Clínicas: Investigación

Valor diagnóstico y pronóstico de la procalcitonina en pacientes con sepsis hospitalizados en el Centro Médico Docente la Trinidad

Valentina Medina, María Mercedes Morante, José Luis Ferrer

e-211158

Hiperglicemia intrahospitalaria: Impacto sobre la morbimortalidad global en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular

José Yousri Bachour, Gestne Aure, María Mercedes Morante, Fernando Carrera Viñoles, Chadi Nasser

e-201093

Impacto de las Herramientas tecnológicas en Diabetes sobre la aparición de complicaciones crónicas en pacientes que viven con Diabetes mellitus tipo 1 que acuden a la consulta de Endocrinología CMDLT.

Natacha Vilera, Fernando Carrera Viñoles, María Inés Silva de Casanova

e-211140

Ciencias Clínicas: Casos Clínicos

Aspectos clínicos de importancia en pacientes sospechosos o confirmados con COVID-19 hospitalizados. Centro Médico Docente la Trinidad: Revisión de casos

Sandra Golfetto Miskiewicz, Annamaria Medina Ferrari, Mariel Mendoza Delgado, Daniel Foldats, Martín Carballo

e-201122

Estudio clínico patológico e inmunohistoquímico de las placentas de gestantes con SARS-CoV-2

Dimar Natali Infante Dale, Victoria García de Barriola

e-211135

Adenocarcinoma de endometrio: una forma inusual de comportamiento, a propósito de un caso.

Silvana Nanetti, Victoria García de Barriola

e-221101

Ciencias Clínicas: Revisión de la Literatura

Prediabetes y su complejo espectro como un reto en la práctica clínica diaria

Dr. J. Ildelfonso Arocha-Rodulfo, Gianfranco Martinez-Colarossi, Analiese Marchan-Solano, Gestne Aure-Fariñez

e-221251

Utilidad de la Espectroscopía por Resonancia Magnética para la diferenciación de gliomas de alto y bajo grado.

Cecilia Inés Matheus Fernández, Verónica Hernández Burgos

e-211028

Ciencias Quirúrgicas: Investigación

Correlación clínica, anatomopatológica e imagenológica de nódulos tiroideos

Alirio José Mijares Briñez, Yosely Gabriela Alejandra Hurtado, Carman María Suárez González, Alexandra Franco Yamarte

e-211116

Dispersión de la mezcla anestésica como predictor de éxito clínico del bloqueo peribulbar

Alfredo José Sánchez Rivero, Ferdinando Gaudio

e-212069

Pediatría: Investigación

Carga ácida potencial renal de la dieta y velocidad de crecimiento en niños de 6 meses a 11 años

Lyl Milagros Belisario Moreno, Michelle López Luzardo

e-213182

Contenido

Odontología: Revisión de la Literatura

Fluoruro diamino de plata como terapia para la inactivación de lesiones de caries cavitadas en dientes primarios

Virginia Sotillo, Isabella Limongi, A. Carolina Medina, María Gabriela Martínez Vásquez

e-224071

Rol de las redes sociales en la promoción de la salud bucal. Análisis narrativo

Luis Alejandro Ponte, Ana Teresa Morante Tinoco, María Gabriela Martínez Vásquez, Aída Carolina Medina Díaz

e-214116

Educación y Tecnología en Salud: Investigación

Desarrollo y validación de modelo 3D para entrenamiento laparoscópico en ginecología: más allá de la caja de entrenamiento convencional

Andreina Belen Lopez Méndez, Luciana de Jesús Fernández Paredes, Vicente Alvaro Bosque Goyeneche, Juan Alberto Rivero Carrano

e-21518

Cartas al Editor

Daño Colateral en el Tratamiento de Pacientes con COVID-19

José Octavio Isea Dubuc, Luis Carlos Morillo Silvera, Martín Carballo Ocanto, María Gómez, Joan Manuel Rebolledo Tovar, Yennifer Rojas, Carmen Yesenia Figueredo, María Carolina López Escalante

e-229334

Editorial

¿Hay vida más allá de los organigramas?

Nuevas estructuras organizativas para una óptima innovación

Franc Ponti, PhD.¹ 

Organigramas y jerarquías

Desde tiempos inmemoriales los habitantes de este planeta hemos tenido una clara tendencia a organizarnos siguiendo una pauta más o menos jerárquica. No es el objeto de este escrito analizar las causas, ni siquiera indagar en los orígenes de tal manera de proceder. Pensadores como Ken Wilber¹ o, en el terreno de la gestión de empresas, Gary Hamel², han analizado en profundidad el fenómeno y sus implicaciones. El objeto de este texto es preguntarnos si dicha forma de organización sigue vigente y, en paralelo, cuestionar su viabilidad de futuro.

La jerarquía consiste en la superposición, en capas diferenciadas, de distintos niveles de poder para, de esta manera, llevar a cabo una misión o mantener el *statu quo* de una estructura organizativa ya existente. Un proyecto empresarial, por ejemplo, puede funcionar de forma jerárquica. Pero una institución milenaria como la Iglesia Católica, también. En el primer caso se trata de una organización *ad hoc* que no va a perdurar en el tiempo. Mientras que en el segundo ejemplo la jerarquía es, precisamente, uno de los pilares que permite la perdurabilidad de esa institución.

Una de las formas que adopta la organización jerárquica para visibilizar su funcionamiento es el organigrama. Cualquier organigrama nos permite visualizar de forma clara los distintos niveles de poder en una organización de cualquier tipo: el jefe supremo, el equipo de dirección, los puestos intermedios y el personal de base, por decirlo de forma simple. Evidentemente, podemos topar con organigramas sencillos y con otros que son sumamente complejos, con ramificaciones, suborganigramas y una serie de vericuetos gráficos a veces difíciles de comprender.

Resulta muy complicado poder encontrar alguna organización (política, religiosa, social, cultural, empresarial, etc.) que no tenga un organigrama o similar. A veces, su eventual inexistencia pueda hacernos sospechar: ¿podemos hablar de una organización realmente seria y competente que no esté dotada de su correspondiente organigrama?

Ante la eventual ausencia de un organigrama, no tardan en aparecer los temores y las dudas. Si en una organización no hay una clara línea de mando, ¿cómo se van a tomar las decisiones? Por otra parte, si no

¹ Ver cualquiera de los libros de Ken Wilber, en especial “Breve historia de todas las cosas” (1997) publicado por Kairós.

² Ver “El futuro del management” (Paidós Empresa, 2008) o, más recientemente, “Humanocracia” (Editorial Reverté, 2022)

¹ Profesor de innovación en EADA Business School de Barcelona.
Correo electrónico: fponti@eada.edu

hay jefes, presumimos que el caos puede extenderse con gran rapidez y dar al traste con los objetivos de una determinada organización. Tenemos el organigrama y las jerarquías tan incrustados en nuestra forma de pensar que, indefectiblemente, su ausencia despierta todo tipo de sospechas y precauciones

Estructurar y organizar para gestionar la complejidad

Es muy probable que uno de los motivos que propiciase la eclosión de las jerarquías fuera el deseo de muchas sociedades de mantener un determinado *statu quo*. De entre las muchas teorías que hablan del nacimiento de las sociedades jerárquicas hay algunas que sitúan su origen en los inicios del neolítico. La humanidad pasó de tener que desplazarse territorialmente para conseguir comida a poder asentarse y vivir de las cosechas regulares y del almacenamiento de alimentos. En ese momento, el poder tiránico de antaño empezó a ser sustituido por estructuras jerárquicas de tipo imperial, en las que la autoridad única fue a su vez cambiada por diferentes niveles de mando, fenómeno que en gran medida continúa en nuestros tiempos y es claramente perceptible en las fuerzas armadas, las organizaciones religiosas y muchas instituciones públicas.

Pero el sedentarismo y la visión cíclica del mundo del neolítico -hace aproximadamente unos cinco mil años- fueron dando paso a cambios muy importantes hasta llegar a los tiempos actuales. A título de ejemplo, la ilustración y las revoluciones industriales comportaron una visión totalmente diferente de la realidad y de las relaciones entre las personas. El poder jerárquico fue siendo sustituido, en parte, por la meritocracia y la fuerza de la razón. La clave ya no estaba tanto en mantener un *statu quo* sino en cambiar la realidad para hacerla evolucionar.

Las organizaciones TEAL

A mediados del siglo pasado, todo saltó por los aires con las revoluciones sociales que propugnaban un cambio en profundidad de las relaciones de poder. Fenómenos como el Mayo de 1968 en Europa y la revolución hippy en California impulsaron una visión de la sociedad más centrada en los equipos, la colaboración y la distribución del poder. Ya no resultaba atractivo comparar una organización con una máquina, como se hubiera hecho a principios del siglo XX sin titubear, sino que la comparativa más adaptada a los nuevos tiempos era la familia. Lejos de ser un simple engranaje, las organizaciones debían estar unidas, colaborar y ser respetuosas con el entorno.

Es a principios del siglo actual donde empieza a aparecer el movimiento de las organizaciones TEAL (color verde-azul) como nuevo paradigma capaz de superar todo lo anterior. Una organización TEAL, según la descripción de Ken Wilber y de Frederic Laloux³, se caracteriza por tres elementos básicos. En primer lugar, sus integrantes se mueven guiados por un propósito evolutivo fuerte y motivador. La obtención de beneficios, siempre necesaria en el caso de las organizaciones con ánimo de lucro, queda relativamente aparcada. En segundo lugar, ser TEAL supone que las relaciones entre las personas devienen más auténticas, es decir, que los miembros de la organización no necesitan de una máscara para ocultar su verdadera personalidad y, en consecuencia, pueden expresarse tal como son. Finalmente, una organización TEAL tiende a sustituir los organigramas y las jerarquías por sistemas más complejos relacionados con la distribución del poder, la autonomía y la confianza.

³ Ver el magnífico libro "Reinventar las organizaciones" (2014), publicado por Arpa Editorial

Nuevas formas de organizarse

La jerarquía ha sido útil, todavía lo es y seguramente seguirá siéndolo en el futuro. Lo que debemos preguntarnos es si, en cualquier caso, es la mejor manera de organizarnos para los tiempos revueltos que nos toca vivir. Muchas organizaciones pioneras están descubriendo que hay formas más complejas y eficaces de estructurarse que, eliminando de forma total o parcial las estructuras jerárquicas, promueven la confianza de los trabajadores, facilitan unas relaciones más auténticas y permiten lidiar con la tremenda complejidad de un entorno cargado de dificultades.

- Estructuras en red: algunas organizaciones han optado por eliminar la verticalidad y estructurarse en forma de red. Es el caso de *Morning Star*, una enorme empresa californiana procesadora de tomates o de los supermercados *Whole Foods Market*, recientemente adquiridos por Amazon. Se trata de empresas que eliminan los clásicos “mandos intermedios” y ceden una parte muy importante del poder a los empleados que están en contacto constante con los clientes.
- Holocracias: se trata de estructuras muy complejas, en las que se sustituye el organigrama por el círculo. Así, una empresa holocrática se compone de diversos círculos compuestos por personas con roles específicos que no dependen jerárquicamente los unos de los otros. A través de una “constitución”, un documento que marca las reglas a seguir, las empresas holocráticas eligen una forma de trabajar basada en la colaboración, el trabajo en equipo y la autonomía. Grandes y famosas empresas han adoptado estructuras holocráticas, es el caso de Zappos, Apple o Google. Los clásicos jefes han sido sustituidos por *managers*, la función de los cuales no es mandar o supervisar sino acompañar a sus colaboradores a desarrollar su función en la empresa.
- Modelos radicales⁴: algunas organizaciones han adoptado formas más radicales para organizarse. Es el caso de Haier, una empresa china de electrodomésticos compuesta por varios miles de trabajadores que ha creado unidades de emprendimiento autónomas que son capaces de establecer su propia estrategia más allá de jefes y controles. También destaca la organización holandesa Buurtzorg que presta servicios de enfermería a domicilio y que organiza sus más de nueve mil profesionales en equipos autónomos sin ningún tipo de estructura jerárquica más allá de la influencia lejana de los fundadores y de diversos equipos de coaches y de servicios internos. Por otra parte, la compañía estadounidense Patagonia ha demostrado recientemente la importancia de tener un propósito evolutivo (fabricar material de escalada sin alterar el medio natural) que va más allá del ánimo de lucro. Su fundador, Yvon Chouinard, ha cedido los beneficios de su empresa para proteger el medio ambiente, en una decisión que ha dado la vuelta al mundo.

Algunos ejemplos de organizaciones sin (apenas) jerarquía en el sector sanitario

Además de Buurtzorg, cada vez hay más ejemplos de organizaciones sanitarias que adoptan modelos no jerárquicos de organización interna. Uno de los más conocidos es el hospital psiquiátrico alemán Heiligenfeld. Su manera de gestionar la institución no es tanto a través de la transmisión vertical de órdenes, propia de la jerarquía, sino de reuniones semanales en las que se tratan todos los problemas y, a través de métodos

⁴ Para muchos más casos de organizaciones con un management radical, consultar el libro “Corporate Rebels” (2020) de Joost de Minnaar y Pin de Morree, publicado por Corporate Rebels Nederland B.V.

ágiles y participativos, se toman decisiones contando con la colaboración de mucha gente implicada. Además, Heiligenfeld ha desarrollado un método propio de gestión de los conflictos que permite confrontar de forma rápida cualquier problema y encontrar soluciones creativas.

En Cataluña destaca también el hospital infantil Sant Joan de Déu, que ha sido capaz de pasar de la burocracia clásica de este tipo de instituciones a una organización mucho más ágil, que trabaja para mejorar la experiencia de los pacientes y que utiliza metodologías como el *Design Thinking* para modificar servicios, crear nuevos procesos o desarrollar proyectos de innovación de forma constante. Sant Joan de Déu es conocido por haber implementado cambios en la decoración y ambientación de sus locales que rompen con la imagen clásica de un hospital, favoreciendo así un mayor bienestar psicológico para los pacientes pediátricos y sus acompañantes.

Valor diagnóstico y pronóstico de la procalcitonina en pacientes con sepsis hospitalizados en el Centro Médico Docente La Trinidad

Valentina Medina¹ , María Mercedes Morante¹ , José Luis Ferrer¹ .

Resumen

Sepsis se define como un síndrome de anormalidades fisiológicas, bioquímicas y patológicas en respuesta a un agente infeccioso, el cual representa mortalidad y riesgo de complicaciones y discapacidades. Para su diagnóstico, se emplea la escala de SOFA, la cual presenta resultados de laboratorio y características clínicas. Considerando la gran cantidad de elementos que incluye, y la necesidad de abordar de manera expedita a estos pacientes por su mortalidad y repercusión sobre calidad de vida, al igual que su impacto sobre la salud pública, se plantea el uso de la Procalcitonina (PCT) como marcador diagnóstico, por su rápida elevación en infecciones bacterianas y descenso oportuno en fase de resolución. Por la frecuencia hospitalaria de deterioro y complicaciones severas como consecuencia de sepsis en el CMDLT, se busca evaluar el rendimiento diagnóstico y pronóstico de la PCT como biomarcador de sepsis en pacientes con patología infecciosa a través de un estudio observacional, analítico, transversal, retrospectivo en los años 2019 y 2020. Se revisaron 243 historias clínicas de pacientes con patología infecciosa, se aplicó la escala de SOFA y se eligieron 73 pacientes y a 33 se les midió PCT al ingreso. El 24,2% pacientes presento PCT negativa y 75,8% pacientes PCT positiva. El foco más común de la sepsis fue el entero-biliar. La puntuación de la escala de SOFA guardó relación con un peor pronóstico de la sepsis. La positividad de la PCT se correlacionó con un peor desenlace de la enfermedad, como ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o muerte.

Palabras clave: sepsis, escala de SOFA, Procalcitonina, biomarcador, diagnóstico, pronóstico.

Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis hospitalized at Centro Medico Docente La Trinidad

Abstract

Sepsis is defined as a syndrome with physiological, biochemical and pathologic abnormalities in response to an infectious agent; which represents great mortality, along with risk of complications and disabilities. For its diagnosis, the SOFA score, from Sequential Organ Assessment Failure, is applied, which consists of laboratory and clinical findings. Considering the quantity of items it includes, and the expedite necessity to diagnose these patients in awe of its mortality and repercussion on life quality, along its impact on the healthcare system, the use of Procalcitonin (PCT) as a diagnostic marker has been proposed, because of its quick elevation on bacterial infections and its decrease amongst resolution. Due to the frequency of deterioration and severe complications as consequence of sepsis in Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT), we aim to establish the performance of PCT as a biomarker for diagnosis and prognosis of hospitalized patients with sepsis through an analytical observational retrospective study between the years 2019 and 2020. The medical records from 243 patients with infectious disease were examined, then, SOFA Scale was applied, electing 73 patients, to whom 33 of them were solicited Procalcitonin levels. We found that 24.2% of patients had negative PCT levels, while 75.8% were positive. The most common infection site was abdominal. The SOFA score showed correlation to a worse prognosis in these patients. It was determined that PCT positivation was related to a worse outcome of the disease, like admission to the Intensive Care Unit (ICU) or death.

Keywords: sepsis, SOFA score, Procalcitonin, biomarker, diagnosis, prognosis.

¹Centro Médico Docente La Trinidad.

Autor Correspondiente: María Mercedes Morante. Email: morantetinoco@gmail.com

Recibido: 24/01/22 - Aceptado: 10/12/22

Introducción

La sepsis, definida como una disfunción orgánica potencialmente mortal, causada por una respuesta desregulada del huésped a infección¹⁻³, engloba a un síndrome de anormalidades fisiológicas, bioquímicas y patológicas, en respuesta a un agente infeccioso⁴, que representa gran mortalidad y riesgo de complicaciones y discapacidades, generando un impacto en la salud pública^{1,2}. Si bien se desconocen los datos epidemiológicos que conciernen su incidencia, con datos escasos en países de bajos y medios ingresos², se estima que representa una de las causas más importantes de mortalidad a nivel mundial, y una de las principales causas de muerte por infección.^{1,2}

En la sepsis influyen tanto características y condiciones de los microorganismos asociados, sean virus, bacterias, hongos o parásitos, con mayor frecuencia implicadas bacterias³, y factores inherentes al huésped, como la edad, comorbilidades, raza, focos de infección, medicación, entre otros¹. Durante la sepsis, la respuesta inflamatoria se da por la presencia de microorganismos y liberación de factores de virulencia, los cuales a su vez estimulan la síntesis y liberación de citoquinas proinflamatorias que, en condiciones como la sepsis, pueden conllevar a lesión tisular y orgánica.^{1,3}

Considerando la severidad y alto riesgo de complicaciones que este síndrome acarrea, es inminente su detección oportuna y precoz, con la finalidad de establecer el diagnóstico y aplicar las medidas adecuadas como resucitación, terapia antibiótica y control del foco infeccioso^{4,5}. Previamente, para sospechar esta entidad, se aplicaban los criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), dentro de los cuales se encuentran frecuencia cardíaca mayor a 90/minuto, temperatura mayor a 38°C o menor a 36°C, frecuencia respiratoria mayor a 20/minuto o PaCO₂ menor a 32 mmHg y leucocitos mayores a 12,000/mm³ o menores a 4,000/mm³ o más de 10% de bandas o cayados. Al cumplirse 2 de los 4 criterios mencionados, se podía plantear la sospecha de sepsis¹. Sin embargo, estos criterios del SIRS al no ser específicos de sepsis y que ponen en evidencia inflamación como respuesta adaptativa, a diferencia de la sepsis en la que la respuesta es anormal y hay disfunción orgánica, los mismos no deben ser aplicados para el diagnóstico de pacientes con sepsis.¹

La disfunción orgánica como expresión de sepsis puede ser evaluada a través de la escala de SOFA, abreviatura de *Sequential Organ Failure Assessment* (Tabla 1), la cual incluye parámetros clínicos y de laboratorio, que junto a la sospecha de infección, permiten determinar que estamos ante un paciente con sepsis cuando su puntaje es igual ó mayor a 2 puntos, directamente proporcionales a la mortalidad⁴. A pesar de que esta escala es completa y permite establecer el diagnóstico, severidad y pronóstico de sepsis, presenta muchos ítems, lo que nos lleva a buscar un marcador único de utilidad en el abordaje de estos pacientes^{1,5}. Considerando que las manifestaciones clínicas de disfunción orgánica no siempre son evidentes, la sepsis debe sospecharse en todo paciente con patología infecciosa, o al contrario, todo paciente que ponga en manifiesto disfunción orgánica sin causa evidente, debe sospecharse etiología infecciosa y sepsis.¹

La Procalcitonina (PCT) es un péptido de 116 aminoácidos, que corresponde a la prohormona de la calcitonina, producida por las células C o células parafoliculares de la tiroides^{1,3,6-9}. Ésta forma parte de la familia de proteínas CAPA, y su transcripción corresponde al gen CALC-1, ubicado en el cromosoma 11^{1,3,8,9}, y su síntesis se ve estimulada por niveles elevados de calcio, glucocorticoides, glucagon, gastrina, péptido relacionado al gen de la Calcitonina y estímulos beta adrenérgicos^{3,7}. Considerando su modificación por enzimas proteolíticas previo a su liberación, los niveles de PCT en adultos sanos son indetectables, con valores menores a 0,5 ng/mL.^{3,7-11}

Su síntesis extratiroidea, a nivel pulmonar, hepático, tejido adiposo y bazo, se da ante procesos inflamatorios^{3,4,6-13}, ya sea por un mecanismo directo, por toxinas y lipopolisacáridos microbianos, o indirecto, a través de la inmunidad celular mediada por citoquinas proinflamatorias como TNF-alfa, IL-1, IL-6^{3,4,6-8,10-13}, aumentando sus niveles séricos hasta 10,000 veces su valor normal en 24 horas⁶. Sus niveles alcanzan pico a las 24-48 horas de la sepsis¹⁰, con una vida media es de 24 a 30 horas, y sus concentraciones séricas retornan a los niveles basales en un promedio de 5 a 7 días, una vez finalizado el proceso infeccioso.⁶

Existen otras causas no infecciosas dentro de las cuales se puede evidenciar un aumento de la PCT, tal como: quemaduras^{8,9,13}, trauma severo^{3,7-9,13}, cirugía⁷⁻⁹,

Tabla 1. Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)¹

Criterio	0	+1	+2	+3	+4
Respiración PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 103/mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirrubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina a <5 o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o Flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; a). PaO₂/FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no está disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; b). Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

carcinoma medular de tiroides y carcinoma de células pequeñas de pulmón^{7,8}, insuficiencia renal, circulación extracorpórea⁷, shock cardiogénico^{7,9}, y tratamiento con OKT3, IL y TNF alfa⁸. Su contrarregulación se da por citoquinas liberadas en procesos virales, tal como el IFN-gamma, motivo por el cual los valores de PCT permiten diferenciar procesos víricos de bacterianos, considerando que ésta no se eleva en dichas infecciones.^{4,6,7}

La aplicación de PCT en sepsis ha sido estudiada considerando su rápida elevación y descenso oportuno ante respuestas satisfactorias del tratamiento empleado o de la mejoría o resolución del cuadro clínico infeccioso, y permitiendo monitorizar y guiar la terapia antibiótica^{3-5,8,14}, planteándose que al descender más de 30% de su valor inicial luego de 24 horas tras iniciar terapia con antibióticos, indicaría que el tratamiento indicado fue el adecuado y que se ha logrado un control del foco infeccioso, ya que al contrario, si ésta aumentara, sería sugestivo de falla terapéutica⁸. Además, se plantea su uso para establecer severidad de la sepsis, y predecir mortalidad.^{3,4,8}

Las ventajas del estudio de PCT en sepsis no solo abarcan sus beneficios al establecer el diagnóstico, orientar tratamiento, evaluar efectividad y respuesta al mismo, duración del régimen de terapia con

antibióticos^{3,5,8,10} y predecir mortalidad, sino que también, al ser un marcador único, permite realizarlo de manera rápida, sencilla^{5,8} y costo-efectiva¹⁴. Todo esto facilitaría la detección del paciente con sepsis, guiar la medicación, y evaluar la respuesta al tratamiento, por lo cual se pudiese intervenir y establecer cambios oportunos con la finalidad de abordar un cuadro clínico de gran complejidad, mortalidad e importantes complicaciones, sin mencionar el impacto económico que genera sobre el sistema de salud^{3-5,8,14}. Sin embargo, considerando los costos de su realización, sería pertinente la elaboración de protocolos y pautas que guíen y justifiquen su solicitud en otros ambientes, tal como el Departamento de Emergencia, con la finalidad de optimizar la utilización de recursos y monitorizar su administración, con el objetivo de reducir costos en relación al uso de medicamentos no justificados, número administrado de los mismos y días de duración del tratamiento^{10,15} y último pero no menos importante, prevenir la resistencia bacteriana.³

Problema a estudiar

La frecuencia hospitalaria de deterioro o de complicaciones severas en pacientes ingresados bajo el diagnóstico de sepsis en el área de hospitalización de adultos del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT) condiciona la determinación de parámetros clínicos

o de laboratorio confiables que permita establecer el diagnóstico oportuno de sepsis, con la finalidad de aplicar el tratamiento de manera precoz y así evitar complicaciones y la muerte.

Por esta razón se evaluó el rendimiento diagnóstico de la PCT y su impacto sobre la morbilidad de los pacientes que ingresaron a la institución con patología infecciosa bajo la sospecha de sepsis, permitiendo correlacionar nuestros resultados con los reportados en la literatura, considerando que no se habían realizado estudios similares en nuestra población que establezcan su utilidad como biomarcador diagnóstico en sepsis y como predictor de morbilidad.

Importancia

El término sepsis persiste siendo utilizado de forma indiscriminada para describir procesos infecciosos que no cumplen con los criterios establecidos y pese a varios consensos internacionales, protocolos diagnósticos y terapéuticos, ésta sigue representando una amenaza para la vida, estimándose un incremento en su incidencia nivel mundial en la última década, sin considerar la escasez de datos epidemiológicos.²

En los últimos 20 años son pocas las contribuciones realizadas en nuestro país en esta área, por ello, se busca determinar el valor diagnóstico y pronóstico de la PCT en pacientes con sepsis.

Antecedentes

Si bien existen otros marcadores que en presencia de manifestaciones clínicas permiten establecer que se está ante un paciente con sepsis, tal como la Proteína C Reactiva (PCR)^{3,5,11} y Lactato^{3,5}, los cuales han sido estudiados y comparados con la PCT, diversos estudios han demostrado los beneficios de la PCT sobre los otros marcadores^{3,5,11}, ya que ésta en comparación con la PCR se eleva más rápido ante procesos infecciosos, alcanza su pico de manera más precoz, y ante respuestas satisfactorias al tratamiento desciende con mayor velocidad³. En pacientes con sepsis y shock séptico, basándose en los parámetros establecidos en SEPSIS-3, se ha evidenciado que la PCT y el lactato se encuentran más elevados en pacientes con shock séptico, a diferencia de la PCR, cuyos valores no fueron asociados

a la severidad de la infección⁵, mientras estudios han puesto en evidencia la correlación de los niveles de PCT con la extensión y severidad de la infección.³

Aunado a ello, se ha precisado que la PCT presenta un mejor valor predictivo para ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), e inicio de terapia antibiótica endovenosa, y que sus variaciones, al ser más rápidas, permiten realizar cambios pertinentes en el tratamiento, en contraste con la PCR¹¹, precisando que un descenso menor del 80% es un factor predictor independiente de mortalidad que requiere de intervención en el abordaje terapéutico, y que cuando ésta persiste elevada a pesar de iniciar el tratamiento, aumentaba el riesgo de ingreso a la UCI y mortalidad⁴. En pacientes en UCI críticamente enfermos, se ha recomendado su realización luego de iniciado el tratamiento y posterior al control del foco, con la finalidad de evaluar la inflamación sistémica y efectividad terapéutica.¹⁰

A pesar de que no se ha encontrado relación entre los niveles de PCT y la escala de SOFA, se han precisado mayores niveles de PCT en pacientes fallecidos, en comparación a aquellos que han sido egresados por mejoría, al igual que se han evidenciado niveles más altos en pacientes con bacteriemia e infecciones por bacterias Gram negativas.¹⁶

Considerando estos hallazgos, la PCT no solo facilita el diagnóstico de sepsis, sino que en comparación a otros marcadores inflamatorios, también permite predecir evolución clínica y desenlace hospitalario^{3,5,11,16,17}, al igual que evaluar respuesta al tratamiento, permitiendo establecer decisiones oportunas en relación a la terapia antibiótica, detectar falla terapéutica^{3,4,10-12,14} y hacer uso racional de antibióticos.¹²

Delimitación

El estudio se realizó en el CMDLT (CMDLT), ubicado en la ciudad de Caracas, Venezuela, seleccionando los registros médicos de aquellos pacientes que ingresaron a la institución con patología infecciosa que cumplieron los criterios de sepsis, con un puntaje en la escala de SOFA mayor o igual a 2 puntos y determinación de PCT; en el periodo comprendido entre la semana epidemiológica No 1- No 52 del año 2019 y las semanas epidemiológicas No 1-No 26 del año 2020.

Hipótesis

H1: La PCT sérica es un biomarcador diagnóstico de sepsis, por lo que se encontrará elevada en los pacientes con patología infecciosa que cumplan con los criterios de SOFA.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar el rendimiento diagnóstico y pronóstico de la PCT como biomarcador de sepsis en los pacientes con patología infecciosa.

Objetivos específicos

- Determinar si existe correlación entre los niveles de PCT y la escala de SOFA en pacientes con sepsis.
- Evaluar si los valores elevados de PCT guardan relación con el diagnóstico de sepsis.
- Establecer si la PCT permite determinar la severidad y morbimortalidad del paciente con sepsis.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Estudio observacional, analítico, transversal, retrospectivo.

Población y muestra

La población está conformada por pacientes ingresados en el CMDLT con patología infecciosa en el periodo comprendido entre la semana epidemiológica No 1 y No 52 del año 2019 y la semana epidemiológica No 1 y No 26 del año 2020.

Se tomó una muestra no probabilística conformada por pacientes ingresados en el CMDLT con patología

infecciosa que cumplan los criterios de inclusión y exclusión, en el periodo comprendido entre la semana epidemiológica No 1 y No 52 del año 2019 y la semana epidemiológica No 1 y No 26 del año 2020.

Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de sepsis con un puntaje en la escala de SOFA igual o mayor a 2 puntos.
- Medición de la PCT sérica en su hospitalización.

Criterios de exclusión

- Pacientes con patología infecciosa que se diagnosticaron como sepsis pero que no presenten un puntaje en la escala de SOFA igual o mayor a 2 puntos.
- Pacientes con diagnóstico de sepsis sin prueba de PCT.
- Pacientes con otras patologías o condiciones conocidas que produzcan una elevación de la PCT sérica como: trauma severo, cirugía mayor reciente, quemaduras severas, enfermedad renal crónica, carcinoma medular de tiroides y tratamiento con IL-2, globulinas antilinfocítica, alemtuzumab, OKT3.
- Pacientes obstétricas.

Procedimiento clínico (metodología clínica)

Variables

Las variables estudiadas fueron edad, niveles de PCT, escala de SOFA mayor o igual a 2 puntos y desenlace hospitalario. Se consideró el valor de PCT como variable dependiente, ya que se determinó su valor diagnóstico y pronóstico en pacientes con sepsis. Las variables independientes fueron la edad, escala de SOFA y desenlace hospitalario, ya que fueron establecidas y medidas para evaluar su relación y comportamiento en el diagnóstico y pronóstico de sepsis.

Descripción de la forma de ejecución del estudio

Aspectos éticos

El CMDLT, incluyendo a sus directivos junto con los miembros del servicio de Historias Médicas, fueron propiamente notificados acerca de los objetivos del trabajo de investigación antes de disponer del uso de las mismas, y de la inclusión de la pertinente información para los fines del estudio. Así mismo, se solicitó la autorización por escrito para acceder a las historias del CMDLT y posteriormente serán expuestos los resultados de la investigación a la Institución.

El estudio se rigió por las normas de bioética establecidas en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su versión adoptada en la LII Asamblea General de Edimburgo del año 2000.

Tratamiento estadístico

Recursos humanos y materiales

Se obtuvo la información a través del registro diario de pacientes hospitalizados realizado por los médicos de la Residencia Asistencial Médico Hospitalaria (RAMH) 2019 y 2020 del sistema computarizado de informes médicos y de Infolab con la finalidad de acceder a las historias de aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión establecidos, de donde se obtuvo los datos necesarios para realizar el trabajo de investigación. Los datos fueron tabulados en la aplicación de Excel para su posterior procesamiento estadístico. Dentro de los recursos se encontraron: el sistema computarizado de Informes Médicos, Infolab y el registro diario de pacientes hospitalizados a cargo de la RAMH 2019 - 2020.

Registro de Datos

Posterior a la revisión de las historias clínicas de aquellos pacientes que formaron parte de la muestra seleccionada, se procedió a realizar el registro de los datos, los cuales fueron compilados en un formulario de Google y posteriormente vaciados en un documento *Google Sheets*, para realizar el procesamiento y análisis estadístico. El

link para acceder al formulario de base de datos es el siguiente: <https://forms.gle/2FAifw95yLJYo2K49>.

Procesamiento Estadístico

Los datos recolectados fueron organizados en distribuciones de frecuencias, y presentados en tablas de contingencia y gráficos de barras simples. El análisis estadístico se realizó partiendo del cálculo de parámetros como: porcentajes, medidas de centralización: media, medidas de dispersión: desviación estándar y como prueba de contraste de hipótesis se utilizó atrición muestral y P.

Resultados

Se realizó la revisión de 243 historias clínicas, de las cuales 73 cumplieron con los criterios de la escala de SOFA para el diagnóstico de sepsis. De éstas, a 33 pacientes se les midió la PCT en el momento de su ingreso, por lo que estas últimas conformaron la muestra.

Se registró una media de edad de 70 años, con desviación estándar de 18,20 años y un intervalo de confianza de 6,2123. Se encontraron 8 (24,2%) pacientes con PCT negativa y 25 (75,8%) pacientes con PCT positiva, de los cuales 12 (36,4%) presentaron valores entre 0,5-2 ng/mL, 7 (21,2%) entre 2-10 ng/mL y 6 (18,2%) PCT >10 ng/mL. Por otro lado, de las historias evaluadas, 16 pacientes (48,48%) egresaron de la institución por mejoría clínica, mientras que 12 (36,36%) ameritaron ingreso a UCI en algún momento de su hospitalización, 4 (12,12%) fallecieron y 1 (3,03%) fue trasladado a otro centro, por lo que se desconoce el desenlace final de su enfermedad.

Tomando en cuenta el punto de partida de la sepsis, el foco más frecuente fue el entero-biliar, con un total de 11 pacientes, de los cuales 4 presentaron PCT negativa, de los cuales 3 egresaron por mejoría clínica del cuadro; 3 pacientes presentaron PCT >10 ng/mL y requirieron ingreso a UCI. En segundo lugar de frecuencia, el punto de partida mixto, con un total de 10 pacientes de los cuales todos tuvieron PCT positiva, 3 presentaron PCT >10 ng/mL, mientras que los 7 pacientes restantes presentaron PCT <10 ng/mL. Otros puntos de partida encontrados

Tabla 2. Correlación entre el punto de partida de la Sepsis, valores de PCT al ingreso y evolución clínica.

Foco primario	PCT	Egreso por Mejoría		Ingreso a UCI		Muerte		n: 32	
		N	%	N	%	N	%	RR	IC95%
Mixto	Negativa	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2,23	1,78-4,61
	< 10	2	6,06	3	9,09	2	6,06		
	≥10	0	0,00	2	6,06	1	3,03		
Respiratorio	Negativa	1	3,03	1	3,03	0	0,00	1,93	0,88-3,21
	< 10	1	3,03	1	3,03	0	0,00		
	≥10	0	0,00	0	0,00	0	0,00		
Urinario	Negativa	1	3,03	2	6,06	0	0,00	NA	
	< 10	4	12,12	0	0,00	0	0,00		
	≥10	0	0,00	0	0,00	0	0,00		
Entero-biliar	Negativa	3	9,09	1	3,03	0	0,00	1,41	0,56-2,59
	< 10	2	6,06	1	3,03	1	3,03		
	≥10	0	0,00	3	9,09	1	3,03		
Otros	Negativa	1	3,03	0	0,00	0	0,00	0,87	0,46-1,47
	< 10	1	3,03	1	3,03	0	0,00		
	≥10	0	0,00	0	0,00	0	0,00		

NA: No aplica.

Otros Focos Primarios: Piel y tejidos blandos, Endovascular y ginecológico.

Atrición Muestral: 1,92

P: 0,0054

Se omitió un paciente del análisis en vista que fue trasladado a otro centro y se desconoce su desenlace

fueron el urinario con un total de 5 pacientes; respiratorio 4 pacientes (2 PCT negativa, 2 PCT <10 ng/mL); otros, en los que se engloban piel y tejidos blandos, endovascular y ginecológico, 3 pacientes (1 con PCT negativa, 2 con PCT <10 ng/mL). (Tabla 2)

Dentro de los hallazgos, también se precisó relación

entre el punto de partida, la puntuación en la escala de SOFA y desenlace final de la enfermedad, evidenciándose que los 4 (12,12%) pacientes que fallecieron presentaron más de 2 puntos en la escala de SOFA, 3 tuvieron punto de partida mixto y 1 entero-biliar. Por otro lado, 12 (36,36%) pacientes ingresaron a la UCI (Tabla 3).

Tabla 3. Correlación entre el punto de partida de la Sepsis, valor al ingreso del score SOFA y evolución clínica.

Foco primario	SOFA	Egreso por Mejoría		Ingreso a UCI		Muerte		n: 32	
		N	%	N	%	N	%	RR	IC95%
Mixto	Negativa	2 pts	2	6,06	1	3,03	0	1,12	0,41-2,93
	< 10	≥2 pts	0	0,00	4	12,12	3		
Respiratorio	Negativa	2 pts	0	0,00	1	3,03	0	1,60	0,37-1,95
	< 10	≥2 pts	2	6,06	1	3,03	0		
Urinario	Negativa	2 pts	2	6,06	0	0,00	0	0,74	0,07-1,58
	< 10	≥2 pts	3	9,09	0	0,00	0		
Entero-biliar	Negativa	2 pts	4	12,12	2	6,06	1	1,46	1,22-2,38
	< 10	≥2 pts	1	3,03	2	6,06	0		
Otros	Negativa	2 pts	2	6,06	0	0,00	0	1,19	0,55-1,42
	< 10	≥2 pts	0	0,00	1	3,03	0		

Otros Focos Primarios: Piel y tejidos blandos, Endovascular y ginecológico.

Atrición Muestral: 1,92

P: 0,0043

Se omitió un paciente del análisis en vista que fue trasladado a otro centro y se desconoce su desenlace

Tabla 4. Correlación entre el punto de partida de la Sepsis, valor al ingreso del score SOFA, PCT al ingreso y evolución clínica.

Variables	Egreso por Mejoría		Ingreso a UCI		Muerte		n: 33			
	N	%	N	%	N	%	RR	IC95%	% RAP	
PCT	Negativa	8	24,24	3	9,09	0	0,00	2,89	1,07-7,81	0,54
	< 10	4	12,12	2	6,06	0	0,00			
	≥10	0	0,00	9	27,27	4	12,12			
SOFA	2 pts	11	33,33	3	9,09	0	0,00	2,05	1,09-3,87	0,32
	≥2 pts	7	21,21	5	15,15	7	21,21			
Foco	Único	14	42,42	7	21,21	2	6,06	0,40	0,03-0,63	0,24
	Mixto	2	6,06	5	15,15	3	9,09			

NA: No aplica.

Otros Focos Primarios: Piel y tejidos blandos, Endovascular y ginecológico.

Atrición Muestral: 11,92

P: 0,003

Egresaron por mejoría clínica un total de 16 (48,48%) pacientes, 5 de ellos cursaron con sepsis punto de partida entero-biliar; 5 presentaron foco urinario; 2 pacientes con puntaje >2 puntos presentaron foco respiratorio y 2 presentaron otro foco.

Si se correlacionan el valor de PCT, el puntaje obtenido en la escala de SOFA y el punto de partida (Tabla 4), se pone en evidencia que un puntaje >2 puntos en la escala de SOFA demuestra un peor desenlace de la enfermedad, ya que el 21,21% de los pacientes con estas características fallecieron, y el 15,15% requirió ingreso a la UCI, mientras que los pacientes con puntaje de 2 puntos egresaron en su mayoría por mejoría clínica de la enfermedad representando el 33,33% de nuestra muestra. Aunado a ello, 24,24% de los pacientes

que egresaron por mejoría clínica presentaron PCT negativa y 12,12% y PCT con valores <10 ng/mL. Si bien la PCT >10 ng/mL se presentó en el 27,27% de los pacientes que requirieron ingreso a UCI, solo el 12,12% falleció, por lo que no se logra relacionar este marcador con el desenlace hospitalario del paciente con sepsis. Tomando en cuenta el foco, se evidencia que el 42,42% de los pacientes con foco único egresó de la institución por mejoría clínica, mientras que el 15,15% de los pacientes con foco mixto requirió hospitalización en UCI, demostrando un peor pronóstico en estos pacientes.

Comparando el rendimiento diagnóstico de las variables a estudiar (Tabla 5), se determinó que la positividad de la PCT se correlacionó con un peor pronóstico y desenlace de la enfermedad

Tabla 5. Rendimiento diagnóstico de la PCT, SOFA y el número de focos primario de pacientes con diagnóstico de Sepsis.

VARIABLE	Egreso por Mejoría		Ingreso a UCI/ muerte		Rendimiento Diagnóstico % (IC95%)						
	N	%	N	%	S	E	VPP	VPN	CPP	CPN	
PCT	Negativa	8	24,24	3	9,09	83,33	66,67	78,99	72,73	2,50	0,25
	< 10	4	12,12	15	45,45						
SOFA	2 pts	11	33,33	3	9,09	80,00	61,11	63,16	78,57	2,06	0,33
	≥2 pts	7	21,21	12	36,36						
Foco	Único	14	42,42	9	27,27	80,00	60,87	47,06	87,50	2,04	0,33
	Mixto	2	6,06	8	24,24						

P: 0,0001

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, CPP: Coeficiente de probabilidades Positivo, CPN: Coeficiente de Probabilidades Negativo, IC95% Intervalo de Confianza al 95%

(VPP: 78,99%), ya que 15 (45,45%) de los pacientes estudiados que tenían PCT positiva y valores <10 ng/mL requirieron ingreso a la UCI (S: 83,33% E: 66,67%), sin embargo, no se logró establecer una relación entre los niveles de PCT y el pronóstico de la enfermedad. A pesar de esto, al evaluar la escala de SOFA, ésta parece guardar más relación con el pronóstico de la enfermedad (VPP: 63,17%), ya que 11 (33,33%) de los pacientes cuyo manejo se realizó en el área de hospitalización que egresaron por mejoría de la enfermedad presentaron un puntaje de 2 puntos en la escala de SOFA, en contraste con 12 (36,36%) pacientes que requirieron manejo en la UCI y/o fallecieron, los cuales presentaron un puntaje >2 puntos en la escala de SOFA (S: 80,00% E: 61,11%).

Por último, tomando en cuenta el punto de partida, parece ser el foco mixto el que guarda una mayor relación con un mayor ingreso en UCI y desenlace fatal (24,24%), mientras que aquellos que presentaron un foco único en su mayoría (42,42%) fueron manejados en el área de hospitalización y egresaron por mejoría de la enfermedad (S: 80,00% E: 60,87% VPP: 87,50%).

Discusión

Parece pertinente resaltar que el punto de partida más frecuente de la sepsis en los pacientes evaluados fue el entero-biliar, seguido del punto de partida mixto, en el que en muchos casos se incluía el anterior. En la literatura, se reporta la sepsis intraabdominal como el segundo foco más frecuente de sepsis, con una alta mortalidad¹⁸, tomando en cuenta que la mayoría de los casos de sepsis parten de la flora gastrointestinal del paciente, siendo el germen más reportado la *Escherichia coli* (56,7%), seguido de estreptococos del grupo A (25%), *Bacteroides fragilis* (22,8%)¹⁹, siendo en su mayoría gérmenes Gram negativos, concordando esto con lo descrito en un estudio de 1999, donde se afirma que en la mayoría de los cultivos positivos de pacientes con sepsis se aislaron bacterias Gram negativas, con una frecuencia discretamente mayor que los gérmenes Gram positivos. Sin embargo, la prevalencia de estos últimos va incrementando rápidamente.¹³

Tomando en cuenta la escala de SOFA, no se logró correlacionar los valores de PCT con el puntaje de ésta, ya que si bien valores de SOFA > 2 puntos se asociaron con mayor ingreso a la UCI y desenlace fatal, no se correlacionó este resultado con niveles más altos de PCT. Anteriormente ya se había establecido este planteamiento, en el cual los niveles de PCT no parecen guardar relación con la clínica del paciente.¹⁶

La PCT ha sido estudiada ampliamente en múltiples estudios observacionales con el objetivo de determinar su rendimiento diagnóstico en diferentes tipos y sitios de infección, motivados a esto, es cada vez más utilizada para guiar el tratamiento de los pacientes con sepsis¹². Se ha demostrado que los pacientes con niveles más altos de PCT o aquellos en los que los niveles permanecen elevados a pesar del tratamiento tienen un peor pronóstico que aquellos con niveles de PCT más bajo o que disminuyen posterior al inicio de la terapia antibiótica¹¹, de igual forma, múltiples autores señalan que los pacientes que ingresaron a UCI o que fallecieron presentaron niveles significativamente más altos que aquellos que fueron manejados en el área de hospitalización o que dichos valores de PCT disminuyeron posterior al tercer día (8), esto guarda relación con lo observado en nuestro estudio, ya que el 36,36% del total de pacientes fueron manejados en el área de hospitalización y egresaron por mejoría de la enfermedad, de los cuales 24,24% presentaron PCT negativa y 12,12% presentaron valores de PCT <10ng/mL, en contraposición, el 39,39% de los pacientes presentaron PCT >10ng/mL y requirieron ingreso a UCI (27,27%) o fallecieron (12,12%), guardando relación con lo antes expuesto.

En los pacientes del CMDLT, se determinó que la PCT positiva se correlacionó con un peor pronóstico de la enfermedad, ya que el 45,45% de los pacientes que presentaron valores de PCT entre 0,5 - <10ng/mL, requirieron ingreso a UCI o fallecieron, con una sensibilidad de 83,33%, especificidad de 66,67% y valor predictivo positivo de 78,99%. Considerado esto, la PCT parece ser un buen marcador para despistaje de sepsis y pronóstico de la misma. De igual forma, puede ser útil para distinguir la etiología de la infección, entre bacteriana y viral. En un estudio realizado en el 2010, en el cual se evaluaron niños con neumonía viral y neumonía bacteriana, se determinó que el 100% de los niños con neumonía bacteriana presentaron valores de PCT entre 0,64 - >10ng/mL, por lo que,

establecieron que una concentración de PCT >2 ng/mL tenía un 100% de sensibilidad, 98% de especificidad y un valor predictivo positivo de 93%⁸, por lo que sería interesante en estudios futuros realizar la comparación de los niveles de PCT en diferentes causas de infección, para determinar el comportamiento de la misma en las diferentes etiologías

Conclusiones

Se logró comprobar que valores positivos de PCT guardan relación con el diagnóstico de sepsis, tal como ha sido descrito en múltiples estudios previos. No obstante, no se lograron correlacionar los niveles de PCT con el puntaje de la escala de SOFA, la cual es actualmente la herramienta con mejor utilidad diagnóstica y pronóstica para el paciente con sepsis. Si bien la PCT en nuestro estudio no permite sustituir la aplicación de dicha escala, es una herramienta útil, rápida y única ante la sospecha de un paciente con sepsis, por lo que proponemos que su solicitud sea aplicada en el contexto clínico de pacientes con patología infecciosa luego de evaluar la historia clínica y realizar un examen físico exhaustivo. Sugerimos la aplicación de rutina de la escala de SOFA, ya que apoyándonos en ella se puede realizar un diagnóstico oportuno y en conjunto con los valores de PCT tomar las medidas pertinentes en el abordaje de esta entidad. Adicionalmente alentamos la realización de futuros estudios de investigación en los que se correlacionen los niveles de PCT con el uso de la terapia antibiótica y la evolución clínica de este biomarcador a lo largo de la enfermedad, en vista de que, se ha demostrado que la PCT es de utilidad para contemporizar el uso de antibióticos, y tomar decisiones en cuanto al tiempo de tratamiento, con el fin de hacer un mejor uso de recursos y aminorar gastos hospitalarios.

Limitaciones

Dado que nuestro estudio es retrospectivo y cuenta con una base de datos restringida, no permitió evaluar el momento preciso del inicio del tratamiento, respuesta al mismo y posibles cambios, al igual que su relación con niveles de PCT. Proponemos la realización

de estudios más extensos con evaluaciones seriadas de PCT, que permitan determinar su efectividad como método diagnóstico, pronóstico y de monitorización de respuesta al tratamiento, considerando los posibles beneficios que podría presentar el detectar de manera precoz al paciente con sepsis, hacer uso racional de recursos, evitar el uso indiscriminado de antibióticos y con ello, disminuir la morbilidad y mortalidad que la sepsis implica, al igual que prevenir resistencia bacteriana.

Conflicto de interés

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

Referencias

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): p. 801-10.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, *et al.* Assessment of Global Incident and Mortality of Hospital-Treated Sepsis. Current Estimation and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(3): p. 259-72.
3. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran, S. *et al.* Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care.* 2017; 5: p. 51.
4. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, *et al.* Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med.* 2017; 45(5): p. 781-89.
5. Sun Ju K, Sung Oh H, Yong Won K, Jun Hyeok L, Kyoung-Chul C. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on Sepsis-3 definition. *Am J Emerg Med.* 2019; 37(9): p. 272-76.
6. Manzur-Jattin F, Ramos-Villegas Y, Quintana-Pájaro L, Corrales-Santander H, Muñoz-Báez K, *et al.* PCT como marcador pronóstico y diagnóstico en pacientes con injuria miocárdica. *Archivos de Medicina.* 2018; 14(3): p. 1-3.
7. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000; 49(1): p. 57-61.
8. Hatzistilianou M. Diagnostic and Prognostic Role of Procalcitonin in Infections. *TheScientificWorldJournal.* 2010; 10: p. 1941-6.

9. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta*. 2002; 323: p. 17-29.
10. Meisner M. Update of Procalcitonin Measurements. *Ann Lab Med*. 2014; 34(4): p. 263-73.
11. Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, Coz Yataco A. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test? *Int J Med Sci*. 2020 Enero 18; 17(3): p. 332-37.
12. Schuetz, P., Albrich, W. & Mueller, B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011 Septiembre 22; 9: p. 107.
13. Becker, K.L. Nylén, E.S. White, J.C. Müller, B. Snider R.H. Jr. Procalcitonin and de Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to its Precursors. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004; 89(4): p. 1512-25.
14. Kip MMA, van Oers JA, Shajiei A, Beishuizen A, Berghuis AMS, Girbes AR, de Jong E, de Lange DW, Nijsten MWN, IJzerman MJ, Koffijberg H, Kusters R. Cost-effectiveness of procalcitonin testing to guide antibiotic treatment duration in critically ill patients: results from a randomised controlled multicentre trial in the Netherlands. *Crit Care*. 2018 Noviembre 13; 22(1): p. 293.
15. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C. Procalcitonin in the Emergency Department: A potencial expensive over-request that can be modulated to institutional protocols. *Am J Emerg Med*. 2018; 36(1): p. 158-60.
16. Yunus I, Fasih A, Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PLoS One*. 2018 Noviembre 14; 13(11): p. e0206527.
17. Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol*. 2010 Enero 1; 159(2): p. 253-364.
18. Hecker A, Reichert M, Reub C.J., Schmoch T, Riedel J.E, *et al*. Intra-abdominal sepsis: new definition and current clinical standards. *Langenbeck's Arch Surg*. 2019; 404: p. 257-71.
19. Gorordo-Delson LA, Pérez-Nieto OR, Porrás-Escorcía O, Altamirano-Arcos CA. Sepsis abdominal: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Cirug Apart Diges*. 2015; 4(3): p. 110-17.

Hiper glucemia intrahospitalaria: impacto sobre la morbimortalidad global en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.

José Youris¹ , Gestne Aure¹ , María Morante² , Fernando Carrera¹ , Chady Nasser³ .

Resumen

La hiper glucemia intrahospitalaria se define como un valor de glucosa >140 mg/dL, este valor puede estar presente en individuos con Diabetes ya conocidos y sin diagnóstico previo y pacientes que presentan hiperglicemia durante la hospitalización secundaria a fenómenos de estrés. La Asociación americana de Diabetes (ADA), Asociación Americana de Educadores en Diabetes (AADE) y la Sociedad Europea de Endocrinólogos Clínicos, recomienda mantener las glucemias en hospitalización en rango entre 140 mg/dL, y 180 mg/dL. **Objetivo:** Para este estudio se planteó determinar el efecto de la Hiperglicemia intrahospitalaria sobre la morbimortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular en el Centro Médico Docente la Trinidad (CMDLT), en periodo de enero 2018 hasta agosto 2020. **Metodología:** para el logro de esto se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo, donde se recolectaron los datos de 59 pacientes con diagnósticos de hiperglicemia intrahospitalaria sometidos a cirugía cardiovascular con una muestra total de 37 pacientes. **Resultados y conclusiones:** Se observó que existieron mayores complicaciones médicas que quirúrgicas, de estas las más frecuentes fueron injuria renal aguda, fibrilación auricular, y trastorno ácido base, así mismo las variables más relacionadas con complicaciones médicas fueron: pacientes con glucemias al ingreso > 180 mg/dl, excursiones glucemias amplias, glucemia al egreso ≥140 mg/dl, así mismo se observó que la variabilidad glucémica fue el principal factor de riesgo a considerar para determinar riesgo de morbimortalidad.

Palabras clave: hiper glucemia intrahospitalaria, morbimortalidad cardiovascular, cirugía cardiovascular, variabilidad glucémica.

In-hospital hyperglycemia: impact on overall morbidity and mortality in patients undergoing cardiovascular surgery.

Abstract

In-hospital hyperglycemia is defined as a glucose value >140 mg/dL; this value may be present in individuals with known Diabetes without previous diagnosis and patients who present hyperglycemia during hospitalization secondary to stress phenomena. The American Diabetes Association (ADA), American Association of Diabetes Educators (AADE) and the European Society of Clinical Endocrinologists recommend maintaining hospitalized blood glucose levels between 140 mg/dL and 180 mg/dL. **Objective:** For this study, it was proposed to determine the effect of intrahospital hyperglycemia on morbidity and mortality in patients undergoing cardiovascular surgery at the La Trinidad Teaching Medical Center (CMDLT), in the period from January 2018 to August 2020. **Methodology:** to achieve this A retrospective analytical observational study was carried out, where the data of 59 patients diagnosed with intrahospital hyperglycemia who underwent cardiovascular surgery with a total sample of 37 patients were collected. **Results and conclusions:** It was observed that there were more medical complications than surgical ones, of which the most frequent were acute kidney injury, atrial fibrillation, and acid base disorder, likewise the variables most related to medical complications were: patients with glycemia at admission > 180 mg/dl, wide glycemic excursions, glycemia at discharge ≥140 mg/dl, likewise it was observed that glycemic variability was the main risk factor to consider to determine the risk of morbidity and mortality.

Keywords: In-hospital hyperglycemia, cardiovascular morbidity and mortality, cardiovascular surgery, glycemic variability.

¹Centro Médico Docente la Trinidad, Servicio de Endocrinología. Caracas-Venezuela. ²Residente del Programa de Medicina Hospitalaria Centro Médico Docente la Trinidad. Caracas-Venezuela. ³Servicio de Cirugía Cardiovascular Centro Médico Docente La Trinidad y Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela

Autor Correspondiente: José Yousri Bachour. Email: jose.yousri@gmail.com

Recibido: 16/04/22 - Aceptado: 18/12/22

Introducción

La hiperglucemia intrahospitalaria se define como un valor de glucosa >140 mg/dL, y puede estar presente en tres situaciones diferentes, en individuos con diabetes ya conocidos, en pacientes diabéticos sin un diagnóstico previo pero que al momento del ingreso presenta síntomas asociados a diabetes como pérdida de peso, hiperglucemia, deshidratación, cetosis, y la última situación es en aquellos pacientes que presentan hiperglucemia durante la hospitalización secundaria a fenómenos de estrés.¹

Se han establecido metas de control glucémico para pacientes hospitalizados, estas metas de tratamiento corresponden a consensos de la opinión de expertos al extrapolar los resultados de los estudios realizados en pacientes críticos médicos y quirúrgicos y al analizar los estudios retrospectivos que han asociado la hiperglucemia con resultados adversos, de esta manera la *American Diabetes Association* (ADA), la *Endocrine Society*, la *American Heart Association* (AHA), la *American Association of Diabetes Educators* (AADE) y la *European Society of Endocrinology*, recomiendan mantener las glucemias en hospitalización en rango entre 140 mg/dL, y 180 mg/dL.²

La hiperglucemia es considerada como un factor pronóstico en la evolución del paciente hospitalizado, ya que el estado de hiperglucemia sostenida genera cambios metabólicos crónicos, afectación directa del endotelio, estrés oxidativo, daño axonal periférico, pérdida de la autorregulación de funciones autonómicas, activación de vías de señalización pro inflamatorias y protrombóticas.³ Todos estos elementos constituyen un factor pronóstico importante y es un factor de riesgo independiente de mortalidad tanto en individuos con diabetes como en aquellos sin diabetes, en especial los pacientes que son sometidos a cirugía cardiovascular, pacientes con síndrome coronario agudo, o que tengan antecedentes de arritmias, insuficiencia respiratoria por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hemorragia del tubo digestivo, neumonía, sepsis, insuficiencia renal o hepática, evento vascular cerebral, ingreso por cirugía digestiva o fracturas y embolismo pulmonar.⁴

La cirugía cardiovascular sobre todo en pacientes con factores de riesgo como sexo femenino, obesidad

y estado de inmunosupresión produce un estrés hipermetabólico que se expresa en hiperglucemia postoperatoria la cual se ha asociado a resultados posquirúrgicos adversos, mayor riesgo de mortalidad postoperatoria, mayor incidencia de infección, insuficiencia renal, y un mayor riesgo de cardiopatía, morbilidad respiratoria, neurológica e infecciosa.⁵

La sociedad americana de Diabetes² establece que el objetivo control en Hospitalización debe estar entre 140-180 mg/dl y que una meta más baja puede establecerse en pacientes con Diabetes tipo 1.

En vista de lo anteriormente expuestos ya que no existe suficiente evidencia científica local que identifique los factores asociados a la morbimortalidad post operatoria observada en pacientes que presentan cambios de la glucemia en hospitalización fuera de los rangos considerados entre 140 y 180 mg/dL por la ADA durante la hospitalización por cirugía cardiovascular, buscamos con este trabajo conocer los factores de riesgo y las complicaciones que presenta nuestra población de pacientes quienes durante la hospitalización presentan cambios en la glucemia fuera de los rangos deseados, esto permite realizar una adecuada evaluación preoperatoria y prevenir las causas asociadas a la aparición de esta complicación metabólica y a las complicaciones postoperatorias en pacientes con cirugía cardiovascular en nuestro centro.

Materiales y métodos

En este estudio de tipo observacional analítico retrospectivo se pretende determinar el efecto de la hiperglucemia intrahospitalaria sobre la morbimortalidad global en pacientes con o sin antecedentes de diabetes mellitus con glucemias mayores de 140 mg/dl en comparación con los que obtuvieron glucemias menores de 140 mg/dl sometidos a cirugía cardiovascular en el centro médico docente la trinidad, así mismo se determinaran las principales variables demográficas, y complicaciones médicas y quirúrgicas más frecuentes presentadas en este grupo de pacientes, se establecerá si existe o no correlación entre los valores de hemoglobina glicosilada y complicaciones presentadas en el post operatorio. Este estudio también nos permitirá conocer

sobre el tipo de tratamiento previo a la intervención en individuos con diabetes, y establecer cuáles son los factores de riesgo asociado a morbimortalidad cardiovascular en individuos sin diabetes con hiperglucemia intrahospitalaria, determinar el tipo de tratamiento recibido para control de hiperglucemia intrahospitalaria en pacientes con glucemias mayores y menores de 140 mg/dl. Después de revisar la base de datos del Servicio de Cirugía cardiovascular, la totalidad de pacientes sometidos a cirugía cardiovascular en el centro médico docente la trinidad durante el periodo comprendido entre el 1 enero de 2018, hasta agosto de 2020 fue de 59 paciente de los cuales fueron incluidos 37 pacientes, constituyendo de esta manera la población y la muestra de estudio. Se utilizaron los siguientes criterios de Inclusión: pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexos, sometidos a cirugía cardiovascular tipo: cardiacas y vasculares mayores, pacientes con diabetes con glucemias mayores y menores de 140 mg/dl, pacientes sin previo diagnóstico de diabéticos con glucemias mayores de 140 mg/dl, pacientes a quien se le realiza el diagnóstico de Diabetes durante la hospitalización; se excluyeron los pacientes con uso de corticosteroides durante la hospitalización, pacientes embarazadas, pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática, anemia crónica, creatinina sérica previo a cirugía mayor de 3 mg/dl pacientes con cualquier condición mental asociada.

Este es un estudio observacional analítico retrospectivo y una vez recopilados los datos, se realizó un análisis descriptivo de las variables utilizando el programa estadístico *Statistical Package for thr Social Sciencies* (SPSS).⁶

Resultados

Se recolectó la data de 59 pacientes con diagnóstico de hiperglucemia intrahospitalaria sometidos a cirugía cardiovascular en el Centro Médico Docente la Trinidad en el periodo comprendido de enero 2018 a agosto de 2020. La muestra quedó conformada por un total de 37 pacientes. Las principales características clínico-demográficas observadas (Tabla 1) fueron: Promedio de Edad de 62 ± 15,63 años, promedio de las glucemias al ingreso de 268 mg/dl, así mismo se observó que el promedio de excursiones glicémicas fue

Tabla 1. Características clínicas-demográficas de los pacientes con Hiperglucemia en cirugía cardiovascular del CMDLT 2018-2020.

VARIABLES ORDINALES (n:37)	m	± DE
Edad	62,60 años	±15,63 años
Glucemia al Ingreso	268 mg/dl	± 71 mg/dl
Glucemia al Egreso	126 mg/dl	±44 mg/dl
Excursiones Glucémicas	75 mg/dl	± 32 mg/dl
Peso	76,23 kg	± 11,15 kg
Talla	1,68 mts	± 0,18 mts
IMC	27,81	± 4,54
	n	%
Sexo Masculino	30	81,08
Sexo Femenino	7	18,92
Obesidad grado 1	11	29,73
Sobrepeso	9	24,32
Normal	9	24,32
Bajo Peso	7	18,92
Hipertensión Arterial Sistémica	26	70,27
Cardiopatía Isquémica	15	40,54
Hipercolesterolemia	10	27,03
Hipertrigliceridemia	4	10,81
Tabaquismo	7	18,92
Alcohol	1	2,71
Diabetes Mellitus tipo 2	16	43,24
Metformina	6	16,22
Metformina + Sulfonileureas	4	10,81
Metformina + Glargina	2	5,41
Metformina + Sitagliptina	1	2,71
Glargina	1	2,71
Hiperglicemia <i>de Novo</i> durante Hospitalización	21	56,75

P: 0,001; Atrición muestral: 1,78; IMC: Índice de Masa Corporal

de 75 mg/dl ± 32 mg/dl, lo que señala un promedio de excursiones amplias de glucosa. En cuanto a variables antropométricas: Peso 76,24 ± 11,15 kg, Talla 1,68 mts ± 0,18 mts e IMC 27,81 ± 4,54 kg/m². Así mismo principales comorbilidades de pacientes estudiados fueron: Hipertensión arterial (70,27 % n=26), Diabetes mellitus tipo 2 (43,24 % n=16) y Cardiopatía isquémica (40,54 % n=15), seguidas de Obesidad grado 1, hipercolesterolemia, tabaquismo y alcohol. De los pacientes con diagnóstico de Diabetes tipo 2 el tipo de tratamiento para su control utilizado fue monoterapia con metformina (16,22 % n=6), Combinado: metformina con sulfonilureas (10,81 % n=4) y metformina más insulina glargina (5,42 % n=2), metformina + sitagliptina e insulina glargina (2,71 % n=1).

En la tabla 2 se puede ver la correlación entre variabilidad glucémica y tipo de complicaciones en los pacientes con cirugía cardiovascular. Obteniendo un promedio glucémico durante toda la hospitalización en el grupo que desarrolló complicaciones médicas de 217 mg/dl, con una variabilidad glicémica elevada de ± 56 mg/dl, y coeficiente de variación de 25,80 %, demostrando que los pacientes se encontraban un poco fuera de rango de lo recomendado para

manejo postoperatorio de cirugía cardiovascular. Otras variables estudiadas fueron glucemia al ingreso distribuidas en tres grupos (< 140 mg/dl, 140-180 mg/dl y ≥ 180 mg/dl,) excursiones glucemias amplias (≥ 50 mg/dl) y cortas (≤ 50 mg/dl), y glucemia al egreso <140 mg/dl y ≥ 140 mg/dl, de los que se pueden observar diversos resultados: en primer lugar, que el número de complicaciones médicas es mayor que el número de complicaciones quirúrgicas (29 vs 3), en segundo lugar que las variables más relacionadas con complicaciones médicas fueron: pacientes con glucemias al ingreso > 180 mg/dl, excursiones glucemias amplias y glucemia al egreso ≥ 140 mg/dl ocupando el 72,41 % del total de complicaciones médicas. En tercer lugar, se observa que a mayor variabilidad glucémica mayor riesgo de complicaciones médicas, y en cuarto lugar que los pacientes fallecidos el 100 % tenían glucemias entre 140-250 mg/dl. Es importante mencionar que las principales complicaciones médicas fueron: metabólicas, seguidas de trastornos del ritmo cardíaco, infecciones y trastornos de conducción.

En la tabla 3, se reporta el riesgo de complicaciones médicas y muerte asociada a hiperglucemia, de los cuales se observó que el grupo de paciente con

Tabla 2. Correlación entre Variabilidad glucémica y tipo de complicaciones en los pacientes con cirugía cardiovascular del CMDLT 2018-2020.

Variables Nominales	Complicaciones Médicas								Complicaciones Quirúrgicas		Muerte	
	R	n		%		%		n	%			
Glucemia al Ingreso	R	C	R	C								
<140 mg/dl	1	1	1	2	2,7	2,7	2,7	5,4	1	2,7	0	0,00
140-180 mg/dl	3	1	0	5	8,1	2,7	0,0	13,5	0	0,00	1	2,7
180- 250 mg/dl	6	4	1	4	16,2	10,8	2,7	10,8	0	0,00	2	5,4
Excursiones Glucémicas												
Amplias >50mg/dl	9	6	2	9	24,3	16,2	5,4	24,3	0	0,00	3	8,1
Cortas < 50 mg/dl	1	0	0	2	2,7	0,0	0,0	5,4	1	2,7	0	0,00
Glucemia al Egreso												
<140 mg/dl	0	2	0	4	0,0	5,4	0,0	10,8	1	2,7	0	0,00
≥140 mg/dl	10	4	1	7	27,0	10,8	2,7	18,9	0	0,00	3	8,1
Variables Ordinales	M ± DE	CoV%		M ± DE	CoV%		M ± DE	CoV%				
Variabilidad Glucémica	217± 56 mg/dl	25,80		109 ±17 mg/dl	15,59		229± 33 mg/dl	14,41				

P: 0,002

Atrición muestral: 1,78

TR: Trastornos del ritmo I: Infecciones TC: Trastorno de conducción M: Metabólicas CoV%: Coeficiente de Variación.

Tabla 3. Riesgo de complicaciones médicas y muerte asociada a Hiper glucemia en los pacientes con cirugía cardiovascular del CMDLT 2018-2020.

Complicaciones	< 140 mg/dl		≥ 140 mg/dl		RR	IC95%	RAP%
	n	%	n	%			
Fibrilación Auricular	1	2,70	8	21,62	1,43	1,27-3,42	0,45
Trastorno Acido Base	1	2,70	7	18,92	1,60	1,18-2,05	0,26
Injuria Renal Aguda	1	2,70	9	24,32	1,74	1,61-4,93	0,17
Bloqueos de Rama	1	2,70	1	2,70	0,89	0,43-2,75	0,82
Infecciones Nosocomiales	0	0,00	2	5,41	1,55	0,17-3,45	0,68
Sepsis	1	2,70	3	8,11	1,84	0,91-3,50	0,74
Muerte	0	0,00	3	8,11	1,62	1,09-2,37	0,35

P: 0,0045

Atrición muestral: 1,78

glicemias mayores a 140 mg/dl, (89,19%) tuvieron mayores complicaciones médicas y de estas las más frecuentemente presentadas fueron: injuria renal aguda (24,32% n= 9), fibrilación auricular (21,62% n= 8), y trastorno acido base (18,92% n= 7), así mismo las principales complicaciones en el grupo de pacientes con glucemias menores de 140 mg/dl fueron fibrilación auricular, trastorno acido base, injuria renal aguda y sepsis respectivamente. Es importante hacer mención que, a pesar de lograr significancia estadística, la muestra es insuficiente por su atrición.

En la tabla 4 se observa el Riesgo de complicaciones médicas, ingreso a UCI y muerte asociada a Hiper glucemia, obteniendo en el grupo de pacientes con glucemias mayores de 140 mg/dl mayor número de complicaciones (56,76% n= 21) y mortalidad (8,11% n=3), menor número de pacientes no complicados (8,11% n=3) y mayor ingreso a unidad de cuidados intensivos (70,27% n=26).

En la tabla 5 se observa la morbimortalidad asociada a valores de glucemia y manejo terapéutico, donde se determinaron diversas variables como hiper glucemia,

Tabla 4. Riesgo de complicaciones médicas, ingreso a UCI y muerte asociada a Hiper glucemia en los pacientes con cirugía cardiovascular del CMDLT 2018-2020.

Variables	< 140 mg/dl		≥ 140 mg/dl		RR	IC95%	RAP%
	n	%	n	%			
Complicaciones	2	5,41	21	56,76	2,91	1,11-7,06	0,38
Mortalidad	0	0,00	3	8,11	4,75	2,24-4,78	0,25
No complicados	4	10,81	3	8,11			
UCI ≥ 3 Días	2	5,41	8	21,62	0,92	0,25-3,28	0,06
UCI < 3 Días	4	10,81	18	48,65			

P: 0,0001

Atrición muestral: 1,78

Tabla 5. Morbimortalidad asociada a glicemia y a manejo terapéutico en los pacientes con cirugía cardiovascular del CMDLT 2018-2020.

Variables	Complicaciones		Muerte		RAP%
	n	%	n	%	
Hiperglucemia	22	59,46	1	2,70	0,30
Hipoglucemia	1	2,70	2	5,41	0,16
Excursión amplia	19	51,35	3	8,11	0,24
Tiempo en Hiperglucemia					
< 48 hrs	4	10,81	2	5,41	-
≥48 hrs	18	48,65	1	2,70	0,33
Inercia Terapéutica					
Basal – Bolos	4	10,81	0	0,00	-
Basal – Plus	2	5,41	0	0,00	-
Deslizante	6	16,22	0	0,00	-

P: 0,0006

Atrición muestral: 1,78

hipoglucemia, excursión amplia, tiempo en hiperglicemia mayor o menor de 48 horas, inercia terapéutica, pacientes con esquema basal bolos, basal plus y deslizante, de las cuales la variable más asociada a complicaciones fue hiperglucemia (59,46 % n=22), seguida de inercia terapéutica (56,76 % n=21), Excursión amplia (51,35 % n=19), tiempo en hiperglucemia > 48 horas (48,65 % n=18), uso de esquema deslizante (16,22 % n=6), tiempo en hiperglucemia <48 horas y uso de esquema basa bolo (10,81 % n=4) respectivamente, basal plus (5,41 % n=2). Así mismo de estas mismas variables las que fueron más asociadas a mortalidad fueron: Excursión amplia e Inercia terapéutica (8,11 % n=3) para cada

una, hipoglucemia y tiempo en hiperglucemia <48 horas (5,41 % n=2) respectivamente, hiperglucemia y tiempo en hiperglucemia >48 horas (2,70 % n=1). Así mismo ninguno de los pacientes tratados con esquema basal plus y basal bolo fallecieron.

En la tabla 6 Se realizó correlación en cuanto a la presencia de complicaciones en pacientes con diabetes previamente diagnosticada y aquellos pacientes que presentaron hiperglucemia *de Novo* durante la hospitalización, donde se observa que los pacientes con diabetes el 87,5% presentaron complicaciones, sin embargo, estas variables pueden ser atribuidas a otros factores relacionados como la edad, presencia de

Tabla 6. Complicaciones relacionadas a Diabetes ó Hiperglucemia *de Novo* en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular del CMDLT 2018-2020.

Variable	Pacientes con Diabetes		Pacientes con Hiperglucemia <i>de Novo</i>		RR	p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Complicados	14	87,5	14	66,66	0,712 0,116-1,601	0,0043
No Complicados	2	12,5	7	33,37		
Total	16	100	21	100		

Atrición muestral: 1,78

comorbilidades, años de duración de la diabetes, tipo de tratamiento y adecuado control. Así mismo es de hacer notar que en los pacientes con hiperglicemia de novo el 66% de estos presentaron complicaciones.

Discusión

La glucemia perioperatoria de los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular se asocia a mayor mortalidad y morbilidad intra hospitalaria.⁶ En el presente estudio a un total de 37 pacientes a quienes se le determinaron diferentes variables clínico-demográficas como la edad, el sexo, peso, IMC, glucemia de ingreso, excursiones glucémicas, se observó que la edad media fue de $62 \pm 15,63$ años y el sexo predominante fue el masculino. La hiperglucemia también ocurre en hasta dos tercios de los pacientes quirúrgicos que no se conocen con diagnóstico de diabetes, y su impacto no se ha caracterizado bien en pacientes quirúrgicos sin diabetes (NDM). En nuestro estudio podemos observar como el número de pacientes con hiperglucemia intra hospitalaria es casi similar incluso mayor en pacientes no conocidos con diabetes; de los 37 pacientes de nuestra muestra 21 no eran conocido con diabetes. Kwon *et al.*,⁶ encontraron que los pacientes quirúrgicos sin diabetes que tenían hiperglucemia perioperatoria tenían casi el doble de riesgo de infecciones, reintervenciones y muertes hospitalarias que los individuos con diabetes e hiperglucemia.⁶ En cuanto al IMC $27,81 \text{ kg/m}^2$ se correlaciona con lo observado por Chandler *et al.*, donde el IMC de un total de 1051 pacientes fue de $26,51 \pm 5,4$ para el grupo $< 180\text{mg/dl}$, y $28,39 \pm 6,02$ para el grupo $> 180\text{mg/dl}$, es decir mayor hiperglucemia se relaciona con el IMC más alto.⁷ En cuanto a las comorbilidades observadas de pacientes estudiados fueron: Hipertensión arterial (70,27 %), Diabetes mellitus tipo 2 (43,24 %) Cardiopatía isquémica (40,54 %), la Obesidad Grado 1 (29,73 %), hipercolesterolemia (27,03 %) Tabaquismo (18,92 %), alcohol (2,71 %).

Ramos y *et al.*,⁸ demostró que la hiperglucemia posoperatoria acumuló un mayor riesgo de infección posoperatoria independientemente del estado diabético en una gran cohorte de pacientes de cirugía vascular, encontrando una fuerte asociación entre el pobre control glucémico perioperatorio y una amplia gama de resultados posoperatorios negativos después

de una cirugía vascular mayor. Este estudio corrobora lo planteado en literatura existente no solo al encontrar mayor riesgo de complicaciones con glucemias superiores a 140 mg/dl , lo que pone en evidencia que las complicaciones no quirúrgicas como, injuria renal aguda, fibrilación auricular, y trastorno ácido base, son las principales complicaciones a prevenir en nuestra población de estudio, y tiene como hallazgo importante que la variabilidad glucémica es la principal responsable en nuestra población de la aparición del mayor número de complicaciones no quirúrgicas, aumentando el riesgo relativo a desarrollar las mismas. También se observó pero en menor frecuencia en el grupo de pacientes con glucemias menores de 140 mg/dl fibrilación auricular, trastorno ácido base, la injuria renal aguda y sepsis, resaltando la presencia de la fibrilación auricular como una de las complicaciones más presentes tanto en el grupo de pacientes con glucemias mayores como menores de 140 mg/dl , pero relacionado con alta variabilidad glucémica, afirmando lo expuesto por Burkett *et al.*, donde informaron una relación entre glucosa y duración del QTc; esto puede ser el resultado de la disfunción del canal de K^+ del gen humano relacionado con el éter-a-go-go, y se considera que la hiperglucemia induce esta disfunción al prolongar la dispersión de la onda P, que es un factor de riesgo independiente para Fibrilación auricular.⁹

Este estudio también demuestra el riesgo de complicaciones médicas, ingreso a UCI y muerte asociada a Hiperglucemia, obteniendo en el grupo de pacientes con glucemias mayores de 140 mg/dl , mayor número de complicaciones y mortalidad, menor número de pacientes no complicados y mayor ingreso a Unidad de cuidados intensivos lo que se corresponde con lo observado por Armane Wadud *et al.*, en adultos sin diabetes sometidos a cirugía de reemplazo de la válvula mitral y *Bypass* cardiopulmonar, donde los pacientes del grupo con niveles de glucosa en sangre superiores a 10 mmol/L (180 mg/dl) después de Reparación de válvula mitral (MVR) presentaban mayor morbilidad posoperatoria.^{10,11}

Se determinaron otras variables que participan en la aparición de complicaciones que son muy pocas descritas en la literatura, como lo son: la inercia terapéutica, y excursión amplia de glucosa, donde se observan estadísticamente altos porcentajes de factor de riesgo atribuibles a cada una de ellas, siendo estas también las principales variables asociadas a mayor

mortalidad en nuestro estudio. En cuanto a la aparición de hipoglucemias intra hospitalarias se observó en un 2,7 % del total de complicaciones, sin embargo esto aumento el riesgo de mortalidad, similar a lo observado en el estudio de Ricardo Gómez-Huelgas *et al.*, donde la frecuencia de hipoglucemia fue de un 2,8 % en el muestra general,¹² otros estudios mostraron un rango de 7,7 % a 22 %; el estudio *NICE-SUGAR*,¹³ determinó que un control glicémico intensivo estricto con metas de 81 y 108 mg/dl aumenta el riesgo de hipoglucemias y estas aumentan el número de muertes.

Latham *et al.*,¹⁴ señalan en su artículo que existen reportes que revelan que existe disfunción del sistema inmunitario cuando hay hiperglucemia. La hiperglucemia postoperatoria es considerada un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones en la herida quirúrgica y el riesgo de infección se correlacionó con el grado de hiperglucemia, relacionando la hiperglucemia con un efecto directo de la glucosa elevada sobre los mecanismos inmunológicos.¹⁵ Se han observado peores resultados post operatorios cuando los valores en sangre superan los 150 mg/dL, aunque Bochicchio *et al.*,¹⁶ demostraron complicaciones post operatorias solo cuando el nivel de glucosa excedía los 139 mg/dL.

Esto genera preocupación al establecer el objetivo terapéutico para manejar este tipo de pacientes, porque no está claro en qué límite de glucosa en sangre se produce la cascada proinflamatoria resultante y la interrupción del sistema inmunitario innato.

Con respecto a la relación entre complicaciones y esquemas de tratamientos con insulina utilizados, se observó que el esquema basal plus fue el plan terapéutico que tuvo menor tasas de complicaciones en contraste con el esquema basal bolo y escala deslizante, sin embargo, así mismo, hay que acotar, que fue el plan menos utilizado como manejo de hiperglucemia intrahospitalaria. El uso solo de escalas deslizantes de insulina rápida obtuvo el mayor número de complicaciones entre los diversos esquemas de tratamientos con insulinas, lo que se correlaciona con lo observado en *RABBIT 2 Surgery Trial*¹⁷, quien comprobó un mejor control glucémico en el grupo basal-bolo con glucemia en ayunas 155 ± 37 frente al grupo en esquema móvil 165 ± 40 mg/dL ($p < 0,001$), teniendo un promedio de glucemia durante la hospitalización 157 ± 32 vs. 176 ± 44 mg/dL ($p < 0,001$). En nuestro estudio el 12 %

de los pacientes del esquema basal-bolo y el 19,6 % de los pacientes del esquema móvil requirieron ingreso en UCI, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, la duración de permanencia fue menor en el grupo de basal- bolo $1,23 \pm 0,6$ días vs. $3,19 \pm 2,14$ días ($p = 0,003$) correspondientes al grupo con esquema móvil de insulina. También se obtuvo que el 12 % de los pacientes del esquema móvil permaneció con glucemias > 240 mg/dL, por lo que debieron ser cambiados a un esquema basal-bolo con adecuado y rápido control.

El rango que se debe establecer en el post operatorio de cirugía cardiovascular parece ser todavía contradictorio y la terapia intensiva con Insulina para lograr metas de 141mg /dL a 180 mg/dL en pacientes con cirugía cardiovascular parece ser diferentes para pacientes con Diabetes y sin Diabetes, Umpierrez, en el estudio *GLUCO-CABG*¹⁸ observó que el subgrupo aquellos pacientes sin Diabetes previa tenían menor número de complicaciones que en pacientes conocidos con Diabetes cuando se trataban con terapia intensiva con Insulina, lo que coloca este grupo de pacientes en una situación especial ya que en nuestro estudio observamos que pacientes sin un diagnóstico previo de Diabetes y con aparición de novo de hiperglucemia en hospitalización presentan más complicaciones que aquellos con Diabetes diagnosticada previamente.

Conclusiones

En cuanto a la edad y sexo se observó que la media de los pacientes correspondía a la sexta década de la vida y de sexo masculino.

Se observaron mayores complicaciones medicas que quirúrgicas y de estas las más frecuentes fueron injuria renal aguda, fibrilación auricular, y trastorno acido base.

Se observó mayor aparición de complicaciones, así como mortalidad en individuos con y sin diabetes con glucemias mayores de 140 mg/dl y con duración mayor de 48 horas.

Las variables más relacionadas con complicaciones médicas fueron: pacientes con glucemias al ingreso

> 180 mg/dl, excursiones glucemias amplias y glucemia al egreso \geq 140 mg/dl.

La hipoglucemia fue la variable más asociada a mortalidad.

La variabilidad glucémica fue el principal factor de riesgo a considerar para determinar riesgo de morbimortalidad.

Recomendaciones y limitaciones

Incluir dentro del protocolo de hiperglucemia intrahospitalaria la Hb1AC para determinar diabetes de reciente diagnóstico y establecer manejo precoz de la misma, ya que en este estudio no se contó con este valor para poder definir este tipo de pacientes durante la hospitalización.

Ampliar los años de observación del estudio con el propósito de aumentar la muestra y obtener una mejor atracción muestral.

En vista de observar una amplia variabilidad glucémica se plantea realizar estudios futuros con el uso de monitoreo continuo de glucosa en pacientes con hiperglucemia intrahospitalaria para disminuir la variabilidad glucémica para un mejor control.

Conflicto de interés

El presente estudio no presenta conflictos de interés.

Referencias

1. Román-González A, Cardona A, Gutiérrez J, Palacio A. Manejo de pacientes diabéticos hospitalizados. RFM. 2018;66(3):385-92.
2. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. Jcem. 2012; 97(1):16-38.
3. Yu T, Robotham JL, Yoon Y. Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology. PANS. 2006; 103(8):2653-8.
4. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. Crit. Care Med. 2009; 37(12):3001.
5. Moorthy V, Sim MA, Liu W, Chew ST, Ti LK. Risk factors and impact of postoperative hyperglycemia in nondiabetic patients after cardiac surgery: A prospective study. Med. 2019;98(23).
6. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrohi E, Flum D. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: a report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. Ann. Surg. 2013; 257(1):8.
7. Long CA, Fang ZB, Hu FY, Arya S, Brewster LP, Duggan E, Duwayri Y. Poor glycemic control is a strong predictor of postoperative morbidity and mortality in patients undergoing vascular surgery. Vas. Surg. 2019;69(4):1219-26.
8. Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, Steinberg J, Panizales MT, Zinner M, Rogers SO. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. Ann. Surg. 2008;248(4):585-91.
9. Burkett E, Lind J, Keijzers G. The relationship between blood glucose level and QTc duration in the critically ill. Crit Care Resusc. 2009;11(1):8-13.
10. Wadud MA, Ahmed ST, Aziz S, Khalilullah I, Kabir CS. Effects of Controlling of Post Operative Hyperglycemia (Stress Induced Hyperglycemia) in Adult Non-Diabetic Patients Undergoing Mitral Valve Replacement Surgery Under Cardiopulmonary Bypass. BanglaJOL. 2019;34(1):44-51.
11. Ahmed ST. Effects of Controlling of Post Operative Hyperglycemia (Stress Induced Hyperglycemia) in Adult Non-Diabetic Patients. BanglaJOL. 2019; 34(1).
12. Gómez-Huelgas R, Guijarro-Merino R, Zapatero A, Barba R, Guijarro-Contreras A, Tinahones F, Bernal-López R. The frequency and impact of hypoglycemia among hospitalized patients with diabetes: A population-based study. JDC. 2015; 29(8):1050-5.
13. Uyttendaele V, Knopp JL, Shaw GM, Desai T, Chase JG. Is intensive insulin therapy the scapegoat for or cause of hypoglycaemia and poor outcome?. IFAC. 2019; 9:100063.
14. Latham, R., Lancaster, A., Covington, J., Pirolo, J., & Thomas, C. (2001). The Association of Diabetes and

- Glucose Control With Surgical-Site Infections Among Cardiothoracic Surgery Patients. *Infect Cont Hosp Ep*, 22(10), 607-612.
15. Collier B, Dossett LA, May AK, Diaz JJ. Glucose control and the inflammatory response. *Nutr. Clin. Pract.* 2008; 23(1):3-15.
 16. Bochicchio GV, Sung J, Joshi M, *et al.* Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma.* 2005; 58:921-924.
 17. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, Umpierrez D, Newton C, Olson D, Rizzo M. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes care.* 2011; 34(2):256-61
 18. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, Newton CA, Smiley-Byrd D, Vellanki P, Halkos M, Puskas JD. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG trial. *Diabetes care.* 2015; 38(9):1665-72.

Impacto de las Herramientas tecnológicas en Diabetes sobre la aparición de complicaciones crónicas en pacientes que viven con Diabetes mellitus tipo 1 que acuden a la consulta de Endocrinología CMDLT

Natacha Vilera¹ , Fernando Carrera² , Marínés Silva de Casanova³ .

Resumen

El manejo de los pacientes que viven con diabetes tipo 1 es complejo no solo por el tratamiento farmacológico sino el impacto psicosocial que esto implica, la presencia de complicaciones resta calidad de vida y genera mayor costo a nivel de salud, el uso de la tecnología en diabetes ha demostrado mejor control metabólico en cuanto a disminución de HbA1C que se ha relacionado positivamente con la disminución de complicaciones tanto microvasculares como microvasculares. En este estudio se intenta conocer el Impacto de las herramientas tecnológicas en Diabetes sobre la aparición de complicaciones crónicas en pacientes que viven con DM1 que acuden a la consulta de Endocrinología del CMDLT. **Métodos:** Estudio observacional, analítico, cohorte retrospectivo tipo 1, que incluyó 39 pacientes, se recopiló la data usando una encuesta realizada en la consulta. **Resultados:** La HbA1c es un factor determinante sobre el desarrollo de complicaciones en pacientes con diabetes tipo 1 ($p: 0.014$), encontrando un valor de HbA1c de $10,32 \% \pm 2,55 \%$ en el grupo sin tecnología y un valor de HbA1c de $7,69 \% \pm 1,51$ en el grupo con tecnología, sin embargo, un punto de corte de HbA1c mayor a 8% anula la relación entre el uso o no de tecnología y el desarrollo de complicaciones.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 1, tecnología en diabetes, complicaciones crónicas de Diabetes, HbA1c, control metabólico.

Impact of Technological Tools in Diabetes on the appearance of chronic complications in patients living with type 1 Diabetes mellitus who attend the CMDLT Endocrinology consultation at CMDLT

Abstract

The management of patients living with type 1 diabetes is complex not only because of the pharmacological treatment but also because of the psychosocial impact that this implies, the presence of complications reduces quality of life and increases costs, the use of technology in diabetes has shown better metabolic control with a decrease in HbA1C that has been positively related to the decrease in both microvascular and microvascular complications. This study tries to find the Impact of the use of technology in Diabetes on the appearance of chronic complications in patients with T1DM who are attended at the CMDLT Endocrinology department. **Methods:** Observational, analytical, retrospective type 1 cohort study, with 39 patients, the data was collected using a survey carried out during the patients visit. **Result:** HbA1c is a determining factor on the development of complications in patients with type 1 diabetes ($p: 0.014$), finding an HbA1c value of $10.32\% \pm 2.55\%$ in the group without technology and a HbA1c value of $7.69\% \pm 1.51$ in the group with technology, however a cut-off point of HbA1c greater than 8% cancels the relationship between the use or not of technology and the development of complications.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus, technology in Diabetes, chronic complications in Diabetes, A1c, metabolic control.

¹M1 Médico Internista, Residente del Fellowship en Diabetes y Metabolismo CMDLT. ²Médico Internista. Residente del tercer año de Endocrinología, Fellowship en Diabetes Mellitus y Metabolismo CMDLT. ³Médico Pediatra, Endocrinóloga General, Coordinadora del Fellowship en Diabetes y Metabolismo CMDLT.

Autor Correspondiente: Natacha Carolina Vilera Torrealba. Email: ncvt19@gmail.com

Recibido: 09/10/22 - Aceptado: 28/12/22

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica provocada por ausencia o disminución en la secreción de insulina que no puede ser utilizada de manera eficaz. Si no se controla el déficit de insulina a largo plazo, muchos de los órganos del cuerpo pueden resultar dañados, lo que deriva en complicaciones de salud incapacitantes y potencialmente mortales, como las enfermedades cardiovasculares (ECV), lesión de los nervios (neuropatía), enfermedad renal (nefropatía) y afección ocular (causante de la retinopatía, pérdida de visión e incluso la ceguera). Sin embargo, si se logra un tratamiento apropiado de la diabetes, estas graves complicaciones se pueden retrasar o prevenir totalmente.

A nivel mundial, la diabetes mellitus (DM) es un importante problema de salud pública. De acuerdo con las estimaciones la DM en todo el mundo, según la novena edición del Atlas de la Diabetes de la Federación internacional de diabetes (IDF), Los cálculos de la diabetes corresponden a adultos de entre 20 y 79 años e incluyeron la diabetes tipo 1 y tipo 2, diagnosticada y sin diagnosticar, se calcula que 463 millones de adultos de ese grupo de edad en todo el mundo (dentro de este grupo, 9,3% de todos los adultos) tienen diabetes. Se calcula que 79,4% viven en países de ingresos bajos y medios. Según los cálculos de 2019, para 2030 se prevé que 578,4 millones de adultos de entre 20 y 79 años tendrán diabetes; asimismo, para 2045 la cifra aumentaría a 700,2 millones, Se calcula que la incidencia de la diabetes tipo 1 entre niños y adolescentes, en particular en menores de 15 años, aumenta en muchos países. Se calcula que el aumento anual general está cercano al 3%, En total, se calcula que 1.110.100 de niños y adolescentes menores de 20 años tienen diabetes tipo 1 a nivel mundial. Se calcula que alrededor de 98.200 niños y adolescentes menores de 15 años reciben anualmente el diagnóstico de diabetes tipo 1 y este número aumenta a 128.900 cuando el margen de edad se extiende a menos de 20 años, En los países con acceso limitado a la insulina y una prestación inadecuada de servicios de salud, los niños y adolescentes con diabetes tipo 1, incluso cuando se diagnostican correctamente, se enfrentan a complicaciones graves y, en consecuencia, mortalidad prematura¹. Venezuela no se escapa de esta realidad. La diabetes además de ser una enfermedad crónica

debilitante presenta una alta prevalencia de condiciones médicas crónicas coexistentes o comorbilidades.²

La tecnología en diabetes es el término que se utiliza para describir el hardware, los dispositivos y el software que utilizan las personas con diabetes para ayudar a controlar su afección. Históricamente, la tecnología en diabetes se ha dividido en dos categorías principales: insulina administrada con jeringa, bolígrafo o sistema de infusión subcutáneo de insulina y control de glucosa en sangre según lo evaluado por medidor o monitor de glucosa continuo e intermitente. Más recientemente, la tecnología de la diabetes se ha expandido para incluir dispositivos híbridos que controlan la glucosa y administran insulina, algunos de forma automática, así como software que sirve como dispositivo médico, proporcionando apoyo para el autocontrol de la diabetes. Aunque la utilización de la CSII se inició en la década de los 70, no ha sido hasta la mitad de los años 90 tras los resultados del estudio del DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) cuando ha comenzado a extenderse su aplicación en el tratamiento de la diabetes tipo 1 (DM1). En los años 80, la experiencia en adultos y adolescentes demostró que esta terapia era bien tolerada permitía disminuir la HbA1c, el número de hipoglucemias y mejorar la calidad de vida. Pero no fue hasta finales de los años 90, con las mejoras en la tecnología cuando se comenzó a utilizar con mayor frecuencia en el adolescente y posteriormente, en los niños de menor edad. En la actualidad, hay un incremento ostensible en la demanda de este tipo de terapia.³

Los avances tecnológicos en los sistemas de liberación de insulina y la monitorización de la glucosa han permitido optimizar el control glucémico del paciente con diabetes, mejorando su calidad de vida. En la última década, estos avances han sido muy significativos y comprenden la utilización de: calculadores de bolos de insulina de acuerdo con la ingesta, plumas inteligentes para pacientes tratados con múltiples dosis de insulina, bombas para la infusión continua de insulina y sistemas de monitorización continua e intermitente⁴. La tecnología junto con la educación y el seguimiento puede mejorar la vida y la salud de las personas con diabetes⁵. En los últimos años las enfermedades crónicas no transmisibles han tomado un rol protagónico en las estrategias nacionales de salud de distintos países del mundo, en especial en los países latinoamericanos.⁶

El control metabólico en la diabetes es vital para disminuir la aparición de complicaciones relacionadas a la misma⁷. Con el uso de los diferentes dispositivos en la gama de la tecnología en Diabetes cada vez es más sencillo llevar un buen control y brinda al paciente conocimientos que le permiten sentirse más cómodo con una calidad de vida indiscutiblemente mejor⁸. En el Servicio de Endocrinología del CMDLT contamos con un equipo de diferentes profesionales especializados en el tratamiento de la Diabetes, dicho equipo cuenta con médicos, educador en Diabetes, nutricionistas especializados, que trabajan en conjunto incluyendo al paciente para mantener los niveles de glicemia dentro del rango normal considerando que cada paciente recibe un tratamiento individualizado, la base para modificar el tratamiento médico o cambios en el estilo de vida, se hace a través del control glicémico, obtener resultados en tiempo real de las glicemia séricas o capilares, con base de datos descargables en computadores, con información de cómo ha sido su control metabólico en semanas, días o meses, ayuda al personal de salud a implementar tratamiento acorde a cada paciente. La falta de conocimiento lleva al paciente a un control precario de la Diabetes y desencadena complicaciones tanto micro y macrovasculares. El manejo de la diabetes no solo debe centrarse en el control glicémico de la misma. El manejo debe involucrar una cuidadosa revisión de las características y comorbilidades para identificar y tratar de forma temprana los factores que incrementen el riesgo de desenlaces desfavorables.⁹

La tecnología en diabetes ha experimentado un papel cada vez mayor en el cuidado de esta durante los últimos años, ofreciendo nuevas oportunidades para facilitar la autogestión y la terapia con insulinas¹⁰. Desde la perspectiva del cuidado, tres hitos destacan en términos de su impacto en la atención de la diabetes: uso más amplio de la infusión continua de insulina subcutánea (CSII) a partir de los años noventa; sistemas de monitorización continua de la glucosa por parte de la persona con diabetes (monitorización continua de la glucosa en tiempo real, MCG) en 2006; y el reciente advenimiento de sistemas para la administración automatizada de insulina como tecnologías clave.¹¹

La infusión continua de insulina subcutánea (CSII) infunde un análogo de insulina de acción rápida al tejido subcutáneo a través de Catéteres de teflón o acero a tasas basales lentas y variables para adaptarse

a las necesidades y dosis en bolo adicionales para cubrir las comidas y corregir la hiperglicemia¹². Permite ingresar datos que ayudan al ajuste de perfiles basales como relación insulina carbohidratos además de factor de sensibilidad a la insulina¹³. En las décadas de uso de CSII, se demostró que su uso se asocia con un mejor control glicémico y menores tasas de hipoglicemia severa y cetoacidosis¹⁴. Además, un estudio reciente mostró una reducción de la mortalidad cardiovascular.¹⁵

Monitoreo de glucosa, el control regular de la glucosa permite a las personas con diabetes guiar su terapia con insulina y evaluar si sus objetivos glicémicos se están logrando de manera segura, La concentración de glucosa se mide a partir de sangre capilar utilizando un dispositivo portátil. medidor de glucosa o del líquido intersticial mediante un dispositivo de Monitoreo continuo de Glucosa (MCG).¹⁶

Los dispositivo MCG generalmente proporcionan una buena aproximación de 3 meses de datos de glucosa, además de calcular un nivel estimado de HbA1c. Recientemente, la ADA, AACE, la Asociación Americana de Educadores en Diabetes (AADE), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), JDRF y sociedad de endocrinos pediatras (PES) aprobó formalmente un informe de consenso internacional sobre objetivos clínicos; lo que es más importante, los participantes del consenso también incluyeron individuos con diabetes fuera de la profesión médica. El consenso propuso objetivos TIR fáciles de entender, junto con el tiempo por debajo del rango (TBR) y el tiempo por encima del rango. (TAR) para el tratamiento de rutina de la diabetes tipo 1 y tipo 2¹⁸. En la automonitoreo de glicemia capilar los glucómetros deben cumplir con los requisitos mínimos regulados de precisión para que la automonitoreo de la glicemia capilar sea seguro y clínicamente significativo.¹⁰

En estudios realizado en el 2020, para evaluar la eficacia del Efecto de usar lectores adicionales para Sistema de monitoreo de glucosa *flash* (MGF), Control metabólico, seguridad e Incidencia de complicaciones en pacientes con diabetes mellitus, se basó en los resultados de una encuesta anónima en línea. Un total de 132 (diabéticos que utilizan el sistema de MGF más de 3 meses, al menos 14 días por mes). Se encontró una disminución significativa en los niveles de hemoglobina glucosilada en adultos y niños que usaban lectores.

(variable: edad $p = 0,008$; tiempo $p < 0,001$). El uso de lectores adicionales se asoció con una significativa disminución del número de episodios de hipoglicemia ($p < 0,001$) y mejora de la calidad de vida (según sobre las limitaciones en las actividades cotidianas¹⁹). El apoyo de personal de salud y familiar es importante para el paciente que usan tecnología en el año 2020 Nicola Brew-Sam¹, Arul Chib y Constanze Rossmann evidencian la diferencia entre el apoyo profesional y familiar en el uso de aplicaciones y autocontrol de la diabetes tipo 1 y 2 aplicando entrevistas y una encuesta en línea; las entrevistas demostraron que (apoyado por la tecnología) compartieron la toma de decisiones y la comunicación de apoyo de los profesionales sanitarios dependía de su especialidad médica. El resultado de las entrevistas aplicadas demostraron que la toma de decisiones compartida (apoyada por la tecnología) y la comunicación de apoyo por parte de los profesionales de la salud dependían de su especialidad médica.¹³

La comparación que existe entre la terapia con bomba de insulina y el tratamiento con múltiples inyecciones diarias (MDI) en pacientes adultos que viven con diabetes tipo 1, fue estudiada, en el 2020 por Jesus Moreno Fernandez *et al.*²⁰, en noventa pacientes (hombres 53%). La edad media fue de $40,0 \pm 14,4$ años y la duración de la DM1 fue de $19,7 \pm 11,8$ años. La duración de la terapia de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) fue de $5,6 \pm 3,9$ años, y la indicación más frecuente (47%) para el tratamiento de ISCI fue $HbA1c \geq 53$ mmol/mol (7%). Más pacientes tratados con CSII utilizaron la monitorización de la glucosa intersticial en comparación con los pacientes con MDI (73% frente a 20%, $p < 0,001$). La frecuencia diaria de auto monitorización de la glucosa en sangre (AMG) fue mayor entre los pacientes tratados con bomba de insulina en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con MDI ($5,0 \pm 2,2$ veces/día frente a $3,8 \pm 3,2$ veces/día, $p = 0,048$). La hemoglobina glucosilada fue menor entre los pacientes en terapia con bomba de insulina en comparación con los pacientes tratados con MDI (54 ± 10 mmol/mol frente a 60 ± 13 mmol/mol, $7,1 \pm 0,9\%$ frente a $7,6 \pm 1,2\%$; $p = 0,038$). Además, los pacientes con bomba de insulina mostraron una menor frecuencia de hipoglucemias (6% frente a 11%, $p = 0,006$) y sufrieron menos de hipoglucemias frecuentes (20% frente a 42%, $p = 0,02$). Demostrándose así que los pacientes que usaron terapia con bomba de insulina tuvieron un mejor control glucémico en comparación con la cohorte de terapia de inyección en un escenario mediterráneo del mundo real.²¹

En el siguiente estudio se describirán los diferentes dispositivos tecnológicos que usan los pacientes que acuden a la consulta de Endocrinología, si presentan complicaciones o comorbilidades, nivel de hemoglobina Glicosilada además del tiempo de exposición a la diabetes mellitus

Materiales y métodos

Análisis Muestral

Se analizaron pacientes con diabetes tipo 1 que acudieron a la atención terciaria de salud de nuestra consulta ambulatoria del Servicio de Endocrinología del CMDLT, desde los meses de marzo a septiembre del año 2021, tras evaluar los 46 registros médicos de pacientes con diagnósticos de diabetes tipo 1 que conforman la población, se aplicaron criterios de inclusión y de exclusión, conformándose una estructura muestral de 39 pacientes, que fueron analizados según lo resumido en la figura 1.

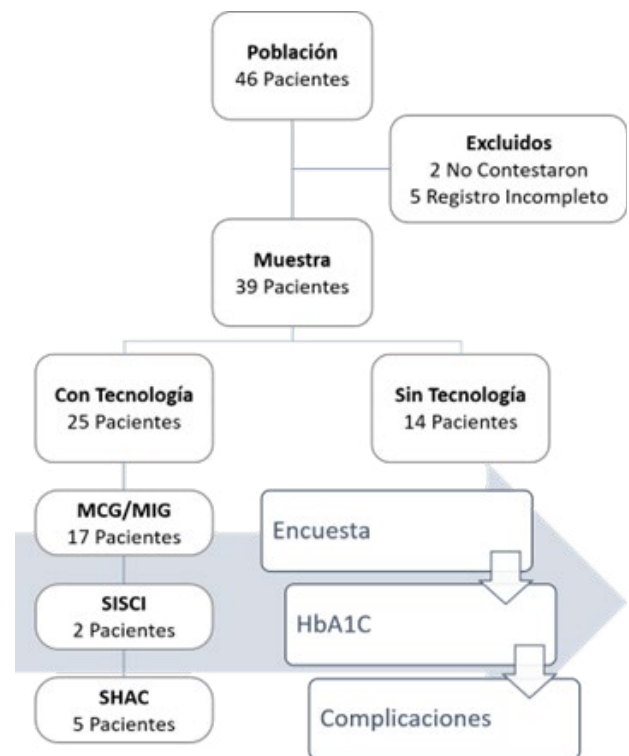


Figura 1. Análisis muestral

Diseño y Tipo de estudio

Investigación Cuantitativa, Estudio observacional, analítico, cohorte retrospectivo tipo 1.

Tratamiento estadístico

La frecuencia de complicaciones se calculó en términos de la frecuencia de ocurrencia de cada una de las 16 enfermedades crónicas. Los resultados descriptivos se expresaron como media \pm desviación estándar o como número de participantes y porcentajes. Se utilizó un modelo de regresión logística binaria para el ajuste de variables intervinientes (Años con diabetes, HbA1c, Edad del Diagnóstico, Años con tecnología en diabetes) para determinar la asociación independiente de las características del paciente. Los análisis estadísticos se realizarán utilizando STATA (*Software for Statistics and data Science*).

Registro de datos

Se incluyó el "formato de recolección de datos" y este será digital y en físico. El tendrá disponibilidad de la data en repositorios. El proyecto de investigación amerita la aplicación de encuestas mediante entrevista y se aplicará el mismo cuestionario. El trabajo fue previamente aprobado por el Comité de Ética de la Institución.

Resultados

Finalmente, se analizaron un total de 39 pacientes de los cuales el 6,41% tenía acceso a tecnología en el centro en estudio, siendo el monitoreo continuo / intermitente de glucosa intersticial el elemento tecnológico más utilizado con el 43,97%, seguido de los sistemas híbridos de asa cerrada y por último los sistemas de infusión subcutáneo continuo de insulina con 12,82% y 5,13% respectivamente.

La media de la edad para el grupo con acceso a tecnología fue de 29,04 años con una desviación estándar de 9,50 años y en pacientes sin tecnología fue de 25,2 con una desviación estándar de 10,07 años, llama la atención una distribución inversa con respecto al sexo entre ambos grupos de estudio, las mujeres representan el 41,03% en el grupo con acceso tecnología (25,64%). La cantidad de años con diagnóstico de diabetes en los pacientes con tecnología fue de 12,66 años con una desviación estándar de 7,51 años, el cual fue menor en pacientes sin tecnología siendo de 9,46 años con una desviación estándar de 9,46 años, tal como se muestra en la Tabla 1.

En este grupo de pacientes la media en años del tiempo con uso de tecnología fue de 4,20 años, con una desviación estándar de 3,27 años. Vale la pena resaltar la diferencia marcada en relación con la hemoglobina

Tabla 1. Caracterización poblacional

Características	Pacientes con tecnología		Pacientes sin tecnología	
	m \pm DE		m \pm DE	
Edad	29,04	9,50	25,2	10,07
Años con Diabetes	12,66	7,51	9,46	3,79
HbA1c	7,69	1,51	10,32	2,55
Años con Tecnología	4,20	3,27	0,00	0,00
	n / %		n / %	
Mujeres	16	41,03	5	12,82
Hombres	8	20,51	10	25,64
Uso de MCG/MIG	17	43,59	0,00	0,00
Uso de SISI	2	5,13	0,00	0,00
Sistemas Híbridos de Asa Cerrada	5	12,82	0,00	0,00

glicosilada en los pacientes con tecnología con una media de 7,69 % con una desviación estándar de 1,51 % y en el grupo de pacientes sin tecnología es evidente un peor control metabólico con un promedio de HbA1c de 10,32 % con una desviación estándar de 2,55%.

Entre las comorbilidades en los pacientes con tecnología la de mayor frecuencia fue la obesidad con un número total de 6 representado un 15,36 % de la muestra total del estudio, seguido por la hipertensión arterial y la dislipidemia ambas presentes en 3 pacientes cada una siendo el 7,69 % de la muestra total y en tercer lugar se encontró hipotiroidismo en 2 pacientes. En relación con los pacientes sin tecnología lo encontrado con mayor frecuencia fue la dislipidemia en 3 casos, seguido del hipotiroidismo y la enfermedad celiaca ambos con 1 paciente cada uno (Tabla 2).

En relación con las complicaciones presentes en el total de la muestra estudiada no se encontraron complicaciones macrovasculares, entre las complicaciones microvasculares encontradas en el grupo de pacientes con tecnología la neuropatía sensitiva, disautonomía y retinopatía diabética estuvo representada por 2 casos cada uno siendo 5,13 % de la muestra total seguido de nefropatía diabética con 1 caso que corresponde a 2,56 %. En comparación con el grupo de pacientes sin tecnologías la complicación que tuvo mayor dominancia fue neuropatía sensitiva con 5 pacientes siendo el 12,82 % de la muestra total (Tabla 2).

En vista del tamaño muestral del estudio, es imperioso

Tabla 2. Comorbilidades y complicaciones

Comorbilidades	Pacientes con tecnología		Pacientes sin tecnología	
	n	%	n	%
Hipertensión	3	7,69	0	0,00
Dislipidemia	3	7,69	3	7,69
Obesidad	6	15,36	0	0,00
Hipotiroidismo	2	5,13	1	2,56
Enf. Celiaca	0	0,00	1	2,56
Complicaciones	n	%	n	%
Neuropatía	2	5,13	5	12,82
Neuropatía Disautonómica	2	5,13	0	0,00
Nefropatía	1	2,56	0	0,00
Retinopatía	2	5,13	0	0,00

el cálculo de la atrición muestral, observándose en 2,1, por lo que, se decidió realizar el ajuste de las variables dependientes (complicaciones) e independientes (Uso de Tecnología) en función a 4 variables intervinientes (Edad del diagnóstico, Tiempo con diabetes, HbA1c y Tiempo con uso de tecnología) logrando demostrar que la HbA1c es un factor determinante sobre el desarrollo de complicaciones en pacientes con diabetes tipo 1 ($p: 0.014$), además, un punto de corte de HbA1c mayor a 8% anula la relación entre el uso o no de tecnología y el desarrollo de complicaciones tal como se muestra en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Regresión Logística Lineal Binaria de correlación multifactorial entre uso de tecnología y aparición de complicaciones, ajustados según un modelo de distribución factorial.

Predictor	Estimate	SE	Z	p
intercept	-8,2339	3,2629	-2,5235	0,012
edad	-0,0334	0,0496	-0,6739	0,500
tiempo con diabetes	0,0303	0,0723	0,4193	0,675
HbA1c	0,8064	0,3288	2,4526	0,014
Aos con tecnología	-0,0110	0,1373	-0,0803	0,936
Tecnología SI - NO	1,6371	1,2447	1,3153	0,188

Tabla 4. Regresión Logística Lineal Binaria de correlación multifactorial entre uso de tecnología y aparición de complicaciones, ajustados según un modelo de distribución factorial.

Predictor	Estimate	SE	Z	p
intercept	-4,051	1,511	-2,681	0,007
Tecnología SI - NO	0,474	0,953	0,498	0,619
Categoría de edad: <20 - > 20	1,332	1,132	1,177	0,239
Categoría de tiempo con diabetes <10 - > 10	-0,707	0,984	-0,719	0,472
Categoría de HbA1c <8 - >8	3,726	1,260	2,957	0,003

Discusión

La mayoría de las personas que viven con diabetes tipo 1 tienen un control glucémico subóptimo, lo que aumenta el riesgo de complicaciones. Con el uso de la tecnología en diabetes, las personas pueden lograr buen control glucémico. Además, el uso de estas tecnologías puede ayudar a reducir el riesgo de complicaciones agudas, como hipoglucemia grave y cetoacidosis diabética, así como complicaciones macro y microvasculares a largo plazo.²²

En nuestro estudio no se encontraron complicaciones macrovasculares y las complicaciones microvasculares encontradas en el grupo sin tecnología fue de 5 casos siendo 12,82% de la muestra total.

La tecnología en diabetes como el monitoreo continuo o intermitente de Glucosa puede desempeñar un papel en la mejora del control de la glicemia y por lo tanto, mejorar los resultados en el control metabólico, disminuir la aparición de complicaciones, proporciona además mayor información dentro del perfil ambulatorio de glucosa siendo el registro grafico del uso del MCG durante 14 días que te permite evaluar el comportamiento de la glicemia en 24 horas a través de un coeficiente de variabilidad que debe estar menor 36 lo que es equivalente a un tiempo en rango objetivo mayor de 70% lo que se correlaciona con una hemoglobina glicosilada de 7%, sin embargo para lograr un control metabólico adecuado se debe garantizar que el paciente use la tecnología el 70% del tiempo.

En el estudio del efecto del uso de lectores adicionales para el sistema flash de monitorización de glucosa sobre el control metabólico, la seguridad y la incidencia de complicaciones en pacientes con diabetes mellitus, se encontró una disminución significativa en los niveles de hemoglobina glucosilada autoinformados en adultos y niños que usaban lectores (variable: edad $p= 0,008$; tiempo $p < 0,001$), independientemente de la edad. En el presente estudio se evidenció que el grupo con uso de tecnología presentó una menor hemoglobina glicosilada de 7,69% con una desviación estándar de 1,51 % al compararse con el grupo sin tecnología.⁸

Jesus Moreno Fernandez²⁰ en el 2020 realizó un estudio en el cual se analizaron noventa pacientes con uso de tecnología con una mayoría de hombres 53%, en nuestro estudio el mayor porcentaje fue de mujeres en el grupo de tecnología con $n= 16$, representando 66,66%. En relación con la duración de la DM1 en el estudio de Moreno Ferandez la media fue de $19,7 \pm 11,8$ años, siendo similar al grupo en tecnología de nuestro estudio con una media de $12,66 \pm 7,51$ años. Adicionalmente en el estudio de Moreno Ferandez la duración de la terapia de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) fue de $5,6 \pm 3,9$ años, mientras que en nuestro estudio el uso general de tecnología tuvo una media de $4,20 \pm 3,27$ años, incluyendo en este grupo a los pacientes con MCG / MIG , uso de CSII sola y uso de sistema hibrido de asa cerrada. En la muestra estudiada en nuestro centro solo 2 pacientes tenían uso de SISI sin MCG y se encontraron 5 pacientes con sistemas hibrido de asa cerrada, a pesar de ser una

muestra pequeña coincide con el hallazgo de Moreno Ferandez de que más pacientes tratados con CSII utilizaron la monitorización de la glucosa intersticial en comparación con los pacientes con MDI (73% frente a 20%, $p < 0,001$).²⁰

En el estudio de Moreno Ferandez se evidenció que los pacientes con bomba de insulina mostraron una menor frecuencia de hipoglucemias (6% frente a 11%, $p = 0,006$) y sufrieron menos de hipoglucemias frecuentes (20% frente a 42%, $p = 0,02$). Datos que no fueron incluidos en el estudio realizado en este centro.²⁰

En un estudio publicado por Lind en el año 2019 en el *British Medical Journal*²¹, se estudió una población de 10 938 niños y adultos con DMT1, se evidenció que el riesgo de complicaciones graves se produjo principalmente a niveles de HbA1c $> 8,6\%$, en forma de retinopatía diabética proliferativa y macroalbuminuria, datos que coinciden con los encontrados en nuestro estudio al realizar el ajuste de las variables dependientes (complicaciones) e independientes (Uso de Tecnología) en función a 4 variables intervinientes (Edad del diagnóstico, Tiempo con diabetes, HbA1c y Tiempo con uso de tecnología) se demostró que la HbA1c es un factor determinante sobre el desarrollo de complicaciones en pacientes con diabetes tipo 1 ($p: 0,014$).

Conclusiones

El uso de elementos de tecnología en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en el centro de estudio, parece no tener un impacto directo sobre la aparición o no de complicaciones tanto micro como macrovasculares, sin embargo, el uso de tecnología se relacionó a un mejor control metabólico, lo que podría traducirse en un impacto indirecto sobre la aparición de complicaciones. La HbA1C mayor a 8% es el principal factor de riesgo relacionado con la aparición de complicaciones en la muestra estudiada; la Edad del diagnóstico, Tiempo con diabetes y Tiempo con uso de tecnología no lograron demostrar causalidad, probablemente asociado a tamaño muestral disminuido, pero permitió describir

nuestra propia realidad en la comprensión del impacto clínico del uso de tecnología en diabetes y el desarrollo de complicaciones en un entorno complejo.

Conflicto de interés

El presente estudio no presenta conflictos de interés.

Referencias

1. Williams R. Atlas de Diabetes de la IDF. novena edición ed. Suvi Karuranga, Belma Malanda, Pouya Saeedi, Paras, editor.; 2019.
2. Nieto Martínez. Estudio venezolano de salud cardio metabólica. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. 2018; 34(1): 30-34.
3. Nathan D. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 977-986.
4. Sam NB. Differential influences of social support on app use for diabetes self-management – a mixed methods approach. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2020; 20(151): 1-13.
5. Berget C. The Use of Technology in Managing Diabetes in Youth Part 2—Insulin Pump Technologies: Information and Tips for the School Nurse. *NASN School Nurse*. 2020; 35(4): 188-195.
6. Toschi E. Benefits and Challenges of Diabetes Technology Use in Older Adults. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020; 49(1): 57-67.
7. CEM RDL. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes. ADA. 2019; 42(1): 571-577.
8. Kublin O. Effect of Using Additional Readers for Flash Glucose Monitoring System on Metabolic Control, Safety, and the Incidence of Complications in Patients With Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2021; 15(3): 600-606.
9. Pati S. Prevalence and pattern of co morbidity among type2 diabetics attending urban primary healthcare centers at Bhubaneswar (India). *PLoS One*. 2017; 12(8): 1-12.
10. Schiel R. Technology in Diabetes Treatment: Update and Future. *Artif Organs*. 2018; 42(11): 1017-1027.

11. Wysocki T. Validation of Measures of Satisfaction with and Impact of Continuous and Conventional Glucose Monitoring. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2010; 12(9): 679–684.
12. Agarwal S. Racial-Ethnic Disparities in Diabetes Technology use Among Young Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2021; 23(4): 306-313.
13. Rosland AM. When is social support important? The association of family support and professional support with specific diabetes self-management behaviors. *J Gen Intern Med*. 2008; 23(12): 1992-9.
14. Grassi B. Clinical features and management of 205 adults with type 1 diabetes mellitus. *Rev. méd. Chile*. 2019; 147(4): 451-457.
15. Kubiak T. Psychosocial aspects of diabetes technology. *Diabetic Medicine*. 2020; 37(3): 448-454.
16. King F. A Review of Blood Glucose Monitor Accuracy. *Diabetes Technol Ther*. 2018; 20(12).
17. Rosland AM. When is social support important? The association of family support and professional support with specific diabetes self-management behaviors. *J Gen Intern Med*. 2008; 23(12): 1992–1999.
18. Litwak LE. [Continuous glucose monitoring. Utility and indications]. *Medicina (B Aires)*. 2019; 79(1): 44-52.
19. Franklin V. Influences on Technology Use and Efficacy in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2016; 10(3): 47-55.
20. Moreno-Ferández, J., García-Seco, J.A., Herrera-Moraleda, M. *et al*. Real-world outcomes of insulin pump compared to multiple daily injection therapy in adult type 1 diabetes mellitus patients in a Mediterranean scenario. *Int J Diabetes Dev Ctries* 41, 259–265 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13410-020-00887-4>
21. Lind M, Pivodic A, Svensson A, Ålafsdróttir A F, Wedel H, Ludvigsson J *et al*. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study *BMJ* 2019; 366 :l4894 doi:10.1136/bmj.l4894

Aspectos clínicos en pacientes hospitalizados con COVID-19: Revisión de casos.

Sandra Golfetto Miskiewicz¹ , Annamaria Medina Ferrari¹ , Mariel Mendoza Delgado¹ , Daniel Foldats² , Martín Carballo³ .

Resumen

El objetivo del presente trabajo fue describir las características clínicas de los pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 hospitalizados en el Centro Médico Docente La Trinidad (CMDT) entre agosto y septiembre del 2020. **Metodología:** estudio de tipo observacional, serie de casos. La muestra de 144 pacientes se obtuvo por muestreo aleatorio. **Resultados:** la mayoría fueron pacientes entre 60-79 años (42,1 %) a predominio masculino (69 %). Se obtuvo confirmación diagnóstica de COVID-19, sólo en el 13,2 % de los casos. El 64 % presentaban comorbilidades, predominantemente cardiovasculares y metabólicas. Los principales motivos de consulta fueron disnea (53,5 %), fiebre (15,9 %) y tos (12,5 %); 62,5 % recibió tratamiento ambulatorio previa hospitalización. Durante la hospitalización 89,5 % recibió esteroides, 91,6 % recibió anticoagulantes, y 36,8% tratamiento antiviral. El 11,1 % de los pacientes ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), de los cuales, 56% requirió ventilación mecánica. La mortalidad encontrada, fue de 10.4 %, inferior a la reportada en la literatura, y principalmente en UTI (6,3 %). Se evidenció elevación del dímero D entre los 7-9 días de enfermedad mientras que los reactantes de fase aguda aumentaron progresivamente el curso de la enfermedad, presentando un pico entre los 13-15 días posterior al inicio de los síntomas. **Conclusión:** la disnea resultó ser el principal motivo de consulta en este estudio. Considerar los parámetros bioquímicos relacionados a hepatopatía y posibles implicaciones de hipoalbuminemia en el edema intersticial. El seguimiento de reactantes de fase aguda puede predecir la aparición de tormenta de citoquinas entre los días 13-15 de enfermedad.

Palabras clave: COVID-19, disnea, síndrome de liberación de citoquinas, proteína C reactiva, transaminasas, esteroides.

Clinical aspects in hospitalized patients with COVID-19: Case review.

Abstract

The objective of this study was to describe the clinical characteristics of patients with suspected or confirmed COVID-19 hospitalized at the Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT) between August and September 2020. **Methodology:** observational, case series study. The sample was obtained by random sampling and consisted of 144 patients. **Results:** the majority were patients between 60-79 years (42.1%) with a predominance of males (69%). Diagnostic confirmation of COVID-19 was obtained only in 13.2% of cases. Sixty-four percent of patients had comorbidities, mainly cardiovascular and metabolic diseases. The main consulting symptoms were dyspnea (53.5%), fever (15.9%) and cough (12.5%). A 62.5% received outpatient treatment; during hospitalization 89.5% received steroids, 91.6% anticoagulants, and 36.8% antivirals; 11.1% of the patients were admitted to the Intensive Care Unit (ICU), of which 56% required mechanical ventilation. The mortality found was 10.4%, lower than reported in literature, mostly in the ICU (6.3%). Elevation of D-dimer was evidenced between 7-9 days of disease while acute phase reactants showed a progressive increase during the disease, with a peak between 13-15 days after the onset of symptoms. **Conclusions:** in this study dyspnea was the main manifestation associated to late visit to healthcare centers. Importance should be given to the biochemical parameters associated with liver disease and possible implications of hypoalbuminemia in the pathophysiology of interstitial edema. Monitoring of acute phase reactants can predict the appearance of cytokine storm between days 13-15 of illness.

Keywords: COVID-19, cytokine release syndrome, C-reactive protein, transaminases, steroids.

¹Servicio de Residencia Asistencial Médica Hospitalaria (RAMH), Centro Médico Docente La Trinidad, Edo. Miranda, Venezuela. ²Médico Internista, Coordinador Docente de la RAMH, Centro Médico Docente La Trinidad, Edo. Miranda, Venezuela. ³Jefe del Comité de Infecciones, Centro Médico Docente La Trinidad, Edo. Miranda, Venezuela.

Autor Correspondiente: Annamaria Medina Ferrai. Email: medinaferraianna@gmail.com

Recibido: 10/09/20 - Aceptado: 12/12/22.

Introducción

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) se denomina a la enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2 perteneciente a la familia de los coronavirus, descubierto en diciembre de 2019 en Wuhan, China, posterior a un brote de neumonía en la región. Inicialmente, el agente causal capaz de producir síntomas graves asociados al Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SDRA) no había sido identificado. La dispersión del virus a nivel mundial fue acelerada y hacia el mes de Marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el estado de pandemia, aumentando el número de casos a nivel global de forma exponencial en diversos países a lo largo del tiempo, superando para el 6 de noviembre del 2020 los 48 millones de casos según la OMS.¹⁻⁵ En Venezuela, se diagnosticó el primer caso de COVID-19 en el mes de marzo del 2020 registrándose en noviembre de ese año, más 94 mil casos y 821 fallecidos según el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS).⁶ Así mismo, según datos recopilados de las comunicaciones oficiales del Gobierno de la República Bolivariana de Venezuela, durante el año 2021 hasta mediados del 2022 los picos más importantes de nuevos casos de COVID-19 corresponden a los meses de Junio y Octubre del 2021 con 37.547 casos registrados y 38.183 nuevos casos respectivamente y al mes de Enero del 2022 donde se registraron 41.339 nuevos casos.⁷

Esta enfermedad afecta a ambos sexos por igual, las personas mayores de 50 años tienen mayor probabilidad de presentar síntomas graves o complicaciones, con una tasa de mortalidad que se comporta de la siguiente manera: 50-59 años: 1,3%; 60-69 años: 3,6%; 70-79 años: 8%, 80 años o más: 14,8%.⁸ Dicho riesgo aumenta si el paciente presenta comorbilidades como hipertensión arterial, cardiopatías, diabetes mellitus, enfermedad obstructiva crónica, obesidad, entre otros. Sin embargo, es importante recalcar que la tasa de mortalidad del COVID-19 en toda la población es solamente del 2%.⁸⁻¹¹ Es una enfermedad infecciosa de alta transmisibilidad, por contacto directo a través de gotículas en aerosol expulsadas por la boca y la nariz hacia el aire por medio de la tos, el estornudo o al hablar. Los síntomas suelen aparecer entre el segundo y catorceavo día posterior a la infección, sin embargo, el paciente puede transmitir la enfermedad aún durante el período asintomático.^{5, 12}

La entrada del SARS-CoV-2 a la célula del huésped está mediada principalmente por su proteína S, la

cual permite la fusión directa entre la membrana del virus y la membrana plasmática de la célula humana al unirse al receptor ACE-2, pudiendo así, ingresar a la célula e iniciar su replicación. La presentación del antígeno estimula la inmunidad humoral (mediada por células B y T específicas) y la inmunidad celular, donde el número de células T CD4+ y CD8+ en pacientes con SARS-CoV 2 se reduce significativamente.¹³ El SDRA es la principal causa de muerte del COVID-19, mediada por una respuesta inflamatoria sistémica no controlada que resulta de la liberación de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (IFN- α , IFN- γ , IL-1b, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , entre otras), denominada síndrome de liberación de citoquinas, lo que desencadena, en algunos casos, falla multiorgánica y muerte del individuo.¹²

Los síntomas más comunes que presentan los pacientes son tos seca, fiebre, mialgias, artralgias, fatiga, disnea, dolor torácico, cefalea y anosmia, en algunos casos puede haber síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómitos. Así mismo se ha demostrado la existencia de manifestaciones oculares y cutáneas.

Con respecto a los exámenes de laboratorio, se reporta el predominio de linfopenia y trombocitopenia, sin embargo, posteriormente, fueron descubiertos otros parámetros, como el aumento de lactato deshidrogenasa (LDH), dímero D, prealbúmina y enzimas hepáticas, como predictores de complicación de la enfermedad.^{5,10,13,14,16,17} En relación a los estudios imagenológicos, la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax es el estudio de elección para orientación diagnóstica e indicador de severidad de la enfermedad. Los hallazgos más característicos son opacidades con patrón de vidrio esmerilado en las primeras fases de la enfermedad, evolucionando a patrones de consolidación y empedrado (*crazy paving*).^{5, 14-15}

Si bien se han realizado diversos estudios con distintos fármacos, el manejo médico y tratamiento para pacientes con COVID-19 hospitalizados es todavía controversial, ya que sus resultados no han sido concluyentes, dado que la mayoría de los ensayos han sido *in vitro* y es necesario demostrar su eficacia mediante ensayos clínicos. Entre los fármacos estudiados se encuentran el Interferón Alfa, Liponavir/Ritonavir, Ribavirin, Fosfato de cloroquina, Hidroxicloroquina, Arbidol, Oseltamivir, Metilprednisolona, Ivermectina, y otros

medicamentos menos frecuentes. Actualmente, el uso de corticoesteroides son los que han generado mejor respuesta según la evidencia.^{4,5, 18-21}

La aparición del COVID-19 se ha convertido en el reto más grande de los últimos años especialmente para la comunidad científica, al ser una enfermedad nueva para la humanidad con alta transmisibilidad y cuyo tratamiento específico no ha sido determinado. Los niveles de evidencia de los estudios clínicos pueden modificar frecuentemente los planteamientos previos. Es por ello, que el objetivo de este trabajo es describir las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 hospitalizados en el Centro Médico Docente la Trinidad (CMDT) durante el periodo agosto-septiembre 2020, destacando que el estudio sobre esta enfermedad constituye un proceso de aprendizaje, cuyo dinamismo es constante, de ahí radica la importancia de la generación de nuevo conocimiento a partir de la práctica y experiencia médica por medio de estudios de alto nivel científico, que permita obtener la evidencia necesaria y así, reafirmar o modificar esquemas de conducta para brindarle a los pacientes la mejor atención y tratamiento para la recuperación de su salud.²²

Materiales y métodos

Se trató de un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal y serie de casos.

La población correspondió a los pacientes que estuvieron hospitalizados en el área COVID del CMDLT, en el período comprendido entre agosto y septiembre del 2020.

La muestra se obtuvo por muestreo aleatorio, probabilístico. Se analizaron las historias de los pacientes mayores de 18 años de edad, hospitalizados con diagnóstico probable o confirmado de COVID-19 en el período previamente establecido.

Dicha clasificación se basó en la definición del 2020 de la OMS que considera como caso probable al paciente con sospecha clínica de COVID pero en el cual no existe confirmación por pruebas diagnósticas por falta de

disponibilidad o esta es inconclusa, y caso confirmado corresponde al paciente con pruebas diagnósticas positivas (reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) de hisopado nasofaríngeo o prueba serológica rápida (PDR).

Para la recolección de datos se utilizó el *software* Microsoft Excel® 2013 con las variables a estudiar, y finalmente los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva, haciendo uso de las herramientas proporcionadas por el mismo *software*. Para el análisis estadístico se emplearon porcentajes y frecuencia para variables cualitativas y, promedio y regresión lineal para variables cuantitativas.

El instrumento de recolección de datos consistió en una planilla original (ver Anexo 1), posteriormente registrada en forma digital con ordenadores portátiles mediante una plantilla elaborada con Microsoft Excel® 2013. Los datos se recolectaron a partir de la historia clínica (física y/o electrónica). Se recolectaron las variables reflejadas en el instrumento de recolección de datos: datos socio-demográficos (edad y sexo), antecedentes patológicos, motivo de consulta, presentación clínica de la enfermedad, alteraciones bioquímicas e imagenológicas asociadas, manejo terapéutico previo y durante la hospitalización, días de hospitalización y días de enfermedad (definido como el tiempo transcurrido desde el primer síntoma), saturación de oxígeno al momento del ingreso, complicaciones intrahospitalarias, necesidad de cuidados intensivos y uso de ventilación mecánica, y desenlace (egreso o fallecimiento). Se registró además si existió confirmación del diagnóstico (prueba de reacción en cadena de polimerasa o pruebas serológicas).

Para el estudio de las alteraciones imagenológicas se evaluaron las tomografías computarizadas (TAC) de tórax de los pacientes hospitalizados que no recibieron tratamiento ambulatorio previamente, y se clasificó el grado de severidad de la afectación pulmonar mediante la escala propuesta por Pan *et al.*²³

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del CMDLT para su realización. Se garantizó el respeto a los cuatro principios bioéticos fundamentales: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia distributiva. Se cumplió y respetó la confidencialidad, confiabilidad de los datos, honestidad en el manejo e interpretación

de los resultados, y el resguardo de la identidad de los individuos que participaron en el estudio. No se empleó consentimiento informado en vista de tratarse de un trabajo retrospectivo.

Resultados

A los pacientes que se hospitalizaron con sospecha de COVID-19 se les realizó toma de muestra por hisopado nasal para PCR-RT de COVID-19 al ingreso a la Institución. Los únicos reportes confirmados y registrados en la historia corresponden a 19 pacientes (13,2 %), siendo uno de ellos confirmado por prueba de serología rápida para COVID-19.

El promedio de los días de enfermedad al momento del ingreso fue de $8,6 \pm 3,5$ días y el promedio de días de hospitalización: $9,9 \pm 8,4$ días.

El 69 % (100 pacientes) fueron hombres y 31 % (44 pacientes) fueron mujeres. Mientras que los intervalos según edad más frecuentes fueron entre 60-79 años (42,1 %) y 40-59 años (25,9 %).

De los pacientes estudiados, 64,6 % (93 pacientes) presentaban comorbilidades previas a su ingreso, tales como enfermedades cardiovasculares (73,1 %) (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y arritmias), enfermedades metabólicas (38,7 %) predominantemente diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y obesidad; respiratorias (15 %) (enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma bronquial) y oncológicas (10,8 %).

Clínica

Aunque el síntoma más frecuente fue la fiebre, el motivo de consulta al CMDLT fue la disnea. La mitad de los pacientes consultó por disnea (77 pacientes, 53,5 %) seguido de fiebre (23 pacientes, 15,9 %) y tos (18 pacientes, 12,5 %). Menos frecuentes fueron astenia (6,3 %) y diarrea (3,5 %). Otros síntomas en menor proporción incluían dolor torácico (2,8 %), emesis (2,1 %), hipotensión, dolor abdominal, dolor lumbar, congestión nasal.

De los 144 pacientes analizados, el 82% refirió fiebre como inicio de síntomas, oscilando ésta, entre $38,5^{\circ}\text{C}$ - 39°C . La disnea y tos no productiva, representaban aproximadamente el 64 %. El 30 % presentó astenia, mialgias, artralgias y malestar general. El 20 % refirió cefalea de fuerte intensidad que cedía parcialmente con analgésicos, y diarrea autolimitada, generalmente de 2 a 3 días de evolución, sin moco ni sangre. Hubo un 15 % de pacientes que refirió anosmia y agusia.

En menos del 7 %, los síntomas expresados fueron emesis, dolor torácico de tipo punzante, generalmente precordial y ocasionalmente en región antero-inferior de tórax, bilateral; odinofagia y rinorrea anterior hialina.

Se evidencia que la mayoría de los pacientes que ingresaron a la Institución presentaban saturación de oxígeno (Sat O₂) mayor a 90% (95 pacientes) (Tabla 1).

Muchos de los pacientes habían consultado a otros facultativos previo ingreso a nuestro centro. Según el interrogatorio, 62,5 % (90 pacientes) recibió tratamiento sintomático con analgésicos y antipiréticos únicamente, mientras que el 37,5% (54 pacientes) recibió otros medicamentos tales como antibioticoterapia (Azitromizina, quinolonas, otros), esteroides (prednisona, dexametasona, betametasona), anticoagulantes (enoxaparina), antiagregantes plaquetarios (aspirina, clopidogrel), antiparasitario (Ivermectina) o antiviral.

En el tratamiento ambulatorio los medicamentos más indicados fueron: azitromicina (26 %), aspirina (19 %), prednisona (15 %). Las quinolonas (levofloxacina y moxifloxacina) fueron indicadas en un 17 %. No se incluyó el tipo de antipiréticos ni analgésicos en vista de no estar especificado en la historia clínica.

Tabla 1. Saturación de oxígeno al ingreso. CMDLT. Agosto-septiembre 2020

Sat O ₂ al ingreso	Total (n = 144)	Porcentaje (%)
> 90 %	95	66
89-80 %	41	28,5
79-60 %	7	4,9
<60 %	1	0,6

En relación al uso intrahospitalario de medicamentos, entre los esteroides, la dexametasona fue indicado en el 49 % de los casos y metilprednisolona en el 41 %. La enoxaparina se indicó como principal anticoagulante en el 90 % de los pacientes. Como tratamiento antiagregante plaquetario se administró clopidogrel (58 %) y ácido acetilsalicílico (20 %). En algunos pacientes fueron indicados como coadyuvantes atorvastatina y, vitaminas C y D.

En cuanto a la escogencia del tratamiento antiviral, en el mes de agosto, predominó Lopinavir/Ritonavir (36 pacientes, 25%) sobre Remdesivir y posteriormente, en el mes de septiembre, se comenzó a indicar únicamente Remdesivir (17 pacientes, 11,8 %). Inicialmente, la Ivermectina se indicó en 5 pacientes (3,5 %). El anticuerpo monoclonal, Tocilizumab fue indicado en el 7,6 % de los casos.

Dependiendo de la clínica y laboratorios que sugerían alguna coinfección se indicó la antibioticoterapia correspondiente.

De los 144 pacientes evaluados, 16 pacientes (11,1 %) ingresaron a UTI, de los cuales 9 pacientes (56 %) ameritaron ventilación mecánica.

En el área de hospitalización hubo 4 decesos (2,7%). Nueve de los pacientes ingresados a UTI fallecieron (6,3 %), 5 pacientes egresaron por mejoría clínica (3,5 %) y en 2 pacientes no fue reportado el desenlace (1,4 %).

En un subgrupo de 31 pacientes la complicación más frecuente fue hiperglucemia (24 pacientes, 77,4 %), de los cuales 3 eran pacientes conocidos diabéticos tipo 2, le siguieron complicaciones cardiovasculares (32,3%): arritmias (16,1 %), hipotensión (9,7 %) y fibrilación auricular (FA) generalmente con respuesta ventricular rápida (6,5 %), y lesión renal aguda (LRA) (16,1 %). Así mismo, bradicardia, infarto agudo del miocardio (IAM), enfermedad cerebrovascular (ECV) y tromboembolismo pulmonar (TEP), de cada complicación se presentó un solo caso individualmente (3,2 %).

Pacientes con COVID-19 sin tratamiento ambulatorio previo

De los 144 pacientes, se eligieron aquellos que no habían recibido tratamiento ambulatorio previo (con

excepción de analgésicos y antipiréticos) al momento del ingreso a la Institución, lo que dio como resultado 90 pacientes que cumplieron con dicho criterio, los cuales serán analizados a continuación.

Estudios imagenológicos

De los 90 pacientes, un paciente no contaba con estudio de imagen tipo TAC de tórax, por lo que la n se redujo a 89 pacientes.

Se evaluaron los 89 TAC de tórax de los cuales 82 pacientes (92%) presentaron hallazgos típicos de COVID-19 y en 7 pacientes (7,9 %) los hallazgos fueron atípicos según los criterios de Francone *et al*²⁴. La atipia más frecuente fue el derrame pleural bilateral.

Con base a los criterios de severidad tomográficos de Pan *et al*²³, los pacientes fueron clasificados en leve, moderado y severo, obteniendo como resultado 35%, 24% y 42%, respectivamente.

Laboratorios

Reactantes de fase aguda de ingreso según día de enfermedad

Al graficar los valores promedios de los reactantes de fase aguda al ingreso (proteína C reactiva - PCR, VSG, ferritina, plaquetas y fibrinógeno) según los días de enfermedad, se aprecia que todos fueron ascendiendo progresivamente dentro de los primeros quince días del inicio de la enfermedad (Figura 1).

Dichos reactantes se elevan en orden cronológico: la ferritina (5-6 días) (R2=0,37), fibrinógeno (5-7 días) (R2=0,39), VSG (6-8 días) (R2=0,48), plaquetas (6-8 días) (R2=0,37) y PCR (8-9 días) (R2=0,51). Todos presentaron un pico después de los 13-15 días del inicio de la enfermedad. En el caso de la ferritina hubo, además, un segundo pico entre los días 8-9 de enfermedad (Figura 2).

Otros exámenes de laboratorio (Dímero D, CK, ALT/AST, LDH)

Durante el seguimiento en hospitalización de los pacientes con COVID-19 sin tratamiento

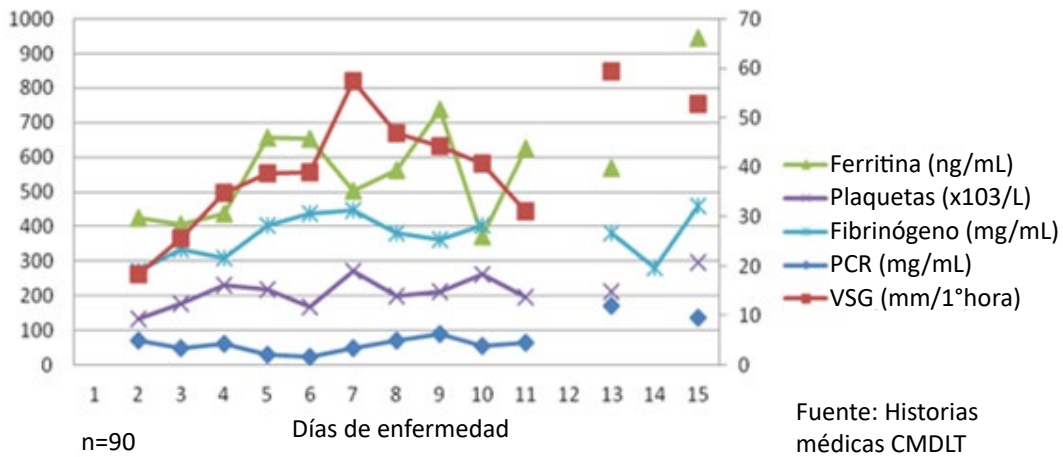


Figura 1. Comparación de reactantes de fase aguda al momento de ingreso a la Institución, según día de enfermedad de pacientes con COVID-19 sin tratamiento ambulatorio previo. CMDLT. Agosto-septiembre 2020.

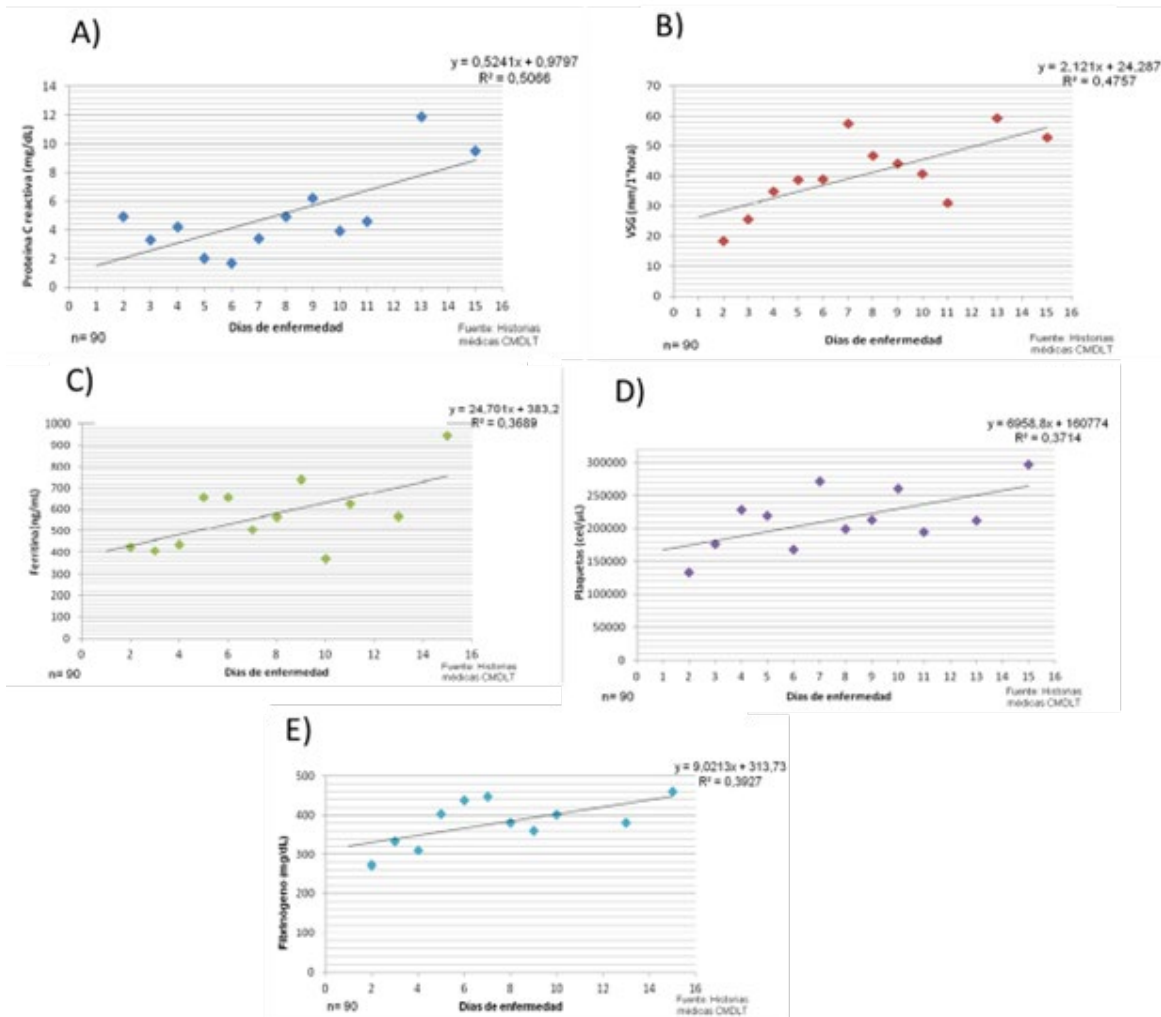


Figura 2. Tendencia de reactantes de fase aguda al momento de ingreso a la Institución, según día de enfermedad de pacientes con COVID-19 sin tratamiento ambulatorio previo: a) proteína C reactiva; b) velocidad de sedimentación (VSG); c) ferritina; d) plaquetas; e) fibrinógeno. CMDLT. Agosto-septiembre 2020.

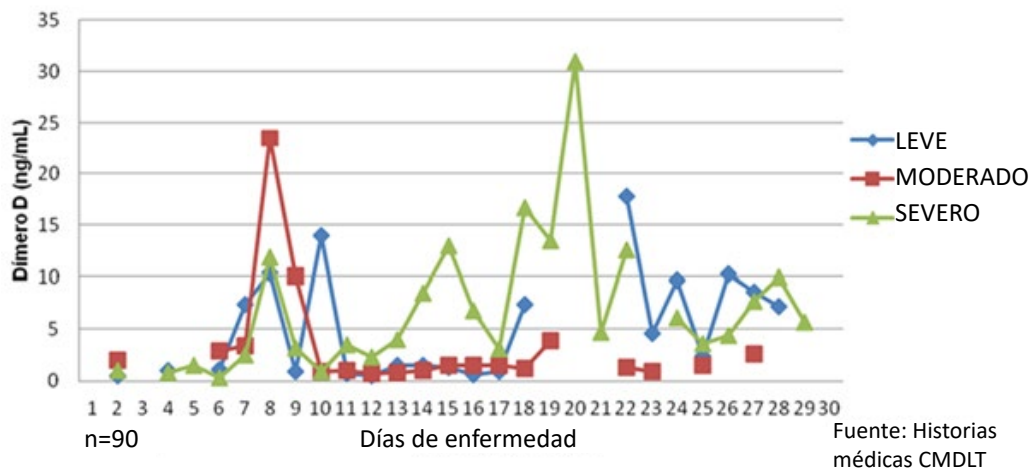


Figura 3. Dímero D y severidad de enfermedad de pacientes con COVID-19 sin tratamiento. CMDLT. Agosto-septiembre 2020.

prehospitalario, se observó un aumento de los valores promedio de dímero D en los tres grados de severidad de la enfermedad (leve, moderada y severa) entre los 7-9 días de enfermedad (Figura 3).

Luego, en los casos severos se presenta un pico solitario entre los días 13-16, y posteriormente, un pico claramente elevado entre los días 18 y 20 de enfermedad. En los casos menos severos se apreció una tendencia al aumento en días similares.

Se evidenció la elevación en el siguiente número de casos: creatin-kinasa en el 23 % de los casos, aumento de transaminasas, ALT (62 % de casos) y AST (27 %), así como de LDH 72 % de los pacientes.

Otro hallazgo de laboratorio fue la hipoalbuminemia leve en el 38,7 % de un subgrupo de pacientes (31 pacientes): 4 pacientes desde el momento del ingreso y 11 presentaron hipoalbuminemia durante su estadía hospitalaria.

En relación a los valores de leucocitos y su diferencial, los cambios son muy variables, sin embargo, los patrones más frecuentes observados fueron:

- Leucocitos normales + Neutrofilia + Linfopenia (30 % de los pacientes)
- Leucocitosis + Neutrofilia + Linfopenia (18,9 %)

- Leucocitos normales + Neutrófilos normales + Linfocitosis (8,9%)
- Leucopenia + Neutrofilia + Linfopenia (8,9%).

Discusión

De los 144 pacientes que fueron parte de este estudio, el intervalo más frecuente según la edad fue entre 60-79 años (42,1 %), destacándose el sexo masculino (69 %) como el más frecuente. En contraste con Guan W *et al*¹⁴, quien realizó un estudio de 1099 pacientes en 30 provincias de China, encontró que la mayoría de los pacientes eran mujeres, y el promedio de edad era de 47 años, inferior a lo aquí descrito. Por el contrario, Wang *et al*²⁵ en China, Benites *et al*²⁶ y Vences *et al*²⁷, ambos en Perú y Hernández *et al*²⁸ en Venezuela, coinciden en que la frecuencia de la enfermedad corresponde mayormente al sexo masculino (54,3%, 68,4 %, 70,5 % y 52,1 % respectivamente). En estos casos, además, la media de edad era (56; 58,7; 61,2 y 58,3 años respectivamente).

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó toma de muestra por hisopado nasal para RT-PCR de COVID-19 al inicio de su hospitalización, sin embargo, hubo un subregistro de los reportes relacionado al manejo extrahospitalario de los resultados de la

prueba, y la demora de los mismos en vista de la alta demanda, debido al contexto epidemiológico de ese momento en el país.

En los pacientes estudiados, el 64,3 % presentaban comorbilidades, siendo predominantes las enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y arritmias) en 73,1 % y las enfermedades metabólicas (predominantemente diabetes mellitus tipo 2 y obesidad) en 38,7 % de los casos. Lo que coincide con lo reportado en China²⁵, Perú²⁷ y Venezuela.²⁸

El promedio de los días de enfermedad al momento de ingreso fue de $8,6 \pm 3,5$ días, similar a lo reportado en varios estudios en Perú y Venezuela,²⁶⁻²⁸ rango que coincide con la fase pulmonar de la enfermedad y el inicio de la fase de inflamación.²³ El promedio de los días de hospitalización fue de $9,9 \pm 8,4$ días, similar a lo descrito por Hernández *et al*²⁸ en el Hospital Universitario de Caracas quien indica en su estudio que la mediana de hospitalización en pacientes sin comorbilidades es de 9 días y en pacientes con comorbilidades 12 días, sin embargo es inferior al reportado en un hospital de Perú²⁹ que fue de $17,9 \pm 12,4$ días.

El motivo de consulta más frecuente fue disnea (53,5%) coincidente con lo encontrado en Perú por Benites *et al* y Vences *et al* (82,2 %) ^{26,27} y por Hernández *et al* en Venezuela (84,2 %) ²⁸. Siguiendo en frecuencia, la fiebre (15,9 %) aunque significativamente inferior a lo reportado en la literatura (98,6 %) ³⁰ y tos no productiva (12,5 % vs 59,6 %) ³¹. Esta diferencia pudiera deberse a una consulta más tardía al centro hospitalario, lo que pudiera implicar un retardo en la implementación de tratamiento y aumento en la severidad de los casos. La saturación media de oxígeno al momento del ingreso en promedio fue mayor a 90 %, por lo que a pesar de que la mayor parte de los pacientes referían disnea a su del ingreso, no se correlaciona proporcionalmente con la hipoxemia.

Según lo referido al interrogatorio de los 144 pacientes, 90 pacientes (62,5 %) únicamente recibieron tratamiento sintomático con analgésicos y antipiréticos previo al ingreso al centro hospitalario, mientras que 54 pacientes (37,5 %) recibieron otro tratamiento ambulatorio. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron antibioticoterapia (46 %), y

otros como esteroides y antiagregantes plaquetarios, basados en los lineamientos del MPPS. No se incluyeron los porcentajes de antipiréticos y analgésicos en vista de no estar especificado en la historia clínica.

Durante la hospitalización, en el mes de agosto, predominó el tratamiento con Lopinavir/Ritonavir en contraposición al mes de septiembre, donde predominó el Remdesivir. Esta variación en la escogencia del tratamiento antiviral se debió a los criterios establecidos a nivel internacional basados en la evidencia reportada en la literatura y el comportamiento fisiopatológico de la enfermedad. Actualmente, se sabe que el uso de lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19 no ha demostrado efecto significativo en la disminución de los días de hospitalización, en el riesgo de intubación ni en la mortalidad.^{32,33} Sin embargo, con respecto al Remdesivir, la evidencia muestra que su acción si ha demostrado reducción en el tiempo de recuperación y por lo tanto en los días de hospitalización, así como el mejoramiento de los requerimientos de oxígeno. Al mismo tiempo llama la atención que el uso único de antivirales no es suficiente, sino que su efecto se potencia con el uso de otros fármacos como los glucocorticoides.³⁴ No todos los pacientes recibieron antivirales, ya que existían criterios para el inicio del tratamiento con estos. Casi todos los pacientes recibieron anticoagulantes (90% vs 98,7%)²⁶, pero la indicación de antibióticos fue considerablemente menor (20,8 % vs 97,4 %) respecto a otros estudios.²⁶

Así mismo, se observó que el uso o no de antibioticoterapia no influyó en la evolución de pacientes con COVID-19, reservándose el uso de antibióticos en aquellos casos con procalcitonina positiva, o sospecha o confirmación de foco infeccioso asociado.

Para el análisis de los patrones de laboratorio e imagenológicos se tomaron en cuenta a los 90 pacientes que no tuvieron tratamiento ambulatorio previo a su ingreso. Todos los reactantes de fase aguda estudiados (Proteína C Reactiva-PCR, VSG, ferritina, plaquetas y fibrinógeno) se encontraban elevados al momento del ingreso, manteniendo un ascenso progresivo dentro de los primeros quince días de enfermedad (Figura 2). Ordenando los valores según el ascenso cronológico, la ferritina es el primer marcador que evidenciaba aumento entre los días 5-6 de enfermedad, seguido por el fibrinógeno entre los

días 5 y 7, VSG y las plaquetas entre el 6to y 8vo día de enfermedad y, por último, la PCR entre el 8vo y 9no día. Así mismo, todos los reactantes de fase aguda presentaban un pico entre los días 13 y 15 de inicio de la enfermedad a excepción de la ferritina que mostraba dos picos, uno entre los días 8 y 9 y otro entre los días 13 y 15 de inicio de los síntomas. Dicho comportamiento es similar al descrito en otros estudios que mencionan un aumento de los reactantes de fase aguda especialmente la PCR y ferritina que son utilizados como predictores de severidad de la enfermedad.^{10,35,36} La importancia de la ferritina radica en que el hierro contenido en la misma es un catalizador de la producción de radicales libres.

En el seguimiento realizado durante la hospitalización de los pacientes con COVID-19 sin tratamiento previo, se observó un aumento de los valores promedio de dímero D en los tres grados de severidad de la enfermedad (leve, moderada y severa) entre los 7-9 días de enfermedad. Luego, en los casos severos se presenta un pico entre los días 13 y 16, y otro pico entre los días 18 y 20 desde el inicio de los síntomas. La bibliografía menciona que los valores de dímero D podrían usarse como marcador pronóstico en los pacientes acerca de un probable deterioro temprano.³⁵ Al mismo tiempo, en dicha población, se evidenció aumento de los valores de creatinina-quinasa (CK) en el 23 % de los casos, aumento de transaminasas, ALT (62 % de casos) y AST (27 %), así como de LDH 72 % de los pacientes, aumento esperado según lo reportado en la literatura.^{10,35,36} Así mismo, se evidenció hipoalbuminemia leve en 38,7 % de los pacientes (n=31). El aumento de las enzimas sugiere daño celular. En vista de que no se evidenció daño miocárdico en base a cambios electrocardiográficos ni en los niveles de troponina, esto permite inferir que el origen de las enzimas y la hipoalbuminemia pudieran ser hepático, mientras que el aumento de la CK y LDH pudieran tener un origen muscular. El posible daño muscular estaría en concordancia con una de los síntomas frecuentemente descritos como la astenia y la mialgia. También, la hipoalbuminemia podría estar implicada en el agravamiento del edema pulmonar y podría afectar la farmacodinamia de los medicamentos administrados.

En relación al conteo de glóbulos blancos y la distribución de neutrófilos y linfocitos, se observó que el patrón más frecuente (30 % de los casos) fue conteo de leucocitos normal con neutrofilia y linfopenia. La evidencia muestra que en los pacientes con COVID-19 la cuenta blanca podría encontrarse dentro de límites normales, sin embargo, en otros casos se reportan leucocitosis que podría tener una relación directamente proporcional a los casos graves de la enfermedad. También, la mayoría de los estudios concuerdan que la presencia de linfopenia con neutrofilia, aumentaría la relación neutrófilo/linfocito pudiera ser un marcador muy importante en la de detección temprana de severidad del COVID-19.^{35,36}

Entre los 90 pacientes, solo uno no contaba con el estudio de TAC de ingreso, por lo que se redujo a 89 pacientes, de los cuales 82 pacientes (92 %) presentaron hallazgos típicos de COVID-19 y en 7 pacientes (7,9 %) los hallazgos fueron atípicos. La atipia más frecuente fue derrame pleural bilateral, los criterios de si eran hallazgos típicos o atípicos fueron tomados según Francone *et al*²⁴. En base a los criterios de severidad tomográficos según Pan *et al*²³, se clasificaron los pacientes en leve (<5 % de afectación pulmonar), moderado (5 a 50 % de compromiso pulmonar) y severo (>50 % de afectación pulmonar) observando una distribución de 35 %, 24 % y 42 %, respectivamente.

Limitaciones

Hubo limitación en cuanto al tiempo de desarrollo del proyecto en espera de la aprobación del Comité de Bioética de la Institución.

No hubo reportes de resultados de RT-PCR en la mayoría de las historias médicas de los pacientes hospitalizados con sospecha de COVID-19, hecho que propició que la muestra de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 fuese pequeña (únicamente 13 % de los pacientes), así como hubo limitada información acerca de datos tales como la administración de tratamiento ambulatorio y el uso de dispositivos de oxígeno al momento de la medición de saturación de oxígeno al ingreso a la emergencia.

Conclusiones

Según lo observado en este estudio la fiebre no fue el principal motivo de consulta de los pacientes sino más bien, predominó la disnea en comparación con la literatura consultada.

Los reactantes de fase aguda, proteína C reactiva y ferritina, implicados en un peor pronóstico de COVID-19, presentan una elevación entre los días 13-15 de enfermedad sugiriendo que el síndrome de liberación de citoquinas se desarrolla en los días próximos a éstos. Paradójicamente, a medida que disminuye el proceso inflamatorio sistémico (síndrome de liberación de citoquinas) inicia el incremento del dímero D entre los días 18-20 de enfermedad lo que implica un aumento del riesgo de eventos trombóticos en los días subsiguientes. Aunque se necesitan más estudios, se ha planteado que el dímero D puede ser un predictor de gravedad e incluso de mortalidad.³⁷

Se debe tomar en cuenta que los pacientes con COVID-19 pueden presentar desde su ingreso alteración de marcadores bioquímicos sugestivos de posible daño hepático y muscular. La hipoalbuminemia podría estar implicada en el deterioro de pacientes con mayor grado de severidad de la enfermedad y por ello la importancia de estudiar el impacto de la misma.

Esquema de evaluación de paciente con COVID-19

De todas las formas de presentación del COVID-19, la forma leve es la más frecuente, razón por la cual se plantea el siguiente esquema de evaluación de paciente según los días de enfermedad (Anexo 2):

- 1) Día 3 de enfermedad: Informar al paciente que debe acudir al área de triaje respiratorio a las 72 horas del inicio de síntomas para evaluación y diagnóstico.
- 2) Día 10 de enfermedad: Reevaluación clínica y realización de exámenes de laboratorios (hematología completa, proteína C reactiva, VSG, ferritina, fibrinógeno, dímero D y albúmina) con el fin de abordar precozmente al paciente con riesgo de una tormenta de citoquinas más severa. También estaría indicado una TAC de tórax en pacientes

que presenten deterioro clínico y paraclínico para evaluar criterios de ingreso a hospitalización.

En caso de no presentar criterios de hospitalización (principalmente disnea y disminución de niveles de Saturación de O₂) se sugiere iniciar tratamiento ambulatorio con esteroides si el paciente presenta aumento progresivo de reactantes de fase aguda, y aspirina en aquellos pacientes con mayor riesgo de complicaciones trombóticas.

- 3) Día 20 de enfermedad: Reevaluación clínica del paciente con realización de exámenes de laboratorios antes descritos para su seguimiento, especialmente el dímero D (el cual aumenta entre los días 18-20 de enfermedad).

Esto se modificará de acuerdo a la condición clínica y patologías de base del paciente.

Se sugiere estandarizar los parámetros de evaluación de los pacientes en la historia clínica en físico y/o electrónica y continuar con la investigación en un periodo de tiempo más prolongado para abarcar una muestra más representativa.

Conflicto de interés

El presente estudio no presenta conflictos de interés.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (PAHO/OMS). Epidemiological Alert Novel coronavirus (nCoV) (16 January 2020) [Internet] 2020. [citado 10 ago 2020]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51852>
2. Organización Mundial de la Salud. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic [Internet]. 2020; [citado 30 jul 2020]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>.
3. World Health Organization. Weekly Epidemiological and Operational update on COVID 3-6 november 2020.

- [Internet]. 2020; [citado 07 nov 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
4. Oficina de Naciones Unidas para la Coordinación de Asuntos Humanitarios. Nueva York: Venezuela: COVID-19 Flash Update N°1. Naciones Unidas. [Internet]. 2020; [citado 6 jun 2020]. Disponible en: https://reliefweb.int/updates?search=%28primary_country.iso3%3A%22ven%22%29%20AND%20ocha_product%3A%22Flash%20update%22%20AND%20source%3A%22UN%20Office%20for%20the%20Coordination%20of%20Humanitarian%20Affairs%22
 5. Helmy Y, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A. *et al.* The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment and Control. *J. Clin. Med.* [Internet]. 2020 [citado 27 jul 2020].; 9(4):1-29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344679/>
 6. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Boletín Nacional COVID-19. MPPS. [Internet]. 2020 [citado 07 nov 2020]. Disponible en: <https://covid19.patria.org.ve/estadisticas-venezuela/>
 7. Annelie Jurewitz. COVID-19 Venezuela: Casos Desagregados. Índice de gráficos Covid-19 Venezuela. Universidad Central de Venezuela [Internet]. 2022 [citado 07 ene 2023]; Disponible en: <http://www.ucv.ve/organizacion/vrac/gerencia-de-investigacion-cientifica-y-humanistica/cendes/centro-de-documentacion/cendes-covid19-una-ventana-a-la-pandemia/indice-de-graficos-venezuela.html>
 8. Ahmad S, Hafeez A, Siddqui SA, Ahmad M, Mishra S. A Review of COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) Diagnosis, Treatment and Prevention. *EJMO* [Internet]. 2020 [citado 2 ago 2020];4(2):116-125. Disponible en: <https://www.ejmo.org/10.14744/ejmo.2020.90853/>
 9. Auwaeter P. Coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2). *Johns Hopkins Medicine* [Internet]. 2020. [citado 14 ago 2020]. Disponible en: https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540747/all/Coronavirus_COVID_19__SARS_CoV_2_
 10. Cummings M, Baldwin M, Abrams D, Jacobson S, Meyer B, *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* [Internet] 2020 [citado 30 jul 2020];395:1763–70. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31189-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31189-2/fulltext)
 11. Docherty A, Harrison E, Green C, Hardwick, Pius R, *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 [citado 14 ago 2020]; 369(1985). Disponible en: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1985>
 12. Zumarán V, Walttuoni E, Lozada R, Tapia J, Cruz G. COVID-19: el enigma de los caminantes asintomáticos. *Rex Mex Patológica Colín Med Lab* [Internet]. 2020 [citado 30 jul 2020] ;67(19):59-60. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2020/pt201h.pdf>
 13. X. Li, Geng M, Peng Y, Meng L. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19, *Journal of Pharmaceutical Analysis.* [Internet]. 2020 [citado 27 jul 2020];10(2):102-108. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045>
 14. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 30 jul 2020].;382:1708-1720. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>
 15. Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect.* [Internet]. 2020 [citado 30 jul 2020];26(7):842-847. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182753/>
 16. Sakiko T, Kazuo I, Shuichi K, Mayu I, Tatsuya K, *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 2 Ago 2020];20(9):1043-1050. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30482-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30482-5/fulltext)
 17. Colaneri M, Sacchi P, Zuccaro V, Biscarini S, Sachs M, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) early findings from a teaching hospital in Pavia, North Italy, 21 to 28 February 2020. *Euro Surveill.* [Internet]. 2020 [citado 2 ago 2020].;25(16):1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189652/>
 18. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [Internet]. 2020 [citado 2 ago 2020]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 19. Tidwong N, Montakantikul P, Manosuthi W. Pharmacological treatment for the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19 Infection). *Pharm Sci Asia* [Internet]. 2020 [citado 7 nov 2020];47(2):97-103. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/340629567_Pharmacological_treatment_for_the_Novel_Coronavirus_Disease_2019_COVID-19_Infection
 20. Prescott H, Rice T. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. *JAMA.* [Internet]. 2020 [citado 7 nov 2020];324(13):1292-1295. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770275>

21. Sahebnaasagh A, Avan R, Saghafi F, Mojtahedzadeh M, Sadremomtaz A, *et al.* Pharmacological treatments of COVID-19. *Pharmacol Rep* [Internet]. 2020 [citado 7 nov 2020];1-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7439639/>
22. Sudre C, Lee K, Lochlainn M, Varsavsky T, Murray B, *et al.* Symptom clusters in Covid19: A potential clinical prediction tool from the COVID Symptom study app. *MedRxiv preprint*. [Internet]. 2020 [citado 14 ago 2020]; 1-12. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.12.20129056v1>
23. Pan, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, *et al.* Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* [Internet]. 2020 [citado 15 nov 2020]; 295(3): 715-21. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200370>
24. Francone M, lafrate F, Masci G, Coco S, Cilia F, *et al.* Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eu Radiol* [Internet]. 2020 [citado 15 nov 2020] 1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334627/>
25. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020; [citado 14 ago 2020];323(11): 1061-1069. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
26. Benites H, Vargas E, Peña E, Taype A, Arróspide D, *et al.* Características clínicas, manejo y mortalidad de pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital de referencia en Lima, Perú. *SciELO Pre-print*. [Internet]. 2020. [citado 30 ago 2020]; 1-7. Disponible en: <https://europepmc.org/article/ppr/ppr458868>
27. Vences M, Pareja J, Otero P, Veramendi L, Vega M. *et al.* Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: Cohorte prospectiva en hospital de referencia nacional de Perú. *Medwave*. [Internet]. 2021. [citado 25 mar 2022]; 21(6). Disponible en: <https://www.medwave.cl/investigacion/estudios/8231.html>
28. Hernández E, Acuña A, Patiño M, Indriago J, Maluenga J, *et al.* Caracterización de los Pacientes hospitalizados en el servicio de Neumonología del Hospital Universitario de Caracas con Diagnóstico de Infección por SARS-COV-2 en insuficiencia Respiratoria moderada/grave. *Med Interna*. [Internet]. 2021 [citado 07 ene 2023]; 37(3): 108-115. Disponible en: https://svmi.web.ve/wp-content/uploads/2022/08/1649803238990_1649426014774_Revista-Volumen-37-No3-SVMI-1.pdf
29. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, *et al.* Características Clínicas y Factores Asociados a Mortalidad En Pacientes Adultos Hospitalizados Por COVID-19 En un Hospital Público de Lima, Perú. *Sciel Preprints*. [Internet] 2020. [citado 15 nov 2020]; Disponible en: <https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/4664503/>
30. Rojas J, Urriago J, Montaña Y, Moreno L, Ahumada E, *et al.* Enfoque y manejo clínico de pacientes con enfermedad por SARS CoV2 (COVID-19) en unidad de cuidado intensivo. *Rev.Medica.Sanitas* [Internet] 2020 [citado 15 nov 2020];23(1):14-33.Disponible en: <https://revistas.unisanitas.edu.co/index.php/RMS/article/view/165>
31. Bhatraju P, Ghassemieh B, Nichols M, Kim R, Jerome K, *et al.* Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl Med*. [Internet] 2020 [citado 15 nov 2020]; 382(21):2012-2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227758/>
32. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 15 nov 2020]; 396:1345-52. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32013-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32013-4/fulltext)
33. Osborne V, Davies M, Lane S, Evans A, Denyer J, *et al.* Lopinavir-Ritonavir in the treatment of COVID-19: A Dynamic Systematic Benefit-Risk assessment. *Drug Saf* [Internet]. 2020 [citado 15 nov 2020]; 43(8):809-821. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7309686/>
34. Beigel J *et al.* Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Final report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 15 nov 2020]; 383(19): 1813-26. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2007764>
35. Kermali M, Kaur R, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkes in diagnosis of COVID-19–A systematic review. *Life Sci*. [Internet]. 2020 [citado 15 nov 2020]; 254:1-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320520305361?via%3Dihub>
36. Yormaz B, Ergun D, Tulek B, Ergun R, Korez K, *et al.* The evaluation of prognostic value of acute phase reactants in the COVID-19. *Bratisl Med J* [Internet]. 2020 [citado 15 nov 2020]; 121(9): 628-633. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32990010/>
37. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva* [Internet]. 2021 [citado 15 nov 2022]; 45(1): 42–55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7298463/>

Anexo 1
Instrumento de recolección de datos.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

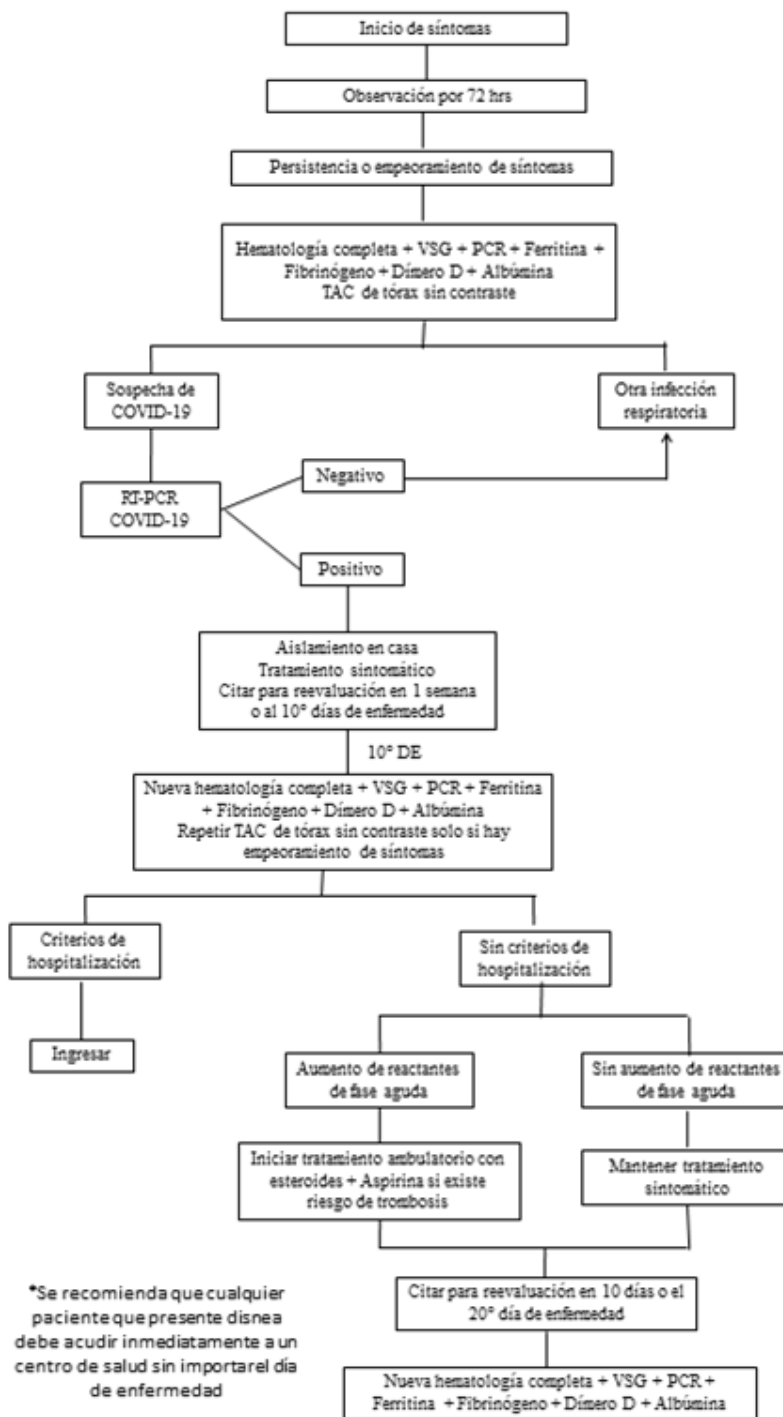
Iniciales del Paciente:	Cédula:	Edad:
Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Caso: <input type="checkbox"/> Autóctono <input type="checkbox"/> Importado	Comorbilidades: <input type="checkbox"/> CV <input type="checkbox"/> MTB <input type="checkbox"/> RESP <input type="checkbox"/> RENAL <input type="checkbox"/> HEPAT <input type="checkbox"/> OTRO
Especificar:		
Motivo de Consulta: <input type="checkbox"/> Fiebre <input type="checkbox"/> Tos <input type="checkbox"/> Disnea <input type="checkbox"/> Artralgias <input type="checkbox"/> Vómitos <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Anosmia Otro:		
Fecha de Inicio de Síntomas:	Fecha de Ingreso:	
Día de enfermedad al ingreso:	Personal de salud: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	

Clinica al ingreso	Estudios complementarios:	Tratamiento:
	Laboratorios al ingreso	
Fiebre	Leucocitos	<u>Hidroxicloroquina</u>
Tos	Neutrófilos	<u>Azitromicina</u>
Disnea	Linfocitos	Inhibidores de Proteasa
Anosmia	<u>Eosinófilos</u>	<u>Lopinavir/Ritonavir</u>
<u>Agusia</u>	Hemoglobina	<u>Remdesivir</u>
Diarrea	Plaquetas	Esteroides
Mialgias	LDH	Tipo:
Manifestaciones cutáneas	Prot. C Reactiva	
Descripción:	VSG	Otros:
	Dímero D	
	Fibrinógeno	
Otros:	Ferritina	
	Otros:	
Saturación de O ₂ al ingreso		Efectos secundarios del tto:
>90%		
89-80%	<u>Imagenológico al ingreso</u>	
79-70%	Rayos X de tórax	
69-60%	Patrón:	
<60%	TAC de Tórax	

Ingreso a Unidad de Terapia Intensiva UTI <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Días <input type="checkbox"/> NO	Ventilación Mecánica (Si estuvo en UTI) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Días <input type="checkbox"/> NO
Evolución Días de Hospitalización: <input type="checkbox"/> Resolución <input type="checkbox"/> Fallecimiento	Día de enfermedad al momento del Egreso:

Anexo 2

Algoritmo de evaluación de paciente con sospecha de COVID-19 con síntomas leves.



Análisis macroscópico, histopatológico e inmunohistoquímico de placentas de gestantes con infección por SARS-CoV-2

Dimar Natali Infante Dale¹ , Victoria García de Barriola² .

Resumen

Se ha descrito que el virus SARS-CoV-2 tiene predilección por el receptor ECA II (Enzima Convertidora de Angiotensina II) presente en neumocitos, enterocitos y en las células trofoblásticas de la placenta. Estudiamos seis casos de placentas de gestantes PCR positivas para SARS-CoV-2. Cinco, con antecedentes patológicos importantes se infectaron en el tercer trimestre. El peso placentario fue menor de 750 gramos en cuatro. Los hallazgos morfológicos fueron inespecíficos: envejecimiento placentario, hemorragia intervillosa, corioamnionitis aguda. No observamos trombos. ACE II fue positivo en la decidua y en el endotelio en cinco de los seis casos. Las células del trofoblasto resultaron negativas. Dos casos tuvieron malformaciones congénitas, dos casos fueron dados de alta luego de observación, un caso presentó hipoxia neonatal atribuido a insuficiencia placentaria (la madre presentó preeclampsia) y un caso fue muerte fetal intrauterina (la madre se infectó en el segundo trimestre, la placenta presentó villitis crónica inespecífica y las membranas mostraron corioamnionitis aguda). Consideramos que estos hallazgos sugieren la presencia del virus en los tejidos maternos y no en las vellosidades coriales. Sin embargo la perfusión placentaria si se comprometió en estos casos estudiados. Estudios posteriores de las placentas nos permitirán conocer la fisiopatología de ésta enfermedad.

Palabras clave: SARS-CoV-2, placenta, ACE II, Inmunohistoquímica.

Macroscopic, histopathological and immunohistochemical analysis of placentas from pregnant women with SARS-CoV-2 infection

Abstract

SARS-CoV-2 virus has a predilection for the ACE II receptor (Angiotensin Converting Enzyme II) present in pneumocytes, enterocytes and trophoblastic cells of the placenta. We studied six cases of placentas of pregnant women positive for PCR for SARS-CoV-2. Five cases had significant pathological histories and were infected in the third trimester of pregnancy. Placental weight was below 750 grams in four placentas. Morphologic changes were unspecific: placental aging, intervillous hemorrhage, and acute chorionamnionitis. We did not observe thrombi. Immunoreactivity for ACE II was positive in decidual cells and endothelial cells in five of the six cases. We did not observe positivity for ACE II in trophoblast cells. Two cases had congenital malformations, two cases were discharged after observation, one case presented neonatal hypoxia attributed to placental insufficiency (the mother presented preeclampsia) and one case was intrauterine fetal death (the mother was infected in the second trimester, the placenta presented chronic nonspecific villitis and the membranes showed acute chorionamnionitis). We consider that these findings suggest the presence of the virus in maternal tissues and not in chorionic villi. However, placental perfusion was compromised in these cases. Subsequent studies of the placentas of pregnant women will allow us to better understand the pathogenesis of this disease.

Keywords: SARS-CoV-2, placenta, ACE II, Immunohistochemistry.

¹RAP Anatomía Patológica. ²Servicio de Anatomía Patológica. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas-Venezuela.

Autor Correspondiente: Dimar Natali Infante. Email: dimarininfante@gmail.com

Recibido: 21/10/21 - Aceptado: 31/12/21

Introducción

La humanidad se enfrenta a una nueva enfermedad emergente, tratándose del tercer brote pandémico de patología respiratoria grave por cepas de la familia de beta coronavirus, luego de la alerta sanitaria mundial en el año 2002, por el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y más tarde en el 2012, por el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV).¹

La patología por coronavirus 2019 (COVID-19), con propagación exponencial ha causado millones de muertes desde su primera identificación en Wuhan, China en el mes de diciembre del año 2019. En medio de un brote de rápida evolución que ha tenido efectos significativos en la infraestructura médica y de salud pública, deben incluirse las necesidades particulares de las mujeres gestantes.²

Registros de las características histopatológicas, así como la demostración de la presencia del virus en el tejido son relativamente limitados. Los reportes que describen las características histopatológicas evidencian cambios enfocados a los pulmones correspondientes principalmente a daño alveolar difuso y microtrombosis, necrosis focal de miocitos cardiacos, cambios degenerativos inespecíficos en otros órganos, siendo semejantes a lo observado en la infección por los virus SARS-CoV y MERS-CoV.³

En el caso de las mujeres embarazadas infectadas por otros coronavirus como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) ya han sido investigadas en pequeñas series de casos. Las tasas de ingreso en la UCI y muerte materna fueron significativamente más altas para las mujeres embarazadas infectadas por el SARS que en la población general e independientemente del trimestre de la infección. La afectación fetal se caracterizó por una mayor tasa de abortos espontáneos, muerte fetal intrauterina y partos prematuros. El peso placentario estuvo por debajo del percentil 5 en una serie de siete pacientes, de los cuales dos tuvieron resultados patológicos anormales (vasculopatía trombótica con vellosidades fibróticas avasculares y / o infarto placentario).⁴

La infección SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, afecta de manera indiscriminada a la

población humana, el compromiso de las mujeres gestantes es cercano al 50%. Las rutas de transmisión perinatal y los efectos que esta enfermedad tienen sobre la placenta aún no son claros.⁵

Se ha descrito que el virus SARS-CoV-2 tiene predilección por el receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA II presente en los neumocitos, enterocitos y a nivel placentario. La afección a nivel placentario podría originar hipoperfusión y trombosis, condicionando restricción en el crecimiento intrauterino y/o parto pretérmino. Los síntomas más comunes en la mujer embarazada con COVID-19 son fiebre, tos, dolor muscular, disnea y datos de dificultad respiratoria. El diagnóstico se deberá realizar mediante RT-PCR para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo y orofaríngeo. Es recomendable que el personal sanitario que atiende a las gestantes, siga de forma estricta las medidas de prevención recomendadas². Se ha obtenido conocimiento de los efectos del COVID-19, fundamentado en estudios científicos, documentando la gran variedad de síntomas en la esfera pulmonar con las respectivas alteraciones imagenológicas e histopatológicas.

No obstante, los estudios científicos publicados en relación a los hallazgos histopatológicos de la placenta de gestantes con infección por SARS-CoV-2, son limitados, por tal motivo existe un vacío en la literatura vinculada a este tema, considerando que de que todos los especímenes obtenidos a través de procedimientos médico quirúrgicos deben evaluarse indefectiblemente por médicos especialistas en anatomía patológica a los fines de realizar una adecuada correlación clínico-patológica.

En consonancia con lo anterior se cita un estudio realizado en la India, donde se exponen que la población obstétrica es la más susceptible a las consecuencias adversas de la enfermedad por coronavirus COVID-19, si se compara con la población general. Las características clínicas y los datos de resultados relacionados con la infección por COVID-19 en casos obstétricos son limitados y están en constante evolución. Lo que es más importante, los estudios que informan sobre datos de la India son sorprendentemente pocos y de un solo centro. El objetivo del estudio es por tanto, abordar estas lagunas utilizando los datos del registro en el registro nacional de *Federation of Obstetric and Gynecological Societies of India* (FOGSI), sobre

la infección por COVID-19 en el embarazo. (Registro FOGSI COVID).⁶

Venezuela al igual que el resto del mundo ha sido sacudida por la inclemencia de esta enfermedad, hecho del cual no escapa la población gestante cuyo riesgo crece exponencialmente debido a que sustenta dentro del claustro uterino al producto de la gestación.

En el Centro Médico Docente La Trinidad, en adelante (CMDLT), se ha podido observar el ingreso de las solicitudes de estudio histopatológico de las placentas de pacientes que presentaron la prueba de PCR positiva. Por tal motivo el estudio propuesto es imperativo ya que hasta la fecha se existen pocos estudios desde la perspectiva de Anatomía Patológica de los cambios morfo-patológicos ocurridos en las placentas por infección por SARS-CoV-2.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio transversal, observacional de tipo descriptivo. El universo estuvo conformado por ocho (08) casos con solicitud de estudio histopatológico de placentas del Servicio de Anatomía Patológica del Centro Médico Docente La Trinidad.

La muestra estuvo conformada por todos seis (06) casos que ingresaron al servicio de Anatomía Patológica en los que la solicitud de estudio histopatológico autorizado por la madre, todos casos de placentas de gestantes con infección por SARS-CoV-2, PCR positivo en los que se realizaron estudios macroscópicos, tinción de rutina H y E y reacción antígeno anticuerpo, en el periodo 2020-2021. La identificación de estos casos se llevó a cabo de manera de preservar la privacidad de los pacientes, enmascarando las muestras con fines de investigación.

Los criterios de inclusión incluyeron todos los casos que ingresaron al servicio de Anatomía Patológica de placentas de gestantes con infección por SARS-CoV-2, con PCR COVID-19 positivo, en los cuales se realizó estudios macroscópicos, tinción de rutina H y E y reacción antígeno anticuerpo, en el periodo comprendido entre los años 2020-2021. Los criterios de exclusión se refirieron a todos los casos de placentas que resultaron PCR COVID-19 negativo.

Se realizó, por médicos especialistas en anatomía patológica, la observación macroscópica de la placentas y estructuras anexas, análisis de las láminas histológicas teñidas con hematoxilina y eosina, además de estudio inmunohistoquímico de los casos de placentas de gestantes con infección por SARS-CoV-2, en cuya solicitud de estudio histopatológico se informó PCR COVID-19 positivo. Se estudiaron las variables que incluyeron las características clínicas maternas, las alteraciones histopatológicas de las placentas y se analizó el patrón de inmunomarcaje de los Anticuerpos ACE 2 (MMAB RSB135[®]) y CD 68 (DAKO Clone KP1[®]) el tratamiento estadístico se empleó en virtud de la frecuencia (N) y los porcentajes (%).

Resultados

En cuanto a los resultados encontrados en la variable de la frecuencia de grupo etario se pudo constatar que las edades encontradas de las gestantes con infección por SARS-CoV-2, todas fueron mayor de 20 años, es decir el total de la muestra en estudio. Así mismo mediante un análisis y revisión de solicitudes de biopsia se observó que ninguna presentaba antecedentes patológicos importantes al momento de la infección por coronavirus. Con respecto a la aparición de la infección por SARS-CoV-2, durante el periodo de gestación la infección se produjo ocurrió en el tercer trimestre de embarazo (Figura 1).

Con respecto a los resultados de las alteraciones macroscópicas e histopatológicas de placentas de gestantes con infección por SARS-CoV-2 se constató que 5 placentas presentaron un tamaño menor a 750 gr y solo dos resultaron en un peso mayor al de referencia, en todos los casos se identificaron cotiledones completos y cordón umbilical sin alteraciones. Histológicamente los cambios más significativos se observaron en la decidua en todos los casos que incluyen hemorragia y congestión vascular e inflamación linfoplasmocitaria (Tablas 1 y 2).

En el estudio de inmunohistoquímico se pudo constatar que el marcate para ACE fue positivo en las células de la decidua en cinco (05) casos y para CD 68 en histiocitos de las vellosidades coriales, decidua y membranas ovulares (Tabla 3).

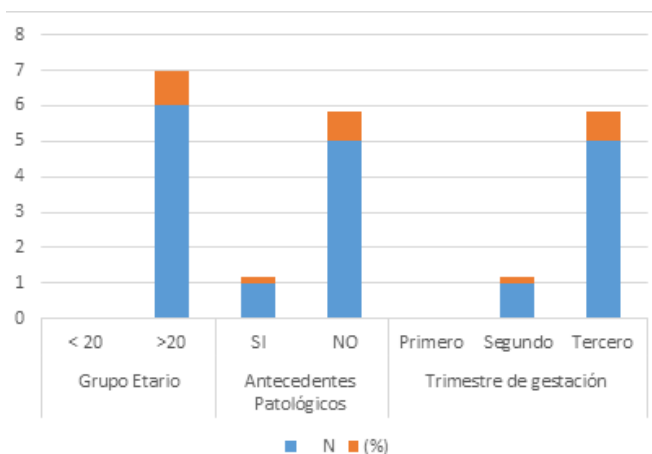


Figura 1. Distribución porcentual de antecedentes maternos de las gestantes con infección por SARS CoV-2

La correlación clínico patológica de los casos de las pacientes gestantes con infección por SARS-CoV-2, estudiados en el Servicio de Anatomía Patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, cuyo común denominador es el PCR positivo, en el contexto de antecedentes maternos solo un caso se reporta preeclampsia, Las características macroscópicas de las

Tabla 1. Distribución porcentual de las alteraciones macroscópicas e histopatológicas de placentas de gestantes con infección por SARS-CoV-2.

Variables	Indicadores	N	(%)	Total
Alteraciones macroscópicas	Placenta			
	Peso			
	>750 g	02	33,3%	02
	<750 g	04	66,6%	04
	Cotiledones			
	Completos	06	100%	06
	Incompletos	00	00%	00
	Cordón umbilical. Vasos sanguíneos			
	Sin Alteración	06	100%	06
	Alteraciones	00	00%	00
Membranas	Integras	04	66,6 %	04
	Rotas	02	33,3%	02
	Otros *	00	00%	00

*Engrosamiento/fibrina/hemorragia/necrosis

Tabla 2. Distribución porcentual de las alteraciones histopatológicas de placentas de gestantes con infección por SARS-CoV-2.

Variables	Indicadores	N	(%)	Total
Cambios histopatológicos de placentas	Vellosidades coriales	00	00%	00
	Citotrofoblasto	00	00%	00
	Sincitiotrofoblasto	00	00%	00
	Decidua *	05	83 %	05
	Membranas **	03	(50%)	03
	Cordón umbilical			
	Vasculares	00	(00%)	00
	Gelatina de Wharton	00	(00%)	00
	Otros	00	(00%)	00

*Engrosamiento/ hemorragia/fibrina/ necrosis en la decidua

**Corioamnionitis

placentas estudiadas fueron variables, con relación al peso de las placentas cuatro (04) presentaron un peso menor a 750 gr y las dos restantes el peso era superior a este último tomado como peso promedio, en todos los casos los cotiledones estaban completos, las membranas ovulares: cuatro estaban integras y dos rotas y el cordón umbilical con tres elementos vasculares y el resto de estructuras que lo conforman sin alteraciones macroscópicas aparentes.

Tabla 3. Distribución porcentual de la reacción antígeno anticuerpo de placentas de gestantes con infección por SARS-CoV-2.

Variables	Indicadores	N	%	Total
Inmunohistoquímica	ACE			
	Positivo*	05	83 %	05
	Negativo	01	16,6 %	01
	CD-68			
	Positivo **	05	83 %	05
	Negativo	01	16,6 %	01

*ACE positivo en las células y endotelio de la decidua.

** CD68 positivo en histiocitos en vellosidades coriales, decidua y membranas ovulares.

Histológicamente cinco presentaron alteraciones tales como inflamación en el decidua, hemorragia intervulosa, corioangiosis, calcificaciones, necrosis, Corioamnionitis, entre otros, solo una no exhibió lesiones histológicas, lo cual va en consonancia con el neonato no hospitalizado correspondiente al caso N° 134. En el estudio de IHQ se observó que los casos N° 393, 690, 844, 847 y 984 presentaron positividad para ACE2, obstante, el inmunomarcaje de las células y endotelio decidual según la bibliografía se toman como control positivo interno mas no positivo para COVID-19 y CD68 el cual muestra histiocitos se pudo observar en todas las estructuras que mostraban inflamación con la técnica de rutina de hematoxilina y eosina; y el caso N° 134 no hubo reacción al complejo antígeno anticuerpo.

En lo relativo a los diagnósticos de los neonatos para dar respuesta el caso N° 134 no fue ingresado al servicio de neonatología hecho que se relaciona a las variables antes estudiadas. En el caso N° 393 hubo muerte fetal. El caso N° 960 el diagnóstico facilitado por el servicio de terapia neonatal fue de Hipoglicemia neonatal e hipoxia por insuficiencia placentaria, cónsono con el antecedente materno de preeclampsia. En el caso N° 844 el diagnóstico fue de Síndrome de Down y Cardiopatía congénita que se asocia a anomalías del desarrollo. En el caso N° 847 el neonato se deja en observación para vigilancia preventiva por 48 horas, sin embargo, no tenía un diagnóstico específico. Por último, en el caso N° 984 informan un diagnóstico de mielomenigocele (Tabla 4).

Tabla 4. Diagnósticos de neonatos nacidos de puérperas con infección por SARS-CoV-2, en el Servicio de Anatomía Patológica del CMDLT en el periodo 2020-2021.

Caso	PCR	Antecedentes maternos	Alteraciones macroscópicas	Alteraciones histopatológicas	Inmunohistoquímica	Diagnóstico Neonatal
134	Positivo	No referidos	Peso: 955 gr 17 x 15 x 3 cm Cotiledones completos Membranas rotas, color blanco amarillento Cordón umbilical: 31 x 1 cm 3 vasos/ tercer trimestre	Sin lesiones Histopatológicas	ACE (-) CD68 (-)	No Hospitalizado
393	Positivo	No referidos	Peso: 42 gr Cotiledones completos Membranas rotas, color pardo blanquecinas Cordón umbilical: No identificado/ segundo trimestre. Feto: fragmentado, peso 14 gr	Hemorragia y necrosis en la decidua, Villitis crónica inespecífica Corioamnionitis aguda	ACE (+) CD68 (+)	Muerte neonatal
690	Positivo	preeclampsia	Peso: 534 gr Cotiledones completos Membranas íntegras, color violáceas Cordón umbilical: 17 x 1 cm 3 vasos/ tercer trimestre	Hemorragia intervulosa/ congestión vascular / decidua con hemorragia extensa	ACE (+) CD68 (+)	Hipoglicemia neonatal Hipoxia por insuficiencia placentaria
844	Positivo	No referidos	Peso: 888 gr Cotiledones completos Membranas rotas, color violáceas Cordón umbilical: 18 x 1 cm 3 vasos/ tercer trimestre	Nudos de fibrina Necrosis y calcificación Congestión vascular	ACE (+) CD68(+)	Síndrome de Down Cardiopatía congénita
847	Positivo	No referidos	Peso: 700 gr Cotiledones completos Membranas íntegras, color violáceas Cordón umbilical: 15 x 1,5 cm 3 vasos/ tercer trimestre	Hemorragia intervulosa Corioangiosis Corioamnionitis aguda	ACE (+) CD68 (+)	Observación por 48 horas
984	Positivo	No referidos	Peso: 560 gr Cotiledones completos Membranas íntegras, color violáceas Cordón umbilical: 30 x 2 cm 3 vasos/ tercer trimestre	Corioamnionitis aguda	ACE (+) CD68 (+)	Mielomenigocele

Discusión

La enfermedad por SARS-CoV-2 y embarazo es un tema poco estudiado en comparación de la esfera respiratoria. Las gestantes que adquirieron la infección por SARS-CoV-2 fueron mayores de 20 años en un rango de edad comprendido entre 34 a 42 años.⁷ La infección por COVID ocurrió en el tercer trimestre del embarazo, la literatura internacional demostró resultados similares.

Rasmussen , estudió la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y embarazo, en el cual reportó 18 embarazos con enfermedad por coronavirus en el año 2019, todas las infecciones se produjeron en el tercer trimestre y los hallazgos clínicos fueron similares a los de adultas no grávidas. En algunos casos se observó sufrimiento fetal y parto prematuro, todos los embarazos, excepto 2, fueron cesáreas sin observarse evidencia de transmisión en el útero. Así mismo otra serie de 12 embarazos tuvo una tasa de letalidad del 25 %. Las complicaciones incluyeron síndrome de dificultad respiratoria aguda en (4), coagulopatía intravascular diseminada en (3), insuficiencia renal en (3), neumonía bacteriana secundaria en (2) y sepsis en (2) pacientes. Entre las 7 infecciones del primer trimestre, 4 de ellas terminaron en aborto espontáneo. Cuatro de cada 5 mujeres con síndrome respiratorio agudo severo luego de las 24 semanas de gestación tuvieron un parto prematuro. La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. no había aprobado tratamientos específicos para el coronavirus. Debido a que la enfermedad podría aumentar el riesgo de complicaciones durante el embarazo, el manejo debe realizarse de manera óptima en un centro de atención médica con un estrecho control materno y fetal. El estudio de Rasmussen, se vincula con el actual ya que se procura correlacionar variables emanadas en el marco de antecedentes patológicos y los cambios histopatológicos hallados en la muestra objeto de estudio a los fines de desarrollar una investigación que articule las manifestaciones clínicas y el estudio de anatomía patológica.⁷

Del mismo modo, Goldstein investiga sobre patología placentaria en SARS-CoV-2. A partir de una base de datos se identificaron embarazadas con SARS-CoV-2, que dieron a luz entre el 18 de marzo y el 5 de mayo de 2020, las pacientes con síntomas moderados a graves de SARS-CoV-2, fueron sometidas a pruebas

diagnósticas confirmatorias; luego de esa fecha, todas las embarazadas que dieron a luz en ese período fueron sometidas a hisopado nasofaríngeo para la detección de SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa reversa (RT-PCR). En dicho estudio se analizaron 16 placentas de pacientes con infección por SARS-CoV-2 (14 pacientes llegaron a término entre las semanas 37 y 40, una paciente, en la semana 34 y la última paciente tuvo muerte fetal intrauterina en la semana 16). Cinco (05) placentas fueron pequeñas para la edad gestacional y una fue ligeramente grande para la edad gestacional. Las indicaciones para el estudio de la placenta incluyeron confirmación de SARS-CoV-2, en la madre, siendo 13 de 16 casos; las restantes pacientes presentaban antecedente de colestasis del embarazo, diabetes gestacional, hipertensión inducida por la gestación y muerte fetal intrauterina. Cuatro pacientes tenían antecedente de SARS-CoV-2 diagnosticada entre 25 y 34 días antes del parto, en dos, el diagnóstico se estableció en el sexto y séptimo días antes del parto, respectivamente, y en los 10 casos restantes, el diagnóstico se realizó en el momento del parto. Concluyendo que en comparación con placentas de controles, las placentas de pacientes con COVID-19 tienen, con mayor frecuencia, arteriopatía de la decidua y otros hallazgos sugestivos de perfusión vascular materna anormal. Este patrón de daño refleja anomalías en la oxigenación en el espacio intervilloso, las cuales han sido asociadas con evolución perinatal desfavorable. Los trastornos podrían ser indicadores de inflamación sistémica o de un estado de hipercoagulabilidad que influyen en la fisiología placentaria.⁸

En este sentido, el estudio anterior se enlaza con el actual porque se sostiene que los estudios histopatológicos de todo espécimen es necesaria la información clínica, de tal manera que se pueda determinar diagnóstico preciso en cada caso, si bien es cierto que el estudio macro y microscópico de los tejidos es un proceso complejo y laborioso, siempre existe la necesidad de hacer seguimiento de la evolución de la enfermedad tal como sucede en la infección por SARS-CoV-2, con el objeto de hacer correlación clínica patológica.

En estudios de referencia con placentas de controles, las placentas de pacientes con SARS-CoV-2 tienen con mayor frecuencia, arteriopatía de la decidua y otros hallazgos sugestivos de perfusión vascular materna anormal. Este patrón de daño refleja anomalías en

la oxigenación en el espacio intervilloso, las cuales han sido asociadas con evolución perinatal desfavorable. Los trastornos podrían ser indicadores de inflamación sistémica o de un estado de hipercoagulabilidad que influyen en la fisiología placentaria. Así mismo, González *et al.*, publicaron sobre SARS-CoV-2 y embarazo que consistía en un caso clínico, inflamación placentaria y transmisión vertical fetal demostrada. El cual se trataba de una mujer de 34 años, múltipara con 3 partos a término previos. Sin antecedentes de patologías conocidas, que cursa un embarazo de 24 semanas, comienza a presentar un cuadro de fiebre, tos y toque del estado general. Sin un foco de contagio conocido, confirmación de (RT-PCR) de hisopado nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2. La paciente ingresa en trabajo de parto espontáneo a la 37+4 semanas, obteniéndose un parto vaginal eutócico, recién nacido masculino 3.180 g, talla de 49 cm, Apgar 9-9. La sangre de cordón y neonatal a las 24 horas de vida mostró la presencia de anticuerpos tipo IgG e IgM para SARS-CoV-2. El estudio histopatológico placentario demuestra el compromiso inflamatorio vellositario crónico con predominio histiocitario. La investigación anterior presenta nexo con el de la autora debido a que documenta un caso clínico el cual se le dio seguimiento desde el inicio de la enfermedad actual hasta el puerperio, donde se remitió la placenta para estudio histopatológico con el fin examinar las alteraciones celulares ocurridas por la infección de SARS-CoV-2.⁹

Por su parte, Chen, en un consenso de expertos para el manejo de mujeres embarazadas y recién nacidos de madres con infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 sospechada o confirmada, se realizó el estudio con el objetivo de proporcionar pautas de manejo clínico para el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en el embarazo. Se utilizó como método una teleconferencia multidisciplinaria con médicos e investigadores chinos y se discutieron las estrategias de manejo médico de la infección por COVID-19 en el embarazo. Se proporcionaron diez recomendaciones clave para el tratamiento de las infecciones por SARS-CoV-2 durante el embarazo. Además de concluir que en la actualidad no hay evidencia clara con respecto al momento óptimo del parto, la seguridad del parto vaginal o si el parto por cesárea previene la transmisión vertical en el momento del parto. Por lo tanto, la ruta y el momento del parto deben individualizarse según las indicaciones obstétricas y el estado materno-fetal.¹⁰ Se considera pertinente incluir a los antecedentes

de la presente investigación la disertación de Chen *et al.*, quienes han estudiado de forma sistemática y consecuente los efectos del SARS-CoV-2, por lo que postulan recomendaciones para el abordaje de una gestante con dicha patología, lo interesante de este artículo es el constructo multidisciplinario que los llevó a consenso para el adecuado manejo de estos casos, por ende para el médico patólogo es indispensable la comunicación con el tratante y viceversa, para una debida correlación clínica y patológica en función de la salud y los requerimientos individuales de cada paciente.¹⁰

En un estudio de la placenta y transmisión vertical de SARS-CoV-2, Pujol F *et al*¹⁰, constataron que los ensayos de inmunohistoquímica con un anticuerpo monoclonal anti-ACE2 muestran que este receptor está presente en la placenta, en todo lo largo del período gestacional. Adicionalmente consultaron ensayos de expresión celular individual. Se pudo identificar la expresión de tanto el receptor ACE2, como de la proteasa TMPRSS2, no solo en placenta sino también en el trofoectodermo; esto último con implicaciones en la posibilidad de transmisión intrauterina. En conclusión, infieren que la observación microscópica de placentas de madres infectadas con el SARS-CoV-2, permitió mostrar un incremento de factores asociados a hipoperfusión (microcalcificaciones, trombos de fibrina, nudos sincitiales y aglutinación de vellosidades). Sin embargo, no se observó una afectación significativa en otras variables, como inflamación o coagulación, aunque este evento ocurre con baja frecuencia. La transmisión vertical es igualmente poco frecuente en esta infección, se puede observar afectación placentaria, en particular una propensión a trombosis y daño vascular en manifestaciones graves de la enfermedad. Esta afectación se traduce con cierta frecuencia en hipoperfusión vascular placentaria, lo cual puede tener implicaciones en el buen desarrollo fetal.¹¹ La reacción de inmunohistoquímica que fue una de las variables a investigar presenta múltiples ventajas, por tanto, el estudio de Pujol sobre este tema se vincula, con el actual ya que mediante la inmunohistoquímica permite identificar proteínas virales en los diferentes tejidos. Es una técnica que se basa en la incubación del tejido tisular con anticuerpos que se unen de manera específica a las proteínas de interés, evaluándose el resultado con un microscopio óptico. Las bibliografías consultadas documentan que los cambios de ACE2 se observan mayormente en el citotrofoblasto, sin

embargo, en nuestro estudio los hallazgos significativos fueron encontrados en las células y arterias deciduales, no obstante, la inmunohistoquímica se mostró en consonancia con otras literaturas internacionales.¹¹

Los hallazgos histológicos encontrados en la literatura y la experiencia del Servicio de Anatomía Patológica del Centro Médico Docente La Trinidad fueron relativamente similares. Lo que motiva a seguir buscando evidencia científica que constata patrones de marcaje que conduzcan a la ampliación de conocimiento en el marco fisiopatológico para brindar con celeridad una adecuada conducta terapéutica. Las limitaciones de este trabajo se refirieron a los escasos reportes previos de la misma, sin embargo, es posible concluir que los hallazgos morfológicos fueron inespecíficos, similares a patología obstétrica placentarias por otras causas.

Conflicto de interés

El presente estudio no presenta conflictos de interés.

Referencias

1. Lopez M. Revisión de los riesgos maternos y perinatales en tiempos de COVID-19. *Rev. Chil Obstet Ginecol.* 2020; 85(1).
2. Domínguez R. Enfermedad por coronavirus 2019. *Acta Médica.* 2020; 399-406.
3. Postigo M, Dowall M. Caracterización clinicopatológica, genotipificación viral y heterogeneidad genética como determinantes de riesgo. *Rev F Med Hum.* 2020; 20(3): 433-443.
4. Menter E. Placental Pathology Findings during and after SARS-CoV-2 Infection: Features of Villitis and Malperfusion. *Pathobiology.* 2021; 88: 69-77.
5. Velásquez Trujillo P, Garcés Villabón L, Hermann SP, Muñoz Cerón YS, Pustovrh MC, Salazar Monsalve L. Histopatología de vellosidades placentarias de gestante con infección por SARS-CoV-2. *Universitas Medica.* 2020; Recuperado a partir de <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/31185>
6. Gandhi A. Resultados preliminares del Registro Nacional de Embarazo con COVID-19 del FOGSI. *Rev J Obstet Ginecol.* 2021; 31:1-8.
7. Rasmussen SA. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol.* 2020. ; 222 (5): 415-426.
8. Goldstein J. Patología Placentaria en COVID-19. *SIICSALUD.* <https://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163837>
9. González R. COVID-19 y embarazo: caso clínico de presentación crítica, inflamación placentaria y transmisión vertical fetal demostrada. *Rev Méd Clín.* 2021; 32(1): 105-111
10. Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, Fan S, Feng L, Gao Y, He F, He J, Hu Y, Jiang Y, Li Y, Li J, Li X, Li X, Lin K, Liu C, Liu J, Liu X, Pan X, Pang Q, Pu M, Qi H, Shi C, Sun Y, Sun J, Wang X, Wang Y, Wang Z, Wang Z, Wang C, Wu S, Xin H, Yan J, Zhao Y, Zheng J, Zhou Y, Zou L, Zeng Y, Zhang Y, Guan X. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(2):130-136. doi: 10.1002/ijgo.13146. Epub 2020 Apr 1. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Jul;150(1):136.
11. Pujol FH, Marín R, Cabrera C. COVID-19, placenta y transmisión vertical. *Gaceta Médica de Caracas.* 2021;129 (2): 436-442.

Adenocarcinoma de endometrio: una forma inusual de comportamiento, a propósito de un caso.

Silvana Nanetti,¹  Victoria García de Barriola.² 

Resumen

De las neoplasias ginecológicas, el cáncer de endometrio es uno de los más comunes, siendo el cuarto cáncer ginecológico más común en los Estados Unidos. Según las características morfológicas, histológicas y de proliferación, se ha clasificado en dos tipos, reconociéndose el Carcinoma tipo I (más común en un 80% de los casos) y el Carcinoma tipo II. Dentro del tipo II se encuentra el subtipo seroso, con peor pronóstico debido a su tendencia a la exfoliación y por ende mayor diseminación. La clasificación molecular incluye cuatro subtipos de carcinoma de endometrio y los cataloga en base a riesgos de recurrencia. El cáncer de endometrio puede propagarse por extensión directa a sus estructuras adyacentes, como lo son las trompas y ovarios, diseminación linfática y hematogena. Presentamos el caso de paciente femenino de 48 años de edad, quien acudió a consulta médica por sangrado anormal a través de genitales y aumento de circunferencia abdominal. Posterior a estudios imagenológicos se planificó resolución quirúrgica, la cual ocurrió en julio de 2020 en la cual se evidenció carcinomatosis intraabdominal. Fue ingresada en la institución en (Centro Médico Docente La Trinidad) donde se realizaron diversos estudios, incluyendo anatomía patológica e inmunohistoquímica, cuyos hallazgos fueron compatibles con adenocarcinoma poco diferenciado de origen endometrial, metastásico. El diagnóstico diferencial por el patrón sólido presentado y la información clínica de un cuello uterino irregular a la colposcopia, incluyó el Carcinoma de células escamosas poco diferenciado.

Palabras clave: adenocarcinoma, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, metástasis.

Endometrial adenocarcinoma: an unusual form of behavior, a case report.

Abstract

Of the gynecologic neoplasms, endometrial cancer represents one of the most common, being the fourth most common gynecologic cancer in the United States. According to the morphological, histological and proliferation characteristics, it has been classified into two types: type I carcinoma (more common in 80% of cases) and type II carcinoma. Within type II is the serous subtype, with a worse prognosis due to its tendency to exfoliate and therefore greater dissemination. Molecular classification includes four subtypes of endometrial cancer and groups them in four categories according to their overall risk of survival. Endometrial cancer can spread by direct extension to its adjoining structures, such as the tubes and ovaries, lymphatic and hematogenous spread. We present the case of a 48-year-old female patient, who attended a medical consultation due to abnormal bleeding through the genitals and increased abdominal circumference. After imaging studies, surgical resolution was planned, which occurred in July 2020 in which intra-abdominal carcinomatosis. Patient was admitted to the institution (Centro Médico Docente La Trinidad) where various studies were performed, including pathological anatomy and immunohistochemistry, findings were compatible with poorly differentiated adenocarcinoma of endometrial origin, metastatic. The differential diagnosis included poorly differentiated squamous cell carcinoma.

Keywords: adenocarcinoma, endometrial cancer, ovarian cancer, metastasis.

¹Residente asistencial de Medicina Hospitalaria, Centro Médico Docente la Trinidad, Caracas-Venezuela. ²Servicio de Anatomía Patológica. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas-Venezuela.

Autor Correspondiente: Silvana Nanetti. Email: dra.silvananetti@gmail.com

Recibido: 21/10/21 - Aceptado: 31/12/21

Introducción

El cáncer de endometrio (CA), es una neoplasia maligna del aparato reproductor femenino, que suele presentarse durante los años reproductivos y menopáusicos.¹ Se trata del cáncer ginecológico más común en los Estados Unidos (siendo el cuarto cáncer ginecológico más común y la quinta causa de muerte por cáncer)² y otros países desarrollados,³ su incidencia en Latinoamérica es de 3.2% con una mortalidad de 2,3%.⁴ En el año 2012 la tasa de mortalidad por CA de cuerpo de útero en Venezuela fue de 1,97%⁵ y aunque en el boletín de incidencia y mortalidad por cáncer de la sociedad anticancerosa de Venezuela publicado en 2018, no se registraron datos de cáncer de útero, se determinó una incidencia de Cáncer de cuello de útero de 24.82%.⁶ El cáncer de endometrio está asociado principalmente a la proliferación endometrial por exposición prolongada a estrógenos (endógenos o exógenos).^{1,7} Se han determinado como factores de riesgo para esta patología: la obesidad, menarca temprana, índice bajo de fertilidad, menopausia tardía, anovulación crónica y la asociación de algunas enfermedades como la hipertensión arterial y la diabetes.^{1,8,9} A su vez, según las características morfológicas, histológicas y de proliferación de esos tumores, se han clasificado en dos tipos.³ Carcinoma tipo I, que es el más común en un 80%,¹ son bien diferenciados, semejantes a las glándulas endometriales proliferativas, con un origen asociado a la hiperplasia endometrial y el Carcinoma tipo II, el cual es una presentación menos frecuente y que se presenta en contexto de una atrofia endometrial.^{3,7} Dentro de los carcinomas tipo II se encuentra el carcinoma seroso, como el subtipo más común, que suele comenzar como una neoplasia epitelial superficial, que luego se extiende a las estructuras glandulares adyacentes, para posteriormente invadir el estroma endometrial. Su pronóstico es peor, ya que presenta tendencia a experimentar exfoliación, diseminación transtubárica e implantación en las superficies peritoneales, como sus equivalentes ováricos.^{1,3,7} El carcinoma endometrial, tiene como vías de propagación: la extensión directa a las estructuras adyacentes, paso a través de las trompas, de las células exfoliadas, situación que puede corresponder a los casos de tumores endometrioides simultáneos en ovario y endometrio; diseminación linfática y hematógena, siendo la más habitual la extensión directa, que ocasiona infiltración al miometrio y finalmente a la serosa del útero.^{1,7}

A veces pueden verse invadidos el cuello del útero, trompas de Falopio, vagina y parametrio. Por otro lado, la diseminación por vía hematógena, produce casi siempre metástasis a nivel pulmonar, siendo menos frecuente la hepática, cerebral, ósea, entre otros.¹ El cuadro clínico de esta neoplasia suele estar definida en un 90% por el sangrado vaginal anómalo, sobre todo post-menopáusico; sangrados intermenstruales o demasiado prolongados en mujeres perimenopáusicas o pre-menopáusicas anovulatorias, con signos de sospecha.¹ La evaluación de estos pacientes debe incluir un examen clínico completo que no exceptúe la exploración ginecológica, incluyendo tacto recto-vaginal. Además de exámenes complementarios como el ultrasonido de alta resolución (preferiblemente transvaginal), tomografía computarizada para determinar la extensión de la enfermedad y resonancia magnética para evaluar la invasión miometrial y afectación del cérvix.¹⁰ La ecografía transvaginal permite evaluar el endometrio, y si este presenta aumento de grosor por encima de 5 mm es indicativo para biopsia.¹¹ Por lo general son pacientes con un examen abdominal normal, aunque pueden cursar con dolor pélvico, ascitis clínica o masas hepáticas palpables con alteración de los parámetros químicos hepáticos, que, junto a la clínica, es un indicativo para la realización de tomografía abdomino-pélvica, donde se suele evidenciar la extensión de la enfermedad.^{1,7} En pacientes cuyo cuadro clínico es altamente sospechoso, junto con el resto de información obtenida en la historia clínica, que sumen factores de riesgo, se obtiene una probabilidad pre-test intermedia, en la cual se debe plantear el uso de exámenes de imagen que apoyen el proceso diagnóstico y la probabilidad de la patología planteada (probabilidad post-test) así, con el apoyo y uso correcto de los estudios de imagen, se podrán confirmar o descartar diagnósticos.¹² Se ha demostrado además la asociación de un estado avanzado de la enfermedad, con valores elevados de CA125. El cáncer de endometrio se estadifica mediante un sistema propuesto por la FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) desarrollado en 1988 y actualizado en 2018 (Tabla 1).¹³ La evaluación del grado histológico mediante este sistema, toma principalmente el patrón arquitectural y en segundo término la atipia citológica, la cual puede ser subjetiva, pero amerita de la presencia de marcado pleomorfismo nuclear y nucléolo prominente, a mayor grado de atipia, mayor grado de neoplasia. A los carcinomas serosos y de células claras no se les asigna un grado

Tabla 1. Clasificación de la FIGO 2018

Clasificación de la FIGO 2018	
Estadio	Criterio
I ^a	Tumor confinado al cuerpo del útero
IA ^a	Sin invasión del miometrio o menos de la mitad
IB ^a	Invasión igual o superior a la mitad del miometrio
II ^a	El tumor invade el estroma cervical, pero no se extiende más allá del útero ^b
III ^a	Diseminación local y / o regional del tumor
IIIA ^a	El tumor invade la serosa del cuerpo uterino y / o anexos ^c
IIIB ^a	Afectación vaginal y / o parametrial ^c
IIIC ^a	Metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos ^c
IIIC1 ^a	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2 ^a	Ganglios paraaórticos positivos con o sin ganglios linfáticos pélvicos positivos
IV ^a	El tumor invade la vejiga y / o la mucosa intestinal y / o metástasis a distancia
IVA ^a	Invasión tumoral de la vejiga y / o mucosa intestinal
IVB ^a	Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales o ganglios inguinales

a: G1, G2 o G3.

b: afectación glandular endocervical solo debe considerarse como Estadio I y ya no como Estadio II.

c: La citología positiva debe notificarse por separado sin cambiar el estadio.

histológico, ya que, por su definición, son carcinomas de alto grado.¹⁴

Los carcinomas de alto grado, son neoplasias heterogéneas con una conducta clínica agresiva; incluyéndose en este grupo los carcinomas endometriales grado 3 (FIGO), carcinoma seroso, carcinoma de células claras, carcinoma indiferenciado y el carcinosarcoma. Estos en su mayoría son monoclonales y están compuestos por un carcinoma, a partir del cual se desarrolla un sarcoma, el CA-125 se encuentra elevado en la mayoría de los casos, la diseminación extrauterina se presenta en alrededor del 40% de los casos.¹⁴

Caso clínico

Paciente femenino de 48 años de edad, quien refirió inicio de enfermedad actual en el mes de noviembre de 2019 cuando presentó sangrado anormal a través de genitales, no acorde a ciclo menstrual, concomitante dolor abdominal tipo cólico, de moderada intensidad, localizado en hipogastrio, el cual cedía parcialmente con el uso de acetaminofén. Posteriormente, a mediados de marzo de 2020 la paciente presentó aumento progresivo de circunferencia abdominal, por lo que acudió a médico de su localidad, quien realizó estudios imagenológicos, donde se evidenció: lesiones parauterinas bilaterales de probable etiología neoplásica, asociada a adenopatías retro pancreáticas, motivo por el cual se planificó resolución quirúrgica, la cual ocurrió en julio de 2020. En mesa operatoria, se logró evidenciar carcinomatosis intraabdominal incluyendo asas intestinales y superficie de órganos, se tomó muestra para biopsia. Como antecedentes de importancia, refiere hipertensión arterial de larga data, en tratamiento regular con Amlodipina e Hidroclorotiazida; Menarquia 15 años, con ciclos irregulares, con períodos de amenorrea prolongados (refiere hasta 3 meses), dismenorréicos. Sexarquia 16 años. Número de parejas sexuales: 1. Uso de anticonceptivos orales Qlaira® (Estradiol con Dienogest) por 8 años. 8 Gestas (6 Abortos; 2 Partos eutócicos, simples, sin complicaciones). Última citología realizada hace aproximadamente 20 años, no específica. Al examen físico de ingreso al Centro Médico Docente la Trinidad (CMDLT), por el Servicio de Oncología Médica (ARSUVE), la paciente presentó FC: 79 lpm FR: 18 rpm T.A: 145/83 mmHg, SatO₂: 98% (aire ambiente). Abdomen: globoso a expensas de líquido ascítico y panículo adiposo, se evidenció cicatriz por laparotomía exploradora, hipercrómica, media supra-tras-infra-umbilical, con dehiscencia de puntos de sutura en tercio superior, sin signos de flogosis. Ruidos hidroaéreos presentes, matidez a la percusión, onda ascítica positiva, depresible, doloroso a palpación superficial y profunda. Miembros inferiores móviles con edema grado 2, fríos, simétricos. Al examen ginecológico, se constató el cuello uterino friable, con sangrado tras la colocación del espéculo. Al tacto se describió el cuello uterino irregular, de consistencia dura. Se realizaron exámenes de laboratorio de ingreso, que reportaban un recuento de leucocitos de 5000 10³/mm³, hemoglobina en 9,9 g/dL, hematocrito 31,5%, porcentaje de neutrófilos

de 71% con linfocitos en 17% y niveles de plaquetas en 422000 $10^3/uL$. Los niveles de coagulación reflejaban una VSG de 96, Tiempo de protrombina en 13 segundos, con una razón de 1,05; tiempo de trombotina en 25,5 segundos con una diferencia de -2,5 segundos. La química sanguínea, reveló niveles de glucemia en 110 mg/dL BUN nitrogenado ureico en 43 mg/dL, creatinina en 2,05 mg/dL, ácido úrico 10,6 mg/dL. Los niveles de proteínas totales se encontraban en 5,6 gr/dL con albúmina en 2,3 gr/dL. Se evaluó estudio tomográfico en asociación con los hallazgos operatorios, llamando la atención el alto número de ganglios peri-gástricos, en hilio hepático y peri-esplénicos que, asociado a clínica de intolerancia a vía oral, permitía la sospecha de un primario de vías digestivas con metástasis a los órganos ginecológicos, por lo que se realizó endoscopia digestiva superior. Dicho estudio descartó primario gástrico y obstrucción extrínseca de la segunda porción del duodeno. Se realizó nuevo estudio tomográfico, sin el uso de contraste endovenoso por los niveles de creatinina que presentaba la paciente, en la que se evidenció ascitis, compromiso peritoneal extenso y lesiones de aspecto neoproliferativo en pelvis, que guardaban posible relación con el sistema ginecológico. Se evidenció conservación de la estructura pancreática y gástrica, pero con presencia de lesiones secundarias a nivel hepático. En vista de todos los hallazgos, se solicitaron marcadores tumorales, obteniéndose un antígeno carcinoembrionario y un CA 125 en niveles normales, con un CA 19-9 elevado, mayor de 300 U/ml. Se realizaron estudios anatomopatológicos en el servicio de la institución, recibiendo un bloque de parafina con tejido en su interior. En la descripción microscópica de la muestra, se observó en láminas histológicas teñidas con Hematoxilina-Eosina, una lesión neoplásica constituida por células de mediano tamaño, ovoides, poligonales, dispuestas en grupos y sábanas, mostrando una disposición sólida. El citoplasma de las células es eosinófilo, discretamente vacuolado, los núcleos son grandes, exhiben pleomorfismo y un índice mitótico bajo (Figura 1).

Mediante la técnica del Polímero de Dextrano marcado con Peroxidasa, conjugado al Anticuerpo secundario, se practicó el estudio de inmunohistoquímica con la investigación de los siguientes antígenos (tabla 2) (se utilizaron controles positivos adecuados):

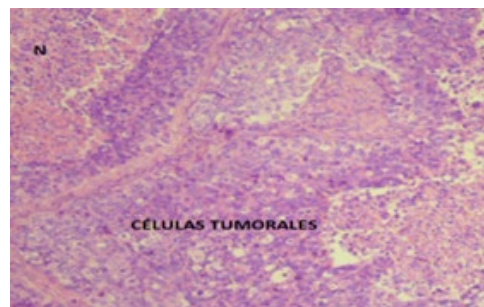


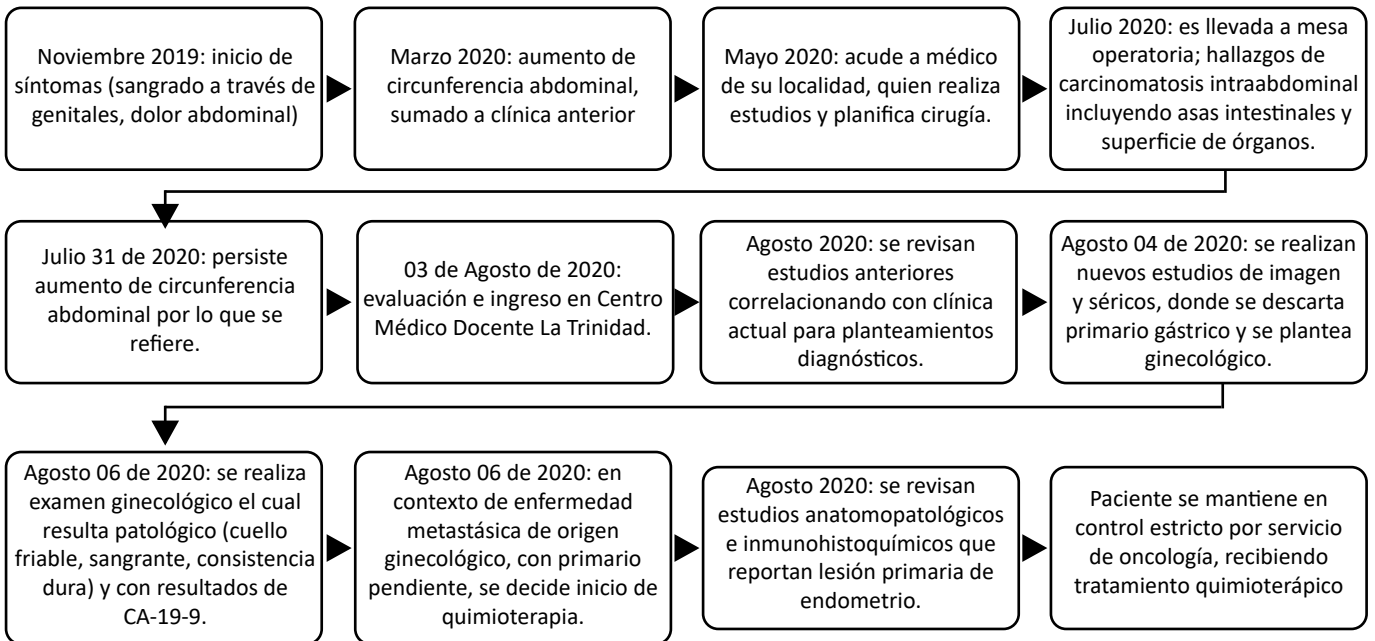
Figura 1. Corte histológico teñido con hematoxilina-eosina, se observan nidos de células neoplásicas de mediano tamaño con citoplasma eosinófilo y pleomorfismo nuclear. Presencia de necrosis central (N). (25 X)

Tabla 2. Estudio de inmunohistoquímica

Anticuerpos:	Resultados:
Citoqueratina 7	Positiva en células neoplásicas
Citoqueratina 34 Beta E 12	Negativa en células neoplásicas
P63	Negativa en células neoplásicas
Vimentina	Positiva en células neoplásicas
WT1	Negativo en células neoplásicas

Los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos fueron compatibles con adenocarcinoma poco diferenciado de origen endometrial, metastásico. El diagnóstico diferencial por el patrón sólido presentado y la información clínica de un cuello uterino irregular a la colposcopia, incluyó el Carcinoma de células escamosas poco diferenciado, motivo por el cual se incluyó el p63 como marcador de epitelio escamoso neoplásico, resultando negativo. La positividad para Citoqueratina 7 y Vimentina plantea un tumor primario en endometrio. Existiendo la posibilidad de tratarse de un tumor mixto de endometrio.

Línea de tiempo del caso clínico:



Discusión

El Cáncer de Endometrio es el segundo cáncer ginecológico más frecuente en Venezuela después del cáncer de cuello uterino y seguido por el cáncer de ovario. Su incidencia ha incrementado en los últimos años debido a factores dietéticos, la nuliparidad y el uso de hormonas, predominantemente.³ Los dos subtipos descritos clásicamente por Bokhman¹ han permitido conocer su comportamiento biológico: aquellos de bajo grado (grupo I) y de alto grado (grupo II). No obstante, diversos estudios y la biología molecular han demostrado que los factores de riesgo pueden ser similares para ambos grupos, esta clasificación retó la práctica diagnóstica. El cáncer de endometrio ha tenido pobre reproducibilidad diagnóstica, se describen casos con morfología ambigua. Situación no observada con el carcinoma de ovario. Mucho de esto depende del proceso de génesis tumoral involucrado.¹⁵ Actualmente la tendencia es la clasificación molecular del Cáncer de Endometrio, que incluye cuatro subtipos: 1. Ultramutado POLE, 2. Hipermutado /Inestabilidad de Microsatélite, 3. Anormalidades relacionadas a bajo número de copias, 4. Anormalidades relacionadas a alto número de copias. Esta clasificación presenta una significancia pronóstica directa.¹⁶ Recientemente incluido en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

Presentamos un caso de carcinoma de endometrio de tipo endometriode poco diferenciado, de comportamiento inusual debido a que debuta como un tumor primario de ovario con diseminación pélvica y peritoneal. Los carcinomas de endometrio desdiferenciados /indiferenciados, se consideran de alto grado.¹⁷ Estos son difíciles de clasificar por las técnicas convencionales de histopatología e inmunohistoquímica.¹⁸ La biología molecular ha descrito un perfil molecular característico en estos tumores que consiste en anormalidades de la expresión de la proteína MMR en un 53-70% de los casos. La expresión del p53 mutado es alta en estos casos, bien sea por pruebas moleculares o por estudio de Inmunohistoquímica. En este caso de presentación en Estadio IV B (FIGO 2018),¹³ con compromiso pélvico y del hígado, resultó ser de comportamiento inusual ya que el carcinoma de endometrio se disemina por vía linfática a los ganglios linfáticos, infundibulopelvicos, parametriales y presacrales, a los ganglios linfáticos iliacos y para aórticos. En pacientes con estadio clínico I se estima una afección ganglionar pélvica del 10% y se tiene un riesgo de metástasis ganglionar de 46% cuando hay infiltración tumoral del estroma cervical. De hecho, según la literatura consultada, el riesgo de infiltración ganglionar pélvica se relaciona con la invasión tumoral, tumor intraendometrial se estima en 1%; miometrial superficial en 5% y profunda llega al 25%.¹¹

Sus sitios de metástasis más frecuentes son cúpula vaginal, nódulos linfáticos pélvicos y para-aórticos y a distancia los más comunes son los ovarios, peritoneo y pulmones.¹⁵ Las trompas uterinas y los ovarios por la vía de la contigüidad,^{19,20} mientras que, por vía vascular y linfática a la vagina y los pulmones, teniendo estos últimos una incidencia de 6%.²⁰ En este caso los ovarios estaban comprometidos en la gran tumoración pélvica. Uno puede preguntarse si inicialmente se presentó como un caso de tumores simultáneos en endometrio y ovario y de allí su comportamiento, a pesar de que el desarrollo sincrónico de tumores en el tracto genital femenino es infrecuente, presentándose en el 1-2% de los casos,²¹ sin embargo, de estos casos, el 50% son de endometrio y ovario.²² En un caso publicado en Chile,²² se expone un caso similar al aquí presentado con estadio temprano (Estadio IA) de presentación y morfología de alto grado. La paciente presentaba 46 años, premenopáusica, de allí que la clasificación inicial no aplica en todos los casos.

Conclusión

Cuando se realiza el estudio y abordaje de cada paciente, debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta que pueden existir presentaciones clínicas que no se correlacionen directamente con un diagnóstico específico. En este caso clínico en particular, nos damos cuenta de que, a pesar de las manifestaciones clínicas, signos, síntomas e incluso hallazgos de estudios complementarios, los retos diagnósticos persisten, siendo estos a su vez los que impulsan la investigación, el estudio y además el trabajo conjunto de un equipo interdisciplinario que abarca distintas especialidades, pero con un mismo fin, el bienestar y calidad de vida del paciente.

Conflicto de interés

El presente estudio no presenta conflictos de interés.

Referencias

1. Lecuona M, Guerrero A, Leyva L. Medicina general diagnóstico en oncología. Barcelona: Elsevier; 1st ed. Agosto 22, 2014.
2. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, Lee NK, Moroney JW, Son CH, *et al.* Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:258–279.
3. Baquedano L, Coronado PJ, Martínez-Maestre MA, José-Gutiérrez Y, Judez D, Villalobos F, Ruiz-Conde MA. Risk factors for high-grade endometrial carcinoma. *Clin Invest Ginecol Obstet.*45, pp. 64 - 68. 2018. Disponible en Internet en: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84999006633&partnerID=MN8TOARS>>.
4. García Ayala, E; Sandoval Martínez, DK; Calvo Castellanos, JF y Lara Lozano, JD. Adenocarcinoma oncocítico oxifílico de endometrio: reporte de caso. *Rev. chil. obstet. ginecol.*2013; 78, (3): 220-223.
5. Sociedad Venezolana de Salud Pública. Resumen de las estadísticas de cáncer en Venezuela en el año 2012. *Epidemiológico. Sociedad Venezolana de Salud Pública;* 2012.
6. Sociedad Anticancerosa de Venezuela y HOMO DATA. Boletín de Incidencia y Mortalidad del Cáncer Basado en los Datos del Informe Pronósticos de la Mortalidad e Incidencia de Cáncer en Venezuela, año 2017. Caracas: Sociedad Anticancerosa de Venezuela; 2018.
7. Berek JS, Hacker NF. *Oncología ginecológica de Berek y Hacker.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010, 5 Ed.
8. Ayala Morales F, Suyapa Gómez G, Rodríguez-Gudiel H, Rodríguez- Guzmán E. Cáncer de endometrio reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Hondur.* 2018;86(3-4):119-122.
9. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, Gabra H, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Tsilidis KK, Kyrgiou M. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer.* 2019 Oct 1;145(7):1719-1730. doi: 10.1002/ijc.31961. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30387875.
10. Montalvo Esquivel G, Isla Ortíz D, Solorza Luna G, Cantú de León D, González Enciso, Muñóz González D, *et al.* Oncoguía Cáncer de Endometrio. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología.* 2011; 47(S2).
11. Cruz Benitez, L, Ortega-Meza, B.A., Tenorio-Torres, J.A., Farías-Alarcon, M.A, Ramírez-Heredia, J. Prevalence of pelvic node metastasis in endometrial cancer as prognosis factor in the Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. 2012; 11. 358-365.
12. Huete G, Álvaro; Craig V, José; Vial A, M. Catalina; Farías J, Marcelo; Tsunekawa, Harumi; Cuello F, Mauricio. Rol de la imagenología en el proceso diagnóstico de la patología ginecológica benigna. *Rev. chil. obstet. Ginecol* 2016; 81(1): 63-85.
13. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg C. FIGO Cancer report 2018 Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;11; 143(S2).

14. Alvarado-Cabrero I. Adenocarcinoma de endometrio: conceptos actuales. *GAMO*, 2012; 11 (3), 196-202.
15. Singh N, Gilks B. The changing landscape of gynaecological cancer diagnosis: implications for histopathological practice in the 21st century. *Histopathology*. 2017; 70: 56-69
16. Bosset T, Davison B, Euscher ED, Liu CR, Lortet-Tieulent J, Raspollini MR, Singh N. Endometrioid Carcinoma of the Uterine Corpus. Editores Kim KR, Lax SS, Lasar AJ, Longacre TA, Malpica A, Matias-Guiu X, Nucci MR, Oliva E. *Pathology of the female genital tract. WHO Classification of tumors, 5 th Edition, Volume 4, Geneva, IARC press, 2020, p 252-255.*
17. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks B, *et al.* High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int J Gynecol Pathol*. 2019 Jan; 38(Iss 1 Suppl 1): S40–S63
18. Silva EG, Deavers MT, Bodurka DC, Malpica A. Association of Low-Grade Endometrioid Carcinoma of the Uterus and Ovary With Undifferentiated Carcinoma: A New Type of Dedifferentiated Carcinoma? *Int J Gynecol Pathol*. 2006; 25(52-58).
19. Baquedano L, Del Agua C, José Y, Rubio P, Villalobos F, Adiego I, *et al.* Cancer sincrónico de endometrio y trompa. *Rev chil obstet ginecol*. 2017 ; 82(2): 241-246.
20. Clavero R. J, Cuello F. M, Castiblanco G. A, Aparicio R. R. Resección de metástasis pulmonares en cánceres ginecológicos: Presentación de un caso y análisis de la literatura. *Rev méd Chil*. 2007; 9; 135:0034-9887.
21. Sandoval Martínez D, García Ayala E, Mayorga Anaya H. Neoplasia primaria sincrónica de endometrio y ovario: a propósito de un caso. *Rev chil obstet ginecol*. 2011; 76 :0717-7526.
22. Frías-Sánchez Z, Pantoja-Garrido M, Rojo-Novo S, Jiménez-Gallardo J, Márquez-Maraver F, Polo-Velasco A, *et al.* Adenocarcinoma sincrónico de alto grado de endometrio y ovario; a propósito de un caso clínico. *Rev chil obstet ginecol*. 2018; 83 (4):0717-7526.

Prediabetes y su complejo espectro como un reto en la práctica clínica diaria

Dr. J. Ildelfonso Arocha-Rodulfo¹ , Gianfranco Martinez-Colarossi² , Analiessa Marchan-Solano² 
Gestne Aure-Fariñez³ .

Resumen

La prediabetes es reconocida como un estado metabólico y como un factor predisponente individual a una alta probabilidad de progresar a diabetes en el futuro, personas con prediabetes tienen un riesgo elevado de desarrollar patologías asociadas con esa enfermedad, como retinopatía diabética, neuropatías, nefropatías y complicaciones macrovasculares. Se estima que la incidencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) en pacientes con prediabetes es significativamente mayor que en paciente con tolerancia a la glucosa normal (TGN). En los sujetos que fueron diagnosticados con IFG e IGT en combinación, el porcentaje anual de riesgo de desarrollar DMT2 incrementó en 10%. Esto sugiere que la IFG e IGT tienen un rol aditivo al factor de riesgo de padecer DMT2. La aparición de patologías cardiovasculares y la mortalidad asociada en individuos con prediabetes en comparación con NGT es conocido por ser significativamente elevado (mayor al 50%). Debido a que la progresión a DMT2, enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) o complicaciones micro o macrovasculares pueden ser prevenidas, la aproximación clínica debe invertir más tiempo en desarrollar un abordaje sistémico, enfocado en la heterogeneidad de la fisiopatología de esta condición. El propósito de esta revisión es actualizar conceptos sobre esta condición que pasa desapercibida para muchos médicos no especialistas en el tema y que realmente hay que considerarla como una condición de riesgo importante para la DM2 y la ECVA.

Palabras clave: Prediabetes, Diabetes Mellitus, tolerancia normal a la glucosa, tolerancia alterada a la glucosa, glucemia alterada en ayunas.

Prediabetes and its complex spectrum As a challenge to daily clinical practice

Abstract

Prediabetes is recognised as an important metabolic state; as well as an individual predisposing factor to a high probability of future progression to diabetes, individuals with prediabetes are at increased risk of developing many of the pathologies associated with that disease, such as diabetic retinopathy, neuropathy, nephropathy and macrovascular complications. The risk for T2DM in prediabetic subjects is higher compared with those with normal glucose tolerance (NGT). In the subjects who were diagnosed with IFG and IGT in combination, the annual percentage for the risk of developing T2DM increased by 10%. This suggests that IFG and IGT have additive roles in predicting the risk of developing T2DM. The occurrence of cardiovascular disease and associated mortality in prediabetic subjects compared with NGT are known to be significantly elevated in nearly over 50%. Because of the progression to T2DM, ACVD or micro or macrovascular complications can be prevented, the clinical approach must invest more time to develop a systematic approach, so individual management is required given the observed significant pathophysiological heterogeneity in this condition. The purpose of this revision is to update current definitions about this condition which may pass unnoticed by many medical doctors, and which we must consider as an important risk factor for T2DM and CVD.

Keywords: Prediabetes, Diabetes Mellitus, normal glucose tolerance, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance.

¹Cardiólogo Clínico, Miembro de la Sociedad Venezolana de Cardiología. Caracas, Venezuela. ²Médico cirujano, residente del programa Residencia Asistencial Médica Hospitalaria. CMDLT. Miranda, Venezuela. ³Médico Internista, Endocrinólogo General, Director del Programa de Especialización en Endocrinología y Metabolismo, Jefe del Servicio de Endocrinología y Metabolismo, CMDLT. Miranda, Venezuela.

Autor Correspondiente: Dra. Gestne Aure Fariñez. Email: gestneure@gmail.com

Recibido: 04/10/22 - Aceptado: 27/12/22

Introducción

El interés por la prediabetes se ha incrementado notoriamente en las dos décadas de este siglo visto su trascendencia como estado metabólico y condición predisponente para la progresión futura a la diabetes tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), además de que confiere una alta probabilidad de desarrollar muchas de las patologías normalmente asociadas a esa enfermedad, tales como retinopatía diabética, neuropatía periférica, enfermedad renal diabética y complicaciones macrovasculares¹. La prediabetes representa una etapa intermedia de disglucemia a lo largo del continuo que va desde el estado normal a la Diabetes, se identifica mediante mediciones de laboratorio: valor de glucosa en ayuna, valor de glucosa 2 horas después de una carga de 75 grs de glucosa.^{2,3}

Representa una excelente oportunidad para poner en práctica conductas preventivas para reducir la incidencia y/o progresión de esta temida afección. Sin embargo, es conveniente acotar la discrepancia existente entre el criterio del punto de corte de la Organización Mundial de la Salud⁴ (OMS) y a la Asociación Americana de Diabetes⁵ (ADA, por sus siglas en inglés) para el diagnóstico de la hiperglucemia prediabética, siendo que para la OMS no reconoce dos entidades distintas sino solamente a la TAG con un rango más elevado (Tabla 1).

No sólo existen diferencias en el punto de corte tampoco existe consenso en el término, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la prediabetes como un

estado de hiperglucemia intermedia, y no aconseja el termino de prediabetes, utiliza dos parámetros la glucosa en ayuna alterada (GAA) que es definida como glucosa plasmática en ayuna de 110 a 125 mg/dL y tolerancia a la glucosa alterada (TAG) definida como glucosa plasmática de 140-200 mg/dL durante 2 h después de la ingestión de una carga 75 g de carga de glucosa o una combinación de los dos basada en una glucosa oral de 2 h prueba de tolerancia (OGTT). La Asociación Americana de Diabetes (ADA), por otro lado, tiene el mismo valor de corte para TAG (140-200 mg/dL) pero tiene un valor de corte más bajo para GAA de 100 a 125 mg/dL y tiene criterios basados en la hemoglobina A1c (HbA1c) de un nivel de 5,7 % a 6,4 % para la definición de prediabetes.³

Aunque las diferentes definiciones de prediabetes o hiperglucemia intermedia conducen a diferentes riesgo de desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular, el riesgo de mortalidad por todas las causas aumenta sólo en el grupo que desarrolla Diabetes.⁶ En las conclusiones derivadas del análisis de la población del estudio de Rotterdam identificados con prediabetes según el criterio de la OMS y de la ADA se estimó el riesgo de 10 años y el riesgo de por vida de progresión a la DM2 manifiesta, tanto en hombres como en mujeres.⁷

Los resultados mostraron que las mujeres tienen un riesgo de por vida mayor que el hombre para la progresión a DM2, pero con el criterio de la ADA se obtuvo el doble de la prevalencia de prediabetes en comparación al de la OMS para ambos sexos y por grupo de edad. Además, el riesgo de por vida de progresar a diabetes resultó sustancialmente más bajo en mujeres y hombres con la definición de la ADA frente al criterio de la OMS (la mitad frente a dos tercios, respectivamente). De este modo, cabe resaltar que la definición de la ADA tiende a ser más utilizada.⁷

Los estudios de observación y de intervención han demostrado que la prediabetes es un factor directo e independiente para la ECVA y renal⁸⁻¹⁰. Uno de estos estudios es un análisis de corte transversal de la encuesta NHANES durante los años 1988 a 94, 1999 a 2004, 2005 a 2010 y 2011 a 2014 para examinar el perfil de riesgo cardiovascular y renal de adultos con prediabetes y su desarrollo en el tiempo⁷. Vale acotar que para la definición de prediabetes tomaron

Tabla 1. Criterios de la OMS y la ADA para diagnóstico de la hiperglicemia prediabética

	OMS ²	ADA ³
GAA	110 a 125 mg/dL	100 a 125 mg/dL
	(6,1 a 6,9 mmol/L)	(5,6 a 6,9 mmol/L)
TAG	110 a 125 mg/dL	140 a 199 mg/dL
	(6,1 a 6,9 mmol/L)	(7,8 a 11 mmol/L)
A1C	No	5,7 a 6,4%

A1C: hemoglobina glucosilada; GAA: glucemia alterada en ayunas; TAG: tolerancia alterada a la glucosa

en cuenta los criterios de la OMS y ADA. Cerca del 50% de los sujetos con prediabetes tenían otras comorbilidades que incrementaban el riesgo de enfermedad cardiovascular y renal y este hallazgo no se modificó con las definiciones diferentes de prediabetes; lo cual, de acuerdo con los autores, significa que la identificación de los sujetos con prediabetes puede ampliar la ventana de oportunidades para reducir el riesgo cardiovascular y renal.^{9,10}

En el estudio DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia*), el riesgo para ECVA e ictus se incrementó progresivamente de la etapa de GAA a TAG a DM2¹¹, indicando que la hiperglucemia es un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular. Incluso, la relación entre glucemia y riesgo cardiovascular comienza dentro del mismo rango normal de la glucemia con una relación lineal^{10,11}. Además, las respuestas con hiperglucemia a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, (PTOG) están fuertemente asociadas con eventos macrovasculares futuros y mortalidad total en pacientes con infarto agudo del miocardio e insuficiencia cardíaca.^{12,13}

Los resultados del estudio STOP-NIDDM (*Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) demostraron que tratar la TAG con acarbosa (inhibidor de la alfa glucosidasa intestinal), el cual reduce específicamente la hiperglucemia posprandial, disminuyó significativamente la tasa de conversión de TAG a DM2 asociado con una reducción del 49% en los eventos cardiovasculares, 34% menos en la incidencia de nuevos casos de hipertensión arterial (HTA) y se redujo en 50% el incremento anual en el grosor de la mioíntima arterial^{14,15}. Por otro lado, pioglitazona redujo significativamente la presión arterial diastólica y la velocidad de progresión del grosor de la mioíntima arterial en conjunción con la menor conversión de TAG a DM2.¹⁶

Sin lugar a duda, la diabetes mellitus se ha convertido en una seria amenaza para la salud pública visto el incremento acelerado en los últimos años. Los datos aportados de la Federación Internacional de Diabetes en el año 2019 estimaron una prevalencia del 9,3% (463 millones de personas), ascendiendo al 10,2% (578 millones) para el 2030 y 10,9% (700 millones) para el año 2045¹⁷. Para Latinoamérica las estimaciones son alarmantes ya que se pasaría de una prevalencia de 32 millones en el año 2019 a 49 millones en el año

2045, lo que representa un incremento del 55%. La prevalencia es mayor en las áreas urbanas (10,8%) que en las rurales (7,2%), en los países de ingresos elevados (10,4%) que en los de ingresos bajos (4,0%). Uno de cada dos personas (50,1%) es portadora de diabetes, pero lo desconoce. En cuanto a la prevalencia de la TAG se estimó en 7,5% (374 millones) en el año 2019 y proyectada para alcanzar 8,0% (454 millones) para el año 2030 y 8,6% (548 millones) para el 2045.¹⁸

Estudios clínicos de prevención que han incluido pacientes prediabéticos no tratados, han demostrado en ellos un 11% de riesgo anual de desarrollar DM2, como también enfermedad macro y microvascular, las cuales son más prevalentes al comparar con los sujetos normoglucémicos controles.¹⁸

Un aspecto todavía más inquietante es el avasallante crecimiento de la obesidad en la población infantil y en adolescentes, lo cual ha traído aparejado un incremento en la prevalencia de la prediabetes en estos grupos de pacientes. De hecho, en una muestra de adolescentes (12 a 18 años) y adultos jóvenes (19 a 34 años) estadounidenses se encontró que cerca de 1 de cada 5 adolescentes y 1 de cada 4 adultos jóvenes eran portadores de prediabetes y a su vez poseían una elevada carga de factores de riesgo cardiometabólicos, lo que se traduce en un mayor riesgo de ECVA y DM2 desde temprana edad.¹⁹

La mayoría de las sociedades científicas internacionales definen a la prediabetes como una condición con dos etapas o categorías: glucemia alterada en ayunas (GAA) y tolerancia alterada a la glucosa (TAG) en la prueba de la tolerancia oral a la glucosa (PTOG). La OMS la denomina hiperglucemia intermedia la categoría con valores entre 110 a 125 mg/dL.¹⁸⁻¹⁹

Hiperglucemia y agresión vascular

Es bien conocido que la DM2 posee un tiempo de latencia entre siete a diez años antes de ser descubierta. Durante esos años la anormalidad bioquímica predominante es la hiperglucemia, usualmente en los límites marcados por la GAA, es decir entre 100 y 125 mg/dL. Estos valores de glucemia, que para algunos clínicos son intrascendentes, ejercen una

serie de efectos deletéreos sobre territorios micro y macrovasculares, donde el blanco primario es la célula endotelial, acelerando el proceso normal de glicosilación de la membrana basal con degradación y regeneración de monocitos y macrófagos.¹⁷ Experimentalmente, se ha podido comprobar la degradación del óxido nítrico por la hiperglucemia, disminuyendo así la vasodilatación inducida por este elemento junto a una menor biodisponibilidad de prostaciclina, un compuesto conocido como potente vasodilatador y antiagregante plaquetario.²⁰⁻²³ Otras acciones deletéreas de la hiperglucemia se listan en la tabla 2.

Tabla 2. Impacto de la hiperglucemia sobre el endotelio vascular.²⁰⁻²²

Adicionalmente, todavía se desconocen algunas de las funciones de la célula endotelial teniendo en cuenta que esta es una barrera dinámica que separa la sangre del intersticio que segrega factores angiocrinos que “gobiernan” la función de las células parenquimatosas adyacentes de forma específica y se conoce que las células endoteliales modulan la transferencia de nutrientes y hormonas a las células parenquimatosas en respuesta a las alteraciones en el perfil metabólico, pudiendo ser también actores de primera línea en situación de desregulación metabólica sistémica.^{23,24}

Estos cambios han podido ser comprobados en la

clínica mediante la exploración de la hiperreactividad vascular donde, en comparación con sujetos normales, aquellos con GAA y TAG tenían deterioro en la vasodilatación inducida por flujo y este cambio era más pronunciado en los portadores de DM2 y, a su vez, esta vasodilatación inducida por flujo tenía una relación inversa y poderosa con el valor de la hiperglucemia.²⁴ Un entorno adaptativo inmunitario caracteriza un fenotipo inflamatorio que se observa en la diabetes y ahora en la prediabetes y se cree que la epigenética juega un papel importante en estos cambios.²⁵

Como típicamente se ha descrito en la patología vascular de la diabetes hay que separar las complicaciones en las grandes y medianas arterias que conducen a la aterosclerosis, pudiéndose expresar como enfermedad arterial coronaria, vascular cerebral o periférica (especialmente de miembros inferiores) y la enfermedad de los pequeños vasos o complicaciones microvasculares que afectan fundamentalmente riñón, retina y la neuropatía.²⁴

Afectación microvascular en la prediabetes

Aunque no hay datos relacionados con la prediabetes en cuanto al impacto de la enfermedad microvascular sobre el pronóstico, se ha podido establecer en pacientes con DM2 que los sujetos con una complicación microvascular tienen un incremento del 35 al 40% en el riesgo de mortalidad cardiovascular (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus), independiente del tipo de repercusión, por lo que un mayor número complicaciones microvasculares resulta en un incremento escalonado en el riesgo de eventos cardiovasculares, hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad total.^{26,27}

Por consiguiente, es de capital importancia la pesquisa de la enfermedad microvascular y su tratamiento precoz en los pacientes con prediabetes, especialmente en aquellos con otro factor de riesgo cardiometabólico, por tratarse de una condición independiente de riesgo para eventos cardiovasculares y metabólicos con repercusión negativa sobre la calidad de vida individual y del grupo familiar.^{26,27}

Daño renal en la prediabetes

La DM2 es la principal causa de enfermedad renal diabética (ERD) en el mundo, tanto en naciones desarrolladas como emergentes, y es el diagnóstico primario de enfermedad renal en el 20-40% de las personas que inician tratamiento dialítico.^{27,28} Desde las investigaciones de Sechi y colaboradores²⁶ se había aceptado que las alteraciones del metabolismo de la glucosa y la hiperinsulinemia estaban asociadas con disfunción renal y progresión a ERD y podrían contribuir al desarrollo de complicaciones ateroscleróticas, lo cual fue comprobado por Fox y colaboradores²⁷ quienes evaluaron 2.398 sujetos, de los cuales el 29% tenían prediabetes; 3,4% nuevos casos de DM2, y se encontró una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) en 9 y 24 mL/min/1,73 m², respectivamente; el 7% de los pacientes con prediabetes progresó a ERD y su prevalencia se incrementó de acuerdo a la glucemia basal.

Por otro lado, el 31% de los pacientes tenía síndrome metabólico (SMet) y durante el seguimiento, 9% desarrollaron ERD. El análisis de regresión y ajuste por las covariables reveló que la GAA o la TAG confirmó un 65% incremento en el Odds Ratio (OR) para desarrollar ERD.²⁷ Plantinga y colaboradores²⁸ en la encuesta NHANES, 1999–2006, demostraron que la prevalencia de albuminuria y proteinuria se incrementaba con los niveles de glucemia, pasando de 6% y 0,6 % en normoglucemia, a 10% y 1,1 % en el grupo con TAG, aumentando a 29% y 3,3% en la diabetes no diagnosticada y 29% y 7,7% en la DM diagnosticada, respectivamente.

Por distintos mecanismos, la prediabetes condiciona un conjunto de cambios generalmente asintomáticos que conllevan a un estado de hiperfiltración glomerular, precursora de la hipertensión intraglomerular, del inicio de la injuria renal y predecesores de la albuminuria²⁹⁻³¹. Más aun, la prevalencia de la hiperfiltración glomerular se incrementa en la medida que se pasa de GAA a TAG y a DM2 con OR de 1,29; 1,58 y 2,47, respectivamente.³¹

Sin embargo, no solo la hiperglucemia es responsable de la hiperfiltración glomerular y se ha podido establecer otros actores de primera línea como edad, género, índice de masa corporal, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, hiperleptinemia, mayor estrés oxidativo, incremento en la presión arterial, activación

del sistema nervioso simpático y del sistema renina angiotensina³¹. Es necesario resaltar que el endotelio glomerular es una estructura vascular única en el organismo y altamente fenestrada, lo cual permite su elevada permeabilidad al agua, necesaria para los grandes volúmenes de filtración manejados por el glomérulo.³²⁻³⁴

La hiperglucemia conlleva a la disfunción de la célula endotelial glomerular, lo cual se caracteriza por una o más de las siguientes alteraciones:³²⁻³⁵

- Disminución en la disponibilidad de óxido nítrico.
- Reducción de la vasorrelajación inducida por el endotelio.
- Desregulación hemodinámica.
- Deterioro en la capacidad fibrinolítica.
- Favorecimiento del retorno y sobreproducción de factores de crecimiento.
- Incremento en la expresión de moléculas de adhesión y genes inflamatorios.
- Generación excesiva de especies reactivas de oxígeno.
- Mayor permeabilidad de la barrera de capa celular.

Otro aspecto, recientemente conocido, es la estrecha interacción entre las células endoteliales del glomérulo y los podocitos y el equilibrio de esta relación es imprescindible para el mantenimiento de la barrera de filtración a través de la vía de señalización del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), y al parecer niveles reducidos de VEGF pueden resultar en daño de la célula endotelial con pérdida de podocitos y engrosamiento de la membrana basal; por el contrario, el exceso en VEGF resulta en neovascularización que conlleva a la microangiopatía.³⁶

Siendo la prediabetes causante de lesión y daño renal, es importante el enfoque preventivo para evitar la progresión a ERD. Es imprescindible la determinación

de la función renal por métodos confiables y no basta la determinación de creatinina sérica ya que la relación entre la concentración sérica de creatinina y la función renal no es lineal sino hiperbólica, lo que se traduce en una baja sensibilidad diagnóstica. Se precisa de descensos del flujo glomerular de, al menos, 50% para que la creatinina se eleve por encima del intervalo de referencia.³⁷

Cualquier fórmula de estimación de la función renal es precisa y exacta siendo la de Cockcroft-Gault la más fácil de recordar, aunque sobreestima el flujo glomerular para valores inferiores de 15 mL/min/1,73 m². La *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD-4) presenta mayor exactitud diagnóstica, para estadios 3 y 4; mientras que la de mayor exactitud y precisión es la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).³⁷

Un método sencillo y práctico para la determinación de la excreción urinaria de albúmina (EUA) es a través de la medición del cociente albúmina/creatinina o de proteínas/creatinina en una muestra aislada de orina, preferiblemente de la mañana, ofrece una estimación adecuada de la excreción urinaria de proteínas o albúmina en 24 horas, los resultados se expresan como mg/g de creatinina urinaria. (criterio de ERC ≥ 30 mg/g o ≥ 3 mg/mmol)³⁴. Este método es recomendable como primera opción, porque evita la recolección de orina de 24 horas, uno de los problemas de este método, es el cociente de la ecuación (creatinina urinaria) que puede modificarse por causas no inherentes a la función renal, por ejemplo en sujetos con mayor masa muscular, resultando en una subestimación, en el caso de mujeres y de ancianos en quienes la creatinina es menor, debido a menor masa muscular, puede haber sobrestimación. El cociente albuminuria/creatinina predice la presencia de proteinuria de rango nefrótico con una buena sensibilidad y especificidad.³⁵

La polineuropatía distal en la prediabetes

Según lo descrito por Ziegler y colaboradores, en el estudio MONIKA/KORA, la polineuropatía distal está presente en un 11 a 13% de los sujetos con prediabetes versus un 26 a 28% en pacientes diabéticos y 4 a 8% en sujetos no diabéticos³⁶. Una revisión sistemática

más reciente mostró que, a pesar en el amplio rango reportado de prevalencia (2% a 77%), la mayoría de los estudios informaron de un valor $\geq 10\%$.³⁶⁻³⁸

Obviamente, estas cifras serán distintas según el método de estudio neurológico, siendo que las prevalencias estimadas más elevadas de 77% (IC 95%: 54% a 100%), 71% (IC 95%: 55% a 88%) y 66% (IC 95%: 53% a 78%) fueron informadas utilizando termografía plantar, prueba sensorial multimodal cuantitativa y pruebas de conducción nerviosa, respectivamente. En general, los estudios que evaluaron parámetros de pequeñas fibras nerviosas obtuvieron una prevalencia más elevada de neuropatía periférica. Debido a la variedad de las poblaciones en estudios y de los métodos de detección de la neuropatía, hubo una marcada heterogeneidad en los estimados de la prevalencia.³⁸

Desde otro punto de vista, Singleton y colaboradores encontraron en 107 pacientes con neuropatía simétrica distal idiopática que el 34% tenía GAA, un porcentaje tres veces superior a los pacientes con TGN. En los pacientes con GAA, el patrón principalmente afectado fue el sensorial en un 81%; el síntoma principal fue el dolor en un 92%; las pruebas electrofisiológicas mostraron que un 61% de los pacientes con GAA presentaron disminución de la amplitud de la onda del nervio sural y el 21% disminución de la amplitud de onda del nervio motor peroneo.³⁸

Como se ha mencionado, la hiperglucemia favorece la generación de ROS (especies reactivas de oxígeno por sus siglas en inglés), inflamatorios y tóxicos, que conducen a la depleción de ON, activando la enzima aldosa reductasa, la cual, convierte el exceso de glucosa en sorbitol, por la vía de los polioles (a través, de la activación de la sorbitol deshidrogenasa).³⁹

El médico de atención primaria debe recordar que uno de los síntomas principales es la presencia de neuropatía en los pacientes diabéticos; en los casos de pacientes con prediabetes, hay que descartar neuropatía de fibras pequeñas si existe relación entre dolor y/u otro síntoma de disfunción de fibras pequeñas como la pérdida de la percepción a la temperatura, con reducción de la percepción dolorosa (monofilamento de Semmes Weintein de 10 gramos), y conservación de los reflejos osteotendinosos y de la sensibilidad vibratoria (fibras largas).³⁹

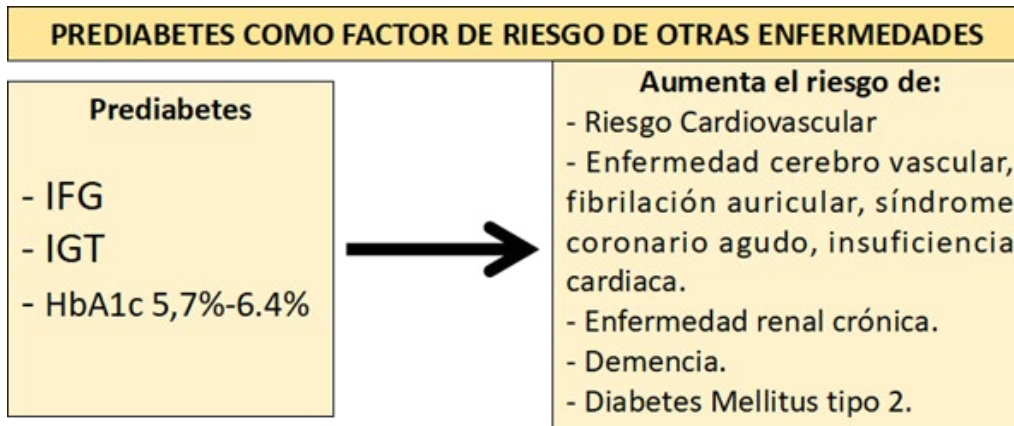


Figura 1: La prediabetes se asocia positivamente con riesgo de mortalidad en todas las causas

En resumen³⁶⁻³⁹,

- 11-13% de los pacientes con TGA, presentan neuropatía.
- 10-18% de los pacientes diabéticos recién diagnosticados presentan neuropatía, y esto puede ser explicado como la presencia de la complicación desde etapas prediabéticas.
- La base fisiopatológica es la hiperglucemia, en su ausencia, factores como la obesidad, la hipercolesterolemia y síndrome metabólico deben ser consideradas.
- Entre los cambios patogénicos se describen; el estrés oxidativo, la injuria endotelial y disfunción vascular. Principalmente por activación de la vía de los polioles, aumento de los ROS, PFGA y defectos en la señales de ON.
- La característica clínica principal es la presencia de dolor neuropático, disminución de la sensibilidad protectora y térmica; sin cambios en la sensibilidad vibratoria y reflejos, denominada neuropatía prediabética o de neuropatía de fibras cortas.
- No existen, evidencias concluyentes de la existencia de un método diagnóstico efectivo que permita su diagnóstico precoz, solo prevalece la sospecha y juicio clínico.

Retinopatía

Es la complicación microvascular más específica de la DM2 y gracias a estudios pioneros que revelaron signos de retinopatía se estableció el umbral de 126 mg/dL (7 mmol/L) para la GAA por su elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de DM2. La prediabetes puede estar asociada con un mayor riesgo de la retinopatía diabética, sin embargo, las evidencias varían dependiendo del procedimiento diagnóstico.^{1,40,41}

Las mediciones en los cambios vasculares de la retina, como una disminución de la relación arterio-venosa y el aumento en el calibre de las arteriolas y venas retinianas, también se han relacionado con prediabetes o aumento del riesgo de la diabetes, aunque la evidencia no es del todo consistente. Además, cabe resalta que en un metanálisis sobre la asociación existente entre prediabetes y retinopatía, en donde incluyeron nueve estudios transversales con 14.751 participantes adultos que vivían en la comunidad; 3.847 de ellos con diagnóstico de prediabétes, se insta a través de los resultados que la prediabetes se asocia con mayor prevalencia de retinopatía en comparación con aquellos con normoglucemia (*odd ratio*, OR 1,55; intervalo de confianza 95%, $p=0.01$).⁴⁰⁻⁴²

El impacto macrovascular de la prediabetes

Al enfocarnos en el daño subclínico a órgano blanco desde el punto de vista de enfermedad macrovascular en prediabéticos existen pocos estudios reportados hasta la actualidad. El más resaltante fue el realizado en el Hospital General de Atenas, donde se incluyó a 524 personas (264 hombres y 260 mujeres) con sobrepeso y obesos (IMC mayor de 27 kg/m²) con edad promedio entre 53,6 +/- 10,3 años. En todos se realizó test de tolerancia a la glucosa con insulina, ecocardiografía, ultrasonido carotídeo, análisis de la onda de pulso. Se utilizaron igualmente los criterios diagnósticos NCEP-ATP III y criterios del ADA para síndrome metabólico (SMet) y prediabetes.⁴³

El resultado de la investigación reportó que la prevalencia del SMet y la prediabetes fue 38,7 y 25,4%, respectivamente. De ellos, 129 individuos (24,6%) eran portadores SMet sin diabetes (grupo M) y otro 59 (11,3%) prediabéticos sin SM (grupo P). El grupo P (prediabéticos) presenta una disminución de la excreción de albúmina ($p=0,033$) y mayor engrosamiento de la íntima-media de la carótida común en comparación con el grupo M ($p=0,032$). Aún más, el grupo M se asoció a niveles más alto de proteína C reactiva. El análisis de regresión logística múltiple reveló que la edad avanzada ($p<0,0001$, OR 1,11, IC 95%: 1,06 a 1,16), la secreción baja de insulina ($p<0,0001$, OR 0,05, IC 95%: 0,02 a 0,18 para el índice insulinogénico), y la resistencia a la insulina ($p=0,0003$, OR 3,22, IC 95%: 1,71 a 6,07 para el HOMA-IR) se asociaron con el grupo P.⁴³

Por otro lado, en un análisis transversal del estudio Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), donde evaluaron la relación en diferentes grupos étnicos con prediabetes y la presencia de daño de órgano blanco, que involucró 6814 participantes entre 45-84 años, incluidos sujetos de raza negra, blancos e hispanos con un examen inicial en el año 2000, sin antecedentes conocidos de un ataque al corazón, ictus o diabetes.⁴⁴

Se evaluaron marcadores para calcificación arterial coronaria (CAC), estenosis carotídea mayor al 25%, índice tobillo-brazo (ITB) inferior a 1,0 y la presencia de proteína en la orina (>30 mg/gr) entre los participantes con glucemia normal (GAN) e ITG, y entre los grupos

étnicos con prediabetes/ITG. Se incluyeron 2.457 blancos, 1.548 negros y 1.229 participantes hispanos.⁴⁴

Después de los ajustes, no hubo diferencias para cada resultado entre los sujetos normales y prediabéticos negros e hispanos, mientras que los participantes de raza blanca con prediabetes tenían probabilidades significativamente mayores de estenosis carotídea (OR: 1,50), del ITB bajo (OR: 1,77) y albuminuria (OR: 1,66) en comparación con los blancos con GAN. Cuando se comparan aquellos con ITG/prediabetes por grupo étnico, los negros y los hispanos tenían menos estenosis carotídea y CAC. Además, los hispanos tenían menor reducción del ITB (OR: 0,35, IC 95% 0,19 a 0,65) en comparación con los blancos con ITG. Por lo que la prediabetes está relacionada con la presencia de diversos indicadores para daño de órgano blanco en sujetos blancos, pero no en sujetos negros o hispanos.⁴⁴⁻⁴⁵

Conclusiones

La prediabetes, no es una situación clínica premonitoria de la DM2, más bien debe ser tenida en cuenta como una entidad asociada a alteraciones típicamente consideradas en la DM2 establecida, las cuales incluyen la ECVA en todo su abanico de manifestaciones, la enfermedad periodontal, disfunción cognitiva, enfermedad microvascular, elevación y/o anormalidades de la presión arterial, apnea obstructiva del sueño, baja concentración de testosterona, hígado graso no alcohólico y cáncer. Más complicado aún es que en la vasta mayoría de los sujetos con prediabetes, no se valora en la consulta la dimensión de tales alteraciones, de modo de intervenir eficazmente en la prevención precoz.

Otro aspecto destacado a ser tomado en cuenta es que, al igual que en otras enfermedades crónicas no transmisibles, comúnmente los factores de riesgo no existen aislados, sino en combinación con dos o tres componentes adicionales, tradicionalmente el sedentarismo y la alimentación hipercalórica como es el caso de las enfermedades cardiometabólicas; a su vez cabe resaltar que no se debe menospreciar el hallazgo de GAA en pacientes pediátricos, niños y adolescentes,

con obesidad, en donde debe ser tomado como un punto de importancia para su estudio por su futura repercusión cardiovascular.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Lawal Y, Bello F, Kaoje YS. Prediabetes deserves more attention: A review. 2020. *Clin Diabetes* 2020;38:328-38.
2. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and what it means: the epidemiological evidence. *Annual Review of Public Health*. 2021 Apr 1;42:59-77.
3. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World journal of diabetes*. 2015 Mar 15;6(2):296.
4. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation 2006.
5. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44 (Suppl 1):S15-S33.
6. Davidson MB. Historical review of the diagnosis of prediabetes/intermediate hyperglycemia: Case for the international criteria. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022 Feb 5:109219.
7. Ivan Herpt TTW, Lighthart S, Leening MJG, *et al*. Lifetime risk to progress from pre-diabetes to type 2 diabetes among women and men: comparison between American Diabetes Association and World Health Organization diagnostic criteria. *BMJ Open Diab Res Care* 2020;8:e001529. doi:10.1136/bmjdr-2020-001529
8. Ali MK, Bullard KM, Saydah S, Imperatore G, Gregg EW. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May;6(5):392-403. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30027-5.
9. Buysschaert M, Medina JL, Bergman M, Shah A, Lonier J. Prediabetes and associated disorders. *Endocrine*. 2015 Mar;48(2):371-93
10. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2011;108(Suppl):3B-24B.
11. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
12. Sourij H, Saely CH, Schmid F, *et al*. Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographed coronary patients. *Eur Heart J* 2010;31:1583-90.
13. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOPNIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
14. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004;35:1073-8.
15. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, *et al*. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.
16. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, *et al*; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
17. Perreault L, Pan Q, Mather K, Watson K, Hamman R, Kahn S. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk; results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012;379(9833):2243-51.
18. Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg EW, Imperatore G. Prevalence of Prediabetes Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatr*. 2020 Feb 1;174(2):e194498. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4498.
19. Emanuelsson F, Benna M. LDL-Cholesterol versus Glucose in Microvascular and Macrovascular Disease. *Clin Chem*. 2021 ;67(1):167-182. doi: 10.1093/clinchem/hvaa242.
20. Meza C, *Int. J. Mol. Sci.* Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS?. 2019, 20, 3775. Disponible en: https://www.mdpi.com/1422-0067/20/15/3775/review_report
21. Takeda Y, Matoba K, Sekiguchi K, Nagai Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. Endothelial Dysfunction in Diabetes. *Biomedicines*. 2020 Jun 29;8(7):182. doi: 10.3390/biomedicines8070182. PMID: 32610588; PMCID: PMC7400447.
22. Hasan SS, Fischer A. The Endothelium: An Active Regulator of Lipid and Glucose Homeostasis. *Trends*

- Cell Biol. 2021 Jan;31(1):37-49. doi: 10.1016/j.tcb.2020.10.003.
23. Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Takaeko Y, Kajikawa M, Kihara Y *et al.* Pre-impaired fasting glucose state is a risk factor for endothelial dysfunction: Flow-mediated Dilation Japan (FMD-J) study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Oct;8(1):e001610. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001610.
 24. Kaze AD, Santhanam P, Erqou S, Bertoni AG, Ahima RS, Echouffo-Tcheugui JB. Microvascular Disease and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: The Look AHEAD Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021 May 11;[EPub Ahead of Print], DOI:https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108859
 25. Ding Q, Gao Z, Chen K, Zhang Q, Hu S, Zhao L. Inflammation-Related Epigenetic Modification: The Bridge Between Immune and Metabolism in Type 2 Diabetes. *Frontiers in Immunology.* 2022;13.
 26. Sechi LA, Catena C, Zingaro L, Melis A, De Marchi S. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. *Diabetes* 51:1226–1232, 2002
 27. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PWF and Levy D. Glycemic Status and Development of Kidney Disease. The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 28:2436–2440, 2005.
 28. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, *et al.*, for the CDC CKD Surveillance Team. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 673–82.
 29. Okada R, Yasuda Y, Tsushita K, Wakai K, Hamajima N, Matsuo S. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol Dial Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1821-25.
 30. Rodriguez-Poncelas A, Coll-de-Tuero G, Blanch J, Comas-Cufí M, Saez M, Barceló MA. Prediabetes is associated with glomerular hyperfiltration in a European Mediterranean cohort study. *J Nephrol.* 2018 Oct;31(5):743-749. doi: 10.1007/s40620-018-0524-0.
 31. Gil CL, Hooker E, Larrivé B. Diabetic Kidney Disease, Endothelial Damage, and Podocyte-Endothelial Crosstalk. *Kidney Med.* 2020 Dec 7;3(1):105-115. doi: 10.1016/j.xkme.2020.10.005.
 32. Mahtal N, Lenoir O, Tharaux PL. Glomerular Endothelial Cell Crosstalk With Podocytes in Diabetic Kidney Disease. *Front Med (Lausanne).* 2021 Mar 24;8:659013. doi: 10.3389/fmed.2021.659013.
 33. Lassén E, Daehn IS. Molecular Mechanisms in Early Diabetic Kidney Disease: Glomerular Endothelial Cell Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 11;21(24):9456. doi: 10.3390/ijms21249456.
 34. Sena CM, Pereira AM, Seíça R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Dec;1832(12):2216-31. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.08.006.
 35. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* (2013) 3, 1; doi:10.1038/kisup.2012.73.
 36. Ziegler D; Rathmann W; Dickhaus T; Mersinger C; Mielck A and KORA study group. Prevalence of Polyneuropathy in Prediabetes and Diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys. *Diabetes Care* 2008; 31: 464-469.
 37. Kirthi V, Perumbalath A, Brown E, *et al.* Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diab Res Care* 2021;9:e002040. doi:10.1136/bmjdr-2020-002040
 38. Singleton JR, Gordon Smith A, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1448-1453.
 39. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jun 13;5(1):42. doi: 10.1038/s41572-019-0097-9.
 40. Nguyen TT, Wang JJ, Wong TY. Retinal vascular changes in pre-diabetes and prehypertension: new findings and their research and clinical implications. *Diabetes Care* 2007; 30: 2 708–15.
 41. Nguyen TT, Wang JJ, Islam FM, *et al.* Retinal arteriolar narrowing predicts incidence of diabetes: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) Study. *Diabetes* 2008; 57: 536–39.
 42. Jin, J. y Lu, P. Asociación entre prediabetes y retinopatía: un metanálisis. *Horm Metab Res [Internet].* 2021; 53(12):801-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1678-7092>
 43. Diamanto poulos EJ, Andreadis EA, Tsourous GI, Ifanti GK, Katsanou PM, Georgiopoulos DX, Vassilopoulos CV, Dimitriadis G, Raptis SA. Metabolic syndrome and prediabetes identify overlapping but not identical populations. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006 Jul;114(7):377-83.
 44. Player MS, Diaz VA, Mainous AG 3rd, Gregorie SH, Knoll ME, Everett CJ. Ethnic differences in the relationship of prediabetes with the presence of target-organ disease. *Diabetes Metab.* 2011;37(5):403-409.
 45. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J, *et al.* Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia* 65, 275–285 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05592-3>

Utilidad de la Espectroscopía por Resonancia Magnética para la diferenciación de gliomas de alto y bajo grado

Cecilia Inés Matheus Fernández¹ , Verónica Hernández Burgos² .

Resumen

Los gliomas son tumores cerebrales que se clasifican según su malignidad. La clasificación de un glioma depende de la histología y de características moleculares y genéticas, asociadas al pronóstico. Se pretende revisar la utilidad de métodos como la espectroscopía por resonancia magnética para la diferenciación de gliomas de bajo y alto grado como método no invasivo para predecir su comportamiento y así la supervivencia del paciente. Se revisan artículos publicados en inglés y español en los últimos 5 años en bases de datos como *pubmed* y *embase*, eliminándose artículos cuyo título, resumen o contenido no entraban dentro de los criterios de inclusión, resultando en un total de 35 artículos finales.

Palabras clave: espectroscopia por resonancia magnética, gliomas.

Usefulness of Magnetic Resonance Spectroscopy for the differentiation of high and low grade gliomas.

Abstract

Gliomas are brain tumors that are classified according to their malignancy. The classification of a glioma depends on histology, molecular and genetic characteristics, associated with the prognosis. It is intended to review the usefulness of methods such as magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of low- and high-grade gliomas as a non-invasive method to predict their behavior and thus patient survival. Articles published in English and Spanish in the last 5 years in databases such as *pubmed* and *embase* are reviewed, eliminating articles whose title, abstract or content did not meet the inclusion criteria, resulting in a total of 35 final articles.

Keywords: magnetic resonance spectroscopy, glioma.

Introducción

En las últimas décadas el rápido avance de la tecnología como herramienta imagenológica ha permitido diagnósticos más precoces y confiables sobretodo en el área de la oncología. Esto ha disminuido la mortalidad de múltiples patologías previamente descritas como incurables o con poco tiempo de supervivencia. En algunos casos la prontitud con la que nuevas técnicas tanto de imagen como de clasificación salen a la luz y la lentitud inherente a la renovación de los protocolos a nivel

clínico, dificulta la actualización para su uso práctico. Se plantea revisar la utilidad de la espectroscopía cerebral por resonancia magnética como método diagnóstico entre lesiones tumorales de origen glial y diferenciador confiable entre gliomas de alto y bajo grado.

Desarrollo

Los gliomas difusos de la edad adulta son los tumores malignos más frecuentes del sistema nervioso central, estos se dividen en alto grado y bajo grado según el

¹Residente de postgrado en Imagenología del Servicio de Radiología en el Centro Médico Docente la Trinidad. ²Adjunto del servicio de Radiología del Centro Médico Docente la Trinidad, Neuroradiólogo, Radiólogo intervencionista.

Autor Correspondiente: Cecilia Matheus. Correo electrónico: cecimatheusf@gmail.com

Recibido: 06/10/21 - Aceptado: 09/12/21

tiempo de supervivencia y el pronóstico del paciente.¹ Históricamente la clasificación de estas lesiones se basaba en características histopatológicas, sin embargo en las últimas décadas se han empezado a categorizar mediante marcadores moleculares que determinan mutaciones genéticas comunes para distintas entidades de similar comportamiento clínico.² Estas mismas características genéticas en la mayoría de los casos dictan la elección de tratamiento por lo cual se ha vuelto cada vez más importante llegar a clasificar adecuadamente las distintas lesiones, que en algunos casos son indistinguibles en los estudios de imagen convencionales.³

En 2021, la Organización Mundial de la Salud actualiza la clasificación de los gliomas difusos, tomando en cuenta la mutación de la Isocitrato Deshidrogenasa (IDH1/2) y la codeleción del gen 1p/19q redefiniendo los grupos en Oligodendrogliomas: lo que presentan ambas mutaciones; los Astrocitomas: que únicamente presentan la mutación de la IDH; y los Glioblastomas: no presentan mutación.^{2,4} Esto en vista de las diferencias clínicas y pronósticas importantes entre las lesiones de similares características imagenológicas e histopatológicas, siendo de peor pronóstico las lesiones sin mutaciones genéticas, también llamados *IDH-Wildtype*.^{2,5} Actualmente el método que se utiliza para comprobar las mutaciones antes descritas es tomar una biopsia o muestra de la lesión posterior a la resección quirúrgica que sugiere un aumento en la morbimortalidad de los pacientes con lesiones de difícil acceso. Posteriormente se realiza el estudio inmunohistoquímico sin embargo no todos los métodos de diagnóstico molecular o genéticos están disponibles a nivel mundial, algunos implican costos elevados para el paciente o la institución y la mayoría requieren de anatomopatólogos con experiencia en neuropatología.^{6,7} Esto evidentemente incrementa la necesidad de estudios no invasivos que logren predecir estas mutaciones.⁵

Resonancia magnética con contraste

La resonancia magnética consta de dos tipos fundamentales de secuencias utilizadas convencionalmente: la inversión recuperación con atenuación de líquidos ponderada en T2 (T2W/FLAIR) y las ponderadas en T1 con realce por contraste paramagnético (T1W+C).⁸

Las lesiones tumorales suelen irrumpir el microambiente de los capilares, permeabilizando la barrera hematoencefálica, lo cual condiciona la formación de edema perilesional visualizado en T2W/FLAIR y permite el paso del contraste endovenoso visualizado en T1W.⁸

En el pasado se han utilizado escalas como la de VASARI (*Visually Accesible Rembrandt Images*) para intentar predecir el comportamiento biológico de estos tumores según características imagenológicas como el tamaño, la irregularidad de los márgenes, la capacidad de captar contraste paramagnético y la proporción del tumor que capta dicho contraste.⁴

Los gliomas de bajo grado suelen ser menos agresivos con dicho microambiente no demostrando áreas importantes de edema ni marcada hiperintensidad en secuencias ponderadas en T1.⁴ Mientras los gliomas de alto grado suelen tener grandes tamaños con importante edema vasogénico, cruzan la línea media, tienen áreas de captación periféricas y centros necróticos.^{5,9}

Sin embargo, se ha evidenciado la presencia de células tumorales por fuera del área de realce con contraste en lesiones de alto grado³ lo cual dificulta la adecuada valoración pre quirúrgica de estas lesiones.⁸ Incluso en algunas de las literaturas describen que un 10% de glioblastomas y 30% de astrocitomas anaplásicos (según la clasificación antigua) no muestran un realce significativo posterior a la administración de contraste.¹⁰ La variabilidad interobservador inherente a características como el grado de realce y la apariencia de los márgenes de la lesión además de lo antes señalado hacen de este método incapaz de responder eficazmente a la nueva clasificación de la OMS.⁵

Perfusión por resonancia magnética (DSC-MRI)

Se administra contraste paramagnético por vía endovenosa y se realizan múltiples adquisiciones de imágenes que captan de manera dinámica la distorsión del campo magnética causada por el gadolinio en los vasos sanguíneos. Esta alteración de la señal se puede analizar resultando en parámetros de perfusión como el Volumen cerebral de sangre (CBV), Flujo cerebral de sangre (CBF) y Tiempo de tránsito medio (MTT). Se espera que el CBV sea elevado (>2,2 mL/100 g de tejido

para algunas literaturas) en las regiones con angiogénesis del tumor, lo cual sería un indicativo de crecimiento activo y peor pronóstico.^{11, 12} Sin embargo la falta de estandarización de la adquisición y procesamiento de las imágenes, además de las diferencias en los distintos tipos de escáner, la variabilidad de los valores de corte y el posicionamiento subjetivo del ROI no permiten una adecuada sensibilidad y especificidad de este estudio para discernir entre lesiones de alto y bajo grado de manera confiable.

La DSC y perfusión tienen utilidad diagnóstica, incluso si se combinan características de perfusión como la uniformidad del flujo sanguíneo cerebral y características del VASARI, sin embargo es escasa la literatura que indique hasta qué punto las características encontradas mediante estas técnicas de resonancia afectan realmente el tratamiento final del paciente.⁹ Las características "patognomónicas" para ciertos tipos de tumor según su genotipo son muy escasas, siendo una de las pocas el signo de la discordancia de T2-FLAIR, en donde la lesión se observa hiperintensa en T2 pero hay supresión incompleta en FLAIR con persistencia de la hiperintensidad de los bordes. Sin embargo este signo aunque es bastante específico para astrocitomas (IDH mutante, sin codeleción del 1p/19q) solo está presente en menos de un 50% de estos tumores.^{7,13,14}

Espectroscopía por resonancia magnética:

La espectroscopía por resonancia magnética es un estudio que utiliza la señal captada para generar un espectro de frecuencias únicas para ciertas moléculas de interés, siempre suprimiendo la señal del agua y de

la grasa que pueden enmascarar la minúscula presencia de los metabolitos como el lactato, posteriormente se elige el área de interés para colocar uno o varios voxels dependiendo de la lesión y capacidades del equipo. Un voxel resulta en mayor señal, mientras la técnica de multivoxel cubre un área mayor y puede dar datos metabólicos de las diferentes áreas de una misma lesión y sus alrededores.¹⁵ Esta técnica de resonancia no requiere inyección de contraste ni radiaciones ionizantes que son ventajas evidentes con respecto a otros métodos de estudio.¹⁶

Los principales metabolitos observados con tiempos de eco largos que van de 135 a 280 ms (Figura 1), son el N-acetil-aspartato (NAA), colina (Cho), creatina (Cr), lactato y glicina (Gly).^{16,17}

Con tiempos de eco cortos, menores a 35 ms, (Figura 2) se observan metabolitos adicionales como el glutamato (Glu) y glutamina (GLX), glucosa y mio-inositol (Myo)¹⁶. Estas sustancias tienen una traducción metabólica que se resume de la siguiente manera: el NAA es un marcador de indemnidad neuronal; la Cho habla de la multiplicación celular y formación de membrana; la Cr es el metabolito más estable y funciona como referencia; la alteración del metabolismo de la glucosa, resulta en un aprovechamiento energético incompleto lo que eleva el pico de lactato y los lípidos que suelen ser marcadores de isquemia y necrosis; el Myo es un marcador glial que se da por la degradación de la mielina; la Glx Glu Gly son lípidos que se evidencian en tiempo largo y se investiga actualmente su utilidad clínica.^{10,17}

Los estudios han demostrado que en los gliomas se

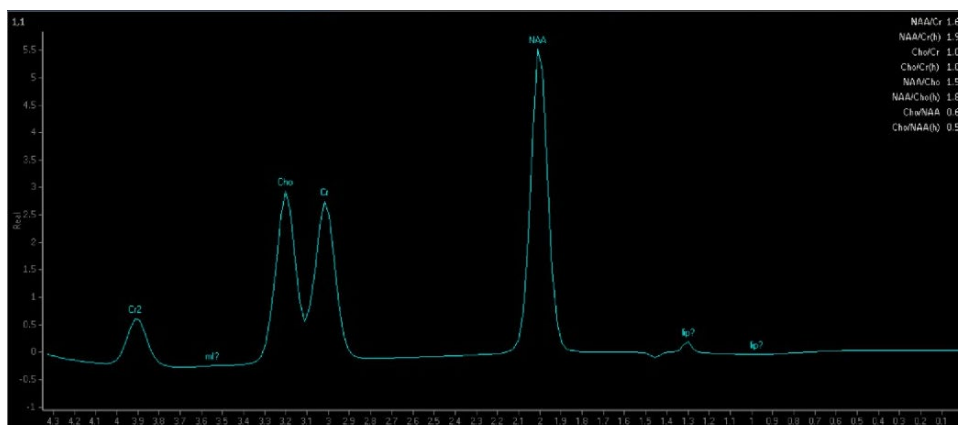


Figura 1: Espectroscopía en tiempo largo con curvas de metabolitos normales.

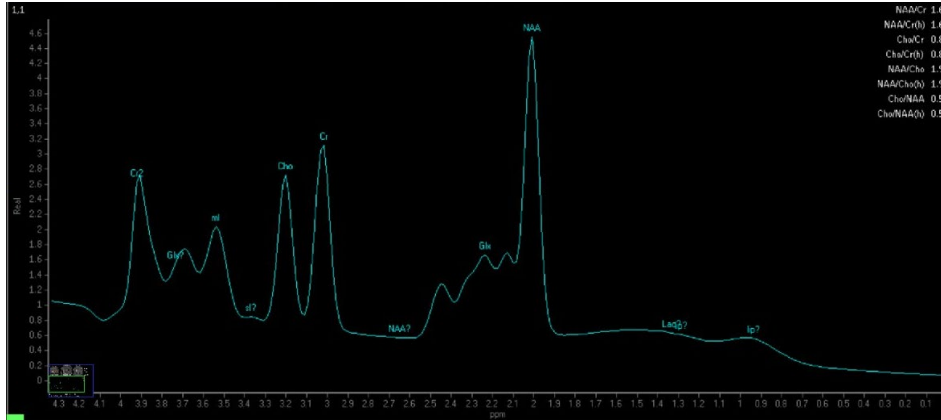


Figura 2: Espectroscopía en tiempo corto con curvas de metabolitos normales.

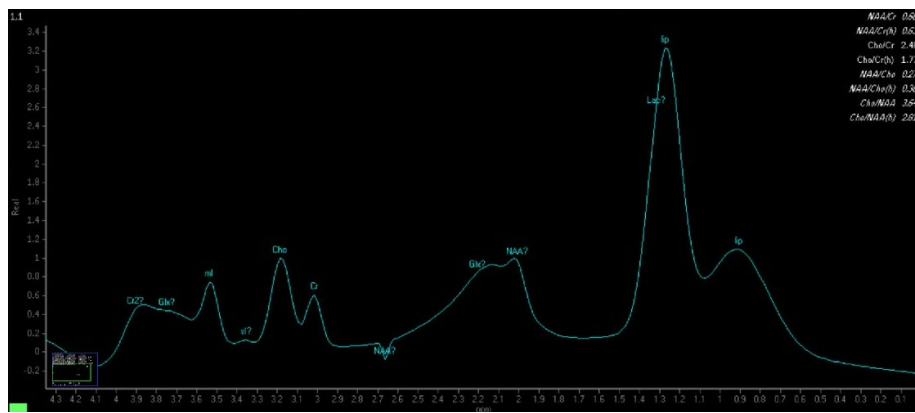


Figura 3: Espectroscopía en tiempo corto. Características de sospecha para lesión de alto grado, con disminución del pico de NAA e importante pico de lípido y lactato.

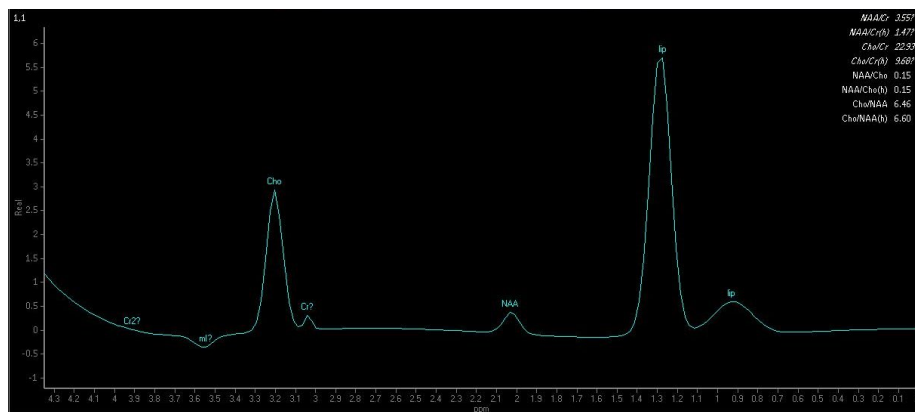


Figura 4: Espectroscopía en tiempo largo de tumor con características de alto grado, relación Cho/NAA elevada, gran pico de lípido y lactato.

encontraran alteraciones de las relaciones entre los metabolitos, como el aumento de la Cho/Cr, Cho/NAA (Figuras 3 y 4) y la disminución del NAA/Cr.^{6,10,18} Una relación tCho/tCr >1,29 está asociado a mayor

mortalidad y una relación tLip/tCho y Myo/tCho muestran mejor capacidad para diferenciar entre gliomas de alto grado, gliomas de bajo grado y metástasis cerebrales.¹⁰ Los valores de corte de las

relaciones antes descritas varían según la literatura y la experiencia del resonador sin embargo la presencia de lípidos y lactato con NAA reducido indica tumores de alto grado mientras el valor de corte para hablar de lesiones de alto grado se coloca en 1,66 del Cho/ NAA y 1,56 del Cho/Cr.¹⁹ En otra literatura utilizan valores de corte de 2,6 en Cho/Cr, 0,7 en NAA/Cr y 0,3 en NAA/Cho para valores de sensibilidad y especificidad aceptables.²⁰ En general el Myo/Cho $\leq 1,29$ se vio relacionado con peor supervivencia general al igual que la combinación de las relaciones Lip/tCho y Myo/tCho suelen mostrar alta sensibilidad y especificidad para diferenciación de gliomas de alto y bajo grado.¹⁰ Otras literaturas prefieren Cho/Cr y lo promueven como mejor índice de gradación de gliomas con un valor de corte de 3,72.²¹ El valor de corte de Cho/Cr en 1,25 tiene una sensibilidad de 66,7% y una especificidad de 85,7% para diferenciación de tumores malignos y benignos de la fosa posterior.²²

En la experiencia de nuestro centro utilizamos como valor tope 1 en la relación Cho/NAA para lesiones tumorales y 2,2 umbral entre gliomas de alto y bajo grado (Figuras 3 y 4). El pico de Mioinositol también es característico en neoplasias de bajo grado.

Las anomalías metabólicas incluso preceden a la captación de contraste de los sitios de recurrencia del tumor y los bajos niveles de Myo en el área de la lesión, peritumorales y contralaterales han sido predictivas de fallas de la terapia antiangiogénica en glioblastomas por lo cual es importante no solo para la diferenciación de la lesión original sino en los controles post-tratamiento.²³

Pero la espectroscopía no debe realizarse sola ni evaluarse ciegamente, ya que la variabilidad de entre los equipos, la planificación técnica, los componentes de la lesión y su ubicación cercana al hueso pueden causar artefactos y alteraciones de la curva que dificultan la interpretación de los datos.^{6,19}

En la mayoría de los artículos revisados los autores pretenden diferenciar gliomas de alto y bajo grado, algunos también incluyen las metástasis como patologías de importancia, sin embargo pocos trabajos en la literatura revisada utiliza una muestra más variada de pacientes y tipos de lesiones, incluso no neoplásicas y cambios post terapéuticos, lo cual en mi opinión determina que los resultados de la visualización de la espectroscopía resultara en información confusa y diagnósticos errados en algunos casos¹⁹ mientras que

en otros se demostró utilidad de la espectroscopía en otras lesiones no neoplásicas como la diferenciación entre los abscesos piógenos y los tuberculosos.²²

Sin embargo, la espectroscopía está lejos de mostrar su verdadero potencial, cada día los avances de la tecnología la hacen más reproducible y exacta, además de la posibilidad de buscar otros metabolitos en las muestras deseadas.

La radiogenómica también conocida como genómica por imágenes, es la rama de la imagenología que pretende predecir el tipo de marcador genético según las características imagenológicas. Desde la actualización de la clasificación de los gliomas en 2016 se ha buscado utilizar esta ciencia para la mejora diagnóstica de los métodos no invasivos como la resonancia con énfasis en la espectroscopía.⁷

Por ejemplo, en condiciones normales la isocitrato deshidrogenasa (IDH) es responsable de la conversión de isocitrato a alfa ketoglutarato, sin embargo todas las mutaciones de los genes responsables de su fabricación produce una alteración enzimática donde el alfa ketoglutarato es convertido a 2 hidroxiglutarato (2HG) que se acumula en las regiones tumorales.² Generalmente este diagnóstico es realizado por inmunohistoquímica, un método histopatológico que requiere una muestra del tumor para conocer la mutación R123H de la IDH1, identificando aproximadamente el 93% de las mutaciones, dejando a la secuenciación genética directa el diagnóstico del 7% restante.²⁴ La espectroscopía por resonancia magnética es capaz de detectar este oncometabolito²⁵ que resuena a 2,25 ppm y utilizarlo para predecir la mutación IDH1/2 en la lesión de manera no invasiva.^{26,27} Esto nos haría capaces dar un pronóstico temprano al paciente y la guía terapéutica tanto quirúrgica como medicamentosa. Además el aumento de 2HG en progresión del tumor y la disminución del mismo en respuesta al tratamiento sería de utilidad para el control de estas lesiones y el manejo posttratamiento.^{28,29} La espectroscopía multivoxel permite evaluar distintas áreas del tumor y los tejidos circundantes logrando una mejor caracterización en lesiones de gran tamaño que suelen tener patrones heterogéneos, incluso llegando a causar falsos diagnósticos histopatológicos y genéticos aunque en menor proporción.⁷

Por ahora se han evidenciado altos índices de sensibilidad y especificidad de la presencia de este metabolito, sin embargo las muestras son limitadas

y se requiere de estudios de mayor tamaño para confirmar su utilidad.²⁹ Existen múltiples limitaciones para la realización de este estudio dentro de los cuales están descritos la falsa identificación este metabolito en presencia de GABA, Glu, Gln y lípidos que suelen encontrarse en los centros necróticos y se superponen a los componentes del 2HG: 2 H β s en 1,91 ppm, 2 H γ s en 2.24 ppm y el H α que se superpone con el Myo.³⁰ También puede resultar una infraestimación del mismo en caso de volumen parcial en lesiones de pequeño tamaño y en concentraciones bajas del mismo.²⁸ Sin embargo surgen posibles soluciones como la utilización de la relación 2HG/Lip+Lact en vez de únicamente el valor absoluto de 2HG para mejorar la sensibilidad y la especificidad, tomando el valor de corte de 0,63³¹ y la relación 2HG/Cr con valor de corte de 0,085.³² El rol de otros metabolitos como predictores de pronóstico aún requiere de mucho estudio.³³

Aunque la mayoría de los resonadores modernos pueden realizar espectroscopía, estos estudios se han visto limitados a centros especializados con técnicos y radiólogos entrenados para la correcta realización e interpretación de los mismos. La utilización de esta modalidad se ha visto enlentecida por el desafío que plantea obtener resultados de buena calidad para asegurar interpretaciones acertadas, sin embargo se realizan esfuerzos para estandarizar los métodos de medición y la mejora de los softwares que generalmente dificultan la adquisición³³ así como la utilización de la inteligencia artificial para mejorar la sensibilidad y especificidad.³⁰

Conclusión

El avance tecnológico incesante nos permite conocer cada día más nuestros cerebros, la espectroscopía se convierte rápidamente de una técnica experimental en laboratorios específicos de investigación a estudios rutinarios disponibles en numerosos centros de salud a nivel mundial. La actualización de la clasificación de gliomas de la OMS en 2021 empuja a los radiólogos a enfrentar cada día más la interpretación de los espectros y la determinación probable del tipo y subtipo molecular. Además de la reclasificación pendiente de las lesiones diagnosticadas antes del 2021, el advenimiento de las terapias oncológicas guiadas a estos marcadores y la predicción de la resistencia ciertos medicamentos.⁷ Aunque aún hay limitaciones y obstáculos por resolver esperamos con ansias lo que en un futuro lo que se

entenderá como biopsia no invasiva por espectroscopía de resonancia magnética o Espectrobiopsia.³⁴

Referencias

1. Ostrom Q, Cioffi G, Gittleman H. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019 Nov; 21(doi:10.1093/neuonc/now150).
2. Whitfield B, Huse J. Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update. *Brain Pathol.* 2022; 32(<https://doi.org/10.1111/bpa.13062>).
3. Hu L, Hawkins A, Wang L, Li J. Imaging of intratumoral heterogeneity in high-grade glioma. *Cancer Letters.* 2020 May; 477(<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.025>).
4. Zhou , Vallieres M, Bai H, Su C. MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2017 Jun; 19(doi: 10.1093/neuonc/now256).
5. Zhang B, Chang K, Ramkissoon S, Tanguturi S. Multimodal MRI features predict isocitrate dehydrogenase genotype in high-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2017 Jun; 19(doi: 10.1093/neuonc/now121).
6. Franco P, Wurtemberger U, Dacca K, Hubschle I, Beck J. SPectroScOpic prediction of bRain Tumours (SPORT): study protocol of a prospective imaging trial. *BMC Medical Imaging.* 2020 Nov; 20(doi: 10.1186/s12880-020-00522-y).
7. Lasocki A, Rosenthal M, Roberts-Thomson S, Neal A, Drummond K. Neuro-Oncology and Radiogenomics: Time to Integrate? *American Journal of Neuroradiology.* 2020 Nov; 41(doi.org/10.3174/ajnr.A6769).
8. Sarkaria J, Hu L, Parney I, Pafundi D. Is the blood-brain barrier really disrupted in all glioblastomas? A critical assessment of existing clinical data. *Neuro Oncol.* 2018 Jan; 20(doi: 10.1093/neuonc/nox175).
9. Due-Tonnessen P, Pinho , Emblem K, Hald Jk. The Impact of MRI Features and Observer Confidence on the Treatment Decision-Making for Patients with Untreated Glioma. *Scientific Reports.* 2021 Oct; 9(doi.org/10.1038/s41598-021-99776-x).
10. Durmo F, Rydelius A, Cuellas Baena S, Askaner K, Latt J. Multivoxel 1H-MR Spectroscopy Biometrics for Preoperative Differentiation Between Brain Tumors. *Tomography.* 2018 Dec; 4(doi: 10.18383/j.tom.2018.00051).
11. Dongas J, Asahina AT, Bacchi S, Patel S. Magnetic Resonance Perfusion Imaging in the Diagnosis of High-Grade Glioma Progression and Treatment-Related Changes: A Systematic Review. *Open Journal of Modern Neurosurgery.* 2018; 8(DOI: 10.4236/ojmn.2018.83024).
12. Jin Y, Peng H, Peng J. Brain Glioma Localizacion Diagnosis Based on Magnetic Resonance Imaging. *World Neurosurgery.* 2021 May; 149(doi.org/10.1016/j.wneu.2020.09.113).
13. Broen M, Smits M, Wijnenga M, Dubbink H, Anten M. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-

- enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study. *Neuro-Oncology*. 2018 Oct; 20(doi.org/10.1093/neuonc/noy048).
14. Park SI, Suh CH, Guenette J, Huang R, Kim HS. The T2-FLAIR mismatch sign as a predictor of IDH-mutant, 1p/19q-noncodeleted lower-grade gliomas: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021 Jan; 31(doi.org/10.1007/s00330-020-07467-4).
 15. Padelli F, Mazzi F, Erbetta A, Chiapparini L, Doniselli F. In vivo brain MR spectroscopy in gliomas: clinical and pre-clinical chances. *Clinical and Translational Imaging*. 2022 May; 10(doi.org/10.1007/s40336-022-00502-y).
 16. Weinberg BD, KURUVA M, Shim H, Mullins M. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy (MRS) in of brain tumors: from diagnosis to treatment. *Radiol Clin North Am*. 2021 May; 59(doi: 10.1016/j.rcl.2021.01.004).
 17. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013 Feb; 115(doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.11.002).
 18. Liu H, Zhang Q, Niu S, Liu H. Value of Magnetic Resonance Images and Magnetic Resonance Spectroscopy in Diagnosis of Brain Tumors under Fuzzy C-Means Algorithm. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022 May;(doi: 10.1155/2022/3315121).
 19. Hellstrom J, Romanos R, Libard S, Wikstrom J. The value of magnetic resonance spectroscopy as a supplement to MRI of the brain in a clinical setting. *PLoS One*. 2018 Nov; 13(doi: 10.1371/journal.pone.0207336).
 20. Yao R, Cheng A, Liu M, Zhang Z, Jin B. The Diagnostic Value of Apparent Diffusion Coefficient and Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in the Grading of Pediatric Gliomas. *Comput Assist Tomogr*. 2021 Mar; 45(doi: 10.1097/RCT.0000000000001130).
 21. Shakir TM, Fengli L, Chenguanf G, Chen N, Zhang M. 1H-MR spectroscopy in grading of cerebral glioma: A new view point, MRS image quality assessment. *Acta Radiol Open*. 2022 Feb; 26(doi: 10.1177/20584601221077068.).
 22. Tamilchelvan P, Boruah Dk, Gogoi B, Gogoi R. Role of MRI in Differentiating Various Posterior Cranial Fossa Space-Occupying Lesions Using Sensitivity and Specificity: A Prospective Study. *Cureus*. 2021 Jul; 12(doi: 10.7759/cureus.16336).
 23. El-Abtah ME, Wenke MR, Talati P, Fu M, Kim D. Myo-Inositol Levels Measured with MR Spectroscopy Can Help Predict Failure of Antiangiogenic Treatment in Recurrent Glioblastoma. *Radiology*. 2021 Nov; 302(/doi.org/10.1148/radiol.2021210826).
 24. Choi C, Ganki S, DeBerardinis R. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated glioma patients. *Nat Med*. 2012 Apr; 18(doi: 10.1038/nm.2682).
 25. Shams Z, Van der Kemp W, Emir U, Dankbaar JW. Comparison of 2-Hydroxyglutarate Detection With sLASER and MEGA-sLASER at 7T. *Front Neurol*. 2021 Sep; 12(doi:10.3389/fneur.2021.718423).
 26. Franco P, Huebschle I, Simon-Gabriel C, Dacca K, Schnell O. Mapping of Metabolic Heterogeneity of Glioma Using MR-Spectroscopy. *Cancers*. 2021 May; 13(doi: 10.3390/cancers13102417).
 27. Tiwari V, Mashimo T, An Z, Vemireddy V, Piccirillo S. In vivo MRS measurement of 2-hydroxyglutarate in patient-derived IDH-mutant xenograft mouse models versus glioma patients. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2020 Jan; 84(doi.org/10.1002/mrm.28183).
 28. Autry AW, Lafontaine M, Jalbert L, Phillips E, Phillips J. Spectroscopic imaging of D-2-hydroxyglutarate and other metabolites in pre-surgical patients with IDH-mutant lower-grade gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2022 Jun; 159(doi.org/10.1007/s11060-022-04042-3).
 29. Radoul M, Hong D, Gillespie AM, Najac C, Viswanath P. Early Noninvasive Metabolic Biomarkers of Mutant IDH Inhibition in Glioma. *Metabolites*. 2021 Feb; 13(doi: 10.3390/metabo11020109).
 30. Bhandari A, Sharma C, Ibrahim M, Riggs M, Jones R. The role of 2-hydroxyglutarate magnetic resonance spectroscopy for the determination of isocitrate dehydrogenase status in lower grade gliomas versus glioblastoma: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Diagnostic Neuroradiology*. 2021 Jan; 63(doi.org/10.1007/s00234-021-02702-1).
 31. Bumes E, Wirtz FP, Fellner C, Grosse J. Non-Invasive Prediction of IDH Mutation in Patients with Glioma WHO II/III/IV Based on F-18-FET PET-Guided In Vivo 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy and Machine Learning. *Cancers*. 2020 Nov; 12(doi: 10.3390/cancers12113406).
 32. Suh CH, Kim HS, Park JE, Jung SC, Choi CG. Comparative Value of 2-Hydroxyglutarate-to-Lipid and Lactate Ratio versus 2-Hydroxyglutarate Concentration on MR Spectroscopic Images for Predicting Isocitrate Dehydrogenase Mutation Status in Gliomas. *Radiol Imaging Cancer*. 2020 Jul; 31(doi: 10.1148/rycan.2020190083).
 33. Juskanic D, Mistinova JP, Holly S, Sekeresova M, Kolejak K. Diagnostic performance of edited 2HG MR spectroscopy of central glioma in the clinical environment. *MAGMA*. 2022 Feb; 35(DOI: 10.1007/s10334-021-00989-y).
 34. Branzoiu F, Marjanska M. Magnetic resonance spectroscopy of isocitrate dehydrogenase mutated gliomas: current knowledge on the neurochemical profile. *Curr Opin Neurol*. 2020 Aug; 33(doi: 10.1097/WCO.0000000000000833).
 35. Wilson M, Andronesi O, Barker PB, Bartha R. Methodological consensus on clinical proton MRS of the brain: Review and recommendations. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2019 Mar; 82(doi.org/10.1002/mrm.27742).
 36. Di Ieva A, Choi C, Magnussen J. Spectroscopy in neurodiagnostics: the new era. *Neuroradiology*. 2017 Dec; 69(doi.org/10.1007/s00234-017-1957-1).

Correlación clínica, anatomopatológica e imagenológica de nódulos tiroideos en pacientes de un centro privado de Venezuela (2015-2021)

Alirio J. Mijares Briñez¹,  Yosely Gabriela Alejandra Hurtado Deterno¹, 
Carmen María Suárez González¹, Alexandra Franco Yamarte¹. 

Resumen

Introducción: Los nódulos tiroideos se han identificado en la mayoría de los casos como benignos, sin embargo, se debe descartar un proceso neoplásico subyacente. Debido a que puede ser una lesión asintomática, se han desarrollado técnicas que buscan la eficiencia del diagnóstico, minimizando los estudios invasivos, detectando el riesgo de neoplasia. **Objetivo:** Se planteó describir la correlación clínica, anatomopatológica e imagenológica de nódulos tiroideos en pacientes atendidos en el Centro Médico Docente La Trinidad entre los años 2015 y 2021. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte retrospectivo en 86 pacientes con nódulos tiroideos atendidos en el Centro Médico Docente La Trinidad en el periodo enero 2015 – enero 2021. **Resultados:** La edad promedio de los pacientes fue de 48 años, el 80,2% fueron femeninas. La biopsia el diagnóstico clínico determinó que el 80,2% presentaban Nódulo tiroideo y 19,7% Bocio multinodular. La biopsia fue el estudio anatomopatológico que más se aplicó en el 64% de la muestra, 27,9% fue por punción con aguja fina más biopsia, y 8,1% con aguja fina. Los datos imagenológicos de los pacientes, mostraron que un 30,2% corresponde a la escala TI-RADS 3, y menos frecuente TI-RADS 5. **Conclusiones:** La biopsia demostró ser más aceptada para evaluar los nódulos tiroideos, y la clasificación TI-RADS basada en una escala de puntuación acorde al número de criterios ecográficos sospechosos de malignidad definidos es útil, puede aplicarse en la práctica diaria..

Palabras clave: nódulos, tiroides, clínica, anatomopatológico, imagenológico.

Clinical, pathological and imaging correlation of thyroid nodules (Period 2015-2021)

Abstract

Introduction: The thyroid nodule has been identified in most cases as benign, however, an underlying neoplastic process must be ruled out. Due to the fact that it may be an asymptomatic lesion, techniques have been developed that seek diagnostic efficiency, minimizing invasive studies, detecting the risk of neoplasia. **Objective:** To describe the clinical, pathological and imaging correlation of thyroid nodules in patients treated at the Centro Médico Docente La Trinidad between 2015 and 2021. **Materials and methods:** Observational, descriptive, retrospective study. The population was made up of patients treated at the La Trinidad Medical Teaching Center, the sample was made up of patients with thyroid nodules in the period January 2015 - January 2021. **Results:** Of 86 patients, the rate age was 48 years, of these patients 80.2% were female, the clinical diagnosis determined that 80.2% had a thyroid nodule and 19.7% had multinodular goiter. The anatomopathological study that was most applied was biopsy in 64% of the sample, 27.9% by fine needle plus biopsy, and 8.1% by fine needle. The imaging data of the patients shows that 30.2% correspond to the TI-RADS 3 scale, and less frequent TI-RADS 5. **Conclusions:** It was observed that most of the patients were female, average age 48 years; biopsy proves to be more accepted for evaluating thyroid nodules, and the TI-RADS classification based on a scoring scale according to the number of ultrasound criteria suspected of malignancy defined is useful, it can be applied in daily practice, however, it is operator dependent.

Keywords: nodules, thyroid, clinical, anatomopathologic, imaging.

¹ Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas-Venezuela.

Autor Correspondiente: Alirio Mijares Briñez. Email: mibuenasalud@gmail.com

Recibido: 10/10/21 - Aceptado: 09/12/21

Introducción

El nódulo tiroideo es una lesión que en el aspecto radiológico es diferente al parénquima que lo rodea, se ha identificado en la mayoría de los casos que es benigno, sin embargo, es importante descartar un proceso neoplásico subyacente. Debido a que usualmente se conoce como una lesión asintomática, se han desarrollado técnicas la eficiencia del diagnóstico, minimizando los estudios invasivos, para detectar el riesgo de neoplasia¹.

La prevalencia de estos nódulos depende de la metodología que se emplee para su cuantificación. Utilizando palpación el porcentaje es de un 3 % a 12 %; si se usa el ultrasonido su frecuencia aumenta al 30%. De allí la importancia de su evaluación y seguimiento para descartar cáncer de tiroides, cuya prevalencia oscilará entre el 5 y el 15 % en función de los factores de riesgo²⁻⁴.

Se conoce que también aumenta con la edad, siendo frecuente en mujeres, en personas que viven en zonas deficientes de yodo o en personas que han recibido radioterapia de cabeza y cuello. Precisamente se han registrado tendencia a la malignidad en mayores de 80 años de edad.

La importancia del nódulo tiroideo no radica en su elevada prevalencia, sino en que, aunque la mayoría son benignos, un 5-15 % corresponden a cáncer de tiroides. Por ello, la evaluación del nódulo tiroideo debe dirigirse fundamentalmente a descartar malignidad en el mismo⁵.

La valoración habitual del nódulo tiroideo amerita una evaluación clínica del paciente y la realización de una ecografía tiroidea y de una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) en caso de ser considerada necesaria⁶.

Sin embargo, las enfermedades de la glándula tiroides han tenido diversidad de manifestaciones clínicas en las entidades que la afectan, por esta razón se han desarrollado estudios para identificar factores de riesgo, métodos diagnósticos eficientes, relacionado con el nódulo tiroideo, ya que no hay precisión para identificar la prevalencia de malignidad entre los nódulos, porque dependiendo del método diagnóstico la tasa varía entre 4 % y 8 % según Kang *et al.*^{7,8}

Debido al aumento paulatino de la población y también de la esperanza de vida, se ha registrado un incremento de enfermedades degenerativas destacando entre ellas las neoplasias, específicamente las de tiroides en zonas de Venezuela con deficiencia de yodo. Cabe destacar que como lo describen Hall *et al.*,⁸ para una adecuada producción de hormonas tiroideas, se necesita de unos 50 mg de yodo al año o el equivalente a 1mg/semana, este es ingerido en forma de yoduros que son contenidos en los alimentos y el agua. Lo que realiza la tiroides es la concentración del yodo, su utilización en la producción de hormonas y luego recicla el sobrante.

La prevalencia en personas sanas depende del método que se use para evaluarla. La mayoría de los cánceres tiroideos ocurre primeramente en pacientes adultos jóvenes y de edad media. La edad media para el diagnóstico de carcinoma papilar es a los 40 años hasta menos de 50 años, 50 años para el folicular y medular y 60 años para los tipos poco diferenciados e indiferenciados⁹.

El estudio citológico por medio de la punción y aspiración con aguja fina, es el método actualmente aceptado en la investigación de los bocios y se considera la herramienta de elección en la evaluación del nódulo tiroideo, en manos de personal adiestrado, y guiado por los medios de imagen incrementa su precisión diagnóstica disminuyendo las muestras insatisfactorias para diagnóstico y la necesidad de un nuevo procedimiento. Gracias a su empleo se ha podido evitar un gran número de cirugías en lesiones benignas y ha aumentado en términos relativos la proporción de tumores malignos manejados quirúrgicamente.^{10,11}

Según el Sistema Bethesda, se debe tener información de las características diagnósticas recomendadas:

- I: Muestra no diagnóstica (solo líquido de quiste, muestra acelular y otros problemas como abundante material hemático, artefacto por coagulación entre otros).
- II: Resultado benigno: Indica nódulo folicular benigno (nódulo adenomatoide, coloide entre otros).
- III: Atípicidad de significado incierto.

- IV: Neoplasia folicular o presunta neoplasia folicular.
- V: Diagnóstico presuntivo de cáncer (carcinoma papilar, medular de tiroides, anaplásico, linfoma, otros).
- VI: Resultado maligno: carcinoma papilar de tiroides, poco diferenciado, medular de glándula tiroides, indiferenciado, escamoso, mixto, metastásico, Linfoma no Hodgkin y otros.¹²

Knudsen *et al*¹³ quienes en un estudio observacional de 4.649 daneses y encontraron como más importantes el sexo femenino, la edad avanzada y el tabaquismo; 94% de los pacientes fue en el sexo femenino. Se puede presentar en todas las edades, con mayor incidencia entre la tercera y cuarta décadas de la vida.

Román *et al*,¹⁴ en 2012 desarrollaron una revisión de literatura sobre nódulo tiroideo, su enfoque y manejo, siendo el objetivo distinguir el nódulo benigno del maligno. En los resultados registraron que la mayoría de los nódulos tiroideos fueron benignos, solo 4 % a 8 % de los casos pueden ser malignos. Los nódulos mayores de un centímetro se deben estudiar mediante aspirado con aguja fina; sin embargo, se deben tener en cuenta las características clínicas del paciente y las características ecográficas del nódulo. Entre los factores de riesgo asociados a la presencia de nódulo están la edad por encima de 45 años, el sexo femenino y el tabaquismo. No se recomienda la medición de marcadores tumorales en el estudio de los pacientes con nódulo tiroideo.

Por su parte, Haugen *et al*¹⁵ (2016) presentaron una guía sobre el diagnóstico y tratamiento de los nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado. Se utilizó el sistema de clasificación del Colegio Americano para evaluar las recomendaciones relacionadas con las intervenciones terapéuticas. Las directrices revisadas para el tratamiento de los nódulos tiroideos incluyen recomendaciones sobre evaluación inicial, criterios clínicos y ecográficos para la biopsia por aspiración con aguja fina, interpretación de los resultados de la biopsia por aspiración, uso de marcadores moleculares y manejo de nódulos tiroideos benignos. Las recomendaciones con respecto al tratamiento inicial del cáncer de tiroides incluyen las relacionadas

con el cribado del cáncer de tiroides, el estadio y la evaluación de riesgos, el tratamiento quirúrgico, la ablación y tratamiento de restos de yodo radiactivo y el tratamiento de supresión de tirotropina con levotiroxina. Recomendaciones relacionadas con la gestión a largo plazo. La ecografía tiroidea se ha utilizado ampliamente para estratificar el riesgo de malignidad en los nódulos tiroideos y la misma ayuda a la toma de decisiones.

En el año 2017, Tessler *et al*,¹⁶ presentaron las recomendaciones del Comité ACR TI-RADS, que brindan orientación sobre el manejo de los nódulos tiroideos en función de su apariencia ecográfica. Al desarrollar el ACR TI-RADS, el comité se esforzó por tener en cuenta la discrepancia entre el fuerte aumento en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de tiroides como resultado de una mayor detección y biopsia y la falta de una mejoría proporcional en los resultados a largo plazo. Desaconsejaron el uso del término nódulo dominante, aplicado a la lesión más grande de la glándula, porque minimiza el papel principal de la arquitectura en la determinación del tratamiento.

Benítez¹⁷ en 2018 publicó un trabajo con el objetivo de conocer los diagnósticos histopatológicos con toma de la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) ante un nódulo tiroideo sospechoso visto por ecografía. Fue un trabajo retrospectivo con 34 pacientes de los cuales 31 fueron femeninas y 3 masculinos, Los hallazgos histopatológicos fueron los siguientes: 26 (76,4 %) con diagnóstico de nódulo bocio coloide, 1 (2,9 %) nódulo adenomatoideo, 1 (2,9 %) tiroiditis linfocítica, 1 (2,9 %) neoplasia de células de Hürthle en un varón, 2 (5,8 %) carcinoma papilar y 3 (8,8 %) material no diagnóstico (contenido de quiste). Al final se concluyó que la ecografía es la técnica de elección para diagnosticar, caracterizar y seguir los nódulos tiroideos. La BAAF es una herramienta esencial porque es simple, segura, eficaz y costo-efectiva, evita los falsos negativos, disminuye el número de intervenciones quirúrgicas innecesarias y aumenta la especificidad

Siendo esta lesión asintomática en la mayoría de los casos, es preciso un estudio sobre la correlación clínica, anatomopatológica e imagenológica de nódulos tiroideos en estos últimos 6 años con pacientes atendidos en el Centro Médico Docente La Trinidad.

Materiales y métodos

El presente estudio está enmarcado en un diseño documental, de tipo descriptivo, de corte mixto: retrospectivo. El trabajo se realizó en el Centro Médico Docente La Trinidad, en la clínica de cabeza y cuello del servicio de cirugía, con una muestra de pacientes con nódulos tiroideos atendidos entre enero 2015 y enero 2021.

La población está conformada por pacientes que acudieron al servicio de cirugía, evaluados en la consulta de cirugía oncológica de cabeza y cuello desde enero 2015 hasta enero de 2021. Se ejecutó un muestreo de tipo no probabilístico intencional para seleccionar a la muestra de 122 pacientes según criterios de inclusión y exclusión.

Siendo los Criterios de Inclusión: pacientes de edades comprendidas entre 20 a 70 años, pacientes evaluados en el Centro Médico Docente La Trinidad en el período entre 2015-2021, pacientes con ecosonograma según TI-RADS, realizados en el Centro Médico Docente La Trinidad, pacientes quirúrgicos con diagnóstico histológico definitivo. Los criterios de exclusión manejados fueron: pacientes con diagnóstico de otro centro de salud, paciente que no cumpla los criterios de inclusión.

Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa Excel 2010 y la estadística descriptiva, El análisis de los datos cuantitativos se presenta en forma de promedios para los datos demográficos. Los datos cualitativos se presentan en cuadros de doble entrada como frecuencia relativa porcentual.

Procedimiento Clínico

Se revisó la información contenida en las historias clínicas según el instrumento diseñado para tal fin, que considera los indicadores de cada variable a estudiar, de igual manera se complementó con los registros médicos e informes de la institución e informes. Esta información incluye los datos demográficos como edad, sexo, resultados de las pruebas anatomopatológicas e imagenológicas.

Resultados

De los 122 pacientes de la totalidad de la muestra, se excluyeron 36 pacientes que no se resolvieron en el Centro Médico Docente La Trinidad, quedando un total de 86 pacientes, y que según se muestra en la Figura 1 registraron un promedio de edad de 48 años, de estos pacientes el 80,2% fueron femeninas, con un porcentaje de 64% entre 40 y 59 años de edad. Los pacientes masculinos representaron un 17% siendo un 9,3% de entre 40 y 59 años. Al examen el diagnóstico clínico fue de 80,2% con nódulo tiroideo y 19,7% con bocio multinodular (Figura 2).

En la Figura 3 se aprecia que el procedimiento para el estudio anatomopatológico más aplicado fue la biopsia en el 64% de la muestra, seguido de un 27,9% con punción por aguja fina más biopsia, y un 8,1% solo con punción por aguja fina.

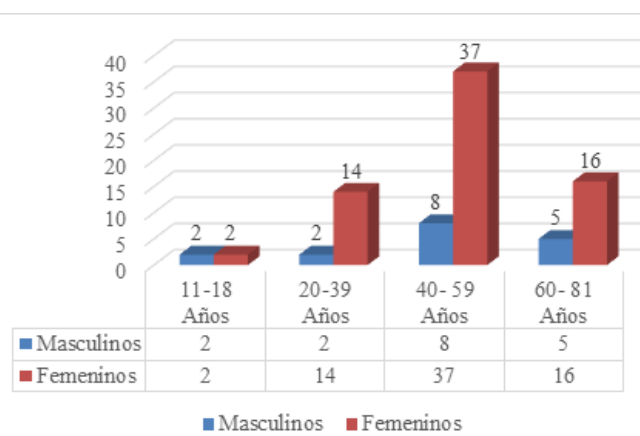


Figura 1: Distribución de los pacientes evaluados por edad y sexo.



Figura 2: Distribución de los pacientes evaluados según diagnóstico clínico

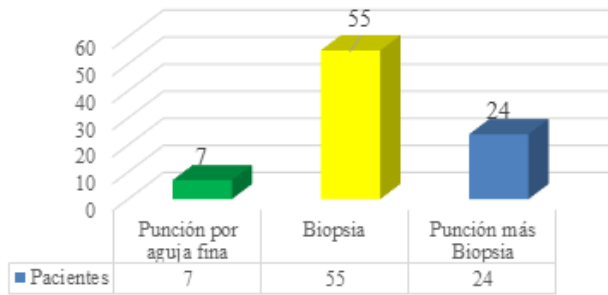


Figura 3: Distribución de los pacientes evaluados según método diagnóstico para estudio anatomopatológico.

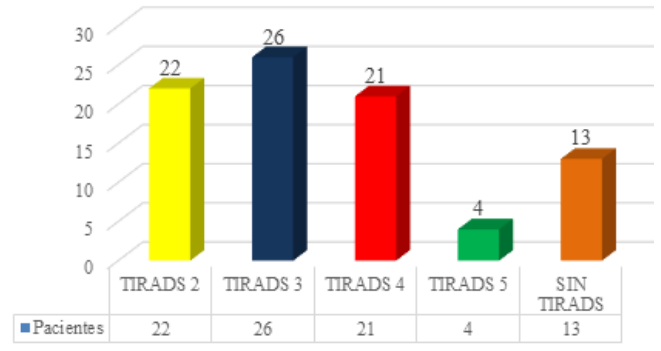


Figura 4: Distribución de los pacientes evaluados según ultrasonido.

Con respecto a los datos imagenológicos de los pacientes, la Figura 4 muestra que un 30,2% corresponde a la escala TI-RADS 3, siendo la clasificación TI-RADS 5, la menos frecuente. Es importante resaltar que de los 86 pacientes que conformaron la muestra, en solo 13 no se clasificó ecográficamente según la clasificación de TI-RADS. Sin embargo, en estos 13 pacientes se les diagnosticó finalmente adenoma e hiperplasia a 5 pacientes

respectivamente, 1 con carcinoma, 1 con neoplasia folicular y 1 con Tiroiditis de Quervain.

Según el diagnóstico clínico, de los 69 pacientes con nódulo tiroideo, 23 presentaron carcinoma, 22 presentaron adenoma, 17 hiperplasia nodular. Por otra parte, los pacientes con Bocio presentaron más hiperplasia nodular dentro de los 17 que corresponde este grupo (Figura 5).

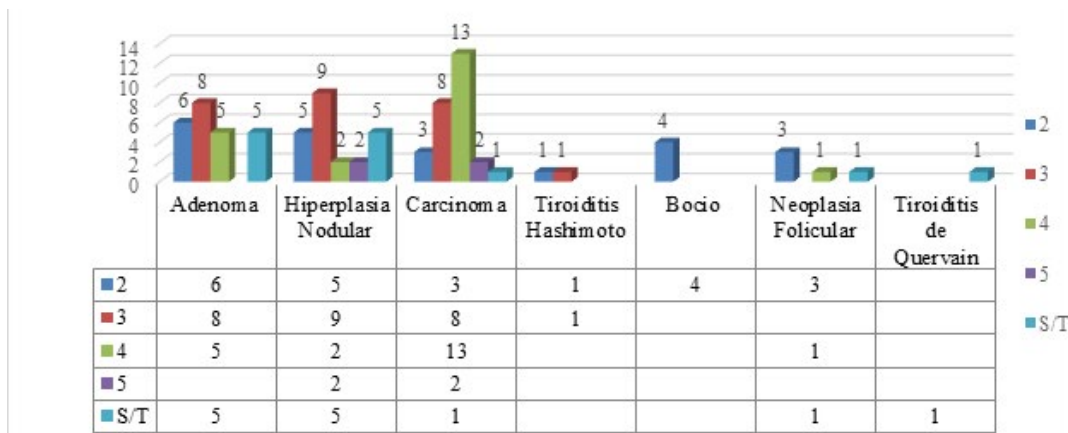


Figura 5: Relación escala TI-RADS y diagnóstico de anatomía patológica definitivo.

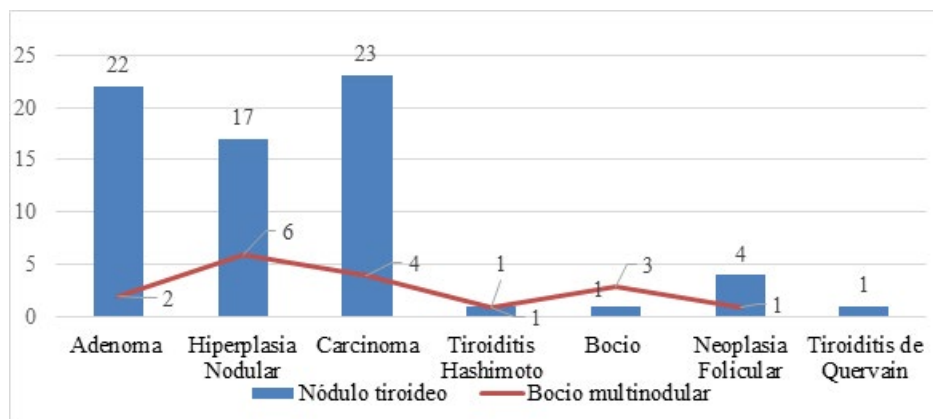


Figura 6: Relación entre diagnóstico clínico y anatomopatológico.

Discusión

Se observó que la mayoría de las pacientes fueron femeninas, por lo que se muestra la alta frecuencia en mujeres de acuerdo con lo presentado por Yeung et al,⁵ Knudsen et al¹³ Román et al,¹⁴ y Benítez¹⁷. Específicamente en edades entre 40 y 50 años, por esta razón la evaluación en estas edades debe realizarse aún en personas sanas.

Esta evaluación debe descartar la malignidad de los nódulos tiroideos, ya que el 80,2% de los pacientes de este estudio lo presentaron, de los cuales 23 fueron diagnosticados con carcinoma papilar. En este sentido en la Guía de práctica clínica publicado en Chile en 2013,⁹ se resalta que la edad media para el diagnóstico de esta patología es de menos de 50 años.

Por otra parte, la biopsia demuestra ser el método más aceptado para evaluar los nódulos tiroideos; además la clasificación TI-RADS permite obtener mejor información para el momento de decidir el tratamiento coincidiendo con Haugen et al¹⁵ y Tessler et al.,¹⁶.

La aspiración con aguja fina (PAAF) o la citología de biopsia por aspiración se desarrollaron lentamente en el Reino Unido y los Estados Unidos con los trabajos de Soderstrom durante la década de 1950¹⁷ en Escandinavia y más tarde por Zajicek y Lowhagen et al.¹⁸. Con este fin, la técnica puede identificar de manera confiable el nódulo maligno que requiere cirugía y diferenciarlo de los nódulos benignos, que generalmente se pueden manejar de manera conservadora. Los detalles completos de las técnicas para realizar la PAAF de la tiroides y preparar frotis con tinción de Papanicolaou. También se pueden realizar estudios inmunocitoquímicos y tinciones especiales con esta técnica. FNA puede identificar con confianza nódulos coloidales, tiroiditis, cáncer papilar, medular y anaplásico, linfoma e incluso cáncer secundario. La limitación principal de la técnica, que tal vez ha sido responsable de mucho escepticismo por parte de patólogos y cirujanos por igual, ha sido la limitación en la distinción entre adenoma microfoliular hiperplásico y lesiones microfoliulares hiperplásicas y en distinguirlas del carcinoma folicular bien diferenciado. Estas distinciones requieren criterios histológicos más que citológicos, con un gran número de bloqueos de una neoplasia folicular que deben ser examinados para

confirmar o excluir la invasión capsular o vascular. La lesión celular de Hürthle también puede presentar dificultades particulares en la interpretación. Los estudios planimétricos han mostrado una diferencia significativa entre las áreas nucleares medias de las neoplasias foliculares benignas en comparación con los carcinomas foliculares¹⁹. Por lo tanto, una neoplasia folicular diagnosticada por citología debe considerarse al menos potencialmente maligna y seleccionada para la escisión quirúrgica. El hallazgo de que la aneuploidía del ADN a menudo ocurre en adenomas foliculares y carcinomas presta más apoyo a la opinión de que la neoplasia folicular debe considerarse y tratarse como una sola entidad. Hay cuatro resultados posibles con FNA: (1) maligno; (2) benigno; (3) sospechoso; (4) inadecuado. Una muestra adecuada es aquella en la que se identifican seis grupos de células que contienen más de 20 células después de examinar todas las diapositivas. Se debe obtener un promedio de tres aspirados de un nódulo y tal vez hasta tres o cuatro portaobjetos hechos de cada aspirado. El material para bloques celulares se presenta y prepara por separado. Para que la PAAF sea aceptable para el médico y desempeñe un papel confiable en el diagnóstico, debe haber una baja tasa de falsos negativos y una baja tasa de falsos positivos.

Ha habido mucha discusión sobre el método más apropiado para organizar un servicio de citología tiroidea dentro de una clínica endocrina. Aunque quizás en la mayoría de los centros la aspiración es realizada por el clínico o cirujano responsable del caso, Lowhagen et al. y otros han sugerido que para obtener resultados óptimos, el aspirado y la interpretación inmediata son mejor realizados por el citopatólogo¹⁸.

Los aspirados tiroideos más difíciles son los reportados como inadecuados, generalmente debido a muy pocas células en la muestra y presencia de glóbulos rojos en abundancia en la muestra. La frecuencia de muestreo inadecuado puede ser tan alta como 20% y nunca debe considerarse como un resultado negativo, sino simplemente como una indicación para una aspiración repetida para obtener una muestra diagnóstica.

Aunque la ecografía depende en gran medida del operador, la técnica es capaz de identificar nódulos no palpables tan pequeños como 0,3 mm de diámetro. El ultrasonido puede discriminar lesiones quísticas de sólidas y puede definir lesiones mixtas, no es capaz

de proporcionar un diagnóstico preciso histológico y exacto de malignidad.

La exploración de la glándula tiroidea y el cuello central debe incluir el plano transversal, a través del cual el transductor se extiende desde la región submentoniana hasta la muesca esternal. La exploración transversal de la línea media central del cuello incluye el lóbulo piramidal, el istmo y los ganglios linfáticos centrales del cuello prelaríngeo/pretraqueal (niveles 1A y 6); Este método también se puede usar para detectar tejido tiroideo ectópico (accesorio), quistes del conducto tirogloso y nódulos que surgen del tejido tiroideo ectópico. La exploración transversal del cuello central paramediano debe incluir los lóbulos tiroideos bilaterales (porciones superior, media e inferior), los ganglios linfáticos paratraqueales bilaterales y las lesiones paratiroideas en el cuello central. Las exploraciones longitudinales deben incluir los lóbulos tiroideos derecho e izquierdo; Las exploraciones longitudinales del istmo también pueden ser necesarias para diferenciar los nódulos en el istmo o los lóbulos piramidales de los ganglios linfáticos peritiroideos. La exploración transversal del cuello lateral debe incluir los ganglios linfáticos del compartimiento lateral (niveles 1B, 2, 3, 4 y 5), con el transductor barriendo desde la región submandibular hasta la fosa supraclavicular y el compartimiento posterior del cuello. Las imágenes estáticas adquiridas de la tiroides deben incluir imágenes transversales de las porciones superior, media e inferior de los lóbulos tiroideos derecho e izquierdo; una imagen transversal del istmo; imágenes longitudinales de ambos lóbulos tiroideos; e imágenes transversales del cuello central infratiroideo y cuello lateral.

Hay varias consideraciones técnicas al realizar ultrasonido de los ganglios linfáticos cervicales y la glándula tiroidea. En general, el traductor del ultrasonido debe colocarse suavemente en la superficie anterior del cuello durante la exploración de la glándula tiroidea y el cuello. La rotación de la cabeza hacia el lado contralateral es útil para evaluar los ganglios linfáticos de nivel 6 ubicados en el surco traqueoesofágico y los nódulos tiroideos cerca de la pared traqueal. La rotación de la cabeza también puede facilitar la evaluación de la ecogenicidad del nódulo al minimizar los cambios artificiales (a través de una "ventana sónica" del músculo esternocleidomastoideo). Sin embargo, la rotación de la cabeza puede cambiar la orientación (forma) de los nódulos tiroideos y la posición de los

ganglios linfáticos cervicales en relación con los puntos de referencia de los vasos principales y el músculo esternocleidomastoideo. Por lo tanto, la cabeza del paciente debe mantenerse recta, sin rotación, para obtener la orientación natural de los nódulos tiroideos y permitir la obtención de imágenes de los ganglios linfáticos en una posición anatómicamente neutra^{19, 20}.

Los informes ultrasonido tiroideos deben incluir la ubicación, el tamaño, la composición, la ecogenicidad, la orientación, el margen, la presencia de focos ecogénicos, la vascularización del nódulo y la presencia de tumoración con extensión extratiroidea. En casos de nódulos tiroideos múltiples, sus características US pueden ser reportadas selectivamente de acuerdo con el riesgo de malignidad y el tamaño del nódulo.

La ubicación del nódulo debe describirse como lóbulo derecho o izquierdo (superior, medio o inferior), istmo y, si es necesario, lateral, medial, anterior o posterior. Los nódulos > 1 cm deben notificarse como mediciones tridimensionales de un nódulo (diámetros anteroposterior, transversal y longitudinal), con o sin el volumen estimado. Para nódulos pequeños (≤ 1 cm), el tamaño del nódulo puede indicarse como el diámetro máximo. Para la medición tridimensional de un nódulo, el diámetro máximo debe medirse en la imagen transversal, junto con el diámetro máximo perpendicular a la medición anterior en la misma imagen transversal, y el diámetro longitudinal máximo en una imagen sagital²¹.

El crecimiento significativo de nódulos se define como un aumento en el diámetro del > 20% y un aumento en el tamaño de > 2 mm en al menos dos dimensiones, o un cambio en el volumen del > 50%²².

Para la vigilancia activa de microcarcinomas tiroideos de bajo riesgo comprobados por biopsia o sospechosos, se debe informar el diámetro máximo, para evaluar el cambio de tamaño en el seguimiento por ultrasonido. El agrandamiento tumoral generalmente se define como un aumento de ≥ 3 mm en la ecografía durante la vigilancia activa²³. El agrandamiento tumoral también se puede definir como un aumento de 50 % en el volumen tumoral (midiendo las tres dimensiones). Para los nódulos tiroideos sometidos a terapia de ablación, los tres diámetros y el volumen del nódulo objetivo deben notificarse antes y después de la terapia de

ablación para la evaluación del cambio en el tamaño del nódulo en el seguimiento²⁴. La conclusión de la ecografía tiroidea informa los hallazgos resumidos sobre la característica tiroidea general, el nódulo tiroideo, la presencia y características de ganglios linfáticos cervicales, la lesión extratiroidea y el procedimiento de biopsia. La sección de conclusión también debe resumir brevemente con respecto a la ausencia o presencia de enfermedad tiroidea difusa; la categoría TIRADS, ubicación y tamaño de los nódulos tiroideos significativos; ausencia o presencia de ganglios linfáticos indeterminados sospechosos; y lesiones extratiroideas si están presentes.

Conclusiones

En este estudio se observó que los nódulos tiroideos representan una patología que afecta con mayor frecuencia al sexo femenino, coincidiendo con lo descrito en la literatura; especialmente a personas con edad promedio de 48 años.

Además, la biopsia demuestra ser el procedimiento más aceptado para la evaluación anatomopatológica de los nódulos tiroideos en comparación con la punción aspiración por aguja fina, debido a falsos negativos en el caso de esta última o a una muestra insuficiente.

La evaluación imagenológica según la clasificación TI-RADS permite corroborar la orientación clínica y aplicarla en la práctica diaria para el estudio de esta patología.

Conflicto de intereses

La autora declara que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado al artículo.

Referencias

1. Maia FFR, Matos PS, Silva BP, Pallone AT, Pavin EJ, Vassallo J, *et al.* Role of ultrasound, clinical and scintigraphic parameters to predict malignancy in thyroid nodule. *Head Neck Oncol.* 2011;3(6):17.
2. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedüs L. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J.* 2014; 3(3):154-63.
3. Ross DS. Nonpalpable thyroid nodules--managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(5):1938-40.
4. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(6):901-11.
5. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist.* 2008; 13: 105-112.
6. Sebastián N, Fernández JC, Mancha I, Sebastián A, Fernández D, Ortega MV *et al* Experiencia clínica en una consulta de alta resolución de nódulo tiroideo. *Endocrinol Nutr.* 2011; 58: 409-415.
7. Kang KW, Kim S-K, Kang H-S, Lee ES, Sim JS, Lee IG, *et al.* Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep;88(9):4100-4.
8. Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 13 ed.: Elsevier; 2016.
9. Guía de práctica clínica: Nódulo Tiroideo y cáncer diferenciado de Tiroides, Santiago, Chile, 1ra edición, 2013: 110.
10. Ali, Syed Z, El sistema Bethesda para informar la citopatología de tiroides, 1ªed. Buenos Aires: Journal, 2011. 178
11. Suazo K. Correlación citohistológica y ecográfica de las patologías tiroideas en e4l Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez. Enero 2012- diciembre 2014. Universidad Nacional Autónoma de Managua. 2015; 1: 10-75.
12. Serrano Arévalo, Mónica L. Implementación del sistema Bethesda en biopsias por aspiración con aguja delgada de tiroides en el Instituto Nacional de Cancerología, México (Tesis), México, 2011
13. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid.* 2002;12(10):879-88.
14. Román A, Restrepo L, Alzate C, Vélez A, Gutiérrez J. Nódulo tiroideo, enfoque y manejo. Revisión de la literatura *Rev. Iatreia* 2013(Citado: 2021, agosto 31); 26 (2): 197-206, Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v26n2/v26n2a08.pdf>
15. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, *et al.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26 (1): 1-133.
16. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LI, Teefey SA, *et al.* ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14 (5): 587-595.
17. Soderstrom, N.: Puncture of goitres for aspiration biopsy:

- a preliminary report. *Acta Med. Scand.* 144:235, 1952
18. Lowhagen, T., Granberg, P.O., Lundell, G., Skinnari, P., Sundblad, R., Willems, J.S.: Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg. Clin. North Am.* 59:3, 1979
 19. Boon, M.E., Lowhagen, T., Willems, J.S.: Planometric studies on the fine needle aspirates from follicular carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol.* 24:145, 1980
 20. Kim SY, Na DG, Paik W. Which ultrasound image plane is appropriate for evaluating the taller-than-wide sign in the risk stratification of thyroid nodules? *Eur Radiol.* 2021;31:7605–7613.
 21. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, *et al.* ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14:587–595.
 22. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, *et al.* 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26:1–133.
 23. Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, Nakayama H, Masaki C, Shindo H, *et al.* Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma: consensus statements from the Japan Association of Endocrine Surgery task force on management for papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid.* 2021;31:183–192.
 24. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, Patel S, *et al.* Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;143:1015–1020.

Dispersión de la mezcla anestésica como predictor de éxito clínico del bloqueo peribulbar

Alfredo José Sánchez Rivero¹ , Ferdinando Gaudio² .

Resumen

Introducción: La cirugía de cataratas es una de las más practicada a nivel mundial, la anestesia ocular tiene como objetivo la analgesia, acinesia y normotonia, la efectividad del bloqueo peribulbar es poco predecible y es necesaria la administración de más anestésico hasta en la mitad de los casos, la propagación y la extensión de la mezcla anestésica dentro del contenido de la órbita es variable y esta característica de reproducibilidad inadecuada es la principal desventaja. El ultrasonido supone una mejoría en la predicción de la calidad anestésica alcanzada según el análisis de las imágenes obtenidas. **Objetivo:** Evaluar la eficacia del bloqueo peribulbar de acuerdo con la propagación de la mezcla anestésica determinado por ultrasonido. **Materiales y Métodos:** Estudio de tipo observacional de carácter descriptivo, prospectivo y transversal con una muestra de 52 pacientes a quienes se les aplicó bloqueo peribulbar y visualización por ultrasonido de la dispersión de la mezcla anestésica, sometidos a cirugía de cataratas. **Resultados:** La detección de la mezcla anestésica en el espacio extraconal total, intraconal parcial e intraconal total deriva en una sensibilidad del 92%, especificidad del 78,57% y un valor predictivo positivo del 92,11% con un intervalo de confianza del 95%. **Conclusión:** Se describieron cuatro patrones de propagación de la mezcla anestésica en el espacio retroocular y se calculó estadísticamente una proyección de efectividad la cual se correlacionó con las condiciones clínicas de los pacientes.

Palabras clave: Anestesia, analgesia, anestésicos, ultrasonido, sensibilidad y especificidad, órbita.

Anesthetic mixture dispersion as a predictor of clinical success of peribulbar block

Abstract

Introduction: Cataract surgery is one of the most practiced worldwide, ocular anesthesia aims at analgesia, akinesia and normotonia, the effectiveness of peribulbar block is not very predictable and the administration of more anesthetic is necessary in more than half of the cases, the spread and extension of the anesthetic mixture within the content of the orbit is variable and this characteristic of inadequate reproducibility is the main disadvantage. Ultrasound supposes an improvement in the prediction of the anesthetic quality according to the analysis of the images obtained. **Objective:** To evaluate the efficacy of the peribulbar block according to the spread of the anesthetic mixture determined by ultrasound. **Methods:** This is an observational, descriptive, prospective and cross-sectional study with a sample of 52 patients who underwent peribulbar block and ultrasound visualization of the dispersion of the anesthetic mixture, who underwent cataract surgery. **Results:** The detection of the anesthetic mixture in the total extraconal, partial intraconal and total intraconal space results in a sensitivity of 92%, specificity of 78.57% and a positive predictive value of 92.11% with a confidence interval of 95%. **Conclusion:** Four propagation patterns of the anesthetic mixture in the retroocular space were described and an effectiveness projection was statistically calculated which correlated with the clinical conditions of the patients.

Keywords: Analgesia, anesthesia, anesthetics, cataract, sensitivity and specificity, orbit.

¹Centro Medico Docente la Trinidad, servicio de anestesiología, Caracas, Venezuela, Fellowship Programa de Anestesia Ambulatoria. ²Centro Medico Docente la Trinidad, servicio de anestesiología, Caracas, Venezuela, Médico adjunto de anestesiología.

Autor Correspondiente: Alfredo José Sánchez Rivero. Email: alfredojr3.0@gmail.com

Recibido: 01/09/21 - Aceptado: 14/12/22

Introducción

La cirugía oftálmica es una de las más practicadas a nivel mundial¹ y cuenta con pacientes promedios que pertenecen al grupo etario de edad avanzada, por lo tanto, presentan comorbilidad asociada, y deben beneficiarse de un bloqueo locoregional que se limite al globo ocular al momento de la intervención. La morbimortalidad perioperatoria relacionada a una cirugía ocular son bajas². Si bien las complicaciones en manos expertas son poco frecuentes al presentarse son potencialmente graves.

La anestesia ocular tiene como objetivo la analgesia, acinesia y normotonía del globo ocular³. La efectividad del bloqueo peribulbar durante una única punción es poco predecible y es necesaria la administración de más anestésico hasta en la mitad de los casos⁴. La propagación y la forma de extensión de la mezcla anestésica dentro del tejido adiposo de la órbita es variable y esta característica de reproducibilidad inadecuada es la principal desventaja del bloqueo peribulbar (BPB).⁵

El anestésico local inyectado en el espacio extraconal debe esparcirse al espacio intraconal para proporcionar una anestesia y acinesia adecuada del globo ocular⁶. Diversos estudios anatómicos y radiológicos han demostrado que las formas de propagación del anestésico local comparten similitudes independientemente de la técnica administrada (peribulbar o retrobulbar).⁷

La práctica de la anestesia ha sido un hito en la historia de la medicina, sin embargo, el avance constante de la ciencia ha permitido a lo largo del tiempo que muchos de los mecanismos hayan sido dilucidados y por otro lado que las técnicas hayan evolucionado. En el plano instrumental por mencionar un caso, la ecografía ligada al campo anestésico es una herramienta que ha permitido desarrollar las bases para entender mejor en tiempo real las estructuras nerviosas y vasculares en distintos aparatos y sistemas del cuerpo humano y llevar a cabo técnicas que en el pasado se realizaban en muchos casos solo por referencia anatómica. La ecografía ocular es una técnica que valora las estructuras propias del globo ocular y las anexas al mismo mediante el uso del ultrasonido, además es una técnica inocua y de bajo costo para el uso clínico diario.

Tomando en consideración las ventajas propias del ultrasonido, extrapolar dicha técnica de imagen al seguimiento de la anestesia ocular puede presentar una evolución para practicar la anestesia cada día más segura, predecible y reproducible. Sobre la base de lo antes descrito, el propósito del presente estudio se orienta en poner la ultrasonografía como predictor de efectividad o no del bloqueo peribulbar y permitir una mejor comprensión de la distribución de la mezcla anestésica durante e inmediatamente después de la realización de la técnica antes mencionada.

Los patrones de dispersión de la mezcla anestésica se basan en dos compartimientos anatómicos, el extraconal e intraconal, con el advenimiento de la ultrasonografía y distintas técnicas de imagen diversos estudios han planteado categorizaciones de las imágenes derivadas para una mejor comprensión del fenómeno observado, por lo tanto en la siguiente investigación planteamos la clasificación de dispersión extraconal parcial cuando el anestésico local (AL) es escasamente visible en un lateral del globo ocular, extraconal total cuando es visible en casi la totalidad de la extensión siguiendo al musculo recto lateral, intraconal parcial cuando se observa solo a un lateral del nervio óptico adyacente a la curvatura del globo ocular e intraconal total cuando se observa contiguo a la concavidad del globo ocular pasando a cada lado del nervio óptico.

La anestesia ocular mediante el bloqueo peribulbar acarrea un bajo riesgo de complicaciones, pero dentro del pequeño universo de las mismas la gravedad es justificación suficiente para no escatimar en medidas de perfeccionamiento de la práctica anestésica. La evolución de las técnicas quirúrgicas y anestésicas van de la mano para que las poblaciones con afecciones oculares sean resueltas con la mayor calidad, obteniendo una recuperación satisfactoria con retorno a las actividades cotidianas en el menor tiempo posible. Por otro lado, comprender mejor el mecanismo de acción del anestésico en el espacio retroocular otorga una mejor predicción para anticipar la efectividad del bloqueo peribulbar y la necesidad de suplementar o repetir la misma, lo que confiere una incidencia en la farmacoeconomía.

El objetivo general del presente estudio es evaluar la eficacia del bloqueo peribulbar de acuerdo con la

propagación de la mezcla anestésica determinado por ultrasonido durante la cirugía oftalmológica de cataratas de pacientes del Centro Médico Docente La Trinidad.

Consideramos importante esta investigación ya que en la actualidad no hay publicaciones en Venezuela que determinen un curso más seguro y encaminado a la mejora de la práctica anestésica ocular usando técnicas de imágenes en tiempo real. Además, son útiles, en la medida de lo posible, para comprender el mecanismo de acción anestésico.

Materiales y métodos

El estudio es de tipo observacional de carácter descriptivo, de línea temporal prospectiva y transversal.

La población del estudio estuvo conformada por pacientes que acudieron al servicio de Oftalmología con patologías de cataratas de resolución quirúrgica; La muestra estuvo conformada por 52 pacientes con el diagnóstico indicado y operados bajo anestesia locoregional en el Centro Médico Docente La Trinidad, en el período comprendido desde el 30 de mayo al 17 de noviembre de 2021, luego de haber aplicado criterios de inclusión y exclusión.

Para cumplir con este propósito determinamos los siguientes objetivos específicos: especificación del volumen de la mezcla anestésica utilizada en mililitros; estimar el tiempo de visualización por ultrasonido (US) de la mezcla anestésica posterior a bloqueo peribulbar; calificar la presencia de anestesia, acinesia y ptosis palpebral a los 5 minutos de la aplicación del bloqueo; describir a través del US la forma de dispersión de la mezcla anestésica de la punción superonasal e inferotemporal; determinar las complicaciones posteriores a la práctica del bloqueo y por último, calcular la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo para el patrón de dispersión en el espacio retroocular intraconal y retroocular intraconal mas el extraconal completo.

Los criterios de inclusión fueron edad comprendida entre 18-90 años, estado físico ASA I-II, aptos

para anestesia con bloqueo peribulbar, punción superonasal o inferotemporal. Los criterios de exclusión correspondieron a pacientes con trastornos de la coagulación, evidencia de estafilomas, presión intraocular ≥ 22 mmHg, bloqueo peribulbar con punción cantal o caruncular, pacientes gestantes, longitud axial del globo ocular a bloquear ≥ 26 mm, rechazo del paciente.

La consulta preanestésica se realizó en el servicio de Anestesiología donde se valoraron clínica y paraclínicamente a todos los pacientes programados a cirugía de cataratas. Seleccionamos a los pacientes según los criterios antes mencionados y se les invitó a formar parte de la investigación. Dimos a conocer las características y objetivo central, beneficios y consecuencias. Se solicitó la participación en el estudio y firmaron el consentimiento informado. Explicamos la preparación para el día previo y el día de la intervención quirúrgica de acuerdo a las características individuales de cada paciente. El día de la cirugía se corroboró que las indicaciones prequirúrgicas se cumplieron debidamente y le explicamos al paciente el tipo de anestesia a utilizar, ventajas y desventajas, posibles efectos adversos, la técnica de obtención de imágenes a través del equipo de ultrasonido y el sistema de registro de información para el posterior procesamiento de resultados. Se procedió a venoclisis periférica en el dorso de mano o pliegue de codo del miembro superior derecho o izquierdo, posterior monitorización con equipo multiparámetros que incluye electrocardiografía continua, presión arterial no invasiva, pulsioximetría, se colocó oxígeno suplementario por cánula nasal y aplicamos una sedación consciente o profunda según las características de cada paciente con agente único o en combinación de múltiples drogas en un rango variable con base al peso corporal ajustándolo a la edad y comorbilidades. Las drogas empleadas fueron Midazolam, Fentanilo y Propofol. Al alcanzar el grado de sedación adecuado el anestesiólogo encargado del bloqueo peribulbar administró anestésico local mediante instilación de gotas en la córnea de proparacaina clorhidrato al 0,5%. Se obtuvieron las primeras imágenes colocando el transductor lineal de alta frecuencia sobre el párpado superior y se observó la anatomía sin modificar del paciente. Posteriormente se continuó el procedimiento de la técnica de bloqueo para lo cual se realizó, bajo normas de asepsia antisepsia estándar en el párpado superior e inferior, la punción única trasconjuntival en cuadrante inferotemporal

o superonasal, utilizando aguja de Atkinson 25 G 5/8 pulgadas, conectada a inyectora con capacidad para 10 ml y mezcla anestésica en dosis variable según características del paciente. Los fármacos utilizados fueron: bupivacaína 0,5%, lidocaína 5%, lidocaína 1%, hialuronidasa 75 UI/ml. Se colocó nuevamente el transductor lineal del ecógrafo manipulado por el anestesiólogo sobre el párpado superior y se registró la imagen obtenida, luego de cinco minutos y retorno de la conciencia del paciente se le indico abrir ambos ojos, mover el globo ocular en diferentes direcciones y se registraron los valores obtenidos. Una vez que se obtuvo la anestesia adecuada el paciente se transfirió a quirófano, se monitorizo nuevamente, se colocaron mantas de *comfort* térmico y se inició el acto quirúrgico por parte del oftalmólogo.

Una vez que se comprobó la tendencia a la normalidad de las variables en estudio según la prueba Shapiro-Wilk, se describieron medidas de tendencia central, distribución de frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Además, se compararon mediante la prueba análisis de varianza (ANOVA) a un nivel significancia de $p < 0,05$. Se calculó el valor predictivo positivo (VPP) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el software Jamovi para Windows versión 1.8.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro Medico Docente La Trinidad y la coordinación de estudios del Programa de Perfeccionamiento Profesional en Anestesia Ambulatoria.

Resultados

El rango de volumen de mezcla anestésica utilizado fue registrado en cada uno de los pacientes, se apuntó de igual manera el sitio de punción el cual en su totalidad fue en la zona inferotemporal, se apreció con el cruce de variables entre volumen de mezcla vs el patrón de dispersión en el espacio retroocular que existió una asociación estadísticamente significativa entre los volúmenes más altos y el patrón intraconal completo (tabla 1), se indica un nivel de significancia estadística determinado por ANOVA-Kruskal Wallis para resultados no paramétricos.

Tabla 1. Distribución de frecuencia de volumen de mezcla vs dispersión retroocular

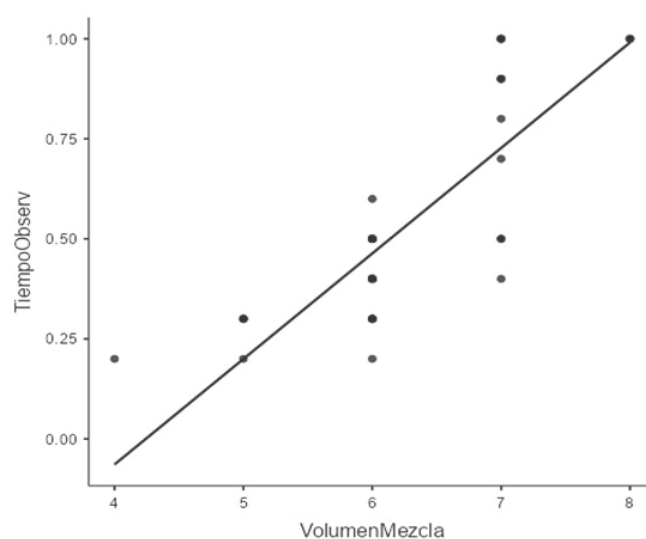
	Propagación inferior	N	M	SD	Mínimo	Máximo
Volumen de mezcla	Intraconal parcial	5	6.40	0.548	6.00	7.00
	Intraconal completa	21	6.52	0.680	6.00	8.00
	Extraconal parcial	14	5.50	0.650	4.00	6.00
	Extraconal completa	12	6.42	0.669	6.00	8.00

N: número de pacientes, M: media, SD: desviación estándar, Mínimo-Máximo volumen en mililitros. $p < 0,001$

El tiempo de observación del patrón de dispersión anestésica en el espacio retroocular en los 52 pacientes fue en promedio de 0,51 minutos, se evidencia una distribución lineal creciente que pone en relación mayores volúmenes de mezcla con mayor tiempo de visualización bajo técnica de US (gráfico 1). Así mismo, en las ilustraciones 1,2,3 y 4 se muestran los diferentes patrones de propagación que encontramos.

Presentamos la distribución de pacientes con relación al patrón de dispersión observado mediante US posterior a la administración del bloqueo peribulbar y la producción de acinesia clínica calificada a los

Gráfico 1. Frecuencia para volumen de mezcla y tiempo de observación por US



Volumen de mezcla (ml) y tiempo de observación (minutos), Spearman's rho p value $< 0,001$

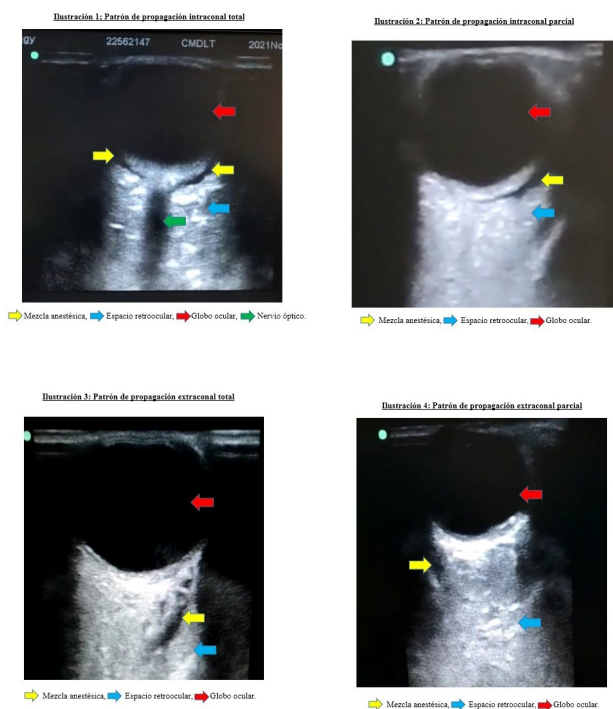


Figura 1. Patrones de dispersión de la mezcla anestésica

cinco minutos posterior al bloqueo peribulbar. Los 52 pacientes que conformaron la muestra se les realizó punción única inferotemporal y encontramos que el mayor patrón de dispersión fue el intraconal completo con 21 pacientes ya que los mismos obtuvieron el mayor puntaje en la calificación de la acinesia clínica. Por el contrario, el menor patrón de dispersión registrado corresponde a el intraconal parcial (tabla 2).

En cuanto a las complicaciones se evidenció que la única entidad que ocurrió fue la quemosis. La distribución según la relación con el patrón de propagación de la mezcla anestésica en el espacio retroocular demostró que los patrones extraconal total y extraconal parcial fueron los menos seguros en este sentido. Por otra parte, la propagación intraconal completa demostró mayor seguridad (gráfico 2).

La detección por US de la mezcla anestésica en el espacio intraconal (parcial y completa) y su correlación con una acinesia total (mayor grado de acinesia) valorada por juicio clínico y por ende una calidad anestésica óptima, se presentó una sensibilidad del 63,16 % con especificidad del 85,71% y un valor predictivo positivo de 92,31% (tabla 3). Al unificar

Tabla 2. Frecuencia de dispersión retroocular y acinesia clínica

Dispersión	Acinesia		
	Ausencia	Parcial	Total
Intraconal parcial	1	1	3
Intraconal completa	0	0	21
Extraconal parcial	1	10	3
Extraconal completa	0	1	11

Patrones de dispersión retroocular demostrados por US y Acinesia clínica a los cinco min.

Gráfico 2. Complicaciones y distribución retroocular

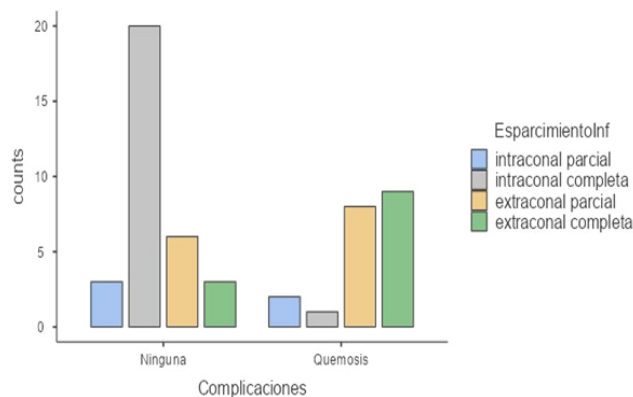


Tabla 3. Cálculo de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para la detección del patrón de dispersión intraconal

		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		
		Positivo	Negativo	Total
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo	24	2	26
	Negativo	14	12	26
	Total	38	14	52
		95 % Intervalo de Confianza		
		Límite inferior	Límite superior	
Pacientes correctamente diagnosticados	69,23%	54,74%	80,88%	
Sensibilidad	63,16%	46,00%	77,71%	
Especificidad	85,71%	56,15%	97,49%	
Valor predictivo positivo	92,31%	73,40%	98,66%	
Valor predictivo negativo	46,15%	27,14%	66,25%	
Cociente de probabilidades positivo	4,42	1,20	16,32	
Cociente de probabilidades negativo	0,43	0,27	0,69	

los patrones de propagación intraconal (parcial y completo) más extraconal completo se reflejó un aumento de la sensibilidad y pacientes correctamente diagnosticados. un descenso en la especificidad y así como también del valor predictivo positivo (tabla 4). Esto último en comparación con los datos solo de la propagación intraconal.

Tabla 4. Cálculo de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para la detección del patrón de dispersión intraconal mas extraconal completo

		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		
		Positivo	Negativo	Total
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo	35	3	38
	Negativo	3	11	14
	Total	38	14	52
		95 % Intervalo de Confianza		
		Límite inferior	Límite superior	
Pacientes correctamente diagnosticados	88,46%	75,87%	95,22%	
Sensibilidad	92,11%	77,52%	97,94%	
Especificidad	78,57%	48,82%	94,29%	
Valor predictivo positivo	92,11%	77,52%	97,94%	
Valor predictivo negativo	78,57%	48,82%	94,29%	
Cociente de probabilidades positivo	4,30	1,57	11,77	
Cociente de probabilidades negativo	0,10	0,03	0,31	

Discusión

En esta investigación aprovechamos las virtudes del US como herramienta para la anestesiología en oftalmología. No es una práctica rutinaria de los anestesiólogos, pero mostramos la utilidad de esta. Por tanto, puede ser usada si el anestesiólogo dispone del equipo de ultrasonido y es capaz de interpretar las imágenes obtenidas, por lo que se optimiza el manejo anestésico de los pacientes.

El volumen de la mezcla utilizada fue de cuatro a ocho ml, siendo el promedio 6,2 ml de volumen anestésico administrado en el espacio retroocular; esto concuerda

con nuestra práctica habitual en el servicio de anestesia oftálmica en el área ambulatoria. Sin embargo, difiere del estudio de Luyet y cols⁸ en el cual utilizaron 10 ml de mezcla anestésica de forma habitual para conseguir el grado de anestesia deseado. En este mismo sentido se evidencia como otros servicios utilizan volúmenes mayores promediando 7,25 ml para cada paciente sometido a cirugía de cataratas según los resultados presentado por Rodríguez y cols.⁹

De igual forma, observamos al cruzar las variables de volumen y patrón de dispersión, que a mayores volúmenes el patrón de dispersión se observa de forma completa, bien sea en el espacio extraconal e intraconal y que para este último, un promedio de volumen de 6,52 ml fue estadísticamente significativo para alcanzar dicho espacio. El tiempo de observación de la mezcla anestésica posterior al bloqueo peribulbar fue mínimo de 0,20 min y máximo de 1 minuto; más allá de este rango no se evidencio mezcla anestésica clara por US. Este hecho probablemente se deba al uso de hialuronidasa en el presente estudio. Al cruzar las variables tiempo de observación y volumen de mezcla encontramos que hay una relación lineal entre aumento del volumen y mayor duración de visualización de la mezcla. Cabe destacar que encontramos para un mismo volumen distintos tiempos de duración de observación probablemente causado por variaciones anatómicas individuales.

Al evaluar la calidad de la anestesia dada por la acinesia demostramos que los patrones de dispersión intraconal completa y extraconal completa son la distribución que mayor calificación obtuvo. Es decir, son óptimos patrones de bloqueo, a diferencia de lo reportado por Carneiro y cols¹⁰ en el cual la dispersión extraconal fue insatisfactoria. De igual forma, el patrón intraconal parcial fue un buen patrón para alcanzar un grado aceptable de acinesia. La valoración clínica de la acinesia se expresó en tres categorías siguiendo la metodología expuesta por Luyet y cols⁸, pero nuestro punto de corte fue a los cinco minutos a diferencia del autor citado el cual uso 10 min para evaluar y emitir un diagnostico final.

En todos los pacientes se obtuvo uno de los cuatro patrones de dispersión propuestos, a diferencia de Luyet y cols.⁸ en el que solo se observó imagen clasificable en 61 % de los pacientes estudiados. La

forma de dispersión intraconal completa se presenta ecográficamente como una imagen anecoica a ambos lados del nervio óptico que bordea la curvatura posterior del globo ocular, similar al signo de "T" observado en la técnica anestésica subtenoniana como lo reporta Calenda y cols.¹¹. En nuestro estudio corroboramos que a pesar de ser un bloqueo peribulbar hay paso de anestésico al interior del cono en múltiples casos, a diferencia de Carneiro y cols¹⁰. quienes a través de la tomografía observaron que existe relación directa y estricta entre la trayectoria de la aguja y la dispersión de la mezcla anestésica.

Dentro del universo de complicaciones solo estuvo presente la quemosis, que ocurrió en 38,4% de los pacientes. Este resultado difiere del publicado por Rodriguez y cols.⁹ quienes reportaron 16,7%; en nuestra investigación se realizó el procedimiento siguiendo referencias anatómicas y no guiado por US. Finalmente, al describir las complicaciones en función del patrón de dispersión, observamos que los patrones referentes al espacio extraconal son en los que se registraron mayor número de quemosis, en tanto que la dispersión intraconal aparenta ser el más seguro en este sentido.

El cálculo de la sensibilidad, especificidad y VPP para la detección de un patrón de dispersión intraconal (parcial y completo) fue del 63,16%-85,71%-92,31% respectivamente, con un porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados de 69,23%. Estos datos difieren de los presentados por Luyet y cols.⁸ los cuales muestran una sensibilidad del 83%, especificidad del 79% y un VPP del 92%. Para el segundo calculo, unificamos patrones de dispersión intraconales mas extraconal completo, considerando estos tres óptimos patrones de propagación, por lo que los resultados muestran un incremento de la sensibilidad al 92,11% baja la especificidad al 78,57%, un valor predictivo positivo del 92,11% y un porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados de 88,46%.

Conclusión

En este trabajo se evaluó la eficacia del bloqueo peribulbar de acuerdo con la propagación de la mezcla anestésica determinado por ultrasonido previo a la

cirugía oftalmológica de cataratas de pacientes del Centro Medico Docente La Trinidad, Lo más importante de la evaluación de la eficacia fue haber establecido cuatro distintos patrones de propagación de la mezcla anestésica en el espacio retroocular, porque con ellos calculamos estadísticamente una proyección de efectividad y el reflejo de las mismas en las condiciones clínicas de los pacientes.

Lo que más ayudo a evaluar la eficacia del BPB fue el uso del US porque la interpretación correcta de las imágenes obtenidas en patrones consistentes de dispersión en el espacio retroocular, correlaciona con los hallazgos clínicos esperada en la mayoría de los casos. Además se usa una técnica no invasiva, de adecuada disponibilidad y bajo costo.

Por otra parte, lo más difícil en la valoración de los patrones de propagación fue obtener imágenes claras al colocar el transductor del ecógrafo sobre el párpado superior, esto debido a que varían mucho según los pequeños movimientos, el grado de presión que ejerza el operador sobre el globo ocular y el poco tiempo que transcurre antes de dejar de obtener imágenes claras.

Finalmente, se insta a continuar en esta línea de investigación para explicar con más detalles el fenómeno de la propagación y comportamiento de la mezcla anestésica en el espacio retroocular ya que actualmente hay poca información al respecto y precisamos más datos para seguir contrastando estudios.

Conflicto de interés

No existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Referencias

1. Leaming D.V. Practices styles and preferences of ASCRS members. J Cataract Refract Surg.(en línea). 2003. (fecha de acceso 20/04/2021); 30:892-900 URL disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15093657/>
2. Quigley H.A. Mortality associated with ophthalmic surgery. A 20- year experience at the wilmer institute.

- Am J Ophthalmol (en línea). 1974. (fecha de acceso 20/04/2021); 77:517-524 URL disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4819455/>
3. Carlos Tornero Tornero, Vicente Roqués Escolar, Jorge Hernando Sáez, Luis Aliaga Font. Fundamentos de anestesia regional. 2019.
 4. Davis D., Mandel MR Efficacy and complication rate of 16224 consecutive peribulbar blocks. A prospective multicenter study. J Cataract Refract Surg.(en línea). 1994. (fecha de acceso 04/20/2021); 20:327-337 URL disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8064611/>
 5. Hadzic A.. Tratado de Anestesia Regional y Manejo del Dolor Agudo. 1ª ed. Mexico: McGrawhill; 2010.
 6. Nouvellon E. Cuvillon P, Ripart J.. Regional anesthesia and eye surgery. Anesthesiology (en línea). 2010. (fecha de acceso 20/04/2021); 113:1236-1242 URL disponible en: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/113/5/1236/10042/Regional-Anesthesia-and-Eye-Surgery>
 7. Ripart J. Lefrant JY, de La Coussaye JE, Prat-Pradal D, Vivien B, Eledjam JJ. Peribulbar vs retrobulbar anesthesia for ophthalmic surgery: an anatomical comparison of extraconal and intraconal injections. Anesthesiology (en línea). 2001. (fecha de acceso 20/04/2021); 94:56-62 URL disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11135722/>
 8. Luyet C, Kenneth T, Kertes P, Avila A, Rajeev H, *et al.* Real-time evaluation of diffusion of the local anesthetic solution during peribulbar block using ultrasound imaging and clinical correlates of diffusion. Reg anesth pain med (en línea). 2012. (fecha de acceso 20/04/2021); 37:455-9 URL disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609643/>
 9. Rodriguez P, Baldo J, Mazzinari G, Villalta T, Romero E. Ultrasound in peribulbar block: efficacy of a single-injection with short needle. European journal of anesthesiology (en línea). 2013. (fecha de acceso 20/04/2021); 30:118-118 URL disponible en: https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Citation/2013/06001/Ultrasound_in_peribulbar_block__efficacy_of_a.368.aspx
 10. Carneiro H, Texeira K, Avila M, Murillo R, Magacho L. Comparison of needle path, anesthetic dispersion, and quality of anesthesia in retrobulbar and peribulbar blocks. Reg anesth pain med (en línea). 2016. (fecha de acceso 20/04/2021); 41:37-42 URL disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650428/>
 11. Calenda E, Muraine M. Ultrasound comparison of diffusion of local anesthetic solution after a peribulbar and a sub-tenon`s block: a pilot study. Int J Ophthalmol (en línea). 2016. (fecha de acceso 20/04/2021); 18:638-9 URL disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27162743/>

Carga ácida potencial renal de la dieta y velocidad de crecimiento en niños de 6 meses a 11 años

Lyl Milagros Belisario Moreno¹ , Michelle López Luzardo¹ .

Resumen

Cuando en la dieta predominan los alimentos precursores ácidos sobre los alcalinos se promueve un aumento de la carga ácida que recibe el organismo con consecuencias desfavorables para el crecimiento. **Objetivo:** Demostrar la relación entre la carga ácida de la dieta y la velocidad de crecimiento en niños de 6 meses - 11 años. **Métodos:** Se calcularon peso y talla/longitud para la edad y velocidad de crecimiento (VC) de peso y talla/longitud. Se estimó la Carga Ácida Potencial Renal (CAPR) mediante un cuestionario de frecuencia de consumo utilizando el método de Remer y Manz. Estos parámetros fueron evaluados en 58 pacientes en una primera consulta cuando se impartieron recomendaciones con fines de disminuir la carga ácida de la dieta y luego en una consulta de control 3 a 18 meses después. **Resultados:** La CAPR disminuyó significativamente entre las dos consultas ($p < 0,0001$), no así el contenido energético de la dieta ni el peso o talla/longitud para la edad. Quince de 21 pacientes mejoraron su VC o la mantuvieron normal, mientras que 6 la disminuyeron. La correlación entre la CAPR y las VC fue negativa en todos los casos. **Conclusión:** La CAPR de la dieta disminuyó significativamente con la intervención nutricional. La VC mejoró o se normalizó en 15 de 21 pacientes, a pesar de que hubo un descenso en la media para VC (cm/año) en la muestra total y en el grupo de las niñas. La correlación entre la CAPR y las VC fue negativa, aunque sólo significativa para la VP en las niñas.

Palabras clave: carga ácida potencial renal, antropometría, velocidad de crecimiento, dieta, niños.

Potential renal acid load in the diet and the growth rate of children aged 6 months to 11 years

Abstract

When acid precursor foods predominate over alkaline foods, dietary acid load increases with unfavorable consequences for growth in children. **Objective:** To demonstrate the relationship between dietary acid load and growth velocity in children from 6 months to 11 years of age. **Methods:** Weight and height/length for age and growth velocity (GV) of weight and height/length were calculated. Potential Renal Acid Load (PRAL) was estimated by means of a consumption frequency questionnaire and the method by Remer and Manz. These parameters were evaluated in 58 patients in a first consultation when recommendations were given to reduce dietary acid load. A second evaluation was performed in a second consultation 3 to 18 months later. **Results:** PRAL decreased significantly between the two consultations ($p < 0.0001$), which was not the case for the energy content of the diet. Fifteen of 21 patients improved or normalized their GV, while it decreased in 6 of them. The correlation between PRAL and GV was negative in all cases. **Conclusion:** Dietary PRAL decreased significantly with the nutritional intervention. GV improved or normalized in 15 of 21 patients, despite the fact that there was a decrease in the mean for GV (cm/year) for the total sample and for the girls. The correlation between CAPR and VC was negative, although only significant for GV for weight in girls.

Keywords: potential renal acid load, anthropometry, growth rate, diet, children.

¹Centro Médico Docente La Trinidad.

Autor Correspondiente: Lyl Milagros Belisario Moreno. Email: dra.lylbelisario@gmail.com

Recibido: 25/09/21 - Aceptado: 19/12/22

Introducción

La influencia que tiene la dieta en la homeóstasis ácido base del organismo humano ha sido objeto de creciente atención durante los últimos años. Los alimentos de origen animal y los cereales en general son ricos en elementos formadores de ácido, mientras que los alimentos de origen vegetal, especialmente las frutas y hortalizas, son ricos en precursores alcalinos. Por tal motivo, cuando la dieta contiene más precursores de ácidos o menos precursores de álcali se promueve un aumento en el grado de acidez sistémica¹⁻⁶. Al incrementar la producción endógena de ácidos, se genera una acidosis metabólica que induce a los sistemas homeostáticos ácido-base del esqueleto a aumentar la resorción ósea para liberar sales alcalinas (citrate de calcio y de potasio) en defensa del equilibrio ácido base; dicha acidosis conduce a una disminución progresiva del contenido mineral óseo. Todo esto genera un efecto anti-anabólico en los centros de crecimiento óseo, lo que puede explicar la alteración del crecimiento longitudinal que ocurre en presencia de acidosis metabólica, independientemente de la patología o condición que la origine.⁵

Por otro lado, la exposición crónica al medio ácido altera la expresión del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), factor determinante del crecimiento óseo, del contenido mineral, y de los receptores de la hormona de crecimiento, todo lo cual conlleva a un efecto adverso en la diferenciación celular⁵⁻⁸. Asimismo, la acidosis metabólica crónica conduce a un balance nitrogenado negativo en el músculo esquelético como consecuencia del aumento del catabolismo proteico y de la disminución de la síntesis proteica. Las formas más graves de la acidosis metabólica en los niños son la acidosis tubular renal y la producida por la insuficiencia renal crónica, patologías que ocasionan un déficit pondoestatural demostrado en una alta incidencia de bajo peso y talla baja para la edad⁹. Adicionalmente al retardo del crecimiento, la acidosis metabólica crónica producida por una carga ácida elevada de la dieta puede originar hipercalciuria, aumento del riesgo de presentar formación de cálculos renales, osteoporosis en el adulto, entre otras patologías^{1,3,8,10,11}. Numerosos estudios demuestran que el estado ácido base del ser humano puede ser afectado por el tipo de dieta que este consuma.¹²⁻¹⁴

La Carga Ácida Potencial Renal (CAPR) es el parámetro que expresa la excreción neta renal de ácido, dependiendo de una cantidad determinada de alimentos ingeridos, y permite estimar la carga ácida de los alimentos o la producción de ácidos endógenos en exceso de los niveles de álcali generados. El método para el cálculo de la CAPR fue desarrollado por Manz y Remer en 1995¹¹. Éste método ha sido validado experimentalmente tanto en adultos sanos como en niños y adolescentes sanos, demostrándose de un modo confiable, que bajo condiciones controladas las cargas ácidas y la excreción renal neta de ácidos (NAE) pueden ser estimadas a partir de la composición de la dieta¹⁵. En la edad pediátrica han sido escasos los estudios publicados en la literatura nacional e internacional sobre la carga ácida de la dieta, especialmente en niños sanos^{2, 6, 15-19}. Recientemente se publicó un estudio iraní que evalúa la relación entre la carga ácida de la dieta con parámetros antropométricos en la edad pediátrica¹⁷. Sin embargo, en la literatura revisada no se encontraron estudios que relacionen la CAPR de la dieta con la velocidad de crecimiento de talla o de peso en niños con alteraciones del crecimiento. Con base a las evidencias acerca de las consecuencias de una dieta de carga ácida elevada como factor generador de acidosis metabólica y su efecto negativo sobre el desarrollo pondoestatural del niño, se plantea la posibilidad de que la modificación de la dieta para lograr disminuir su carga ácida, pueda conducir a un balance ácido-base más adecuado y por consiguiente a una mejoría de la velocidad de crecimiento.

Los objetivos del presente trabajo son evaluar si la intervención nutricional logra modificar la CAPR de la dieta y si existe una relación entre ésta y la velocidad de crecimiento de los pacientes entre 6 meses y 11 años de edad con alteraciones del crecimiento que acuden a la consulta de Nefrología Pediátrica del Centro Médico Docente La Trinidad en el período comprendido entre Mayo de 2017 y Agosto de 2019.

Materiales y métodos

El presente estudio es de carácter clínico, longitudinal, prospectivo no concurrente en una población conformada por pacientes con edades comprendidas entre los 6 meses y 11 años de edad, que asistieron a

la consulta de Nefrología Pediátrica del Centro Médico Docente La Trinidad con alteraciones del crecimiento durante el período comprendido entre Mayo de 2017 y Agosto de 2019. Los pacientes fueron seleccionados de manera intencional en el período ya descrito, cuando presentaban: disminución en la velocidad de aumento de talla o peso evidenciada en las curvas de crecimiento o por referencia de su pediatra tratante. Los pacientes con patologías agudas tales como cuadros febriles o gastrointestinales que interfirieran con el apetito del paciente, alterando su alimentación habitual, fueron excluidos del estudio, así como pacientes con patologías renales agudas (glomerulonefritis o infecciones urinarias) y crónicas (diabetes Mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, malformaciones congénitas del riñón o de vías urinarias). También se excluyeron pacientes femeninas (postmenarquia) embarazadas o con sospecha de embarazo.

Se obtuvo la aprobación por el Comité de Ética del Centro Médico Docente La Trinidad (Caracas, Venezuela).

Evaluación antropométrica

Se determinaron el peso y la talla de los pacientes utilizando balanzas y estadiómetros, apropiadamente calibrados y apropiados para cada edad. Las mediciones fueron realizadas por el personal de enfermería entrenado del servicio de pediatría de la institución.

Se calculó la edad decimal, utilizando las tablas para edad decimal²⁰ de cada paciente en la primera consulta y en la consulta control. Se calcularon las Desviaciones Estándar Normalizadas (Z-score) según la Organización Mundial para la Salud (OMS) de peso y de talla/longitud para la edad en la primera y en la segunda consulta. Se utilizó el programa “Anthro” versión 3.2.2 y “Anthro plus”, dependiendo de la edad del paciente. Esta es una herramienta gratuita, disponible en la página web de la OMS; también se verificaron valores obtenidos con la aplicación para IOS “AnthroCalc 2.02” (aplicación canadiense para fines educativos basada en valores de la OMS y de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)), la cual arroja resultados numéricos para pacientes que tienen resultados >3 desviaciones estándar (SD) o < -3SD en los programa “Anthro” y “Anthro plus”, tanto para menores de 5 años como para mayores de 5 años de edad. Para la

interpretación de los datos obtenidos se clasificaron los pacientes con un peso para la edad y una talla/longitud para la edad en: normal, déficit y exceso, según los valores límite especificados en la Tabla 1.²¹

Tabla 1. Peso/Edad y Talla o longitud/edad según Desviaciones Estándar Normalizadas (Z-score).

Normal	-2 a +2 Z
Déficit	< - 2 Z
Exceso	>+ 2 Z

La velocidad de crecimiento (VC) se calculó mediante la fórmula descrita en la Figura 1²¹. Se utilizaron los datos antropométricos obtenidos y registrados en la primera y en la segunda consulta, y los datos de la edad decimal y el registro de peso y talla previo a la primera consulta. El lapso transcurrido entre las evaluaciones en las que se registraron los datos de peso y talla para el cálculo de la VC fue entre 3 y 18 meses.

$$\frac{X2-X1}{ED2 - ED1} = \text{cm o kg/año}$$

X1: Talla o peso previo
 X2: Talla o peso actual
 ED1: Edad decimal previa
 ED2: Edad decimal actual

Figura 1. Fórmula de velocidad de crecimiento para peso o talla

La interpretación de la velocidad de crecimiento en talla (VT) y en peso (VP) fue realizada según las gráficas de dichas variables del Estudio Longitudinal del Área Metropolitana de Caracas²², clasificando a los pacientes con una velocidad de crecimiento alta, normal y baja (Tabla 2)²¹. Se realizó la conversión de resultados de percentiles a desviación estándar normalizada (z-score)²¹, con la finalidad de expresar los resultados en forma normalizada.

Tabla 2. Velocidad de crecimiento en percentiles y Desviaciones Estándar Normalizadas

Clasificación	Percentiles	Z-score
Normal	≥ Percentil 10 < Percentil 90	≥ -1,3 < 1,3
Baja	< Percentil 10	< -1,3
Alta	≥ Percentil 90	≥ 1,3

Evaluación dietética

El consumo de alimentos fue estimado mediante un cuestionario de frecuencia de consumo (CFC) y un recordatorio de 24 horas (R24H). El CFC permitió identificar factores de riesgo o de protección dietética que pudieran influir de manera negativa o positiva en la CAPR de la dieta y los hábitos de alimentación de los niños estudiados.

La CAPR se calculó por el método desarrollado por Manz y Remer en 1995¹¹. Se calculó la ingesta diaria de kilocalorías de la dieta de cada paciente tomando en cuenta los valores de referencia de energía y nutrientes recomendados por la Fundación Bengoa para la Alimentación y Nutrición, *International Life Science Institute* Nor Andino²³. El cálculo de la adecuación de consumo de energía se realizó en base a los requerimientos diarios recomendados por el *National Research Council* 1989²⁴, los cuales permiten cumplir las necesidades de la mayoría de la población sana a nivel mundial (97-98%). Es importante destacar que el RDA no sustituye a los requerimientos nutricionales individuales. Para el análisis de la adecuación de calorías y proteínas se establecieron tres categorías: adecuado (85-115%), inadecuado por déficit (<85%) e inadecuado por exceso (>115%).

Para la aplicación del CFC se utilizaron como herramientas de apoyo: tazas, cucharas y modelos bidimensionales, necesarios para la para la estimación de la porción servida²⁵. Esto fue realizado en la primera consulta y en la consulta control.

Intervención nutricional

En la primera consulta, una vez finalizada la evaluación dietética y antropométrica, se entregó y explicó un plan de alimentación orientado a disminuir la carga ácida de la dieta, aplicando los valores de referencia de energía y nutrientes recomendados por la Fundación Bengoa para la Alimentación y Nutrición²³. Estas recomendaciones fueron ofrecidas por un especialista en nefrología pediátrica, por lo que fueron sólo sugerencias, sin pretender los niveles de precisión propios de las indicaciones que ofrecen habitualmente los especialistas en nutrición y dietética.

Las recomendaciones dietéticas estuvieron dirigidas específicamente a evitar los factores que pueden inducir producción de precursores ácidos y a aumentar los alimentos que aportan equivalentes alcalinos. Esto tomando como base la premisa de que los alimentos con una carga proteica elevada, como las carnes (res, cerdo, pollo, pescado), los quesos, huevos, y cereales o granos (avena, trigo, arroz) incrementan la producción de ácidos en el organismo, mientras que las frutas y las hortalizas incrementan la producción de álcali. Adicionalmente, dado el habitual rechazo que sienten los pacientes pediátricos por ciertos alimentos, se sugirieron algunas recetas para incentivar la ingesta de frutas y hortalizas.

Análisis estadístico

Todos los datos fueron organizados en una matriz en hojas de cálculo en *Microsoft Office Excel* y seguidamente analizados con el *Software Epi Info* 7 para IOS (programa para la comunidad mundial de profesionales e investigadores en el ámbito de salud, publicado en la página web del CDC) y el programa *SPSS 22.0* para *Windows*. Para el análisis de la distribución normal de variables continuas se aplicó la prueba t de *Student*, y para el análisis de correlaciones se utilizó el coeficiente de Pearson. El nivel de significancia se estableció considerando un *p* valor de < 0,05 y un intervalo de confianza del 95 %.

Resultados

Fueron evaluados 58 pacientes en su primera consulta. Según sexo se clasificaron en 28 (48,28%) pacientes femeninos y 30 (51,72%) pacientes masculinos. Según las edades se clasificaron en 35 (60,34%) pacientes menores de 2 años, 15 (28,86%) pacientes entre 2 y 6 años, 4 (6,90%) pacientes entre 6 y 9 años y 4 (6,90%) pacientes mayores de 9 años. De acuerdo a las consultas de seguimiento a las cuales asistieron los pacientes y a los datos de peso y talla que se lograron obtener, se dividieron los pacientes en dos grupos:

- Grupo 1: 38 pacientes quienes asistieron a la consulta de control y en quienes se evaluó la

CAPR de la dieta antes y después de intervención nutricional.

- Grupo 2: 21 pacientes en quienes se cumplieron los requisitos para calcular las velocidades de crecimiento: registro de peso y talla/longitud previo a la primera consulta, así como registro de estos datos en una segunda consulta realizada con un intervalo de tiempo mayor a 3 meses y menor a 18 meses.

En lo referente a los datos antropométricos estudiados se obtuvo una media del valor de z-score de peso/edad de $-1,09 \pm 0,72$ (rango < -3 - $0,6$) y de talla o longitud/edad de $-1,73 \pm 1,15$ (rango < -3 - $0,35$). Los pacientes del Grupo 1 según sexo se clasificaron en 17 (44,74%) pacientes femeninos y 21 (55,26%) pacientes masculinos. Estos pacientes según su edad se clasificaron en 23 (61%) pacientes menores de 2 años, 13 (34%) pacientes entre 2 y 6 años, no hubo pacientes entre 6 y 9 años y 2 (5%) pacientes mayores de 9 años.

En lo referente a los datos antropométricos estudiados no hubo variaciones estadísticamente significativas en el z-score de peso/edad y en el z-score de talla o longitud/edad entre la primera y la segunda consulta (Tabla 3).

Tabla 3. CAPR, consumo energético, Peso/Edad y Talla/Edad en los 38 pacientes que asistieron a la primera y segunda consulta.

Variables	Total N = 38		p
	Primera consulta Media±SD (Min;Max)	Segunda consulta Media±SD (Min;Max)	
CAPR (mEq/día)	23,04±15,86 (-6; 75)	-3,80±21,35 (-77,46; 25)	<0,0001
Energía (Kcal/kg/día)	147,07±65,79 (37,19; 353,45)	136,04±55,31 (42,74; 262)	0,1642
Peso/edad Z-score	-1,29±0,86 (-4; -0,04)	-1,12±0,90 (-4; 0,42)	0,0907
Talla o longitud/ edad Z-score	-1,99±1,10 (-5,07; -0,39)	-1,84±0,98 (-3,8; 0,65)	0,3714

SD: Desviación Estándar, CAPR: Carga Ácida Potencial Renal, MIN: Mínimo, MAX: Máximo

Fuente: Cálculos propios. Microsoft Excel

Los resultados de CAPR y consumo energético obtenidos en la primera consulta y la de control, están descritos en la Tabla 3. Se encontró una disminución estadísticamente significativa entre la CAPR de ambas consultas ($p < 0,0001$), lo cual no ocurrió con el consumo energético.

De los 38 pacientes (Grupo 1) que regresaron a la consulta control, sólo 21 (Grupo 2) contaban con un registro de peso y talla/longitud previo, con un intervalo mayor a 3 meses y menor a 18 meses, datos necesarios para el cálculo de las velocidades de crecimiento.

De los pacientes del Grupo 2, 10 eran niños y 11 eran niñas. Para el momento de la primera consulta 16 pacientes (76,19%) eran menores de 2 años, 4 pacientes (19,05%) tenían entre 2 y 6 años de edad y 1 paciente (4,76%) era mayor de 9 años; no hubo pacientes con edad entre 6 y 9 años. En la segunda consulta hubo 14 (66,67 %) pacientes menores de 2 años, 6 (28,75 %) entre 2 y 6 años y 1 (4,76 %) con más de 9 años. La media de edad para la primera consulta fue $1,88 \pm 2,08$ años y para la segunda consulta fue de $2,28 \pm 2,09$ años.

Las desviaciones estándar normalizadas (Z-score) para peso/edad y talla o longitud/edad no mostraron diferencias significativas entre la primera y la segunda consulta (Tabla 4).

Los pacientes del Grupo 2 presentaron una disminución estadísticamente significativa en la CAPR de la dieta ($p = 0,000 < 0,05$; IC 95 %). El contenido energético de

Tabla 4. Desviaciones Estándar Normalizadas, z-score, para Peso/Edad y Talla/Edad en los 21 pacientes en quienes se calculó la VC en la primera y segunda consulta.

Variables	Total N = 38		p
	Primera consulta Media±SD (Min;Max)	Segunda consulta Media±SD (Min;Max)	
Peso/edad z-score	-1,15±0,68 (-2,47; -0,04)	-1,05±0,85 (-2,62; 0,42)	0,48
Talla o longitud/edad z-score	-2,03±0,97 (-4,25; -0,39)	-1,86±1,03 (-3,69; 0,65)	0,47

SD: Desviación Estándar, CAPR: Carga Ácida Potencial Renal, MIN: Mínimo, MAX: Máximo

Fuente: Cálculos propios. Microsoft Excel

Tabla 5. CAPR, consumo energético, VT y VP en los 21 pacientes en quienes se calculó la VC en la primera y segunda consulta. Categorización por sexo.

Categoría	Variabes	Consulta	Media	SD	p*
Pacientes totales estudiados (n=21)	CAPR (mEq/día)	1	22,9614	16,376	0,000
		2	-7,0633	18,679	
	VT (cm/años)	1	14,0005	7,977	0,035
		2	9,3780	9,172	
	VP (kg/año)	1	2,9495	2,531	0,308
		2	2,3114	1,753	
	Energía (Kcal/kg/día)	1	153,0427	76,960	0,400
		2	143,4559	63,287	
Pacientes masculinos (n=10)	CAPR (mEq/día)	1	27,2600	9,72710	0,00008
		2	-7,9920	21,41018	
	VT (cm/años)	1	11,1145	3,34663	0,5083
		2	9,8113	5,11396	
	VP (kg/año)	1	2,4564	1,55823	0,174
		2	1,7750	1,45340	
	Energía (Kcal/kg/día)	1	180,8798	53,66289	0,575
		2	172,2625	64,59767	
Pacientes femeninos (n=11)	CAPR (mEq/día)	1	19,054	20,394	0,0029
		2	-6,219	16,840	
	VT (cm/años)	1	16,624	10,0633	0,044
		2	8,984	12,015	
	VP (kg/año)	1	3,398	3,187	0,603
		2	2,799	1,922	
	Energía (Kcal/kg/día)	1	127,736	88,174	0,556
		2	117,268	51,679	

Fuente: Cálculos propios SPSS

CAPR: Carga ácida potencial renal; VT: Velocidad de crecimiento en talla; VP: Velocidad de crecimiento en peso; SD: desviación estándar; p: significancia estadística con $p < 0,05$; * Prueba t de student para muestras relacionadas ($p < 0,05$; IC:95%).

la dieta (kilocalorías diarias por kilo de peso) disminuyó en el 62% de los pacientes. No obstante, 17 (80,95 %) pacientes tenían una adecuación energética de la dieta normal o alta y sólo estuvo baja en 4 de ellos (19,05 %). El cambio en el contenido energético de la dieta entre la primera y la segunda consulta no fue estadísticamente significativo (Tabla 5).

Cuando se clasificaron a los pacientes del Grupo 2 según sus velocidades de crecimiento en: baja, normal y alta de acuerdo a los valores límite especificados en la metodología, se observó que 15 de ellos mejoraron su VC o la mantuvieron normal, tanto en lo referente a la VT como la VP. Sin embargo, 6 pacientes disminuyeron

sus VC a valores considerados por debajo de lo normal. En lo referente a las medias para la VT en cm/año y para la VP en kg/año se observó una disminución no significativa, a excepción de la VT para la muestra total ($p=0,035$) y para el grupo de las niñas ($p=0,044$) (Tabla 5).

La CAPR se correlacionó negativamente con las VC para peso y talla en todos los grupos, aunque alcanzó niveles de significancia estadística solo para la VP en la segunda consulta para el grupo de pacientes femeninos ($r=-0,705$; $p=0,015$). (Tabla 6). No se encontró correlación entre la ingesta calórica y las VC en ninguno de los grupos y en ninguna de las dos consultas. (Tabla 6)

Tabla 6. Correlación de Pearson de la CAPR con Velocidades de crecimiento (peso y talla) y de contenido energético de la dieta y velocidades de crecimiento (peso y talla)

		CAPR (mEq/día) y VT (cm/año)/ CAPR (mEq/día) y VP (kg/año)			
		1C		2C	
		r	p	r	p
VT	Muestra total (n=21)	-0,277	0,223	-0,324	0,151
	Pacientes femeninos (n=11)	-0,234	0,488	-0,441	0,175
	Pacientes masculinos (n=10)	-0,024	0,949	-0,215	0,551
VP	Muestra total (n=21)	-0,371	0,162	-0,426	0,054
	Pacientes femeninos (n=11)	-0,273	0,417	-0,707	0,015
	Pacientes masculinos (n=10)	-0,329	0,354	-0,212	0,557
		Energía (Kcal/kg/día) y VT (cm/año)/ Energía (Kcal/kg/día) y VP (kg/año)			
		1C		2C	
		r	p	r	p
VT	Muestra total (n=21)	-0,114	0,624	0,105	0,650
	Pacientes femeninos (n=11)	-0,07	0,838	0,171	0,615
	Pacientes masculinos (n=10)	0,469	0,171	-0,026	0,942
VP	Muestra total (n=21)	-0,275	0,228	0,108	0,640
	Pacientes femeninos (n=11)	-0,236	0,484	0,599	0,051
	Pacientes masculinos (n=10)	-0,192	0,596	-0,071	0,846

Fuente: Cálculos propios SPSS

CAPR: Carga ácida potencial renal; VT: Velocidad de crecimiento en talla; VP: Velocidad de crecimiento en peso

Discusión

Los resultados del presente estudio mostraron una disminución significativa de la CAPR en la mayoría de los pacientes después de las recomendaciones dietéticas impartidas como intervención nutricional. Inicialmente se encontró que casi la totalidad de los 58 pacientes que asistieron a la primera consulta tenían una dieta con una CAPR positiva, hecho que apoya los estudios que demuestran que la dieta occidental tiende a ser productora neta de ácido²⁶. La disminución significativa de la CAPR evidenciada en los pacientes que regresaron a su control después de la intervención nutricional, coincide con trabajos previos que reportan cambios importantes en la carga ácida de la dieta con la disminución en la ingesta de alimentos precursores de ácidos y el incremento de alimentos ricos en precursores alcalinos.

Las consecuencias de la alteración de la carga ácida de la dieta ocurren rápidamente; se ha reportado en estudios sobre las consecuencias a nivel óseo por

alteraciones endocrinas, que una dieta con una CAPR alta, aún dentro de rangos fisiológicos, es suficiente para aumentar la secreción de cortisol, así como el catabolismo de glucocorticoides^{27,28}. Referente al contenido energético de la dieta de los pacientes, no hubo un descenso estadísticamente significativo. No obstante, más de la mitad de ellos presentaron un descenso total del consumo de kilocalorías diarias por kilogramo de peso. El presente trabajo no tenía como objetivo analizar la composición de la dieta. Sin embargo, durante la aplicación del CFC se pudo ver que las dietas para la segunda consulta contenían mayor cantidad de frutas y de hortalizas que son alimentos con menor contenido calórico; por ejemplo, de comer altas porciones de proteína animal, los pacientes pasaron a consumir mayor cantidad de alimentos proteicos de origen vegetal, los cuales contienen menor proporción de grasas y por lo tanto menor contenido calórico. Por tal motivo, es recomendable que la intervención nutricional se haga con una dieta que evite adecuaciones energéticas bajas, como ocurrió en la quinta parte de los casos estudiados, tanto en la primera como en la segunda consulta.

En los pacientes del Grupo 1, las medias para las desviaciones estándar normalizadas para Peso/Edad y Talla/Edad mostraron una mejoría para ambos parámetros, aunque las diferencias entre los valores obtenidos no fueron estadísticamente significativas. Tanto el valor mínimo como el máximo en cada variable aumentaron entre la primera y la segunda consulta, lo que permite inferir que si se lograron cambios satisfactorios con la intervención nutricional impartida.

Los estudios publicados sobre la relación entre CAPR y parámetros antropométricos no se refieren a talla/longitud, sino a peso y a IMC. Un estudio iraní que incluyó 5326 pacientes pediátricos reportó una relación directa entre la CAPR de la dieta y la circunferencia del cuello del paciente y una relación inversa entre la CAPR de la dieta y el IMC de los padres de los pacientes evaluados¹⁷. Este último hallazgo ha sido también reportado en otros estudios sobre factores de riesgo cardiovascular realizados en adultos²⁹, aunque otros autores reportan una asociación positiva entre la CAPR y el IMC de mujeres y hombres³⁰. Esta discrepancia entre distintas publicaciones en cuanto a la relación de la CAPR con el IMC y otros parámetros asociados con sobrepeso, tales como la circunferencia del cuello, podrían explicarse por la variabilidad en la ingesta de calorías y de grasas de las dietas de los pacientes estudiados.

Las velocidades de crecimiento, tanto en peso como en talla, mejoraron en las tres cuartas partes de los pacientes del Grupo 2. Sin embargo, la cuarta parte de estos niños mostró un descenso en las velocidades de crecimiento, bien en talla o en peso. Este descenso podría explicar la disminución registrada en las medias para las velocidades de crecimiento, a pesar de la mejoría observada en las tres cuartas partes de los pacientes de este grupo. El descenso en las VC de estos pacientes podría deberse al hecho de que en algunos casos se registró una ingesta calórica por debajo de los requerimientos recomendados, lo cual podría ser consecuencia de la inapetencia propia de la mayoría de niños con acidosis metabólica. No obstante, no se descarta que ésta disminución en las VC en talla o en peso podrían haber sido consecuencia de cuadros infecciosos intercurrentes durante el período de observación, ya que estos antecedentes no fueron incluidos en el registro de datos, más allá de los 15 días previos a las consultas nefrológicas. Al correlacionar

CAPR y VT se obtuvieron valores negativos, mostrando la tendencia a la disminución de la VT con valores altos de CAPR y viceversa. Sin embargo, esta correlación no fue estadísticamente significativa.

Es importante conocer que actualmente, hay ciertas dietas con elevado contenido ácido que favorecen a pacientes con patología de base específica en la evolución de su enfermedad. Un ejemplo documentado, es la relación entre la dieta cetogénica (KD) y epilepsias refractarias a tratamiento. La KD es conocida por causar un aumento de la carga ácida de la dieta debido a la conversión de grasa en cuerpos cetónicos. Sin embargo, los estudios publicados en relación a estos aspectos muestran resultados controversiales. Algunos no encontraron cambios en los parámetros antropométricos con las dietas de elevado contenido ácido^{31,32}, mientras que otros reportan disminución del z-score tanto en peso como en talla de pacientes con KD después de 12 meses³³. Estos últimos resultados apoyan la hipótesis que relaciona los efectos beneficiosos de reducir la carga ácida de la dieta sobre el crecimiento del paciente pediátrico.

Una dieta alcalinizante, caracterizada por un aumento de la ingesta de frutas y vegetales, puede prevenir a largo plazo consecuencias asociadas al aumento de glucocorticoides²⁷. También se podrían mitigar predisposiciones a enfermedades no transmisibles, asociadas a una acidosis metabólica de bajo grado, tales como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, esteatosis hepática no alcohólica^{1,26,34-37}, así como la formación de cálculos renales, reducción de la densidad mineral ósea y pérdida de masa muscular. Igualmente se han publicado estudios clínicos y experimentales que sugieren que una dieta alcalina en pacientes con disfunción renal, incluyendo la asociada con la edad, podría prevenir el progreso de la enfermedad renal crónica y aumentar su esperanza de vida³⁸. Otra de las vertientes que está siendo estudiada en relación a la CAPR es la salud mental. En 2018 fue publicado un estudio sobre la carga ácida de la dieta y su consecuencia en la salud mental de niños y adolescentes, el cual incentiva a futuros investigadores a estudiar esta relación.³⁹

Las limitaciones del presente estudio incluyen el hecho de que, aun cuando el CFC fue basado en métodos ya descritos, facilitado con herramientas de apoyo y

validado por el Departamento de Nutrición y Dietética de la Institución, se sabe que no es un método exacto, y se puede prestar a sesgos en el momento de evaluar la ingesta dietética. Otra limitante importante es el escaso número de pacientes incluidos, lo cual a su vez puede deberse a la dificultad de muchos padres o representantes para acudir a las consultas de control, situación cada día más acentuada en el país. Otra razón para explicar el escaso número de pacientes en quienes se logró calcular las VC, es que los pacientes referidos por pediatras externos a la institución, no siempre pueden aportar datos fidedignos de peso y talla, los cuales son imprescindibles para el cálculo de las VC previas a la implementación de la intervención nutricional. Es importante resaltar que la muestra era, desde el punto de vista de rango de edades, muy homogénea lo que impidió la clasificación de los pacientes por grupos etarios; esto hubiese permitido un análisis más preciso de esta variable, ajustado a las características fisiológicas de la velocidad de crecimiento en el paciente pediátrico a lo largo de su desarrollo.

Aún tomando en cuenta las limitantes mencionadas, el hecho de que este estudio es el primero en relacionar la CAPR con la velocidad de crecimiento, lo convierte en un primer paso para incentivar la continuación de esta línea de investigación. Se sugieren estudios con un mayor número de pacientes, que permitan dilucidar la probabilidad de que una disminución de la CAPR influya positivamente en las alteraciones antropométricas en pacientes sometidos a una acidosis metabólica de bajo grado sostenida en el tiempo. En este sentido, se sugiere también que estos estudios incluyan la determinación del estado ácido base del organismo para poder evidenciar los cambios que sobre este tiene la disminución de la carga ácida de la dieta.

En conclusión, los hallazgos del estudio sugieren que la intervención dietética realizada tuvo un impacto significativo en la disminución de la CAPR de la dieta de los pacientes. Aunque el escaso número de pacientes en quienes se logró calcular la VC no permite derivar conclusiones, el hecho de que mejoraron o se normalizaron en las tres cuartas partes de los pacientes podría apoyar la hipótesis de que las dietas con bajo contenido ácido pueden ser beneficiosas en niños con alteraciones del crecimiento. Se sugieren estudios con un mayor número de pacientes con miras a mejorar la significancia estadística de estos valores. Así mismo

se sugiere el seguimiento de estos pacientes con la participación de un equipo integrado por el pediatra junto con los especialistas en nutrición, endocrinología y nefrología. Este apoyo multidisciplinario se hace necesario dada la complejidad de las alteraciones fisiopatológicas que subyacen a las alteraciones del desarrollo pondoestatural en la edad pediátrica.

Conflicto de interés

No existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Agradecimientos:

Gracias al Centro Médico Docente La Trinidad, al Servicio de Pediatría (desde las camareras hasta los adjuntos y residentes), a la Dirección de Educación e Investigación (amables, pedagógicos y pacientes) y al Servicio de Historias Médicas de la institución. Gracias por el apoyo, los conocimientos impartidos y el amor por lo que hacen. Gracias a los pacientes y sus padres por ayudarnos en esta investigación. El trabajo en equipo siempre es mejor.

Referencias

1. Carnauba RA, Baptistella AB, Paschoal V, Hübscher GH. Diet-Induced Low-Grade Metabolic Acidosis and Clinical Outcomes: A Review. *Nutrients*. 2017 May 25;9(6):538. doi: 10.3390/nu9060538.
2. Kalhoff H, Manz F. Nutrition, acid-base status and growth in early childhood. *Eur J Nutr*. 2001; 40(5):221-230
3. Mitch WE. Metabolic and clinical consequences of metabolic acidosis. *J Nephrol*. 2006;19 Suppl 9: S70-S75.
4. López M. Las dietas hiperproteicas y sus consecuencias metabólicas. *Anales Venezolanos de Nutrición* 2009; 22 (2): 95-104.
5. Ute A, Remer T, Manz F, Neu CM. Long-term protein intake and dietary potential renal acid load are associated with bone modeling and remodeling at the proximal radius in healthy children. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82:1107-1114.
6. Ute A, Kersting M, Remer T. Potential renal acid load in the diet of children and adolescents: impact of food

- groups, age and time trends. *Public Health Nutr* 2008; 11(3):300-306.
7. Luc Riond J. Animal nutrition and acid-base balance. *Eur J Nutr* 2001; 40(5):245-254.
 8. Jajoo R, Song L, Rasmussen H, Harris SS, Hughes BD. Dietary acid-base balance, bone resorption, and calcium excretion. *J Am Coll Nutr*. 2006; 25(3):224-230.
 9. López, M., Moreno, G., Lugo, G., Marcano, G. Dietary acid load in children with chronic kidney disease. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 74:57–62. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0687-3>
 10. Mente A, Honey RJ, McLaughlin JM, Bull SB, Logan AG. High urinary calcium excretion and genetic susceptibility to hypertension and kidney stone disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:2567-2575.
 11. Remer T, Manz F. Potential renal Acid Load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Association*. 1995; 95:791-797
 12. Banerjee T, Liu Y, Crews DC. Dietary patterns and CKD progression. *Blood Purif*. 2016; 41:117–22.
 13. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, Tilea AM, Saran R. High Dietary Acid Load Predicts ESRD among Adults with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26:1693–1700.
 14. Goraya N, Wesson DE. Acid-base status and progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012; 21: 552–6.
 15. Remer T, Dimitriou T, Manz F. Dietary potential renal acid load and renal net acid excretion in healthy, free-living children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2003 May;77(5):1255-60. doi: 0.1093/ajcn/77.5.1255.
 16. España A, Belisario L, Giannastacio B, Lopez M. Composición de la dieta de niños con acidosis metabólica y alteraciones del crecimiento. *Arch Venez Puer Ped* 2019; 82:21–27. Disponible en: <http://www.svpdiatria.org/repositorio/publicaciones/2019/AVPP%2082-1.pdf>
 17. Aslani Z, Bahreynian M, Namazi N, Shivappa N, Hébert JR. *et al.* Association of dietary acid load with anthropometric indices in children and adolescents. *Eat Weight Disord*. 2020 Mar 14. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40519-020-00883-x>. Publicado
 18. Hörnell A, Lagström H, Lande B, Thorsdottir I. Protein intake from 0 to 18 years of age and its relation to health: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res*. 2013; 57:23. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/fnr.v57i0.21083>
 19. López Sayers M, Bernal J, López M. Carga ácida potencial renal de la dieta en niños de 2 a 6 años. *Arch Venez Puer Ped*. 2012; 75: 68-74. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492012000300004
 20. FUNDACREDESA. Manual de Procedimientos. Área de Antropometría. Proyecto Venezuela. Editorial Alpha. Caracas 1978a.
 21. Lopez de Blanco M, Macías de Tomei C, Mariño Elizondo M, Rojas Loyola G. Evaluación del crecimiento, la maduración y el estado nutricional en atención primaria y secundaria. *Arch Venez Puer y Ped*; 2018;81(2):56-64
 22. López de Blanco M, Izaguirre-Espinoza I, Macías de Tomei C, Saab Verardy L, Ceballos JL, Angulo-Rodríguez N. Estudio Longitudinal del Área Metropolitana de Caracas. Informe final. Caracas, CONICT (Mimeo), 1995.
 23. Landaeta-Jiménez, M; Sifontes, Y; Aliaga, C. Fundación Bengoa para la Alimentación y Nutrición, International Life Science Institute Nor Andino. Capítulo Venezuela. Valores de Referencia de Energía y Nutrientes para la Población Venezolana. Revisión 2012. Editores: Gráficas Jaes CA, Caracas. p 96. Disponible en: <http://www.fundacionbengoa.org/publicaciones/actualizacion-valores-de-referencia-venezuela.pdf>
 24. National Research Council (NRC). Subcommittee on the tenth edition of the Recommended dietary allowances. Décima Edición. Washington: National Academy Press; 1989. pp 52-77
 25. Gibson R. Principles of Nutritional Assessment. Segunda edición. New York: Oxford University Press; 2005. 41 – 59
 26. Dawson-Hughes, B. Acid–base balance of the diet—implications for bone and muscle. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 74, 7–13 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0691-7>
 27. Cao, J.J. High Dietary Protein Intake and Protein-Related Acid Load on Bone Health. *Curr Osteoporos Rep*. 2017; 15, 571–576. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0408-6>.
 28. Maurer M, Riesen W, Muser J, Hulter HN, Krapf R. Neutralization of Western diet inhibits bone resorption independently of K intake and reduces cortisol secretion in humans. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003; 284:F32–F40.
 29. Han E, Kim G, Hong N, Lee YH, Kim DW, *et al.* Association between dietary acid load and the risk of cardiovascular disease: nationwide surveys (KNHANES 2008–2011). *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15:122. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0436-z>.
 30. Xu H, Åkesson A, Orsini N, Håkansson N. Modest U-shaped association between dietary acid load and risk of all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Nutr*. 2016; 146:1580–1585. <https://doi.org/10.3945/jn.116.231019>.
 31. Bjurulf B, Magnus P, Hallböök T, Strømme P. Potassium citrate and metabolic acidosis in children with epilepsy on the ketogenic diet: a prospective controlled study. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2020 Jan;62(1):57-61. DOI: 10.1111/dmcn.14393.
 32. Svedlund A, Hallböök T, Magnusson P, Dahlgren J, Swolin-Eide D. Prospective study of growth and bone mass in Swedish children treated with the modified Atkins diet. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019 Jul;23(4):629-638. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.04.001. Epub 2019 Apr 8.

33. Spulber G, Spulber S, Hagenas L, Amark P, Dahlin M. Growth dependence on insulin-like growth factor-I during the ketogenic diet. *Epilepsia* 2009;50:297-303.
34. Kieft-de Jong JC, Li Y, Chen M, Curhan GC, Mattei J, *et al.* Diet-dependent acid load and type 2 diabetes: pooled results from three prospective cohort studies. *Diabetologia*. 2017;60:270–9. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4153-7>
35. Hayhoe RPG, Abdelhamid A, Luben RN, Khaw KT, Welch AA. Dietary acid–base load and its association with risk of osteoporotic fractures and low estimated skeletal muscle mass. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 74, 33-42. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0686-4>
36. Faure, AM; Fischer, K; Dawson-Hughes, B; Egli, A; Bischoff-Ferrari, HA. Gender-specific association between dietary acid load and total lean body mass and its dependency on protein intake in seniors. *Osteoporos Int*. 2017; 28:3451–3462.
37. Krupp D, Esche J, Mensink GB, Klenow S, Thamm M, *et al.* Dietary acid load and potassium intake associate with blood pressure and hypertension prevalence in a representative sample of the German adult population. *Nutrients*. 2018; 10 (1):103. <https://doi.org/10.3390/nu10010103> .
38. Frassetto, L.A., Sebastian, A, DuBose Jr. How metabolic acidosis and kidney disease may accelerate the aging process. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 74, 27–32. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0693-5>
39. Bühlmeier, J.; Harris, C.; Koletzko, S.; Lehmann, I.; *et al.* Dietary Acid Load and Mental Health Outcomes in Children and Adolescents: Results from the GINIplus and LISA Birth Cohort Studies. *Nutrients*. 2018; 10(5), 582. <https://doi.org/10.3390/nu10050582>

Fluoruro diamino de plata como terapia para la inactivación de lesiones de caries cavitadas en dientes primarios

Virginia Sotillo¹ , Isabella Limongi¹ , A. Carolina Medina Díaz² ,
María Gabriela Martínez Vásquez² .

Resumen

La caries dental es una enfermedad de etiología multifactorial mediada por la biopelícula, que se activa con períodos prolongados de pH bajo, causando la pérdida y disolución de los minerales del diente. El fluoruro de diamino de plata (FDP) es un medicamento tópico utilizado para retrasar o detener el avance de la caries dental. Se caracteriza por ser un líquido incoloro compuesto por plata y fluoruro. La plata tiene propiedades antibacterianas mientras que el fluoruro remineraliza el esmalte dental afectado. El siguiente trabajo tiene como objetivo describir la acción y eficacia del FDP como terapia para la inactivación de lesiones de caries cavitadas de dientes primarios en pacientes pediátricos; corresponde a un estudio de revisión narrativa basado en la búsqueda de artículos científicos en las bases de datos: PubMed, Scielo, ResearchGate, ScienceDirect y Scopus. Se concluyó que el uso del FDP, no sólo limitará el avance de la caries dental, sino disminuirá costos, tiempos de trabajo y la ejecución de procedimientos que puedan incomodar al paciente; además, se considera una terapia mínimamente invasiva que puede ser utilizada en pacientes de corta edad, pacientes con alguna discapacidad y de difícil comportamiento.

Palabras clave: Caries dental, Esmalte dental, Biopelículas, Fluoruro Diamino de Plata.

Silver diamine fluoride as a therapy for the inactivation of cavitated caries lesions in primary teeth

Abstract

Dental decay is a multifactorial etiology disease moderated by the biofilm, which is activated by prolonged periods of low pH, causing the loss and dissolution of the minerals tooth. Silver diamine fluoride (SDF) is a topical medication used to pause the progression of the lesions. Is characterized by being a colorless liquid composed of silver and fluoride. Silver has antibacterial properties while fluoride remineralizes affected tooth enamel. The following work describes the action and efficacy of SDF as a therapy for the inactivation of cavitated caries in primary teeth of pediatric patients; corresponds to a narrative study review based on the search of scientific articles in the databases: PubMed, Scielo, ResearchGate, ScienceDirect, and Scopus. It was concluded, that the use of the SDF will not only limit the progression of dental caries, also reduce costs, work time, and the execution of procedures that may bother the patient. In addition, it is a minimally invasive therapy that can be used in young patients, patients with some disability, and difficult behavior.

Keywords: Dental caries, biofilm, Dental enamel, Silver diamine fluoride

¹ Fellows, Programa de Perfeccionamiento Profesional Odontología Integral den Niño, Servicio de Odontopediatría y Ortodoncia Centro Médico Docente La Trinidad. ²Servicio de Odontopediatría y Ortodoncia Centro Médico Docente La Trinidad. Cátedra de Odontopediatría, Universidad Central de Venezuela.

Autor Correspondiente: A. Carolina Medina. Email: carolina.medina.vzla@gmail.com

Recibido: 09/10/2021 - Aceptado: 12/12/2022

Introducción

Una de las patologías bucales de mayor importancia es la caries dental, la cual puede manifestarse con lesiones cavitadas desde edades muy tempranas conllevando a problemas en la edad adulta. La caries dental, presenta una gran incidencia en la población por lo que es de mucha relevancia para la salud pública.

Aunque no representa un peligro potencial para la vida de manera inmediata, puede producir dolor, necrosis pulpar e infecciones orofaciales. Además de estos, sus consecuencias pueden llegar a tener un impacto en la cavidad bucal, por deficiencias en funcionalidad, dolor, hasta lo más grave que sería extracción dentaria, tratamiento que ocasiona un problema estético y funcional, de no ser atendido oportunamente.¹

La necesidad de prevención de la caries es universal por ser la enfermedad bucal más prevalente, afectando a más del 80,6% de los niños de Venezuela.²

El fluoruro de diamino de plata (FDP) es un medicamento tópico utilizado para retrasar o detener el avance de la caries dental. Se caracteriza por ser un líquido incoloro compuesto por plata y fluoruro. La plata tiene propiedades antibacterianas mientras que el fluoruro remineraliza el esmalte dental afectado. Hoy en día, es una alternativa terapéutica de elección en programas comunitarios, y en casos especiales de la consulta privada, por sus propiedades anticariogénicas y cariostáticas que se basan en estudios experimentales y clínicos.³

Venegas *et al.*, un grupo de odontólogos venezolanos graduados en la Universidad de los Andes, presentaron un estudio en el 2014 en la Universidad de Antioquía, Medellín, Colombia, sobre el "Efecto del fluoruro diamino de plata en caries inducida en ratas Wistar", se demostró que el tratamiento con FDP inactivó los procesos cariosos establecidos sin que progresaran en severidad las lesiones ni aumentara el número de caries, al menos en las 13 semanas siguientes a su aplicación, considerando que estos resultados pueden ser extrapolables a humanos. Se sugirió su uso como una estrategia para el control de caries dental en dientes primarios cavitados (que involucra esmalte y dentina), con la finalidad de mantener la vitalidad pulpar hasta su recambio natural.⁴

El uso de la plata tiene una larga historia en la rama de la medicina, su primera aplicación fue por parte de los griegos y los romanos para la desinfección del agua almacenada. Posteriormente, un médico obstetra en Alemania descubrió que esta puede reducir la infección ocular en neonatales y que responde de forma positiva para el tratamiento de quemaduras.⁵

En odontología, el uso de la plata es sugerido en 1840, en donde el nitrato de plata es reportado por su propiedad de detener la lesión de caries. Howe, en 1917, afirmó conocer una solución amoniacal de nitrato de plata, usada hasta finales de los años cincuenta, la cual penetraba en la dentina afectada, más no en los tejidos sanos de los dientes, por lo que si bien detenía las caries presentes, no prevenía formación de nuevas lesiones. Nishino *et al.*, en 1969, mostraron experimentos básicos y clínicos con el FDP al 38% y demostraron que al tratar el esmalte por 30 segundos a 37°C había una formación de fosfato de plata y fluoruro de calcio insoluble.⁵ No es hasta 1972 cuando Yamaga y cols., sugieren que el FDP puede ser efectivo para el tratamiento de la caries dental.⁶ En el 2014 el FDP fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos Americana (FDA), como agente desensibilizante y cariostático.⁷ La American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD) establece las recomendaciones para el uso de esta solución en sus lineamientos en 2017(6); y Canadá aprueba el uso de FDP a inicios de 2017.⁸

El siguiente trabajo tiene como objetivo describir la acción y eficacia del Fluoruro Diamino de Plata como terapia para la inactivación de lesiones de caries cavitadas de dientes primarios en pacientes pediátricos.

Materiales y métodos

La siguiente investigación corresponde a un estudio de revisión narrativa que basada en la búsqueda de artículos científicos, utilizando como palabra clave fluoruro de diamino de plata, en las bases de datos: *PubMed*, *Scielo*, *ResearchGate*, *ScienceDirect* y *Scopus*. Los artículos incluidos en la selección fueron: revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, series de casos y estudios observacionales, en inglés y español, publicados desde 1989 hasta 2020.

Desarrollo

La Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization, WHO*) define a la caries dental como un proceso patológico post eruptivo, localizado, de origen externo, que involucra un reblandecimiento de los tejidos duros del diente, procediendo a la formación de una cavidad.⁹

Es una enfermedad de etiología multifactorial mediada por la biopelícula, que se activa con períodos prolongados de pH bajo, causando la pérdida y disolución de los minerales del diente.¹⁰

Entre los factores identificados como predisponentes se reconocen las bacterias acidogénicas, función salival disminuida y alta frecuencia de ingesta de carbohidratos; que ocasionan indicadores de la enfermedad como lo son las lesiones de caries cavitadas, lesiones iniciales de mancha blanca o parudzas activas o detenidas.¹¹

Entre los factores protectores tenemos el flujo salival con su capacidad amortiguadora y sus componentes; los fluoruros, que podemos obtener en los productos básicos de higiene bucal, como pastas dentales, enjuague e hilo dental; las fuentes de fluoruración de acuerdo al país, donde el agua, la sal y otros, pueden constituir un vehículo de fluoruro seguro, eficaz y de bajo costo; así como los componentes protectores de la dieta. Por lo tanto, la lesión de caries resulta de complejas interacciones entre la estructura dentaria, la biopelícula dental, la dieta, la saliva, la relación con factores ambientales, socioeconómicos, culturales y otros factores genéticos como morfología dentaria, posición, oclusión, tiempo y secuencia de erupción.¹¹

La aparición de la lesión de caries representa el signo tardío de la enfermedad, y su manejo como enfermedad, requiere la detección temprana y la evaluación del riesgo a desarrollar nuevas o la progresión de las lesiones que ya se encuentran presentes.¹¹

El riesgo a caries es definido como aquel que tiene un individuo o una población a desarrollar nuevas lesiones o que progresen las lesiones existentes, durante un tiempo determinado. El incremento en el riesgo puede ser el resultado de la presencia de varios factores que coinciden con mecanismos protectores o de defensa insuficientes. El riesgo

puede variar en el tiempo ya que la mayoría de los factores son modificables.¹¹

Importancia

Bermúdez *et al.* 2014, indican que en Venezuela se puede observar una prevalencia alta de caries en los pacientes pediátricos mayor al 41% y se distribuye de la siguiente manera:

Los niños entre 1 y 2 años constituyen el 5% de dicho porcentaje mientras que entre 4 y 5 años se observa un aumento de dicha cifra, llegando a formar el 48% de la muestra.²

Fluoruro de diamino de plata

El fluoruro diamino de plata (FDP) es un medicamento tópico utilizado para retrasar o detener el deterioro dental tanto en dientes primarios como en dientes permanentes.¹²

Se ha utilizado como solución bactericida, bacteriostática, inhibidora y remineralizante de caries dental. Además, esta solución ha sido aplicada para la desinfección del sistema de conductos radiculares. El flúor reacciona con el esmalte afectado formando fluorhidroxiapatita; mientras que el nitrato de plata actúa sobre la hidroxiapatita formando fosfato de plata que produce la coagulación de las proteínas, lo que resulta en acción bacteriostática y en disminución de su permeabilidad por la obliteración de los túbulos dentinarios, lo que se refleja en la disminución de la hipersensibilidad dental.^{13,14}

La plata, contiene propiedad antibacteriana y el fluoruro la capacidad de remineralizar el esmalte dental afectado. Juntos estos dos productos pueden utilizarse para detener el avance del deterioro dental hasta el momento en que el odontólogo determine que es necesario otro tipo de tratamiento. Cuando se aplica en un diente con caries, el FDP promueve la absorción de calcio disminuyendo la pérdida mineral.¹⁵

Cuadro 1: Revisión de estudios en donde se evidencia el porcentaje de éxito de tratamiento como FDP en dentición primaria, mixta y permanente.(18)

Nombre del estudio	Autores	Año	Dentición	Frecuencia de aplicación	% FDP	Resultados
<i>Silver flouride bullet</i>	Ronsenbrant, A; Stamford TD.	2009	Primaria anterior Primaria posterior y primeros molares permanentes	Cada 12 meses Cada 6 meses		Prevención de caries 70,3 % Detención de lesiones existentes 96,1 %
<i>Clinical trials of silver diamine flouride in arresting caries among children: a systematic review</i>	Gao, SS; Zhao, IS; Horaishi, N et al.	2016	Primaria anterior Primaria posterior y primeros molares permanentes Primaria	Cada 12 meses Cada 6 meses Cada 12 meses Cada 3 y 4 meses		Detención de lesiones existentes: 78 % - 86 %
<i>Silver diamine flouride has efficacy in controlling caries progression in primary teeth: a systematic review and metanalysis</i>	Chibinski, AC; Wambier, LM, Feltrin J et al.	2017	Primaria	Cada 6 y 12 meses	38 %	Detención de la caries en un 89 %
<i>The effect of silver diamine flouride in prevenning caries in the primary dentition: a systematic review and metanalysis</i>	Oliveira, B; Veitz-Keenan A; Nierderman, R.	2018	Primaria anterior Primaria posterior y primeros molares permanentes Primaria anterior y porsteior	Cada 12 meses Cada 6 meses Cada 12 meses		Prevención de caries en un 67,8 % - 82,2 %
<i>A systematic review of silver diamine flouride: effectiveness in older adults</i>	Hendre, A; Taylor, G et al.	2017	Dentición permanente	Cada 12 meses		Prevención de caries 71 %

Está compuesto por:¹⁶

- Flúor = 4,48%
- Plata = 25,46%
- PH = 8,5

Y se puede encontrar en concentraciones que oscilan entre el 10% al 38%.^{12,17}

Es indicado ante la presencia de:¹⁷

- Lesiones de caries cavitadas que se limitan al esmalte
- Lesiones de caries cavitadas que afectan la dentina sin llegar al órgano dentino pulpar, pudiendo ser

aplicado en superficies vestibulares, linguales o palatinas, oclusales e interproximales.

Hacer uso del FDP, no sólo limitará el avance de la caries dental, sino disminuirá costos y tiempos de trabajo así como también la ejecución de procedimientos que puedan incomodar al paciente. En dientes primarios, tratados con diferentes protocolos, dos aplicaciones al año conducen a una tasa de éxito del 81%.¹⁸

El FDP es un producto cáustico, lo cual puede provocar irritación en los tejidos blandos de la cavidad oral, sin embargo, dicha irritación tiende a sanar días después sin necesidad de tratamiento. Ésta es la razón principal por la cual al pasar los años se ha reducido la concentración, obteniendo beneficios similares al producto original.^{3,18}

Está contraindicado en casos de:¹⁷⁻¹⁹

- Lesión de caries profunda. Evitar aplicar en lesiones muy cercanas a la pulpa (menos de 1 mm).
- Lesiones con signos radiográficos de afección pulpar o periapical
- Dientes con lesiones activas que no se detienen (sólo detectables con el tiempo)
- Paciente con mala higiene.
- Pacientes que presenten ulceraciones, mucositis o estomatitis.
- Pacientes alérgicos a la plata, el flúor o el amoníaco.

Es importante informar al paciente de las desventajas del producto, como la coloración oscura que produce, riesgo de irritación pulpar y posibilidad de la aparición de lesión reversible de la mucosa en caso de que ocurra un accidente durante su colocación.

Un método para contrarrestar el efecto de la coloración oscura es la aplicación de una sal previo al FDP, esta va a reaccionar con los iones libres de plata, evitando la formación de fosfato de plata y la resultante coloración. Una de las sales más utilizadas es el yoduro de potasio (KI), sin embargo, no hay evidencia clínica suficiente que compruebe la efectividad de este.⁵

Garbelini, en 1989, evaluó los efectos anticariogénicos y cariostáticos del FDP al 30% y verificó que hubo reducción significativa en la incidencia de lesiones de caries en esmalte, dentina superficial y paralización del proceso de caries durante su investigación.²⁰

Sheiham y McDonald, en 1994, evaluaron restauraciones conservadoras (preparación mínima y restauración con resina compuesta en molares primarios). La mitad de los dientes recibieron previamente tratamiento químico con FDP y fluoruro estañoso y la otra mitad sólo restauraciones conservadoras, concluyendo que el primer grupo presentó 5% caries de recidiva mientras que el segundo grupo la recidiva aumentó al 11%.²¹

Walter, en 1996, incluye el FDP al 38% (Safluoride di Walter), dentro del programa educativo, preventivo y curativo que se debe aplicar en individuos desde el nacimiento hasta los tres años, como cariostático; manifestando que el producto debe ser manejado exclusivamente por manos profesionales y poner énfasis en la protección de los tejidos vecinos, sobre todo, los tejidos blandos.²⁰

Elías, en 1996, en su experiencia clínica con el uso del FDP al 2% (Bioride-Herpo-Brasil) manifiesta “cuando la utilización del producto es racional, se limita al esmalte y dentina, considerando que la pulpa se encuentra sana; el producto se comporta como excelente paralizador de caries dando tiempo clínico a establecer una adecuada terapia de restauraciones, sobre todo en bebés y niños pequeños donde el control psicológico es todavía imposible”.³

Crystal y Niederman, en un estudio reciente (2016), concluyen que la concentración más eficaz del FDP es al 38%, disminuyendo un 80% la progresión de la caries y aparición de nuevas lesiones. Consideran que no es necesaria la remoción de caries pero es importante eliminar restos de alimentos. El mejor tiempo de aplicación fue entre 30 y 60 segundos. Por último, recomiendan que para mejorar la estética se puede colocar ionómero de vidrio.²²

Procedimiento clínico

Una vez completado el llenado de historia y evaluación clínica del paciente por parte del profesional se procederá a la aplicación del FDP. A continuación se describe los pasos para su utilización:²²

1. Protección de tejidos blandos (labios, mucosas) con vaselina para evitar lesiones en tejidos blandos
2. Remoción de biopelícula dental en superficie a tratar.
3. Secar con torundas de algodón o jeringa triple.
4. Aislamiento relativo con gasas y rollos de algodón para evitar el contacto con los tejidos blandos.
5. Agitar envase para homogenizar la solución.

6. Dispensar una gota o dos en un vaso dappen.
7. Aplicación del FDP en la superficie afectada con microbrush idealmente por 1 a 3 minutos.
8. Esperar 1 minuto para que se absorba de forma correcta.
9. Retirar el aislamiento relativo.

En algunas ocasiones los pacientes refieren un sabor metálico en la boca, lo cual imposibilita esperar el tiempo recomendado. Los excesos de material deberán ser removidos con una torunda de algodón o con gasa, evitando que entre en contacto con los tejidos blandos.⁵

Indicaciones al paciente

1. No consumir alimentos ni bebidas las siguientes 2 horas.
2. Suspensión de la higiene oral en las siguientes 6 horas de aplicado el material

Es de suma importancia indicar sobre el cambio de coloración que presentará la superficie afectada. Adicionalmente, recalcar la relevancia del cumplimiento del control a los 3 meses para evaluar el efecto del tratamiento. En los casos donde no es realizada la técnica correctamente o no son cumplidas las indicaciones, existe riesgo de que la caries no sea detenida y en consecuencia el paciente requerirá un procedimiento más invasivo.

A pesar de que la literatura indique diversos periodos de tiempo para la reaplicación del tratamiento la mayoría de los autores sugiere su utilización de forma bianual. Al igual que demuestran que no es necesario remover el tejido cariado antes de aplicarlo, es por esto que se considera un tratamiento simple y no invasivo.^{15,24}

Un tratamiento alternativo utilizado consiste en la remoción de la caries y obturación de dicha cavidad con una restauración. La longevidad de esta va a depender, entre otras cosas, del tamaño de la misma y del sellado con las paredes de la estructura remanente. Sin embargo, con una detección temprana la lesión

puede ser remineralizada mediante la aplicación del flúor.²⁴

Más de 20 estudios clínicos conducen al éxito del FDP, demostrando que producen efectos similares en dentición primaria, mixta y permanente.²⁴

Discusión

La caries dental afecta a cinco mil millones de personas, casi el 80% de la población mundial. En Venezuela el último estudio nacional realizado en el año 2008, indica que la caries dental afecta al 76,4% de la población, hecho que impacta no solo en la salud bucal, sino también en el bienestar general y en su calidad de vida.³

Vanegas *et al.*,⁴ coinciden con Elías³ en considerar a los fluoruros como uno de los materiales más utilizados en la prevención de caries, incluso siendo éste el más efectivo, ya que su principal mecanismo de acción incluye inhibición de la desmineralización, promoción de la remineralización y actividad antibacteriana.

Los resultados de los estudios realizados en Latinoamérica por Venegas *et al.*,⁴ Santos Jr. *et al.*²⁵ y Mazadiego,²⁶ coincidieron en que el Fluoruro Diamino de Plata [F(NH₃)₂Ag] es un material que tiene propiedades bactericidas y bacteriostáticas, que al ser utilizado tópicamente, inhibe y detiene el proceso de caries dental sin que las lesiones progresen en severidad.

La aplicación de FDP fue comparada por Zeballos,¹⁵ con la aplicación de Nitrato de Plata (AgNO₃), un compuesto antimicrobiano que destruye con rapidez los microorganismos, usado como desinfectante y bactericida; en odontología inhibe la progresión de la caries dental y remineraliza la dentina cariada. Sin embargo, se observó que funcionaba con fallas por pérdida de elementos químicos importantes de la pieza dentaria, dado que su aplicación sin flúor provoca liberación de calcio, lo que es contrario al propósito de prevención de las caries.

De igual forma, fue comparada mucho antes por Nishino y Massler³, la aplicación de FDP al 38% con la

de fluoruro estañoso al 8% y nitrato de plata amoniacal en molares de ratas albinas, donde concluyeron que el fluoruro estañoso tiene el efecto de prevenir, más no de interrumpir la caries y el nitrato de plata amoniacal no previene ni interrumpe la caries; a diferencia del FDP.

El FDP es utilizado en la práctica odontológica de algunos países de América, África y Europa para tratar caries en esmalte y dentina en infantes, de manera no invasiva, y cuya concentración más efectiva es de 38% de acuerdo a Vanegas.⁴

La aplicación del FDP al 38% arrojó en promedio una reducción del 60% aproximadamente de la incidencia de caries, de acuerdo a los resultados de los estudios de Nishino y Massler³, Sato y Saito²⁷ y Suzuki¹⁷.

Por otra parte se puede contrastar con las investigaciones de Vanegas,⁴ Mazadiego,²⁶ Zeballos,¹⁶ Elias,³ Garbelini¹⁷ y Sheiham y McDonald,¹⁸ donde no se reportó ningún efecto secundario ni reportes de toxicidad o alteraciones en los tejidos durante la realización de todos los proyectos de investigación cuyos autores se mencionaron anteriormente; a excepción de la tinción negra que es ocasionado como producto de la remineralización.

De igual forma, Walter,¹⁹ manifiesta que la aplicación de FDP debe ser manejada exclusivamente por manos profesionales y pone énfasis en la protección de los tejidos vecinos, sobre todo, los tejidos blandos.

Rossi,²⁷ considera la aplicación de FDP como una alternativa terapéutica simple y de bajo costo que no requiere capacitación mayor para ser aplicada por profesionales de la salud.

Conclusiones

El fluoruro de diamino de plata, se considera un método conservador y de menor costo a utilizar en pacientes pediátricos. El FDP, ayuda a formar una película de grosor variable de fluoruro de calcio y fosfato de plata en la superficie del esmalte para hacerlo insoluble y resistente al ataque del ácido, así, al colocarlo sobre la superficie dentaria, detiene el avance de la caries y promueve la remineralización del esmalte. Debido a esto se considera una terapia mínimamente

invasiva que puede ser utilizada en pacientes de corta edad, pacientes con alguna discapacidad y de difícil comportamiento, pudiendo detener o retrasar el avance de las lesiones para realizar un tratamiento definitivo en etapas posteriores.

Conflicto de intereses

La autora declara que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado al artículo.

Referencias

1. Rojas, F. Algunas consideraciones sobre caries dental, fluoruros, su metabolismo y mecanismos de acción. *Acta Odontol. Venez.* 2008; 46: 1-11.
2. Bermúdez, S. Guerra, Gutiérrez H. Osorio, A. Caries en dentición primaria en infantes que acuden a la consulta de niño sano del ambulatorio docente del Hospital Universitario de Caracas. ALOP. Disponible en: (<https://www.revistaodontopediatria.org/ediciones/2015/1/art-2/>) Publicado: 09-12-14. Consultado: 11-08-2020.
3. Elías M. Fluoruro Diamínico de Plata: Técnica de Píncel y Vaselina. *Gaceta Odontológica.* Disponible en: (<http://odontobebepuru.org.pe/images/pdf/fdp.pdf>) Publicado: SF. Consultado 11-08-2020.
4. Vanegas S, Godoy A, Urdaneta L, Olávez D, Padrón K, Solórzano E. Efecto del Fluoruro Diamino de Plata en caries inducida en ratas wistar. *Revistas UdeA.* 2014; 26: 20-34.
5. Greenwall-Cohen, J. Greenwall, L. Barry, S. Silver diamine fluoride – an overview of the literature and current clinical techniques. *BDJ.* 2020; 228: 831-838.
6. Rosenblatt A, Stamford TC, Niederman R. Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet”. *J Dent Res.* 2009; 88:116-25.
7. Yasmi O, C. Abdullah A, M. Steven D, U. Wright, J. Sulyanto, R. *et al.* Use of Silver Diamine Fluoride for Dental Caries Management in Children and Adolescents, Including Those with Special Health Care Needs. *AAPD.* 2017; 40: 135-145.
8. Advantage, A. Silver diamine fluoride 38%. *J Oral Sci.* Disponible en: (https://www.oralscience.com/en/products/advantage_arrest/) Publicado: SF. Citado: 03-15-2020.
9. Pautasso, R. Fonseca, C. Córdoba, P. La caries dental y factores relacionados en una población de adultos de la ciudad de la Rioja, Argentina. *Acta Odontol. Venez.* Disponible en: (<https://www.actaodontologica.com/ediciones/2014/2/art-1/>) Publicado: 03-02-2014. Citado: 03-15-2020.

10. Figueroa Gordon, M. Alonso G., Acevedo AM. Microorganismos presentes en las diferentes etapas de la progresión de la lesión de caries dental. *Acta Odontol. Venez.* Disponible en: (<https://www.actaodontologica.com/ediciones/2009/1/art-27/>) Publicado: 06-19-2008. Citado: 10-15-2020.
11. Figueroa Gordon, M. Modelo de evaluación del riesgo a caries dental en población adulta. Instrumento e instrucciones. *Acta Odontol. Venez.* Disponible en: (<https://www.actaodontologica.com/ediciones/2014/1/art-10/>) Publicado: 11-04-2020. Citado: 03-15-2020.
12. Lindenbaum L. Aplicación clínica de fluoruro de diamino de plata al 38% en caries dentinarias en niños menores de 2 años atendidos en la Universidad Mayor. *SCHOP.* 2012; 27: 22.
13. García-Contreras R, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, Sakagami H, Baeza-Robledo JS, Flores-Chávez RI, Nakajima H. Impacto citotóxico de la plata y flúor diamino de plata. *Revista adm.* 2013; 70: 134-139.
14. Shuping Zhao, I. Shiqian Gao, S. Hiraishi, N. Francis Burrow, M. Duangthip, D. *et al.* Mechanisms of silver diamine fluoride on arresting caries: a literature review. *IDJ.* 2018; 68:67-76.
15. Zeballos Villalobos, C. Efecto antimicrobiano in vitro del Nitrato de Plata al 20%, 25%, 30%, 35% y 40 % y Fluoruro Diamino de Plata al 30% en el crecimiento de *Streptococcus mutans*. Ucsm. Disponible en: (<https://core.ac.uk/download/pdf/54220105.pdf>) Publicado: 10-10-2015. Citado: 10-15-2020.
16. Fernández V, L. Barrueco, L. Díaz, L. Rosales, I. Barzaga, Y. Caries dental en adolescentes de una comunidad venezolana. *Medisan.* 2014; 18: 1043-1050.
17. Menaker L. Fundamentos Biológicos de la Caries Dental. Histopatología de las lesiones de la caries. *Gaceta odontológica.* Disponible en: (<https://odontobeperu.org.pe/images/pdf/fdp.pdf>) Publicado: SF. Citado: 03-05-2020.
18. Yasmi, C. Niederman, R. Evidence-Based Dentistry Update on Silver Diamine Fluoride. *Dent Clin North Am.* 2019; 63:45-68.
19. Seifo, N. Robertson, M. MacLean, J. Blain, K. Grosse, S. *et al.* The use of silver diamine fluoride (SDF) in dental practice. *Clinical.* 2020; 228: 75-81.
20. Walter L., Ferelle A., Issáo M. Odontología para el bebé. *Dental Tribune.* 2013; 10: 16-18.
21. Garbelini W. Fluoruro diamino de plata: Técnica de pincel y vaselina. *Gaceta odontológica.* Disponible en: (<https://odontobeperu.org.pe/images/pdf/fdp.pdf>) Publicado: SF. Citado: 11-10-2020
22. Crystal Y. Niederman R. Silver Diamine Fluoride Treatment Considerations in Children's Caries Management. *Pediatr Dent* 2016; 38:466-471.
23. Equipo de trabajo multidisciplinario de la revista de odontopediatría latinoamericana. ALOP. Disponible en: (<https://www.revistaodontopediatria.org/ediciones/2020/2/art-2/>) Publicado en: 04-21-2020. Consultado: 11-13-2020.
24. Burgess, J. Vaghela, P.M. Silver Diamine Fluoride: A successful anticariogenic solution with limits. *Adv. Dent Res.* 2018; 29: 131-134.
25. Santos, J. Valdeci, E. Vasconcelos, F. Nassar, M. Pollyana, R. Gadelho, A. *et al.* Adverse events on the use of interim therapeutic in schoolchildren: silver diamine fluoride x interim therapeutic restorative - a pilot study. *Rev. Odonto Ciênc.* 27; 1: 26-30.
26. Mazadiego I. Determinación de la dosificación ideal del fluoruro diamino de plata en la intervención contra la caries incipiente en preescolares de la ciudad de Toluca del año 2009 al 2010. *Estomatología 2015* Disponible en: (<http://www.estomatologia2015.sld.cu/index.php/estomatologia/nov2015/paper/vie@wFile/30/57>) Publicado en: 03-15-2015 Consultado: 11-13-2020.
27. Rossi G, Squassi A, Mandalunis P, Kaplan A. Effect of silver diamine fluoride (SDF) on the dentin-pulp complex: Ex vivo histological analysis on human primary teeth and rat molars. *AOL.* 2020; 30:5-12.

Rol de las redes sociales en la promoción de la salud bucal.

Análisis narrativo

Luis Alejandro Ponte¹, Ana Teresa Morante Tinoco², María Gabriela Martínez Vásquez³,
Aída Carolina Medina Díaz⁴ .

Resumen

Las redes sociales [RRSS] se han convertido en herramientas para la educación y promoción de la salud en general, por su capacidad de afectar los comportamientos y parámetros de la sociedad. Su uso podría aumentar la efectividad y eficiencia de muchas campañas de salud pública, sin embargo, por sí solas pueden ser insuficientes o malinterpretadas, creando consecuencias no deseadas e información de salud inexacta o engañosa. Es necesario comprender los efectos y la base para el uso de las RRSS como parte de la promoción de la salud bucal. El objetivo de este estudio es el análisis y síntesis de previas investigaciones, sobre la integración de estos medios en campañas de salud para determinar su utilidad y evaluar el respeto de los valores éticos de la profesión odontológica. Se realizó una búsqueda sistemática, utilizando palabras clave asociadas con la promoción de la salud y las RRSS. Los artículos incluidos fueron aquellos en los cuales se realizó un estudio sustancial tanto de las RRSS como de la promoción de la salud. Se concluyó que los profesionales confían cada vez más en las RRSS para tomar decisiones en sus consultas y promover sus servicios, debido a que estos medios son herramientas valiosas de difusión e intercambio de información. Aun así, su uso abusivo y las violaciones éticas/legales, pueden dar lugar a daños y consecuencias judiciales. Se necesita más investigación en esta área para comprender el efecto real de esta práctica en la promoción de la salud bucal. Los odontólogos que utilizan las RRSS con fines profesionales deben conocer los usos y los desafíos que presentan y asegurarse de que toda la información relacionada con la atención al paciente no esté identificada.

Palabras clave: Redes sociales, campañas de salud, odontología.

Role of social networks in promoting oral health. Narrative analysis

Abstract

Social media [SMM] has become a tool for education and health promotion in general, due to its ability to influence the behaviors and parameters of society. Its use could increase the effectiveness and efficiency of many public health campaigns, however, by themselves they may be insufficient or misinterpreted, creating unintended consequences and inaccurate or misleading health information. It is necessary to understand the effects and the basis for the use of SMM as part of oral health promotion. The aim of this study is the analysis and synthesis of previous research, on the integration of these media in health campaigns to determine their usefulness and evaluate the respect for the ethical values of the dental profession. A systematic search was conducted, using keywords associated with health promotion and SMM. The articles included were only those that conducted a substantial study of both SMM and health promotion. It was concluded that professionals are increasingly relying on SMM to make decisions in their consultations and promote their services, due to the fact that these media are valuable tools for dissemination and information exchange. Even so, their abusive use and ethical/legal violations, can lead to damage and legal consequences. More research is needed in this area to understand the real effect of this practice on oral health promotion. Dentists who use SMM for professional purposes must be aware of the uses and challenges they present and ensure that all information related to patient care is not identifiable.

Keywords: Social networks, health campaigns, dentistry.

¹ Residente del Programa de Perfeccionamiento Profesional en Odontología Integral del Niño, Centro Médico Docente La Trinidad. ²Odontopediatra, Centro Médico Docente La Trinidad. ³Odontopediatra, Centro Médico Docente La Trinidad, Profesor Universidad Central de Venezuela. ⁴Odontopediatra, MSc, PhD, Centro Médico Docente La Trinidad, Profesor Universidad Central de Venezuela.

Autor Correspondiente: Luis Alejandro Ponte. Email: luispontem@gmail.com

Recibido: 21/10/21 - Aceptado: 02/03/22

Introducción

La revolución del internet llegó a finales del siglo XX, determinando nuevos parámetros en el desarrollo de la sociedad¹. Poco a poco el auge de esta tecnología, fue creando un ecosistema virtual, que hoy en día conforma la base de la comunicación moderna¹. En inicios todas las páginas o espacios virtuales funcionaban como un lugar donde buscar información, sin mayor participación por parte de los usuarios, el mensaje era unidireccional lo que se denominó Web 1.0 o web de información¹.

La tecnología crece en su estado natural generando nuevas necesidades, incluso en el ámbito laboral y profesional como la creación de herramientas que permitieran no solo consumir contenido informativo sino modificarlo, crearlo, comentarlo e incluso calificarlo según gustos e intereses personales, para mejorar y lograr una comunicación efectiva. Bajo este aspecto se originó un nuevo concepto, la web 2.0 o web de personas, en la cual el mensaje pasó a ser multidireccional¹. En el año 2016 el Consejo de Derechos Humanos de la Organización de las Naciones Unidas aprobó una resolución para la “promoción, protección y el disfrute de los derechos humanos en Internet”. Dicho documento establece que el acceso a Internet es considerado un derecho básico de todos los seres humanos¹, con esto se abrieron puertas que facilitaron el acceso al internet a cualquier persona en gran parte del mundo. Mayor acceso, se tradujo en mayor implementación, que ocasionó la evolución de la web pasando por el concepto 3.0 que habla del manejo de data para predecir resultados hasta llegar a la actualidad con la nanotecnología y las máquinas con inteligencia artificial en la web 4.0.¹

Las redes sociales [RRSS] son aplicaciones o herramientas que sirven para publicar, difundir y compartir contenido entre los miembros de una comunidad y propiciar la interacción y conexión entre quienes las usan². Entre la web 2.0 y 3.0 en el año 2003 nace “*Facesmash*” de manos de Mark Zuckerberg una página web que calificaba a los estudiantes de las universidades de Estados Unidos según su apariencia física. Esta página fue un éxito virtual con poco tiempo de historia, ya que tan solo a los dos días fue eliminado del internet por violar los derechos de privacidad de los usuarios. Aún así alcanzó sobrepasar 25.000 visitas

por lo que Zuckerberg decidió seguir con el proyecto hasta alcanzar lo que hoy en día conocemos como “*Facebook*”³.

La primera red social registrada se creó en el año 1997 cuando aún se manejaba el concepto de web 1.0 bajo el nombre “*SixDegrees*”³. Esta red permitía conectar a usuarios, agrupándolos según los gustos personales que escogieran, con el fin de interactuar a través de mensajes³. “*SixDegrees*”, aún existe y nació con la teoría de los seis grados de separación del psicólogo Stanley Milgram³. Esta teoría sustenta que vivamos donde vivamos estamos conectados y conectados, entre nosotros, a través de seis pasos³. “*SixDegrees*” señalaba en su presentación: “Única red social donde conocerás gente increíble según tus intereses”³. Esta descripción refleja el objetivo principal de las redes sociales el cual es compartir intereses comunes.

Otra definición de redes sociales podría ser el conjunto de redes digitales compuestas por relaciones o afinidades virtuales entre dos usuarios o perfiles empresariales, junto con las características que conforman este vínculo². Simplemente son ubicaciones en Internet a través de las cuales las personas pueden crear un perfil y comunicarse entre sí, compartiendo información personal, fotos, videos, pensamientos, recuerdos e incluso notas de audio.¹

Actualmente *Facebook* cuenta con más de 2.320 millones de usuarios registrados alrededor de todo el mundo y más de 3000 millones de usuarios activos mensualmente entre sus plataformas principales “*Instagram*”, “*Whatsapp*” y “*Facebook*”, convirtiéndose en una plataforma ideal de publicidad y propaganda³. La publicidad es la difusión o divulgación de información, con la intención de que alguien actúe de una determinada manera, piense según unas ideas o adquiera un determinado producto⁴. Mientras que el objetivo de la publicidad siempre suele ser conseguir una venta o contratación, la finalidad de la propaganda no está obligatoriamente ligada a un intercambio monetario directo si no más hacia el impacto del mensaje y lograr comunicar verdades, certezas y valores con el objetivo de que se conviertan en sentido común⁴. El mensaje, según la Real Academia Española de la Lengua, es la noticia o comunicación que una persona envía a otra o pone en su conocimiento, que cuando se refiere a un grupo abarca la comunicación pública que se dirige

solemnemente a muchas personas⁵. El mensaje es la base de la comunicación². Varios aspectos de las RRSS, como el apoyo social, el empoderamiento, la presión de los compañeros y el intercambio interactivo de información y emociones, tienen el potencial de influir en los comportamientos de los pacientes y aumentar la aceptación y el compromiso en su salud general². Ya sea por diseño o por casualidad, las tecnologías de RRSS se han convertido en parte importante en la educación y promoción de la salud en general. Si hay efectos positivos y sostenidos, las tecnologías de redes sociales podrían aumentar la efectividad y eficiencia de muchas campañas de salud pública². Por esto algunas RRSS como “YouTube”, “Facebook”, “Instagram” y “Twitter”, se han utilizado ampliamente en campañas de prevención y salud pública para intentar cambiar el comportamiento y mejorar los resultados de salud en diferentes poblaciones².

El estudio “Delphi”, del Consejo Ejecutivo de la Organización Mundial de la Salud, publicado en enero de 1997, sobre las 7 funciones esenciales de la Salud Pública, establece como parte de ellas la promoción de la salud. Las campañas mundiales de salud pública tienen el fin de aumentar la concienciación y los conocimientos sobre los problemas de salud específicos, también en algunos casos para solicitar y movilizar apoyos en todos los ámbitos, desde el local hasta el internacional.⁶

La odontología, se ha convertido en una de las carreras que sufre un mercado de matrículas saturadas, según lo señalado por el “Colegio de Cirujano Dentistas de Chile”⁷, además de esto, el confinamiento generado por la pandemia Covid-19 detuvo la práctica clínica “normal” odontológica debido al riesgo al contagio al virus SARS-COV-2⁸. Un estudio publicado por la revista ADM evaluó el impacto de la pandemia en la práctica de los profesionistas de la salud oral en México, entrevistando a más de 200 profesionales de distintas especialidades y determinó una disminución de entre 50 – 75% en el número de pacientes durante el año de pandemia lo que llevo a los profesionales y centros de salud a buscar nuevos métodos de comunicación con los pacientes⁸. No cabe duda que las RRSS y el internet se han convertido en herramientas confiables para difundir conciencia sobre la salud entre los miembros de la sociedad odontológica de diferentes campos de especialización que confían en estas plataformas para compartir sus casos, como odontología cosmética, cirugía dental, ortodoncia, periodoncia, implantes

dentales, etc., donde se publican como imágenes o videos enriqueciendo y favoreciendo el intercambio de conocimiento con el fin académico⁹. No obstante, el uso inadecuado de las redes sociales puede causar problemas éticos con respecto a la confidencialidad del paciente y la protección de los datos que pueden llevar a percepciones negativas del profesionalismo dental². Por lo tanto, se debe estudiar las pautas y políticas para regular el uso de los medios sociales por parte de los odontólogos a la hora de publicar datos clínicos. Este uso indiscriminado de las RRSS ha generado preocupaciones éticas con respecto a varios aspectos como: la calidad de la información suministrada en internet a mano de los pacientes, la falta de tacto al compartir imágenes o información que pudieran revelar la identidad del paciente, e incluso en algunos casos se ha visto afectada la relación médico-paciente en profesionales que no separan el perfil y las publicaciones personales de las laborales.¹⁰

Si bien las RRSS sirven como un recurso excelente, faltan pautas sólidas sobre su uso por parte de los profesionales de la salud en odontología. Los odontólogos que utilizan las RRSS con fines profesionales deben conocer los usos y los desafíos que presentan.⁹

Este estudio se basa en la recopilación de trabajos de investigación publicados entre el año 2015 y 2021. Y busca dar respuesta a la pregunta ¿El uso de las RRSS incrementa el alcance y la aceptación del mensaje de promoción de la salud bucal? Con el objetivo de revisar las investigaciones previas sobre la integración de estos medios en campañas de salud y determinar en qué medida se comprenden sus beneficios y se respeta la ética de la profesión odontológica.

Metodología

En base a los objetivos se utilizó un enfoque de síntesis narrativa para la revisión de la literatura y analizar la evidencia existente. Para la identificación de artículos potenciales, se utilizaron los buscadores PUBMED, SciELO y LICACS; usando las palabras clave “Redes sociales”; “Odontología”; “Social Media”, “Dentistry” “Marketing Dental”. Los resultados de esta primera búsqueda reflejaron artículos generales por lo cual se decidió omitir los estudios de *marketing*.

Criterios de Inclusión y exclusión:

Se incluyeron artículos sobre la promoción de la salud bucal, donde las redes sociales fueron un tema principal en el estudio. En particular estudios observacionales, diseños y campañas de salud pública planificadas, evaluaciones de intervenciones que combinan la promoción de la salud bucal y las RRSS, incluidos estudios de efectividad, capacidad de uso, satisfacción del usuario, nivel de participación y aceptación de la tecnología. Se incluyeron estudios basados en los parámetros éticos de la promoción de servicios de la salud bucal, junto con los lineamientos establecidos en el Colegio de Odontólogos Nacional acerca de su uso como método de publicidad comercial y así evaluar los diferentes tipos de mensaje y las limitaciones que debe considerar el profesional para mantener los estándares de la profesión. Al mismo tiempo se buscaron artículos cuantitativos que determinen el impacto de las RRSS tanto en la práctica como en el manejo de la información.

Se excluyeron: mención a las redes sociales de forma genérica, inespecífica; estudio de discusiones sobre salud en redes sociales generales en las que no existe iniciativa de promoción de la salud; Se excluyeron: menciones de *marketing* digital que incluyen definiciones y hojas de ruta de investigación comercial (pero algunos se citan como antecedentes).

Resultados

La búsqueda identificó 42 estudios potencialmente relevantes. Luego de revisar los títulos y resúmenes de estos, se escogieron 14 que cumplían los criterios de inclusión después de la revisión del texto completo de los cuales 3 fueron estudios cruzados que buscaban evaluar el impacto del mensaje en RRSS con encuestas comparativas, 2 artículos reportaron resultados sobre los parámetros y alineamientos éticos del mensaje en línea de las campañas de salud pública general y odontológica. El resto de los estudios fueron intervenciones planificadas, marcos conceptuales y prototipos tempranos, generalmente junto con los hallazgos de una revisión de la literatura.

En cuanto al uso de las redes sociales por parte de los profesionales odontólogos un estudio publicado por el Dr. Vineet Dhar denominado "Las redes sociales y sus implicaciones en odontología pediátrica"¹¹, divide a la población profesional en dos grupos según la influencia digital y su conocimiento tecnológico: nativos digitales e inmigrantes digitales. Los "nativos digitales" son aquellos individuos nacidos después de 1980 y dependen en gran medida de tecnología, conectividad digital y redes sociales¹¹. Los "inmigrantes digitales" son aquellos nacidos antes de 1980, y la que mayoría de ellos fueron introducidos a la tecnología en algún momento durante sus carreras. Si lo dividimos por generaciones: los *Millennials* / Generación Y (nacidos entre 1981 y 1997) y la Generación Z (nacidas entre 1998 y 2016) caen en el categoría de nativos digitales, y Generación X (nacidos entre 1965 y 1980), *Baby Boomers* (nacidos entre 1946 y 1964), y la Generación Silenciosa (nacida entre 1925 y 1945) son inmigrantes digitales¹¹. Entre los inmigrantes digitales, quizás la Generación X sea la que más dependa de la tecnología; la mayoría de los *Baby Boomers* y los miembros de la Generación Silenciosa, mientras tanto, pueden limitar el uso de tecnología digital para el trabajo, el correo electrónico y la comunicación¹¹. Según Dhar, para el año 2018 la Academia Americana de Odontología Pediátrica (AAPD) presentaba 10.048 miembros, que incluían a todos los miembros activos, miembros jubilados y estudiantes de postgrado. Para esa época el 11% de los miembros eran menores de 30 años, el 33% tenía entre 30 y 39 años, el 22% tenía entre 40 y 49 años, el 19 % tenía entre 50 y 65 años, y el 15% son los mayores de 65 años. Esto sugiere que aproximadamente el 40 % de la población actual de odontopediatras miembros son nativos digitales o *millennials*; el 60% restante son inmigrantes digitales, de los cuales aproximadamente el 25% pertenece a la Generación X). Generación Z es quizás más influenciada por la tecnología; sin embargo, quedan fuera del estudio porque aún no tienen ingreso a la educación dental. Un estudio de Synman y Visser publicado en el 2019 encontró que una gran mayoría de los odontólogos en Sudáfrica, 83,5%, consideraron que el uso de las redes sociales en odontología aumentaría en el futuro¹¹. Otro estudio realizado por la Sociedad Odontológica de Arabia Saudita (SDS) publicado en el 2019, tenía como objetivo evaluar la influencia de los pacientes a la hora de escoger una práctica odontológica basándose en un cuestionario electrónico respondido por los profesionales odontólogos inscritos

en la SDS¹². Este cuestionario constaba de elementos cerrados, con una selección de respuestas predefinidas que cubrían la demografía, las razones para usar las RRSS y las formas en que estas pueden afectar el profesionalismo. Este estudio reveló que el 41% de los encuestados usaba las redes sociales por igual para fines personales, profesionales y comerciales siendo *Instagram* y *Youtube* las más usadas.¹²

En cuanto a la captación del mensaje, las investigaciones cruzadas indicaron que es más probable que los niños y adolescentes accedan e interactúen con información de salud en línea a través de sitios web de redes sociales populares¹³. Siendo más efectiva las campañas que comprenden su público objetivo y adaptan los mensajes a las características específicas de este público. Las campañas de salud pública más efectivas fueron aquellas con objetivos establecidos que se enfocaron en un público objetivo para diseñar el mensaje. Un panel nacional (Alemania) indicó que la gran mayoría (85%) de los jóvenes de 12 a 17 años pasan casi 3 horas (166 min) por día en las redes sociales, en este contexto, los llamados individuos o cuentas que influyen en un gran número de sus seguidores, forman mayores estándares de orientación que los mismos padres o profesores¹³. Actualmente, más de un tercio de los jóvenes de 14 a 17 años buscan deliberadamente productos y servicios en este tipo de cuentas y se basan en su criterio al momento de tomar una decisión¹³. En octubre de 2016, Instagram tenía aproximadamente 6,7 millones de usuarios registrados, pero en agosto de 2017 su número de usuarios había aumentado a 15 millones¹⁴. Esto corresponde a una tasa de crecimiento del 124% en un período de 9 meses. Se ha demostrado que el uso de imágenes cuidadosamente diseñadas junto a técnicas de comunicación específicas en cuentas con gran cantidad de seguidores, fortalecen la confianza relacionando la propia identidad de la marca con los seguidores generando mayor credibilidad y el logro del objetivo propuesto por la campaña.¹⁴

Uno de los estudios evaluado determinó que los adolescentes con escaso número de redes sociales y bajos niveles de apoyo social de la familia presentan mayor riesgo a sufrir caries dental. Por tanto, el apoyo social y las redes sociales desde la familia fueron factores psicosociales relacionados con la caries dental en adolescentes.¹⁵

El apoyo social se refiere a los recursos disponibles percibidos de personas en quienes los individuos

confían y en quienes pueden confiar¹⁵. El apoyo social también está relacionado con las percepciones del individuo sobre el grado en que las relaciones sociales ofrecen diferentes formas de recursos (funciones) como ayuda material o apoyo emocional.¹⁵

Las redes sociales y el apoyo social se han asociado con el bienestar psicológico y físico, la autoestima, el desempeño escolar y el uso de los servicios dentales durante la adolescencia¹⁵.

Otro artículo se enfocó en cómo las RRSS afectan la opinión de los pacientes a la hora de escoger entre clínicas o profesionales. Los resultados de este estudio mostraron que la mayoría de los participantes estuvieron totalmente de acuerdo en la necesidad de una presencia en redes sociales por parte de la práctica dental (53,4%), y afirman que es eficaz para obtener nuevos pacientes (55,1%). Dentro de las variables más importantes para el paciente a la hora de elegir entre profesionales destacan: Las instalaciones y tecnología (69,1%), seguidas por atención especializada (65,8%), mientras que la presencia de las redes sociales fueron lo menos importante. Al mismo tiempo se demostró también que las mujeres se enfocan más en las RRSS que los hombres. Lo que las hace más susceptibles e influenciables en este aspecto.¹⁶

En cuanto a las implicaciones éticas del uso de las RRSS como promoción de la salud bucal, se consiguió un estudio de tipo descriptivo, transversal, publicado en *Acta Odontológica* en el año 2019 que a través de una encuesta evaluó las precauciones por parte de los odontólogos a la hora de publicar un caso en RRSS¹⁶. En más del 10% de las imágenes publicadas por odontólogos y médicos en RRSS es posible identificar directamente a los pacientes y más del 85% de los anuncios publicitarios presentaron algo en desacuerdo con la Ley de Ejercicio de la Odontología y el Código de Deontología de Odontología. Se consultó con respecto a la autorización para tomar las fotos y la posterior publicación de las mismas y se encontró que el 81,8% respondió que todas sus fotos contaban con la autorización para ser tomadas, mientras que el 18,2% restante solo pidió permiso en algunos casos¹⁶. Solo el 63,6% de los profesionales cuenta con un consentimiento informado escrito, mientras que el 20,5% reveló que solo tenía permiso verbal para publicar algunas y el 15,9% consideró que estaba sobreentendido por el paciente que las fotos tomadas serían publicadas.

En Brasil se considera una violación ética cuando el mensaje es engañoso, abusivo y desleal¹⁷. Se prohíbe incluir expresiones o imágenes de antes y después, precios, servicios gratuitos, modalidades de pago (y comercialización de la odontología en general), divulgar títulos y especializaciones que no estén registrados o reconocidos, así como áreas, terapias y técnicas de tratamiento que no estén científicamente probadas¹⁷. Sin embargo, un nuevo estatuto publicado en el año 2019 en el Código Ético Profesional Odontológico en por el Colegio de Odontólogos de Brasil permite la publicación de “selfies” al igual que de publicaciones tipo “antes y después”¹⁷.

También se considera una infracción ética, criticar por otras técnicas o profesionales, dar consulta, diagnóstico o prescripción por cualquier medio de comunicación y divulgar cualquier elemento que identifique al paciente, si no existe un formulario de consentimiento. Según este estudio en el 2005, solo el 5,95% de los odontólogos utilizaban imágenes de “antes, durante y después” en sus anuncios. Hoy en día en las RRSS, el índice es del 46,30% y los sitios web es del 53,12%¹⁸. Este tipo de anuncio hace que el paciente crea que la finalización de su tratamiento será similar a la de las imágenes, fundamentando la idea errónea de que la odontología tiene una obligación de resultado. Otros exponen precios, servicios gratuitos y modalidades de pago, ya sea en herramientas de *marketing* digitales o tradicionales¹⁹. El estudio también mostró que en un reducido número de redes sociales, hubo críticas a técnicas o materiales utilizados por otros profesionales, lo que constituye una infracción ética pasiva de sanción, aunque no hubo evidencia de crítica directa a otros profesionales.²⁰

Discusión

Al revisar la evidencia existente sobre la efectividad de las RRSS en la promoción de la salud se adoptó un enfoque diferente al incluir una gama más amplia de estudios para su revisión. Los artículos seleccionados reflejaron diferentes dimensiones de efectividad y tipos de diseño de investigación. El uso y aceptación de las RRSS en campañas de salud pública y comercial va aumentando al pasar de los años junto al desarrollo de nuevas tecnologías. Las campañas de promoción de la

salud se utilizan para crear conciencia sobre problemas en esta área, con el propósito de mejorar los resultados de salud y el bienestar de la comunidad. Son importantes para aumentar la conciencia de la comunidad sobre los cambios de comportamiento relacionados con la salud. En la aplicación de la promoción de la salud, las RRSS se pueden utilizar para influir en los cambios en el comportamiento individual de los pacientes. En odontología, las fotos y los videos tienen el potencial para compartir mucha información y conocimiento, especialmente a través de una plataforma fácil de usar como las RRSS. Los odontólogos pueden usar algunas como Instagram para retratar su trabajo en forma de fotografías clínicas, radiografías o incluso videos cortos. Una publicación permite a los seguidores deslizarse rápidamente entre imágenes que pueden hacer una gran recopilación de procedimientos paso a paso con el fin de mejorar la captación del mensaje como por ejemplo los pasos de una restauración final. Teniendo en cuenta el amplio alcance de las redes sociales y el hecho de que no se utilizan únicamente para fines personales, se espera que los odontólogos se involucren más en ellas y las utilicen de manera eficaz para diversos fines, incluido el *marketing*, la comunicación y la conexión con los pacientes.

Antes de escoger el mensaje en RRSS como medio de promoción se debe recordar que el mensaje de comunicación eficaz está motivado por el objetivo de la campaña. El factor más crítico para predecir el éxito de una campaña en RRSS es diseñar un mensaje atractivo respetando la ética, sin tener en cuenta los individualistas y engañosos intereses. El mercadeo ético en la salud es un concepto complejo, el cual se debe basar en mantener anónima la identidad del paciente y no crear falsas expectativas generalizando tratamientos. La información de este tipo de publicaciones debe ser personalizada, haciendo referencia a las individualidades y características propias de cada caso.

El código ético profesional odontológico, se escribe de manera regional por los colegios de odontólogos de cada país. Lo que genera mayor variedad de criterios, por condiciones socioculturales y demográficas específicas. Esto significa que al hablar del aspecto ético del uso de RRSS no es posible basarse en estos códigos, si no en la evidencia demostrada de estudios observacionales siempre y cuando tengan como objetivo final la promoción de la salud.

Limitaciones

Esta revisión tiene varias limitaciones. Solo se incluyeron artículos indexados en PUBMED, SciELO y LICACS. Sin embargo, la mayoría de las publicaciones académicas se encuentran en PUBMED. No se incluyó literatura gris como libros blancos e informes no publicados. Además, los términos de búsqueda pueden haber omitido algunos artículos relevantes, especialmente en el contexto de la prevención de la salud y las estrategias preventivas. Sin embargo, la prevención de la salud no fue el foco de esta revisión y se tomó la decisión de incluir en la búsqueda de artículos relevantes solo términos que representan estrategias de prevención que son ejemplos conocidos de intervenciones integradoras (mixtas) de promoción de la salud, es decir, intervenciones de promoción de la salud que incorporan métodos de estrategias de prevención, como mercadeo social y educación para la salud. Finalmente, debido a la naturaleza exploratoria de esta revisión, se decidió incluir una variedad de diseños de estudio, en varias etapas de completitud. Esto dificultó la evaluación del riesgo de sesgo o la realización de un metanálisis de los artículos incluidos en el análisis. Por lo tanto, los hallazgos deben interpretarse con cautela.

Conclusiones

Este es el primero de una serie de estudios que buscan determinar el impacto de las redes sociales y establecer parámetros éticos para la conformación de campañas de salud pública efectivas en RRSS. Por los momentos no existe evidencia concreta que demuestre el impacto real del uso de estos medios y sus repercusiones directas en la salud bucal, sin embargo fue posible observar como los aspectos psicológicos de la comunicación digital pueden influir en los hábitos y en la rutina diaria de los individuos lo cual puede tener afecciones fisiológicas. Para el diseño de campañas de salud pública lo ideal es comenzar determinando un objetivo, para luego evaluar el público objetivo y por último establecer un mensaje coherente con las características sociales y psicológicas de ese público para cumplir de manera efectiva los objetivos establecidos.

El uso de fotografías o videos para la presentación de casos en RRSS debe estar acompañada de un consentimiento informado escrito, que describa los datos del paciente y los detalles de la publicación de dicho caso en internet o RRSS. Las RRSS y el desarrollo en general de nuevas tecnologías deben formar parte del programa de estudio de los profesionales de la odontología y de la salud en general, ya que su uso ético y diligente tiene el potencial de contribuir enormemente al mundo de la salud sirviendo como fuente de educación y mejora de resultados clínicos para los pacientes.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. La Torre M. Historias de la web 1.0, 2.0, 3.0 y 4.0. Universidad Marcelino Champagnat, marzo, 2018
2. Liao C. Evaluating the Social Marketing Success Criteria in Health Promotion: A F-DEMATEL Approach. Intl J Environm Res Publ Health. 2020; 17(17): 6317.
3. Flores J, (2009). LAS REDES SOCIALES. [online] Files. andresalvarez.webnode.es. Available at: <http://files.andresalvarez.webnode.es/200000092-d07c9d2704/redes_sociales.pdf> [Accessed 26 November 2021].
4. Méndiz Noguero A. (2007). Diferencias conceptuales entre publicidad y propaganda: una aproximación etimológica. *Questiones publicitarias*, 12, 43–61.
5. Real Academia Española: Diccionario de la Lengua Española, 23.ª ed., [versión 23.4 en línea]. <<https://dle.rae.es>> [26/11/21].
6. Muñoz F, López-Acuña D, Halverson P, Macedo CG. de, Hanna W, Larrieu M, Ubilla S, Zeballos JL. Las funciones esenciales de la salud pública: un tema emergente en las reformas del sector de la salud. *Rev Panam Salud Publica* [Pan American journal of public health], 2000; 8(1–2): 126–134.
7. Bravo-R L, Lagos-Tissie D. Nuevo Código de Ética Profesional Odontológica en Chile: Contribución para una Relación Médico-Paciente Moderna. *International Journal of Odontostomatology*, 2017; 11(4): 419–424.
8. Miguelena-Muro K, García-Esquibel MI, López-González L, Garcilazo-Gómez A. Impact of the COVID-19 pandemic

- in the oral health professionals' practice in Mexico. *Rev ADM*. 2021; 78 (3): 142-148. <https://dx.doi.org/10.35366/100071>
9. Henry E L. Marketing en odontología. *Rev Asoc Odontol Argent*. 2013; 81–90.
 10. Lira A, Magalhaes B. Digital marketing in dentistry and ethical implications. *Brazilian Dental Science*. Department of Clinical Dentistry, School of Dentistry of State University of Piauí, Parnaíba, PI – Brazil J. 2018
 11. Dhar V. Social media and its implications in pediatric dentistry. *Pediatric Dentistry*. 2018; 40(3):174–176.
 12. Alalawi, Abdullah *et al*. The Effect Of Social Media On The Choice Of Dental Patients: A Cross-Sectional Study In The City Of Jeddah, Saudi Arabia. Patient preference and adherence. 2019; 13: 1685-1692.
 13. García Del Castillo JA, García Del Castillo-López Á, Dias PC, García-Castillo F. Social networks as tools for the prevention and promotion of health among youth. *Psicol Reflex Crit*. 2020 Jul 15;33(1):13. doi: 10.1186/s41155-020-00150-z. PMID: 32671490; PMCID: PMC7363753.
 14. Ooi HL, Kelleher MGD. Instagram dentistry. *Prim Dent J*. 2021; 10(1): 13–19.
 15. Fontanini H, Marshman Z, Vettore M. Social support and social network as intermediary social determinants of dental caries in adolescents. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2015 Apr; 43(2): 172-82. < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25413492/> >
 16. Manresa C, Padrón M, Villarroel-Dorrego M. Red social Instagram como herramienta de mercadeo en odontología. Implicaciones bioéticas. *Acta Odontológica Venezolana*. 2019; (2), Obtenible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2019/2/art-5/>
 17. Corrales-Reyes I, Naranjo-Zaldívar H, Valdés-Gamboa L, Mejía CR. Uso de recursos de información científica y redes sociales por los estudiantes cubanos de estomatología. *Rev Cubana Invest Biomed* [Internet]. 2020; 39(2): e409.
 18. Barbosa Souza F, Quadros Lopes MG, Mendes de Lima R. Redes sociais na aprendizagem em odontologia: opinião dos estudantes de uma universidade brasileira. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. 2017; 54(2): 1-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072017000200004&lng=es.
 19. Balatsoukas P, Kennedy CM, Buchan I, Powell J, Ainsworth J. The Role of Social Network Technologies in Online Health Promotion: A Narrative Review of Theoretical and Empirical Factors Influencing Intervention Effectiveness. *J Med Internet Res*. 2015 Jun 11;17(6):e141. doi: 10.2196/jmir.3662.
 20. Bahabri, R. H., & Zaidan, A. B. (2021). The impact of social media on dental practice promotion and professionalism amongst general dental practitioners and specialists in KSA. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 16(3), 456–460.

Desarrollo y validación de modelo 3D para entrenamiento laparoscópico en ginecología: más allá de la caja de entrenamiento convencional

Andreina Belén López Méndez¹ , Luciana de Jesús Fernández Paredes² ,
Juan Alberto Rivero Carrano³ , Vicente Álvaro Bosque Goyeneche⁴ .

Resumen

Introducción: El entrenamiento en cirugía laparoscópica es fundamental para mejorar la formación del ginecólogo, por lo que realizar repetidamente ejercicios que emulen condiciones que se presentan en la cirugía, debería mejorar la curva de aprendizaje. **Objetivo:** Proponer un modelo de simulador físico 3D para el entrenamiento en residentes de cirugía laparoscópica, mínimamente invasiva y de piso pélvico del servicio de ginecología del Centro Médico Docente La Trinidad, periodo enero-noviembre de 2021. **Materiales y métodos:** Se realizó un trabajo descriptivo, con modalidad de proyecto factible, fundamentado en el desarrollo un simulador físico para el entrenamiento del programa de formación de cirugía laparoscópica ginecológica y de piso pélvico, se basó en la evaluación técnica y científica de las necesidades del proceso de entrenamiento por medio de una encuesta. **Resultados:** Todos los encuestados afirmaron que los simuladores o cajas de entrenamiento laparoscópica son necesarias para la formación inicial del cirujano y se debe de disponer de al menos uno en el servicio de ginecología. Todos los encuestados afirmaron que las características ergonómicas cambian en la cirugía ginecológica en comparación con otros tipos de cirugías y el 90,0% afirmó que es pertinente diseñar un modelo simulador para entrenamiento en cirugía laparoscópica ginecológica. Todos los encuestados confirmaron que los simuladores son importantes y deben ser lo más realista posible para el entrenamiento de habilidades y destrezas en laparoscopia ginecológica. **Conclusión:** Se demuestra la necesidad de disponer de modelos de entrenamiento en los programas de formación con la finalidad de minimizar los riesgos inherentes a la cirugía en pacientes en vivo.

Palabras clave: laparoscopia, ginecología, simulador, prototipo, entrenamiento.

Development and validation of a 3D model for laparoscopic training in gynecology: beyond the conventional training box

Abstract

Introduction: Laparoscopic surgery training is essential to improve gynecologist training, therefore repeatedly performing exercises that emulate conditions that occur in surgery should improve the learning curve. **Objective:** To propose a 3D physical simulator model for training in residents of laparoscopic, minimally invasive and pelvic floor surgery of the gynecology service of the La Trinidad Teaching Medical Center, period January-November 2021. **Materials and methods:** A descriptive work was carried out, with a feasible project modality, based on the development of a physical simulator for training the laparoscopic gynecological and pelvic floor surgery training program, it was based on the technical and scientific evaluation of the needs of the training process through a survey. **Results:** All respondents stated that laparoscopic simulators or training boxes are necessary for the initial training of the surgeon and at least one must be available in the gynecology service. All respondents affirmed that ergonomic characteristics change in gynecological surgery compared to other types of surgeries and 90.0% affirmed that it is pertinent to design a simulator model for training in gynecological laparoscopic surgery. All respondents confirmed that simulators are important and should be as realistic as possible for gynecological laparoscopic skills and abilities training. **Conclusion:** The need to have training models in training programs is demonstrated in order to minimize the risks inherent to surgery in live patients.

Keywords: laparoscopy, gynecology, simulator, prototype, training.

¹Ginecólogo – obstetra, Fellowship cirugía ginecológica mínimamente invasiva y piso pélvico, ²Ginecólogo – obstetra, Fellowship cirugía ginecológica mínimamente invasiva y piso pélvico, ³Ginecólogo – obstetra, especialista en cirugía mínimamente invasiva y de piso pélvico, ⁴Ginecólogo – obstetra, especialista en cirugía endoscópica y de piso pélvico. Centro Médico Docente La Trinidad. Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela.

Autor Correspondiente: Andreina Belén López Méndez. Email: inalome6@gmail.com

Recibido: 10/10/21 - Aceptado: 09/12/21

Introducción

La cirugía laparoscópica encuentra uno de sus antecedentes en el siglo XIX cuando Bozzini realiza los primeros procedimientos endoscópicos exploración de la vía urinaria con una sonda y una vela. En la misma época un poco después Desormeaux hace el primer reporte histeroscópico de una poliposis endometrial y en la primera década de 1900 se perfecciona con la llegada del neumoperitoneo, hasta la actualidad que se ha convertido en una práctica frecuente que crece de manera importante.¹

En Venezuela se hace la primera publicación de la peritoneoscopia en 1948, pero es hasta finales de los 70 y principio de los 80, que empieza a tomar auge y para los 90 se convierte en un procedimiento por demás común. Aunque es cierto que, siendo un procedimiento con muchas virtudes, no es inocuo ya que está relacionado con ciertas complicaciones, que van desde algunas menores como lesión de vasos superficiales, insuflación retroperitoneal, enfisema subcutáneo, sangrado de pared, como otros mayores entre los que se encuentran las anestésicas, embolismo gaseoso, lesión de grandes vasos, intestinales y de vías urinarias²⁻⁴.

En razón a lo anterior se entiende porque la capacitación del ginecólogo es de gran importancia, con el fin de desarrollar las habilidades cognitivas y técnicas que le permitan lograr con éxito estos procedimientos. Sin embargo, dentro de las dificultades del entrenamiento se encuentra el poco tiempo que se dispone para realizar el entrenamiento con una cirugía real en el quirófano, el aumento de las matrículas de los médicos que se inscriben en los programas de entrenamiento, por lo que se ha implementado el entrenamiento con simuladores laparoscópicos, que permitan la adquisición de ciertas destrezas fuera del quirófano.

En los distintos centros del mundo y en nuestro país el entrenamiento de la laparoscopia ginecológica se lleva a cabo por medio de simuladores o cajas de entrenamiento que son genéricas para el uso de cirujanos generales, urólogos, oncólogos, bariátricos y ginecólogos sin tener en cuenta las diferencias anatómicas e incluso de posición de los trocales que se disponen en el abdomen^{5,6}. Es por ello, que se plantea el desarrollo de un modelo de simulación más realista,

ergonómico y congruente con las particularidades de la cirugía ginecológica laparoscópica que forme parte del proceso de entrenamiento del programa de formación de cirugía ginecológica mínimamente invasiva y de piso pélvico del Centro Médico Docente la Trinidad.

El avance en la simulación quirúrgica laparoscópica ha llevado a equipos de entrenamiento tecnológicamente más sofisticados, pero generalmente más costosos, como afirma en un metanálisis Nguyen (2013)¹¹. Por lo que, vale la pena el esfuerzo de explorar alternativas más rentables, en dicho trabajo los autores compararon los entrenadores laparoscópicos de video comerciales y los entrenadores laparoscópicos más sencillos y menos costosos para evaluar la diferencia en la adquisición de habilidades en los aprendices, medido según el tiempo de finalización de la tarea laparoscópica. Se realizó una búsqueda sistemática que arrojó 1091 citas, después del proceso de exclusión sólo quedaron 10 artículos de los cuales 5 fueron incluidos en el análisis final. Los datos continuos se analizaron por la media de diferencia estandarizada, el tiempo de ejecución se agrupó mediante un modelo de efectos aleatorios y la heterogeneidad con Chi cuadrado. Finalmente se midieron los tiempos de desempeño post-entrenamiento entre los entrenadores de video y los simples, de siete tareas laparoscópicas evaluadas, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos (media estandarizada -1,82, $p= 0,07$). Por lo que concluyeron que los entrenadores laparoscópicos simples pueden ser una alternativa rentable.

Wong (2013),¹² construyó un modelo casero de menor costo con el fin de compararlo con el entrenador "Fundamentals of Laparoscopic Surgery" (FLS), este último, equipo que la Junta Americana de Cirugía aprobó para aplicar el curso nacional estandarizado en los módulos curriculares para la enseñanza y evaluación de habilidades laparoscópicas básicas, cuyo costo había sido estimado en 1680 USD. El estudio se realizó en el Departamento de Simulación Médica de la Universidad Central de Michigan (CMU) y departamento de instalaciones de CMU. Luego de construir el equipo con materiales caseros y algunos otros artículos de bajo costo, procedieron a validarlo con 30 estudiantes de medicina del tercer y cuarto año, los sujetos fueron asignados al azar de manera prospectiva, para realizar las 5 tareas propuestas por el sistema inanimado McGill para el entrenamiento y la evaluación de habilidades laparoscópicas tanto en el entrenador casero como en

el entrenador FLS, comprendiendo la evaluación de habilidades como transferencia de tablero, corte de patrón, colocación de lazo de ligadura, sutura de nudo extracorpóreo y sutura de nudo intracorpóreo.

A lo largo del estudio, los sujetos fueron cegados en cuanto a quién era el entrenador de casero y quién era el entrenador de FLS. Se realizó una prueba T simple para muestras pareada para comparar los tiempos entre los entrenadores. Se construyó y ensambló una caja de entrenamiento laparoscópica en 2 horas. El entrenador casero costó 309 USD lo que representó un ahorro de costos de 1371 USD. Los resultados del estudio de validación no demostraron diferencia estadística en los tiempos para completar 3 de las 5 tareas, así como tampoco diferencia en el tiempo total para completar las 5 preguntas (valor de $p < 0,05$).

Por otra parte, Pérez (2015)¹³ describió la construcción y validación de un entrenador laparoscópico casero la construcción y validación de un entrenador laparoscópico usando un iPhone 5 y un estuche de plástico para documentos, el cual llamaron iPhone Trainer. Este equipo fue comparado con un simulador físico para laparoscopia (sin embargo, no se explicó cuál equipo simulador fue usado), por medio de la aplicación de 4 tareas a veinte residentes de primer año de los programas de residencia de cirugía, urología y ginecología, del Hospital Infantil de México Federico Gómez, que fueron incluidos de manera voluntaria, los cuales no tenían alguna experiencia laparoscópica previa. El tiempo de todas las tareas se analizó con una prueba T simple. En los resultados se obtuvo que la construcción del equipo tomó 1 hora y representó un costo menor a 90 USD, el tiempo de realización de las 4 tareas no tuvo diferencia estadísticamente significativa al ser comparado con ambos entrenadores. Por lo que consideraron que el iPhone Trainer es un dispositivo reutilizable y completamente funcional que permite a los cirujanos practicar sus habilidades en cualquier lugar y a su propio ritmo.¹⁴

De la misma manera, Franklin *et al*, 2016¹⁵ consideraron que la capacitación para el examen de habilidades de FLS puede ser costosa y que ya se conoce que una plataforma ergonómicamente diferente y de bajo costo no afecta los resultados de las pruebas de habilidades de FLS, por lo que comparó el costo promedio de capacitación con equipo FLS estándar y consumibles de grado médico versus capacitación en una plataforma

de menor costo con consumibles de grado no médico. Los sujetos fueron aleatorizados prospectivamente a la plataforma de entrenamiento estándar FLS ($n = 19$) con consumibles de grado médico (S-FLS), la plataforma de bajo costo ($n = 20$) con productos de grado de entrenamiento (LC-FLS). Ambos grupos se capacitaron hasta alcanzar la competencia utilizando el estándar de dominio de aprendizaje previamente establecido en las 5 tareas de FLS. Se compararon las diferencias de costos fijos y consumibles.

La muestra estuvo constituida por estudiantes de medicina novatos en laparoscopia y médicos residentes profesionales de la salud que no habían completado el plan de estudios nacional de competencia de FLS y que habían realizado menos de 10 casos laparoscópicos. El resultado fue que el costo fijo de la plataforma fue considerablemente más alto en el grupo S-FLS (S-FLS \$ 3360; LC-FLS \$ 879), y el costo promedio de capacitación en consumibles fue significativamente mayor para el grupo S-FLS (S-FLS \$ 1384,52; LC-FLS \$ 153,79; $p < 0,001$). El grupo LC-FLS tuvo una reducción de costos estadísticamente discernible para cada consumible (Gasa \$ 9,24 vs \$ 0,39, $p = 0,002$; EndoLoop \$ 540,00 vs \$ 40,60, $p < 0,001$; sutura extracorpórea \$ 216,45 vs \$ 25,20, $p < 0,001$; sutura intracorpórea \$ 618,83 vs. \$ 87,60, $p < 0,001$). El costo anual fijo y consumible para capacitar a 5 residentes fue de \$ 10.282,60 en el grupo S-FLS versus \$ 1647,95 en el grupo LC-FLS. Este estudio muestra que el costo promedio de capacitar a un solo aprendiz para lograr la competencia utilizando una plataforma de costo fijo más bajo y equipos de grado no médico resulta en ahorros financieros significativos. Un programa de 5 residentes ahorrará aproximadamente \$ 8500 al año. Los programas de residencia deben considerar la adopción de esta estrategia para reducir el costo de la capacitación de FLS.¹⁵

En su mayoría estas investigaciones muestran la necesidad de lograr el equilibrio entre una buena tecnología y la accesibilidad a los productos diseñados para el entrenamiento laparoscópico en vista de los altos costos de estos últimos, pudiendo demostrar que sacrificando las experiencias que procuran los equipos virtuales o realistas se puede mantener el entrenamiento adecuado de las habilidades y destrezas técnicas sin tener diferencias entre ambos, aún en los más simplistas y menos costosos.¹⁵

Aunque es indiscutible que no existen diferencias

técnicas representativas en el desarrollo de las habilidades, es demasiado notable la diferencia que existe al simplificar la herramienta bajando el costo y no se tomó en consideración la opinión del estudiante cuando se enfrenta por primera vez a una cirugía laparoscópica real sin tener referencias anatómicas previas, relación con el comportamiento de los tejidos que son muy distintos a los implementos utilizados en estas entrenadores básicos, es por ello, que es importante incluir los aspectos en estos estudios no sólo técnicos sino también exponer si existen diferencias en las experiencias que se viven con equipos más realistas y acercan al estudiante al momento de enfrentar una cirugía real por lo que deben ser evaluadas.

En el servicio de ginecología del Centro Médico Docente La Trinidad, los residentes que forman parte del programa de entrenamiento de Cirugía laparoscópica ginecológica, mínimamente invasiva y de piso pélvico, realizan su entrenamiento con el simulador de cirugía general que, como antes se ha expuesto, es una caja de entrenamiento destinada a la capacitación enfocada principalmente a la cirugía abdominal no pélvica. Se trata del dispositivo Endo-GB fabricado en Mérida, Venezuela. Es por lo antes expuesto que es correcto plantear la creación de un modelo de simulación enfocada en los procedimientos laparoscópicos ginecológicos que reorienten algunas las particularidades de las cajas convencionales y se ubique en la anatomía de la pelvis y del aparato ginecológico particularmente y así mejorar el entrenamiento laparoscópico en el ginecólogo.

El desarrollo de habilidades es un proceso que resulta de la práctica continua con una rigurosa disciplina. Por ello, el aprendizaje de la cirugía laparoscópica es importante en el desarrollo de habilidades que conlleven a un adecuado resultado con la menor tasa de complicaciones. El método implica el conocimiento de todo el escenario, desde el entendimiento de los conceptos y principios físicos del funcionamiento de los equipos, la familiarización con un instrumental distinto al habitualmente usado en la laparotomía, la adecuación a los espacios y profundidades en dos dimensiones, sin embargo, lograr estas experiencias con las limitaciones que implican la instrumentación del paciente en una cirugía cuando todavía se tiene poca experiencia

en estos aspectos, es lo que justamente hacen el proceso dificultoso.

Es aquí donde el entrenamiento fuera del quirófano con las cajas o simuladores es favorable, como ya se ha demostrado en algunos estudios. A pesar de cómo se estipulan en la SACRG y la SECE, todos los centros de formación de laparoscopia deben contar con equipos de simulación o entrenamiento para los estudiantes y que deben cumplir con protocolos de entrenamiento que mejoren sus destrezas antes de enfrentar la cirugía y para perfeccionar las habilidades en el proceso, en Venezuela contamos con algunos modelos que se ofrecen de manera comercial y algunos otros que han sido elaborados artesanalmente en los centros en donde se da formación en la laparoscopia, sin embargo, al tratarse de la cirugía laparoscópica ginecológica, estos equipos o cajas de entrenamiento tienen disposiciones de los trocares y herramientas orientadas a la cirugía general que no cubren las necesidades técnicas para el aprendizaje adecuado de la laparoscopia ginecológica.

Fuera de Venezuela existen equipos orientados hacia la esfera ginecológica, sin embargo, su elevado costo, por tratarse de equipos de alta tecnología, como los de realidad virtual que no tiene ventajas demostradas sobre los simuladores físicos. Es por ello, que es importante diseñar y elaborar un equipo de entrenamiento que tenga características especiales adaptadas a la ginecología y que pueda transformarse, por lo novedoso de su diseño, en el equipo de entrenamiento de los ginecólogos que se incorporen a este proceso de formación en el país.

El Centro Médico Docente La Trinidad, prestigiosa casa de formación en esta área, es pionera y punta de lanza en este innovador equipo, que, a pesar de que se basará en conceptos ya conocidos, lo elevará con una perspectiva no disponible en nuestro entorno. En ese proceso el investigador deberá conocer los distintos modelos disponibles, compararlos y crear un diseño innovador que es factible desde el punto de vista de rentabilidad económica, con recursos y materiales disponibles en nuestro medio y que cumple con todos los elementos deseados sin hacerlo sumamente complejo para poder darle la posibilidad de reproductibilidad.

El objetivo de esta investigación es diagnosticar la necesidad de un nuevo modelo de caja de entrenamiento adaptados a los requerimientos de la laparoscopia ginecológica que permita justificar la creación de un modelo de simulador físico en 3 dimensiones para el entrenamiento de los estudiantes de cirugía laparoscópica, mínimamente invasiva y de piso pélvico del servicio de ginecología del Centro Médico Docente La Trinidad.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio bajo la modalidad de proyecto factible, por cuanto está fundamentado en el desarrollo un simulador físico que servirá para el entrenamiento más apropiado de los estudiantes del programa de formación de cirugía laparoscópica ginecológica y de piso pélvico del Centro Médico Docente la Trinidad, basándose en la evaluación técnica y científica de las necesidades del proceso de entrenamiento. Del mismo modo, se apoya en una investigación de campo, de carácter descriptivo, donde se observan los hechos, tal como se presentan, para posteriormente analizarlos e interpretar los resultados obtenidos.

Se recolectó información mediante un estudio de campo de tipo descriptivo, con la utilización de un instrumento tipo encuesta pre-test, el cual se aplicó a 10 médicos expertos en laparoscopia ginecológica, ginecólogos y cirujanos generales del Servicio de Ginecología del Centro Médico Docente la Trinidad.

Posteriormente se tabularon y cuantificaron los datos obtenidos de la aplicación de la encuesta, se procedió al análisis e interpretación de la información para luego verificar la factibilidad de la propuesta, la cual consistió en la fundamentación teórica, con apoyo de ingeniería que se encargó de la ejecución del diseño del prototipo del modelo para su final impresión 3D.

Una vez aplicado el instrumento a la población objeto del estudio, los datos se ordenaron y se procedió a realizar su tabulación y análisis utilizando los cuadros de frecuencia estadística porcentuales. Obtenidos los resultados se trabajó con la estadística descriptiva a nivel

porcentual con gráficos de barras, según las categorías establecidas en el mismo orden que se presentan los ítems en el instrumento. Luego, se compararon los resultados con la sustentación teórica, lo cual permitió analizar el diagnóstico sobre los modelos de entrenamiento ya conocidos y sus resultados.

Se realizó análisis financiero sobre la base del presupuesto entregado por parte de la empresa Reverse Lab, C.A., considerando factible cubrir los gastos por parte de los propios investigadores, sin necesidad de apoyo de instituciones públicas o privadas.

Validez del instrumento

La validez del instrumento se determinó mediante "juicio de expertos", para ello se seleccionó un especialista en metodología, quien, por su nivel de preparación y experiencia en esta área, emitió su opinión en cuanto al análisis en lo relativo a consistencia, pertinencia y congruencia con los objetivos planteados en la investigación, en cuanto a presentación, claridad, redacción, organización, extensión, cantidad y dificultad de los ítems. La validación permitió la modificación, inserción y eliminación de algunos ítems, lo que llevó posteriormente a la conformación definitiva del instrumento (Figura 1).

Con el fin de determinar la confiabilidad del instrumento, antes de aplicarlos a la muestra de forma definitiva, se realizó una prueba piloto, mediante la aplicación del instrumento a otros médicos del área de ginecología y cirugía general del Hospital Miguel Pérez Carreño. Estas personas no formaron parte del estudio, pero compartían características similares a la muestra, como las mismas especialidades y el estar familiarizados con la cirugía laparoscópica.

La propuesta

Como se ha explicado, la elaboración de un modelo de entrenamiento enfocada en la ginecología laparoscópica, que se diferencie de los modelos de laparoscopia abdominal dirigidas a cirujanos generales y sus ramas más afines, logrará que este nuevo diseño mejore las destrezas del estudiante inclinando de manera favorable la curva de aprendizaje, con el

La siguiente encuesta está destinada a la recolección de información para la determinar la necesidad de elaborar un nuevo equipo de simulador para entrenamiento específicamente para el área de ginecología laparoscópica. Consta de siete (7) preguntas de selección única, en donde deberá marcar con una equis (X) en la opción que considere correcta según el enunciado planteado. Usted contará con la orientación del investigador para aclarar dudas al momento responderlas.

1. ¿Cree usted necesario como parte del entrenamiento inicial del cirujano que incursiona en la cirugía laparoscópica se incluyan los simuladores o cajas de entrenamiento?
SI , No
2. ¿Considera usted que el servicio de ginecología debe contar con un simulador para el entrenamiento de sus estudiantes en cirugía laparoscópica ginecológica?
SI , No
3. ¿Cree usted que la caja de entrenamiento Endo-GB cumple con los requerimientos particulares de la cirugía laparoscópica ginecológica?
SI , No
4. ¿Le parece a usted que las características ergonómicas cambian en la cirugía ginecológica con respecto a la cirugía general, urológica y bariátrica?
SI , No
5. ¿Considera usted pertinente diseñar un modelo de simulador para el entrenamiento particular de la laparoscopia ginecológica?
SI , No
6. ¿Piensa usted que es importante que un simulador no solo debe contar con herramientas para el entrenamiento de habilidades, sino que también debe poseer un diseño que permita ambientarse más realísticamente en la cavidad abdominal?
SI , No
7. ¿Opina usted que sería de utilidad contar con cinco orificios distribuidos en la superficie del simulador que permitan entrenar en las distintas perspectivas quirúrgicas y que permita entrenar al mismo tiempo más de una persona?
SI , No

Figura 1: Encuesta pre-test.

propósito de lograr mejores perspectivas dadas las referencias anatómicas más reales, localización de los trocales en las posiciones que los ginecólogos los usan, entre otras.

Actualmente, en el mercado internacional existen una pequeña cantidad de modelos, dirigidos a la laparoscopia ginecológica, sin embargo, son equipos costosos dada su elevada tecnología y para el presente su acceso en Venezuela es dificultosa su adquisición, dadas ciertas limitaciones económicas actuales y los difíciles procesos de importación que hacen menos accesibles estos equipos en nuestro entorno. De esta manera, tomarse el tiempo y la dedicación para la elaboración de este novedoso Modelo traerá el beneficio de poder contar en el proceso de formación del ginecólogo con un simulador más apropiado, adecuado a las tecnologías actuales y a un costo menor a lo que representaría la importación. Por ello, se diseñó un prototipo en conjunto con la empresa Reverse Lab, C.A., quienes se encargaron del diseño, modelado de los órganos, soluciones de unión y estructuras de las piezas separadas, la carcasa de contención, la elección de los materiales (polímeros, látex, otros), ejecución del

prototipo, realización de los ajustes sobre las pruebas de campo y los cambios pertinentes hasta el producto final, con un presupuesto de 600 USD (Figura 2).

Este simulador se diferencia de las cajas de entrenamiento convencionales. Primero, cuenta con múltiples disposiciones de los trocales, en vista de que habitualmente las cajas de entrenamiento sólo tienen dos o tres, lo que no se adapta a las distintas perspectivas de abordaje que se tienen en las diversas cirugías ginecológicas. Segundo, la mayoría de estas cajas de entrenamiento son monoplaza, sólo puede entrenar un solo participante, por lo que el tener varios orificios permitirá la participación, no solo del cirujano principal, si no también del ayudante de manera simultánea.

Tercero, cuenta con un entorno más realista, sabiendo que los simuladores de entrenamiento actuales, se encuentran en dos distantes extremos, unas son cajas vacías sólo ocupadas por las herramientas con que se hacen los ejercicios de adiestramiento sin poder tener ninguna referencia anatómica al momento de la práctica, y el otro extremo son los simuladores de realidad virtual que a pesar de que cuentan con el realismo, que como se ha comentado anteriormente son muy costosas y también tienen la limitación de que no cuentan con la experiencia táctil de las pinzas en contacto con objetos físicos, además en su mayoría no son portátiles.

0412 9252073
@reverselab
reverselab@gmail.com
Urb. Piedra Azul
Zona Industrial.

REVERSE

Fecha: 25/10/2021
Codigo: UAI20-OC
Cliente: Andreina López
Proyecto: Modelo Quirúrgico

Reverse Lab,
Laboratorio dedicado al desarrollo de ideas, especializados en impresión 3D, diseño industrial, modelado 3d, desarrollo de productos y arte.
Nuestra motivación es materializar tus ideas y proyectos.

Proyecto	Piezas	Modelado	Material	Peso	Impresión	Subtotal
Modelo 1	5		PLA	2.575 Grs.	63 Hrs.	\$300
Modelo 2	5		PLA	2.380 Grs.	61 Hrs.	\$300
Total						\$600

Impresiones 3D

Figura 2: Presupuesto del diseño e impresión del simulador.

Este Modelo viene a reivindicar las virtudes de cada simulador logrando poner en un solo entorno las ventajas de cada modelo, accesibilidad económica, realismo, práctica con herramientas, entrenamiento con varios participantes y a la vez portable, logrando convertirla en el primer simulador que cuente con todos estos elementos al mismo tiempo.

La tecnología de las impresiones 3D permitió diseñar y elaborar un dispositivo que no sólo considera el entrenamiento con herramientas, para practicar las destrezas, si no que permitirá generar un ambiente más realista, sin llegar a los elevados costos de los equipos de realidad virtual, este equilibrio entre costo y tecnología logrará una mejor experiencia en donde no sólo se tengan referencias anatómicas, como óseas, ligamentos, entre otros, si no que permitirá interactuar con ellos para acercar al aprendiz al entorno real de la cirugía y no pasar de una caja que sólo contiene herramientas de entrenamiento manual a una cirugía real sin ningún tipo de experiencia visual o espacial previa (Figura 3).

Es importante aclarar que además de las características que lo distingue de los simuladores convencionales, tipo “cajas de entrenamiento”, también cumple con las ventajas que cuentan las que ya están validadas, ya que en ella también puede cumplirse el programa de entrenamiento McGill *Inanimate System for Training and Evaluation of Laparoscopic Skills* (MISTEL), el cual ha validado distintos simuladores en el mundo con un programa que consta de 5 ejercicios de entrenamiento. Como paso final el simulador será registrado para obtener la patente del mismo.

Resultados

Se incluyeron a 10 médicos gineco-obstetras especialistas en cirugía ginecológica mínimamente invasiva, todos reconocieron la importancia de contar al menos con un simulador o caja de entrenamiento laparoscópica en el servicio de ginecología para la formación inicial del cirujano (Figura 4, Figura 5).

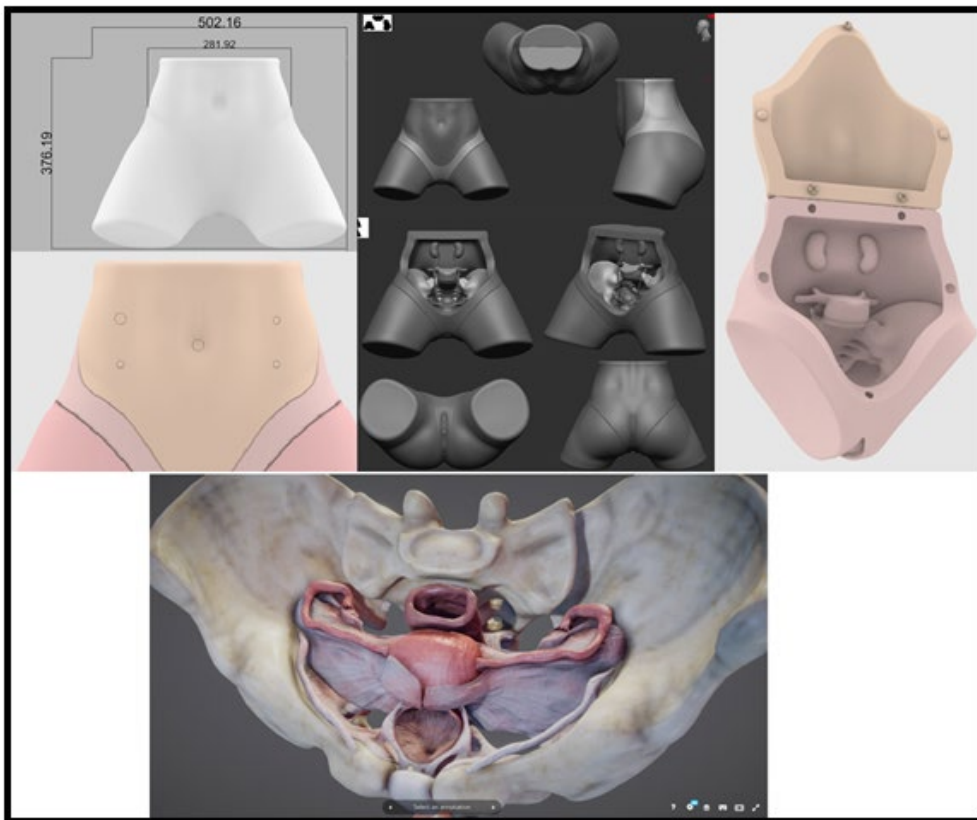


Figura 3: Modelado 3D del simulador.

En la Figura 6 se muestra que el 70,0 % de los especialistas tuvo una percepción de “no útil” en cuanto a la caja de entrenamiento Endo-GB para cumplir con los requerimientos particulares de la cirugía laparoscópica ginecológica.

Todos los encuestados afirmaron que las características ergonómicas cambian en la cirugía ginecológica en comparación con cirugía general, urología y cirugía bariátrica (Figura 7). Un 90,0% reconoció la pertinencia del diseño de un modelo simulador para entrenamiento en cirugía laparoscópica ginecológica (Figura 8).

Todos los médicos especialistas encuestados confirmaron que los simuladores son importantes y deben ser lo más realista posible para el entrenamiento de habilidades y destrezas en laparoscopia ginecológica

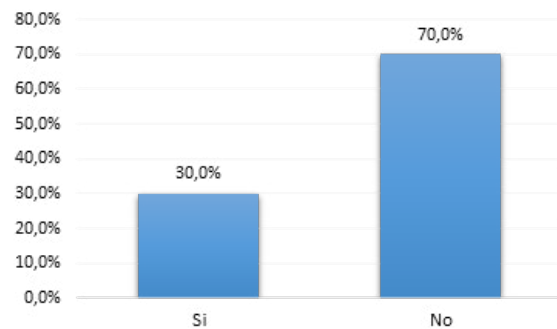


Figura 6: Percepción de utilidad de la caja de entrenamiento Endo-GB en cumplir con los requerimientos particulares de la cirugía laparoscópica ginecológica, según médicos gineco-obstetras especialistas en cirugía mínimamente invasiva y suelo pélvico.

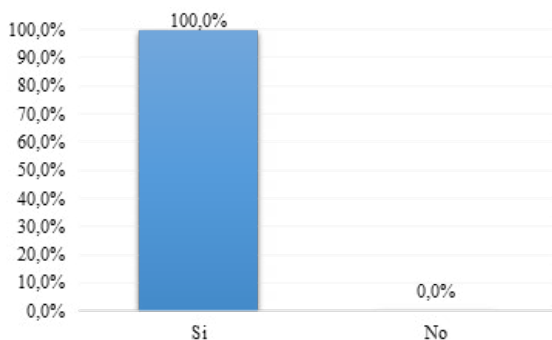


Figura 4: Necesidad de incluir simuladores o cajas de entrenamiento en ginecología laparoscópica según médicos gineco-obstetras especialistas en cirugía mínimamente invasiva y suelo pélvico.

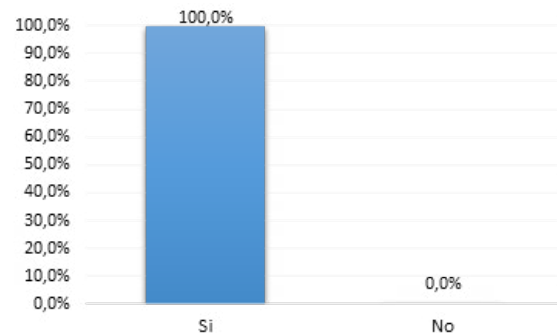


Figura 7: Percepción de que las características ergonómicas cambian en la cirugía ginecológica con respecto a la cirugía general, urológica y bariátrica, según médicos gineco-obstetras especialistas en cirugía mínimamente invasiva y suelo pélvico.

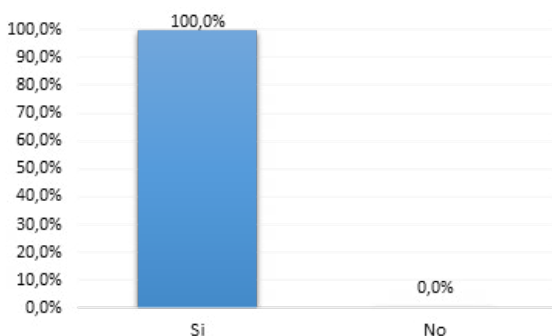


Figura 5: Necesidad de que en el servicio de ginecología se disponga de simuladores de entrenamiento en ginecología laparoscópica para los residentes en formación, según médicos gineco-obstetras especialistas en cirugía mínimamente invasiva y suelo pélvico.

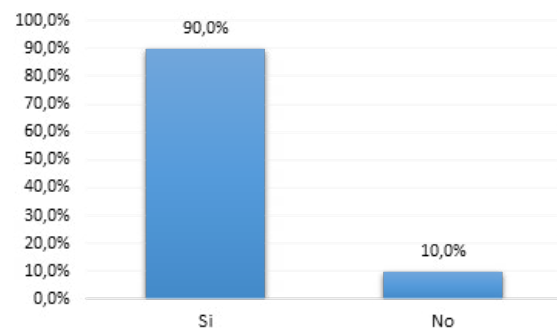


Figura 8: Pertinencia de diseñar un modelo de simulador para el entrenamiento particular de la laparoscopia ginecológica, según médicos gineco-obstetras especialistas en cirugía mínimamente invasiva y suelo pélvico.

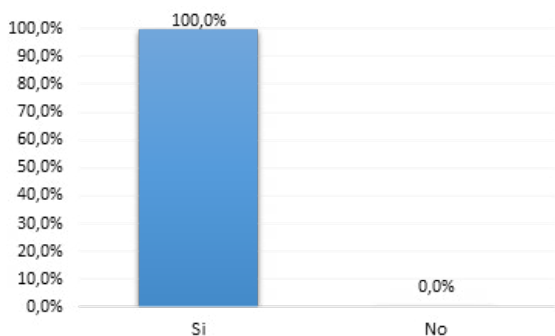


Figura 9: Importancia de un simulador que sea lo más realista posible para el entrenamiento de habilidades y destrezas en laparoscopia ginecológica, de acuerdo a médicos gineco-obstetras especialistas en cirugía mínimamente invasiva y suelo pélvico.

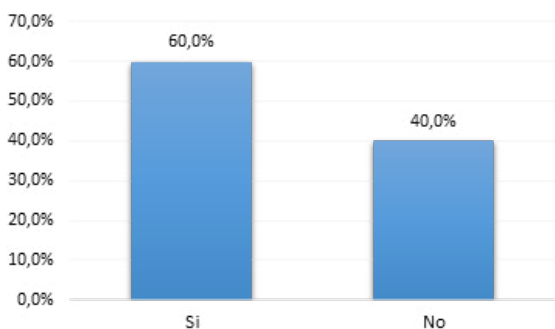


Figura 10: Utilidad de contar con cinco orificios distribuidos en la superficie del simulador que permitan entrenar en las distintas perspectivas quirúrgicas y que permita entrenar al mismo tiempo más de una persona, según opinión de médicos gineco-obstetras especialistas en cirugía mínimamente invasiva y suelo pélvico.

(Figura 9). Cuando se preguntó si era útil que el modelo tenga 5 orificios distribuidos en la superficie del simulador el 60,0% dijo que si mientras que el 40,0% dijo que no son útiles los orificios (Figura 10).

Discusión

La ampliación del uso de esta nueva técnica trajo como resultado una elevación no despreciable de la morbilidad. Esto a consecuencia de las dificultades que se presentan en el proceso de

aprendizaje del cirujano para capacitarse en esta área, que particularmente no tiene relación con la técnica quirúrgica adquirida previamente por las cirugías no laparoscópicas. Pese a lo cotidiano de la laparoscopia en la actualidad la curva de aprendizaje de los nuevos cirujanos se ve aplanada al inicio ya que existen limitaciones para entrenar frecuentemente con el paciente en quirófano mientras se logran las habilidades, por lo que inicialmente la observación durante las intervenciones ofrece los pasos iniciales.⁷

Es por ello, que la comunidad quirúrgica debió entender que el cirujano interesado en formarse en laparoscopia debía sufrir un proceso de entrenamiento previo con una serie de nuevas habilidades y aptitudes quirúrgicas que podían ser entrenadas fuera del quirófano, que incline hacia arriba la curva de aprendizaje y mejore los resultados quirúrgicos. Luego de entender esto en la década en los 90, la Sociedad Americana de Cirugía Endoscópica Gastrointestinal (SACRG) y la Sociedad Europea de Cirujanos Endoscópicos (SECE) especifican cuáles deberían ser las exigencias que debe cumplir un cirujano que practique laparoscopia.⁸

Entendiendo que el entrenamiento es fundamental para la formación, llevar a cabo ejercicios que emulen condiciones que se presentan repetidamente en una cirugía, debería mejorar la curva de aprendizaje, es por ello que se han generado simuladores que forman en la actualidad parte del entrenamiento de la gran mayoría de las unidades de laparoscopia. Estos simuladores van desde las altamente utilizadas y validadas cajas de entrenamiento, hasta simuladores virtuales, que nacen a partir de comparar la cirugía laparoscópica con las dificultades técnicas acompañado de un ambiente de estrés y riesgo como lo sufren los aviadores, entrenados desde hace décadas en simuladores de vuelo de realidad virtual, que llevan al aviador a experimentar situaciones frecuentes y repetitivas para que puedan enfrentarlas con rapidez y destrezas cuando lleguen al ámbito real.^{7,8}

Las cajas de entrenamiento, son las más usadas y como ya se mencionó altamente validadas en distintos escenarios de la laparoscopia, las mismas han sido dotadas de múltiples herramientas y ofrecen el mejoramiento de las mayorías de las habilidades que debe desarrollar un cirujano que incursione en la laparoscopia, contando desde objetos inertes que cumplen como herramientas para practicar ejercicios

de manipulación del instrumental, familiarización con el entorno en dos dimensiones en relación a la percepción de la profundidad, coordinación, velocidad, entre otros, como la posibilidad de incluir piezas animales para practicar disecciones y suturas.^{6,8,9}

A pesar de las distintas innovaciones de estas cajas, pocas están dispuestas para el aprendizaje de la laparoscopia ginecológica particularmente, algunos modelos como el Towner *et al.*¹⁸, creadores de un diseño muy realista para el entrenamiento por simulación de la miomectomía laparoscópica, con buenos resultados, y que a su vez demostraron la necesidad de hacer modificaciones a las cajas de entrenamiento que habitualmente se disponen en el mercado y que existen en las unidades de laparoscopia, enfocadas y dispuestas particularmente a otro tipo de cirugías abdominales no ginecológicas, buscando lograr un equilibrio entre la capacidad de lograr los objetivos de entrenamiento, con la sencillez que ofrecen las cajas convencionales en cuanto a no necesitar tan alta tecnología.

A lo largo de las últimas décadas, la laparoscopia se convirtió en la primera opción de acceso para diferentes procedimientos y especialidades, ya que brinda, entre otras ventajas, una recuperación más rápida, menos dolorosa y con menos tiempo de hospitalización de los pacientes, de manera que se ha incrementado el uso de las vías de acceso mínimamente invasivas en cirugía. Como la ginecología se considera una especialidad quirúrgica, los residentes deben aprender habilidades de laparoscopia para mantenerse al día con los estándares actuales, por lo que su capacitación es extremadamente importante para su maduración como cirujanos laparoscópicos.¹⁶

Maranhao *et al.*, 2020¹⁶, evaluó la efectividad del curso de entrenamiento laparoscópico de Sun *et al.*¹⁷ según el cual se requieren cinco pilares para una curva de aprendizaje favorable al entrenamiento laparoscópico: (a) entrenamiento en habilidades de laboratorio; (b) entrenamiento en modelos pélvicos o cajas negras; (c) modelos animales; (d) formación clínica supervisada y e) selección de los casos que se tratarán en primer lugar.

En el presente estudio los especialistas refirieron que los modelos de entrenamiento son necesarios sobre todo para aquellos en formación antes de entrar en

contacto con el paciente, deben de ser lo más realista posible a fin de perfeccionar las habilidades y destrezas, además debe disponerse de al menos uno en el servicio de ginecología. En cuanto a las características del modelo es que debe ser ergonómico para el cirujano, ya que las características en comparación con otro tipo de cirugías realizadas por laparoscopia son diferentes.

Tomarse el tiempo y la dedicación para la elaboración de este novedoso modelo traerá beneficios, en la formación del ginecólogo con un simulador más apropiado, adecuado a las tecnologías actuales y a un costo menor a lo que representaría la importación. Por ello, se diseñará un prototipo en conjunto con la empresa Reverse Lab, C.A., quienes se encargarán del diseño, modelado de los órganos, soluciones de unión y estructuras de las piezas separadas, la carcasa de contención, la elección de los materiales (polímeros, látex, otros), ejecución del prototipo, realización de los ajustes sobre las pruebas de campo y los cambios pertinentes hasta el producto final.

Como limitante se tiene que no se logró llevar a cabo la evaluación pos-test con el modelo de entrenamiento, en vista de que, al finalizar el periodo del estudio, no se había terminado la fase de impresión 3D y deben realizarse las pruebas por los expertos, lo que sería una continuación del presente estudio. Maranhao *et al.*¹⁶ afirma que la formación de cirujanos jóvenes es fundamental para reducir errores y mejorar las habilidades que luego se utilizarán en nuestros pacientes, por lo que un curso de formación multiacercamiento, podría reducir costes sin perder calidad en la enseñanza y convertirse en un modelo para universidades y servicios médicos que aún no cuentan con este tipo de programa de formación en su horario de residencia. Otra clave importante es tener una herramienta de evaluación como la prueba previa y posterior para medir la mejora del estudiante inmediatamente después del curso.¹⁶

Conclusión

En este estudio se demuestra la necesidad de contar con modelos de entrenamiento en los programas de formación con la finalidad de minimizar los riesgos inherentes a la cirugía en pacientes en vivo.

Declaración de conflicto de interés de los autores:

Sin conflictos de intereses.

Referencias

1. Pérez Martínez C de J. Historia de la cirugía laparoscópica: particularidades de su introducción y desarrollo en Cuba. Univ. Med. [Internet]. 2 de mayo de 2016;55(2):200-2010. Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/16300>.
2. Teppa A. Cronología de las publicaciones sobre laparoscopia en Venezuela desde 1980. Rev Obs Ginecol Venez [Internet]. 2005. Citado el 3 Ago 2021;65(3):137-40. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322005000300007
3. Briceño P. Laparoscopia práctica, Aspectos históricos. Caracas: Disinlimed; 1991. 15-18 p.
4. Navarrete S. Apendicectomía por laparoscopia en la apendicitis aguda complicada. Gac Méd Caracas [Internet]. 2002;110(2):217-21. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622002000200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Elessawy M. Evaluation of Laparoscopy Virtual Reality Training on the Improvement of Trainees' Surgical Skills. Medicina (B Aires) [Internet]. 2021 Feb 2 [Citado el: 2021 Jul 1];57(2):130. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/2/130>
6. Balafoutas D. The Role of Deconstructive Teaching in the Training of Laparoscopy. JLS J Soc Laparoendosc Surg. Alemania, [Internet]. 2019;23(2). Citado el: , Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6600054/pdf/e2019.00020.pdf>
7. Rosciano J. Sistema de entrenamiento laparoscópico basado en la iluminación al contacto (SELBIC). Descripción y validación. Universidad Central de Venezuela; 2016.
8. Stairs J. Motivation to access laparoscopic skills training: Results of a Canadian survey of obstetrics and gynecology residents. PLoS One [Internet]. 2020;15(4):e0230931. Citado el: Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7117757>
9. Reddy PP. The impact of the alexander technique on improving posture and surgical ergonomics during minimally invasive surgery: pilot study. J Urol [Internet]. 2011 Oct; 186(4 Suppl):1658-62. Citado el 01 Ago 2021. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855928>
10. Ricchiuti D. A simple cost-effective design for construction of a laparoscopic trainer. J Endourol. [Internet]. 2005 Oct;19(8):1000-2; discussion 1002-5. Citado el: . Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16253069/>
11. Nguyen CT. Complementary and integrative treatments: atypical facial pain. Otolaryngol Clin North Am [Internet]. 2013 Jun;46(3):367-82. Citado el: . Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764815>
12. Wong J. Construction and validation of a low-cost laparoscopic simulator for surgical education. J Surg Educ. [Internet]. 2013;70(4):443-50. Citado el: . Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23725931/>
13. Pérez Escamirosa F. Construction and Validation of a Low-Cost Surgical Trainer Based on iPhone Technology for Training Laparoscopic Skills. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech [Internet]. Abril 2015;25(2):e78-82. Citado el: . Disponible en: <https://journals.lww.com/00129689-201504000-00028>
14. van Duren B. Use your phone to build a simple laparoscopic trainer. J Minim Access Surg. [Internet]. Reino Unido. 2014;10(4):219. Citado el: . Disponible en: <https://www.journalofmas.com/article.asp?issn=0972-9941;year=2014;volume=10;issue=4;spage=219;epage=220;aulast=van>
15. Franklin BR,. Cost Comparison of Fundamentals of Laparoscopic Surgery Training Completed With Standard Fundamentals of Laparoscopic Surgery Equipment versus Low-Cost Equipment. J Surg Educ [Internet]. Mayo 2017;74(3):459-65. Citado el: . Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S193172041630201X>
16. Maranhao DDA. Evaluation of a Laparoscopic Multi-approach Training for Obstetrics and Gynecology Residents. Rev Bras Ginecol e Obs / RBGO Gynecol Obstet [Internet]. 19 julio 2020;42(07):404-10. Citado el: Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0040-1712997>
17. Sun YH. The training courses of urological laparoscopy. Shancheng Ren, Arthur D. Smith, Bo Yang Editores. 1era edición. London: Springer-Verlag; 2012.
18. Towner M N, Lozada-Capriles Y, Lalonde A, *et al.* (March 11, 2019) Creation and Piloting of a Model for Simulating a Minimally Invasive Myomectomy. Cureus 11(3): e4223. doi:10.7759/cureus.4223

Daño Colateral en el Tratamiento de Pacientes con COVID-19

José Octavio Isea Dubuc¹, Luis Carlos Morillo Silvera¹ , Martín Carballo Ocanto²,
María Gómez³, Joan Manuel Rebolledo Tovar³ , Yennifer Rojas³,
Carmen Yesenia Figueredo³, María Carolina López Escalante⁴ .

Resumen

A finales del año 2019 se desarrolla la pandemia de COVID-19, una enfermedad infecciosa causada por un virus previamente no identificado, que produjo consecuencias catastróficas a nivel mundial. Los reportes epidemiológicos mostraron que después de adquirir la infección, la mayoría de las personas experimentan enfermedad leve sin complicaciones, sin embargo, muchos de los pacientes, requirieron hospitalización. Durante los años 2020 a 2022, fueron evaluados en nuestra institución cerca de 1800 pacientes. Dentro del arsenal terapéutico, fueron utilizados equipos de ventilación mecánica invasiva y no invasiva y medicamentos que incluyeron: antivirales, oxígeno, sedantes, antibióticos, anticoagulantes, protectores gástricos, analgésicos, hipolipemiantes, antiarrítmicos, diuréticos, hipotensores, antipsicóticos, analgésicos, hemoderivados, colchicina, esteroides, fibrinolíticos y anticuerpos contra interleucina 6: tocilizumab, suplementos vitamínicos entre otros. De igual manera fueron utilizados, catéteres venosos y arteriales, tubos endotraqueales, sondas nasogástricas y de aspiración, tubos de drenaje, sondas vesicales y colocación en posición prona en aquellos pacientes con hipoxemia severa. La terapéutica no estuvo exenta de complicaciones. Nuestro objetivo es hacer del conocimiento a la comunidad médica de algunos pormenores de estos eventos ocurridos tanto en la sala de hospitalización como en la unidad de cuidados intensivos COVID, no atribuidos a efectos directos perjudiciales del virus, sino, a las consecuencias de los tratamientos aplicados.

Palabras clave: COVID, COVID-19, pandemia, distress respiratorio del adulto.

Collateral Damage in the Treatment of Patients with COVID-19

Abstract

At the end of 2019, the COVID-19 pandemic developed, an infectious disease caused by a previously unidentified virus, which produced catastrophic consequences worldwide. Epidemiological reports showed that after acquiring the infection, most people experience mild illness without complications, however, some of the patients required hospitalization. Through the years 2020 to 2022, about 1800 patients were evaluated at our institution. Within the therapeutic arsenal, invasive and non-invasive mechanical ventilation and medications were used, included: antivirals, oxygen, sedatives, antibiotics, anticoagulants, gastric protectors, analgesics, lipid lowering drugs, antiarrhythmics, diuretics, antihypertensives, antipsychotics, analgesics, blood products, colchicine, steroids, fibrinolytics and antibodies against interleukin 6: tocilizumab, vitamins, among others. Similarly, venous and arterial catheters, endotracheal tubes, nasogastric, suction and drainage tubes, bladder catheters and prone positioning were used in patients with severe hypoxemia. The therapy was not exempt of complications. Our objective is to make awareness in the medical community of some the details of these events that occurred both in the hospitalization ward and in the COVID intensive care unit, not attributed to direct harmful effects of the virus, but to the consequences of the treatments applied.

Keywords: COVID, COVID-19, pandemic, adult respiratory distress.

¹Servicio de Neumología del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela. ²Servicio de Infectología del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela. ³Unidad de Cuidados Intensivos, COVID-19 del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela. ⁴Servicio de Medicina Interna del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Autor Correspondiente: José Octavio Isea Dubuc. Email: joisdu13@gmail.com

Recibido: 15/07/23 - Aceptado: 01/09/23

“Una rebanada de pan untada con mantequilla caerá siempre, con la parte untada hacia abajo”.

“Si algo malo pudiese suceder, sucederá”

Ley de Murphy

Introducción

A finales del año 2019 se desarrolla la pandemia de COVID-19, una enfermedad infecciosa causada por un virus previamente no identificado, que produjo consecuencias catastróficas a nivel mundial.^{1,2}

Los reportes epidemiológicos mostraron que después de adquirir la infección, la mayoría de las personas experimentan enfermedad leve sin complicaciones, sin embargo, algunos de los pacientes, requirieron hospitalización por neumonía e insuficiencia respiratoria aguda severa.³

Se observó que 80% de los pacientes se recuperaron sin requerir tratamiento hospitalario, el 15% desarrolló enfermedad severa, y el 5% presentó síndrome de *distress* respiratorio del adulto (SDRA) que requirió admisión y tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (UCI), uso ventilación mecánica, estancia hospitalaria prolongada y tuvieron alto riesgo de mortalidad.⁴

Durante los años 2020 a 2022 fueron evaluados en nuestra institución cerca de 1800 pacientes. Dentro del arsenal terapéutico fueron utilizados equipos de ventilación mecánica invasiva y no invasiva, colocación en posición prono en aquellos pacientes con hipoxemia severa⁵ y medicamentos que incluyeron: antivirales, oxígeno, sedantes, antibióticos, anticoagulantes, protectores gástricos, analgésicos, hipolipemiantes, antiarrítmicos, diuréticos, hipotensores, antipsicóticos, analgésicos, hemoderivados, colchicina, esteroides, fibrinolíticos y anticuerpos contra IL-6, suplementos vitamínicos, entre otros.^{1,3} De igual manera fueron utilizados, catéteres venosos y arteriales, tubos endotraqueales, sondas nasogástricas y de aspiración, tubos de drenaje, y sondas vesicales.^{1,3}

La terapéutica no estuvo exenta de complicaciones. Nuestro objetivo es hacer conocer a la comunidad médica de algunos pormenores de estos eventos

ocurridos tanto en la sala de hospitalización, como en la UCI COVID, no atribuidos a efectos directos perjudiciales del virus, sino, a las consecuencias de los tratamientos aplicados.

Efectos de los sedantes para la intubación:

En terapia intensiva fueron utilizados al momento de la inducción, para la intubación la combinación de Propofol y Midazolam, asociados o no con relajantes musculares tipo Rocuronium.⁶ Se observó en la mayoría de los pacientes, que al utilizar la combinación de Propofol y Midazolam estos presentaron hipotensión severa con presión arterial media menor a 60 mmHg, siendo necesario el uso de vasopresores tipo Norepinefrina.^{7,8} De igual manera, hubo empeoramiento en la oxigenación, en probable relación con alteración de la relación ventilación perfusión (V/Q) inducida por la hipotensión,⁶ en un alveolo previamente dañado por inflamación y trombosis producida por la infección viral concomitante, además de la posible reducción del retorno venoso con la aplicación de presión positiva al final de la espiración (PEEP)⁶ La duración de la hipotensión y la hipoxemia, en la mayoría de los casos, fue de varias horas.⁶ El Propofol es un agente anestésico y sedante que reduce la actividad cerebral y la conciencia.⁷ Uno de los efectos más comunes del Propofol es la hipotensión, por su propiedad de dilatar los vasos sanguíneos y disminuir la presión arterial⁷. El Midazolam, otro agente sedante utilizado, disminuye la conciencia y la actividad cerebral, y puede generar hipotensión a dosis altas o cuando se combina con otras drogas depresoras del sistema nervioso central (SNC).⁸

Comentario: Ante estos resultados de hipotensión *cuasi* universal al inducir sedación y anestesia con Propofol y Midazolam, sería conveniente utilizar Ketamina,⁶ agente anestésico que no produce mayores cambios hemodinámicos, con la intención de evitar estos efectos adversos, y, ser cuidadosos con la aplicación de alta ventilación o PEEP elevado al intubar el paciente.⁶

Hiperoxia:

Una gran parte de los pacientes desarrollaron injuria

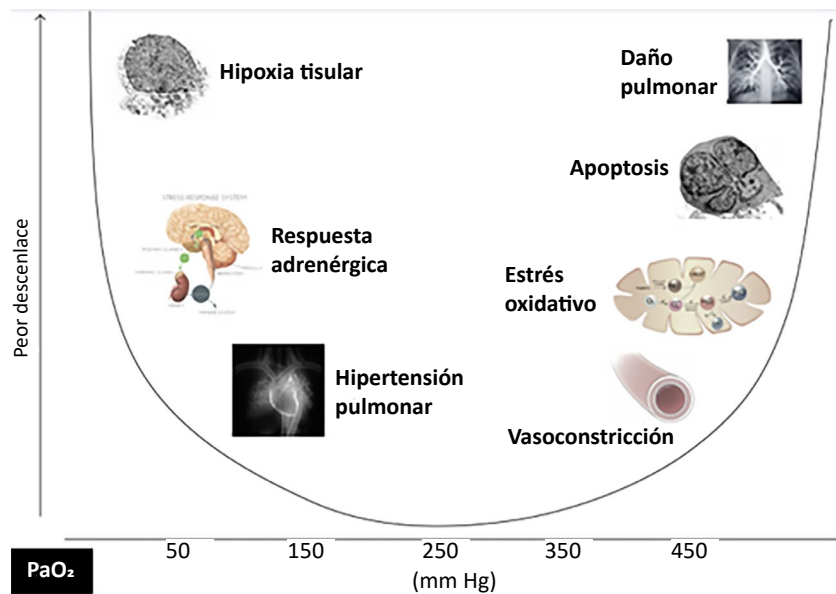


Figura 1: Esquema de disociación de de oxígeno y desenlaces. Extraída de: Jean-Louis Vincent, Fabio Silvio Taccone, Xinrong He, "Harmful Effects of Hyperoxia in Postcardiac Arrest, Sepsis, Traumatic Brain Injury, or Stroke: The Importance of Individualized Oxygen Therapy in Critically Ill Patients", Canadian Respiratory Journal, vol. 2017, Article ID 2834956, 7 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2834956>

pulmonar aguda y *distress* respiratorio por la inflamación viral.⁹ Estos pacientes presentaron hipoxemia refractaria, requiriendo altas fracciones inspiratorias de oxígeno, superiores al 60%, lo que corresponde aproximadamente a una presión alveolar de oxígeno de 350 mmHg, a través de dispositivos de ventilación invasiva y no invasiva, con el objetivo de mantener una saturación igual o mayor al 90%.^{9,10} Este rango muchas veces no fue alcanzado, ameritando fracciones inspiradas mayores a los de tolerancia de toxicidad, por tiempo prolongado, que generó afectación alveolar adicional por la hiperoxia.¹⁰ Al no disponer de máquinas de oxigenación extracorpórea, muchos enfermos fueron sometidos a fracciones inspiradas de oxígeno muy elevadas, que pudieron agravar la inflamación pulmonar inicialmente inducida por la infección viral.¹¹

Comentario: El uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en etapas precoces, reduce la toxicidad inducida por la hiperoxia y el daño producido por los ventiladores mecánicos.¹¹ Existen controversias en cuanto a su uso y la reducción de la mortalidad a los 30 días.^{9,10}

Daño pulmonar generado por los dispositivos de ventilación:

Es conocido que los ventiladores mecánicos pueden

generar injuria alveolar, esto es debido a la generación de altas presiones dentro del alveolo.¹² Las presiones alveolares superiores a 30 mmHg pueden producir barotrauma. El atelectrauma y el biotrauma se genera por el colapso y distensión intermitente del alveolo. Además, se producen cambios en el microbioma con traslocación bacteriana y mayor inflamación alveolar.^{12,13}

Por otra parte, los pacientes con respiración espontánea y daño alveolar, con alteración en la *compliance*, deben generar presiones pleurales inspiratorias que pueden ser muy negativas, esto es menos de 15 a 20 mmHg.¹² Si sumamos la presión alveolar que aplicamos mediante dispositivos de ventilación invasivos o no invasivos, por ejemplo 13 o 15 mmHg de presión positiva a nivel alveolar añadido a la presión generada por el paciente, esto es -15 o -20 mmHg de presión negativa pleural, entonces, la presión transpulmonar será +20 mmHg de presión alveolar que corresponde a la ejercida por el dispositivo - (-20) pleural, esto es 40 mmHg.^{12,13} Estas presiones elevadas pueden generar barotrauma, que se expresa clínicamente en: enfisema intersticial, enfisema mediastinal, neumotórax, neumopericardio o enfisema subcutáneo.^{12,13}

Comentario: Ante la reducción de la *compliance* pulmonar, es necesario utilizar altas presiones para vencer la resistencia de un lecho alveolar afectado

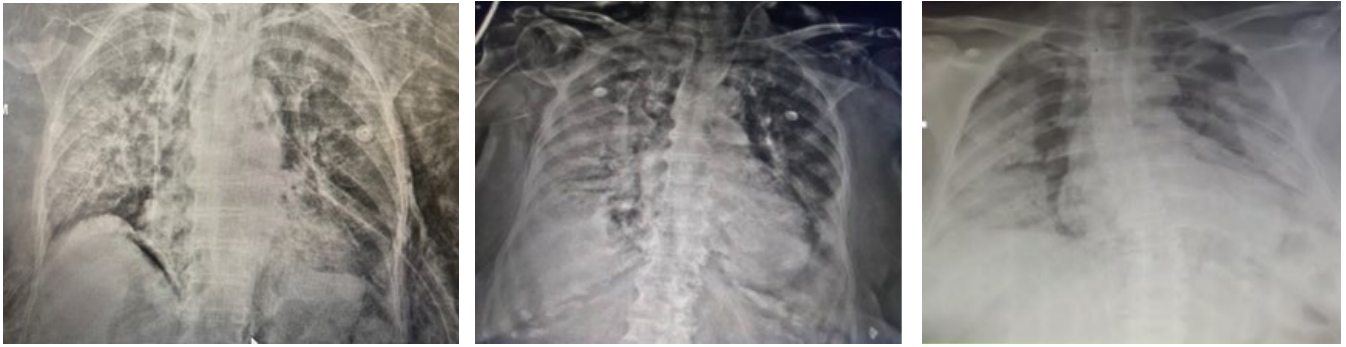


Figura 2, 3 y 4: Radiografías de tórax en proyección antero-posterior, se observa enfisema intersticial, enfisema subcutáneo, neumoperitoneo y neumotorax.

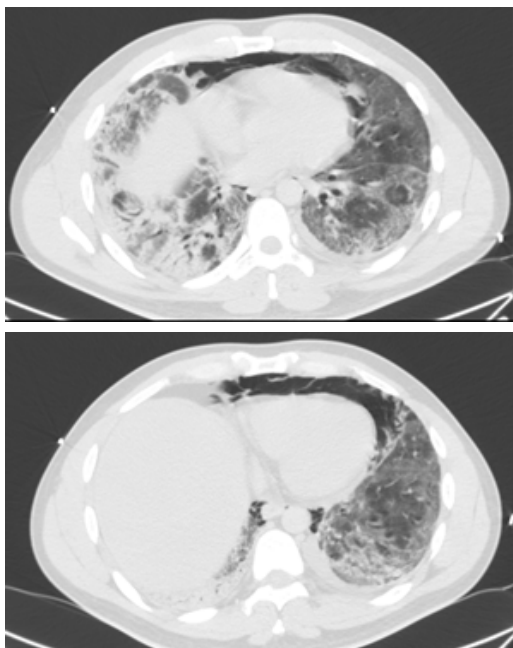


Figura 5 y 6: Tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución, corte axial, se observa neumopericardio.

por endotelitis y alveolitis.¹² Es probable que al tener un pulmón muy inflamado, la intubación precoz y la sedación pudiese prevenir el daño pulmonar infligido por la presión transpulmonar generada por la sumatoria de la presión alveolar o meseta menos la presión pleural.^{12,13}

Irritación de mucosas y lesiones producidas por oxígeno e interfases:

Observamos como la aplicación de oxígeno mediante máscaras, cánulas de alto flujo u otros tipos de dispositivos de ventilación mecánica sin humidificación, produjeron irritación bucal, tos refractaria, sequedad faríngea y ulceraciones en lengua, fosas nasales y

paladar.¹⁴ De igual manera, las máscaras oro-nasales para ventilación, generaron lesiones de la piel en boca y en el puente nasal¹⁴, como puede observarse en las figuras 7, 8, 9 y 10. Ocurre el trauma generado por las sondas de aspiración a través del tubo endotraqueal, que pueden producir lesiones severas en mucosa traqueal con sangramiento, esfacelo y ulceraciones^{15,16}, como se demuestra en las figuras 11 y 12.



Figura 7 y 8: Se evidencian imágenes de pacientes con lesiones necróticas en puente nasal y labios.



Figura 9 y 10: Imágenes de pacientes con lesiones en velo del paladar y puente nasal

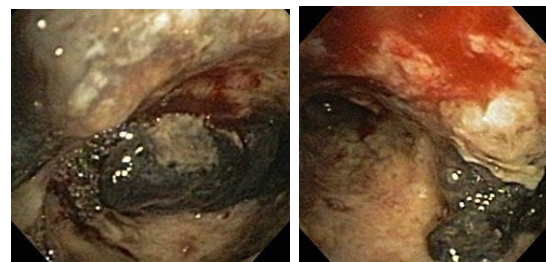


Figura 11 y 12: Imágenes de pacientes con esfacelo y lesiones en mucosa traqueal y bronquial.

Obstrucción de los tubos traqueales por coágulos o fragmentos de mucosa:

Los pacientes con infección por COVID-19, que estuvieron hospitalizados recibieron anticoagulación con heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y anticoagulantes directos.¹⁷ El trauma mucoso y el sangrado originado por las sondas de aspiración y la irritación generada por altas concentraciones de oxígeno inspirado, generan coágulos y lesiones en la mucosa, estos pueden obstruir los tubos oro traqueales y traqueostomos^{18,19} como puede observarse en las figuras 13 y 14.

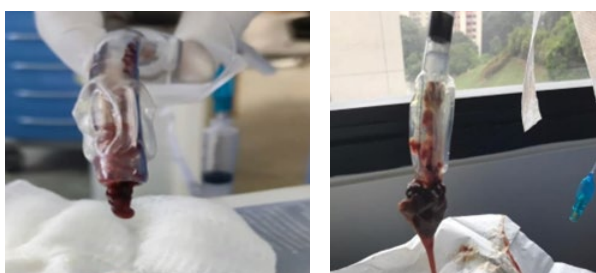
Comentarios: Es imprescindible el uso de protectores nasales al colocar máscaras para ventilación que eviten la presión sobre el dorso de la nariz y el cartílago.¹⁴ De igual manera deben utilizarse dispositivos con humidificador en cualquier modalidad de asistencia ventilatoria y de oxigenación.¹⁵

También deben realizarse las aspiraciones con suavidad y solo de ser requeridas, para evitar el trauma repetido sobre las mucosas.^{16,17}

Sobre hidratación:

Algunas recomendaciones indicadas fue la del consumo de abundantes líquidos y agua. En algunos casos, esta conducta generó hiponatremia,²⁰ marcha atáxica, caídas y trauma con fracturas óseas y hematomas cerebrales como se observa en las figuras 15,16,17 y 18.^{20,21}

La recomendación indiscriminada en cuanto a la ingesta abundante de líquidos con la presunta finalidad de hacer más fluidas las secreciones y mantenerse hidratado



Figuras 13 y 14: Se evidencian imágenes tubos oro-traqueales obstruidos.

podieron ser nocivas, es por ello que la hidratación debe individualizarse.²² Además, la sobrecarga hídrica conlleva a un aumento en la mortalidad y/o morbilidad de los pacientes, ya sea por aumento de la estancia hospitalaria, ventilación mecánica prolongada, edema pulmonar, etc.²³

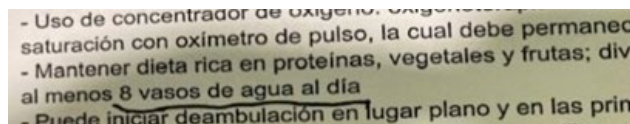


Figura 15: Imagen de indicaciones médicas donde resalta la ingesta de al menos 8 vasos de agua diarios.



Figura 16: Tomografía computarizada de cráneo, corte axial, se observa hemorragia cerebral intraparenquimatosa parieto-occipital izquierdo.

ELECTROLITOS EN SUERO		
SODIO*	126,0	Bajo
POTASIO*	3,70	
CLORO EN SUERO*	96,2	Bajo

Figura 17: Laboratorios de un paciente donde se evidencia hiponatremia moderada



Figura 18: Radiografía de pelvis centrada en pubis, se evidencia fractura intertrocantérica de fémur izquierdo.

En el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), el índice de agua pulmonar extravascular y el índice de permeabilidad vascular pulmonar medidos por termodilución transpulmonar, reflejan el grado de lesión pulmonar.^{24,25} En comparación con los pacientes con SRDA sin COVID-19, los pacientes con COVID-19 tenían una mecánica pulmonar similar, pero valores más altos de índice de agua pulmonar extravascular y, de índice de permeabilidad vascular pulmonar desde el comienzo de la enfermedad. Esto se asoció con una peor oxigenación y mayor requerimiento de posicionamiento prono y uso de ECMO.^{24,25,26}

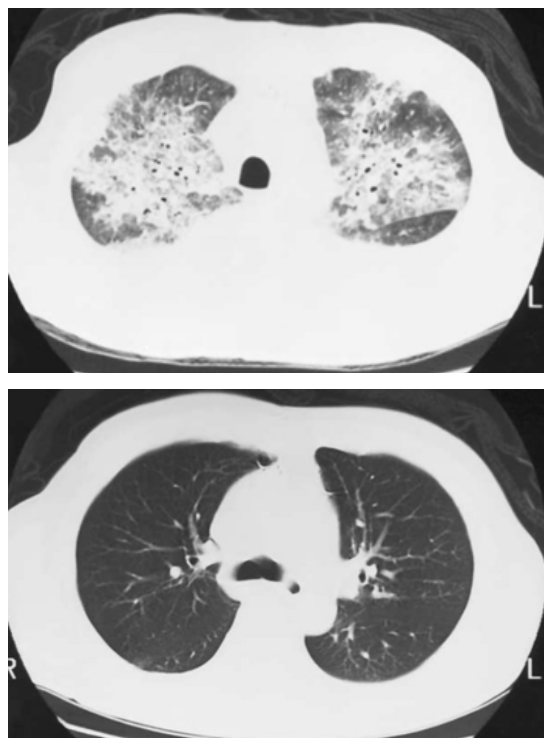
Comentarios: Las pérdidas insensibles de agua son aproximadamente 1 litro en condiciones normales: las pérdidas por orina y heces pueden ser cuantificadas y los requerimientos deben individualizarse a objeto de evitar toxicidad por agua cuando la osmolaridad disminuye por dilución de los electrolitos, generando hiponatremia, muy mal tolerada en el adulto mayor.^{20,22,23}

Uso de antiarrítmicos como Amiodarona:

La Amiodarona puede generar toxicidad ocular, tiroidea y pulmonar.²⁷ La afectación por el COVID-19 predispone a mayor riesgo de sufrir toxicidad pulmonar.²⁸

La Amiodarona es un agente antiarrítmico utilizado frecuentemente en el tratamiento de diversas taquiarritmias;²⁷ uno de los efectos secundarios más temidos de la Amiodarona es la toxicidad pulmonar, con una incidencia del 5-7%, la cual es una entidad de difícil diagnóstico debido a lo inespecífico de sus síntomas, ya que puede semejar cualquier entidad.^{27,28}

Dentro de los efectos tóxicos de la Amiodarona a nivel pulmonar, se incluyen el desarrollo de SDRA, neumonía organizada, fibrosis pulmonar, daño alveolar difuso, neumonitis, entre otros.^{29,30} Es un diagnóstico de exclusión, donde la tomografía computarizada de tórax es una herramienta útil para el diagnóstico.³¹ Los hallazgos relacionados con la exposición a Amiodarona están bien definidos, e incluyen cambios pulmonares parenquimatosos, engrosamiento septal, fibrosis intersticial, opacidades intersticiales, alveolares y pleuroparenquimatosas.^{31,32} A diferencia de otras

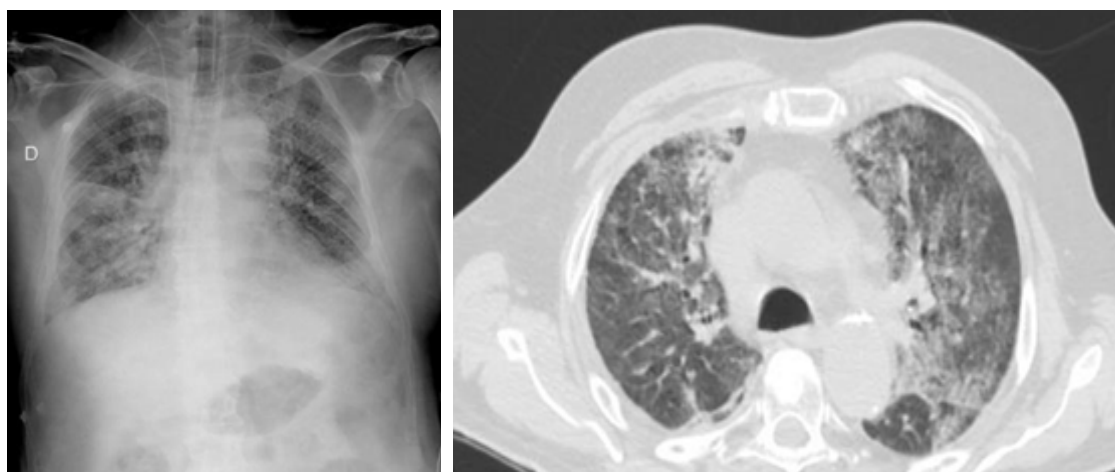


Figuras 19 y 20: Tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución, corte axial, se observa toxicidad inducida por Amiodarona antes (Figura 19) y después (Figura 20) de suspenderla.

lesiones pulmonares por medicamentos, a menudo se presentan con patrones asimétricos, ya sea de manera difusa o infiltrados irregulares.^{31,32} La interrupción de la Amiodarona es el tratamiento primario.^{29,30}

Por otra parte, es importante recordar que dentro de las complicaciones del uso de amiodarona se encuentran: disfunción tiroidea como hipo o hipertiroidismo que se presenta hasta en el 20% de los pacientes; también, la toxicidad hepática puede presentarse hasta en un 25% de los pacientes, con aumento de aminotransferasas, Hepatitis, e incluso insuficiencia hepática.^{27,29}

Comentarios: El uso de Amiodarona debe ser estrictamente individualizado por la alta toxicidad pulmonar en pacientes afectados de esta enfermedad viral.²⁷⁻²⁹ En pacientes con fibrilación auricular que no revierte con Amiodarona, esta debe ser suspendida. Debe considerarse toxicidad pulmonar en aquellos pacientes que reciben la droga y presentan nuevos infiltrados en Rx o en la tomografía.^{28,31,32}



Figuras 21 y 22: Radiografía de tórax, proyección antero-posterior y tomografía computarizada de tórax, corte axial, en paciente con infección por *Pneumocystis jirovecii*

Uso de esteroides:

El desconocimiento de una enfermedad nueva, hizo posible el abuso de esteroides ante un escenario de desesperanza, por la gravedad de lo que se estaba enfrentando.³³ Al observar al paciente con deterioro clínico, hipoxia severa, agravamiento del infiltrado pulmonar y el incremento en los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva e IL-6, estos datos pueden ser falsamente interpretados “tormenta de citoquinas”, y utilizar de manera equívoca Metilprednisolona de 250 mg IV por varios días.³³ Esto generó hiperglicemia, y probablemente, peor desenlace, bien debido a exacerbación de la afectación viral o el desarrollo de infecciones oportunistas como por *Pneumocystis jirovecii*, *Candida*, entre otras.³³ La estrongiloidiasis puede ocurrir en pacientes que usen esteroides sistémicos, (Figuras 21, 22, 23 y 24). Otro de los efectos secundarios observado con el uso de Dexametasona fue la miopatía y el hipo refractario.^{33,34}

Comentarios: No deben utilizarse bolus de Metilprednisolona o su equivalente en estos pacientes.³³ Debe utilizarse Dexametasona 6 mg diarios, por un

PCR EN TIEMPO REAL PARA *Pneumocystis jirovecii*

POSITIVO: Se detectó el ADN diana de *Pneumocystis jirovecii*

Figura 23: Resultado de RT-PCR para *Pneumocystis jirovecii* positivo en muestra de lavado broncoalveolar



Figura 24: Se evidencian lesiones por *Cándida* en paladar blando.

período máximo de 10 días, en pacientes con infección por COVID-19, en fase pulmonar, con hipoxemia, cuya oximetría de pulso sea igual o menor de 92% con FiO₂: 21%.³³ No deben administrarse esteroides sistémicos al inicio de la enfermedad. El uso de esteroides inhalados solo esta justificado en pacientes con COVID-19 y previamente asmáticos o con EPOC y nivel de eosinófilos en sangre mayor a 300 /Lt.³³

Desarrollo de pseudocolitis membranosa por sobreuso de antibióticos:

En los pacientes admitidos en UCI, cuyos síntomas respiratorios empeoraron, se sospechó coinfección bacteriana, algunos tuvieron neumonía asociada a asistencia sanitaria o infecciones de piel y partes blandas como, flebitis y celulitis. Para tratar estas infecciones se utilizaron los antibiogramas de los cultivos realizados,

se usaron antibióticos como cefalosporinas, clindamicina, quinolonas o carbapenems, etc., lo que hizo que muchos de nuestros pacientes desarrollarán diarrea secundaria a infección por *Clostridioides difficile* (Figura 25), con demostración de la toxina en heces.³⁵

Comentarios: el uso indiscriminado de antibióticos genera resistencia bacteriana y proliferación de gérmenes oportunistas como hongos o bacterias.³⁵ En nuestra institución se intentó utilizar los antibióticos de forma racional, basándose en parámetros clínicos y de laboratorio como: reaparición de fiebre, esputo purulento, elevación de procalcitonina, cultivos e imágenes de consolidación en radiografía o tomografía computarizada de tórax.³⁵

Infección por *Stenotrophomona maltophilia*:

Muchos de los pacientes en terapia intensiva presentaron en el lavado broncoalveolar, o, en hemocultivos, infección por *Stenotrophomona maltophilia*, germen oportunista, que en múltiples ocasiones reportó alta resistencia bacteriana.^{36,37} De igual manera, se observó en un paciente, espondilitis infecciosa por *Burkholderia cepacia complex* como puede observarse figura 26, de la infección espinal corroborada por el cultivo.³⁷ También observamos infecciones por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Algunos pacientes que ingresaron recibieron tratamiento con dosis altas de esteroides o antibióticos de manera empírica desarrollando infección mortal por aspergilosis invasiva (figura 27), como se demuestra en las imágenes siguientes.³⁷

Comentarios: La utilización de tratamientos invasivos,³⁴ la pérdida de las barreras biológicas, la alta rotación de personal de salud, el uso de humidificadores, e incorrecto lavado de manos, hace posible la aparición de gérmenes hospitalarios, y, en UCI de gérmenes multi-drogoresistentes y oportunistas.^{34,36,37}

Uso de inhibidores de bomba protónica:

Omeprazol, Lanzoprazol, Pantoprazol y Esomeprazol, fueron utilizados durante la pandemia a objeto de prevenir gastritis erosiva o enfermedad úlcero-péptica.^{38,39} En la casuística, la presencia de



Figura 25: Radiografía de abdomen simple de pie, se observa distensión de asas intestinales en un paciente con diagnóstico de Colitis pseudomembranosa secundaria a *Clostridioides difficile*



Figura 26: Resonancia magnética nuclear de columna lumbar, ponderancia T2, se evidencia espondilitis a nivel lumbar en L4-L5



Figura 27: Tomografía axial computarizada de tórax de alta resolución, corte coronal. Imagen de paciente con Aspergilosis invasiva



Figura 28, 29 y 30: Lavado broco-alveolar en paciente con COVID-19 y aspergilosis pulmonar invasiva

sangramiento digestivo fue ocasional, sin embargo es importante recordar los efectos secundarios de estos agentes (Tabla 1).³⁹

La supresión del ácido gástrico altera la microbiota intestinal, y otras barreras que impiden la colonización por *Clostridiodes difficile*.^{35,38,40} Varios estudios, usando secuenciación genómica de alto rendimiento, han mostrado una disminución de la microbiota bacteriana a los 30 días del inicio del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP).⁴⁰ Esta disminución es una constante en los pacientes con infección por *Clostridiodes difficile*.^{40,41}

Tabla 1. Reacciones adversas asociadas con el uso de inhibidores de la bomba de protones

Reacciones adversas a largo plazo

Reducción del efecto anti-trombótico del Clopidogrel
 Aumento del riesgo de osteoporosis y fracturas
 Aumento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad y asociada a asistencia sanitaria
 Aumento del riesgo de *C. difficile* y otras infecciones entéricas.
 Eventos adversos en el período peri y postnatal durante su uso en el embarazo.
 Nefritis intersticial aguda.
 Deficiencia de vitamina B12.
 Hipomagnesemia.
 Inhibición de la absorción de hierro.
 Aumento del riesgo de neoplasias.
 Aumento del riesgo de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos.
 Neutropenia.

Fuente: Información extraída de Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Adverse Risks Associated With Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review. *Gastroenterol Hepatol* (N Y). 2009 Oct;5(10):725–34. PMID: PMC2886361.

Demencia:

Está descrito que en los adultos mayores el riesgo de desarrollar demencia es mayor que en los pacientes que recibían tratamiento con I.B.P.⁴²⁻⁴⁴

A pesar de que la calidad de la evidencia es baja, los médicos deben tener cuidado al prescribir estas drogas en pacientes de edad avanzada.⁴² El mecanismo fisiopatológico más plausible es: los IBP inhiben enzimas, como la V-ATPasa, que degradan la proteína amiloide β .⁴³ Como consecuencia, esta proteína, la cual es clave en el desarrollo de algunos tipos de demencia, se acumularía en el sistema nervioso central.⁴²⁻⁴⁴

Se plantea que las alteraciones cognitivas o psicológicas vistas en pacientes con COVID, pudiesen estar influenciadas por el uso de estas drogas.

Neumonía:

En una revisión sistemática con meta-análisis, se encontró que el riesgo de padecer neumonía adquirida en la comunidad aumenta con la toma de IBP,^{45,46} inclusive, desde el primer mes de la administración de este medicamento.⁴⁶⁻⁴⁸

Otros estudios han encontrado asociación entre los IBP y la neumonía asociada a asistencia sanitaria, así como a la asociada a ventilación mecánica.⁴⁹ La hipótesis es que la supresión del ácido gástrico incrementa el pH gástrico y facilita el crecimiento bacteriano, lo cual lleva a la colonización traqueal y posteriormente a infección.^{49,50}

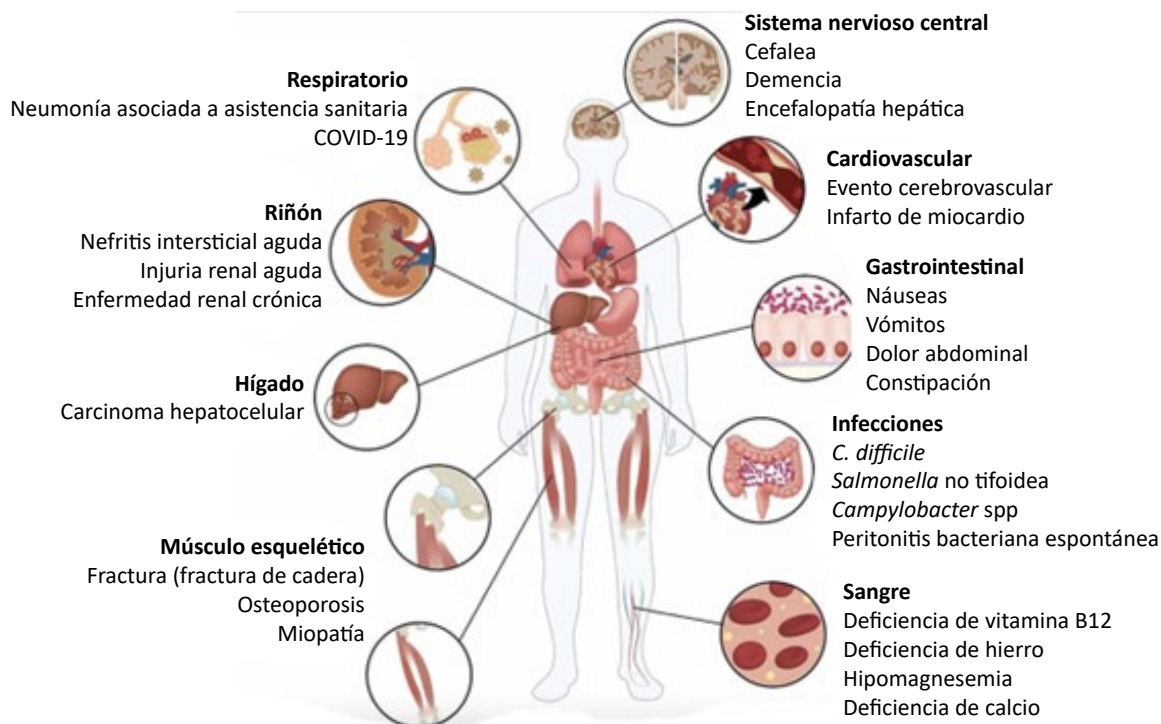


Figura 31: Efectos adversos asociados al uso de inhibidores de la bomba de protones por órganos y sistemas. Extraída de Yibirin, M., de Oliveira, D., Valera, R., Plitt, A. E., & Lutgen, S. (2021). *Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use*. Cureus. <https://doi.org/10.7759/cureus.12759>

Enfermedad renal crónica:

Varios estudios han demostrado relación entre el tratamiento con IBP y la enfermedad renal crónica (ERC). No obstante, el mecanismo por el que se produce el daño renal no está claro.⁵¹ Se sabe que los IBP aumentan el riesgo de nefritis intersticial aguda, pero se desconoce si este es el único mecanismo implicado en la ERC.^{52,53}

Comentarios: Debe restringirse el uso indiscriminado de IBP en hospitales y en UCI. La profilaxis de úlceras de estrés puede ser lograda con medicación menos perjudicial como Sucralfato.^{38,41}

Miopatía y poli neuropatía:

Los pacientes admitidos en UCI o que requirieron ventilación mecánica por semanas, presentaron polineuropatía y miopatía multifactorial,⁵⁴⁻⁵⁷ secundaria a inactividad prolongada, trofismo del virus, uso de relajantes musculares, sedación, desnutrición, inflamación sistémica, sepsis y uso de esteroides.^{54,55} Muchos pacientes requirieron rehabilitación prolongada

y asistencia ventilatoria de forma no invasiva al ser egresados al domicilio.

Comentarios: La inmovilidad, infección, desnutrición, sedación y parálisis, comorbilidad, uso de esteroides y el estado hipercatabólico de pacientes en UCI, son factores que pueden estar presentes en la infección por COVID-19.^{54,55} Es importante la rehabilitación temprana, sedación intermitente, adecuada nutrición y preferiblemente el uso de relajantes solo en casos seleccionados y evitarlos en infusión continua.⁵⁴⁻⁵⁶

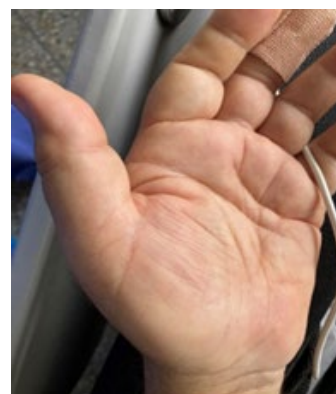


Figura 32: Se evidencia atrofia de la eminencia tenar



Figura 33: Se evidencia atrofia de músculos peroneos.



Figura 34: Se evidencia hipotrofia marcada de miembros inferiores



Figura 35: Paciente realizando ejercicios de rehabilitación

Uso de Tocilizumab:

El Tocilizumab fue usado a una dosis única de 600 mg en aquellos pacientes con progresión de la enfermedad, aumento de la hipoxemia, fiebre y elevación del dímero d, ferritina e IL-6,⁵⁸ atribuidas al fenómeno de tormenta de citocinas, a objeto de reducir la inflamación sistémica inducida por el COVID-19. El tocilizumab inhibe la IL-6, factor determinante en la ampicación de inflamación en esta enfermedad.^{58,59}

El uso de este medicamento tuvo efectos secundarios esporádicos como: perforación intestinal y neumoperitoneo.⁵⁸ Existen reportes de casos de perforación intestinal en pacientes con enfermedades autoinmunes, tratados con Tocilizumab, que reciben terapia concomitante con esteroides, terapia biológica y medicamentos modificadores de enfermedad.⁵⁸⁻⁶⁰

Comentarios: Además de los efectos de inmunomodulación del Tocilizumab, inhibiendo la IL-6, se describen de manera ocasional efectos secundarios de perforación intestinal y neumoperitoneo como ocurrió en uno de nuestros pacientes.⁵⁸ La IL-6 tiene una función protectora en la barrera intestinal. Estudios previos han demostrado casos de perforación intestinal en pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con Tocilizumab que reciben terapia concomitante con esteroides y con antecedentes previos de enfermedad diverticular.^{60,61} Este medicamento es un anticuerpo contra receptor de IL-6 de la subclase IgG1 inhibe la acción del complejo citocina-receptor interfiriendo en el efecto de la citoquina; es usada en pacientes con COVID-19 grave para reducir el estado inflamatorio.^{58,59} El Tocilizumab además incrementa el riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas graves como Tuberculosis y Micosis invasivas. Se ha reportado la perforación gastrointestinal típicamente secundaria a diverticulitis, ya que la neutralización de la IL-6 altera el epitelio normal en individuos susceptibles.⁶⁰ Los factores de riesgo involucrados son: historia de diverticulitis, edad avanzada, uso de esteroides a dosis mayores a 7,5 mg de Prednisona día y al uso de AINES.^{61,62}

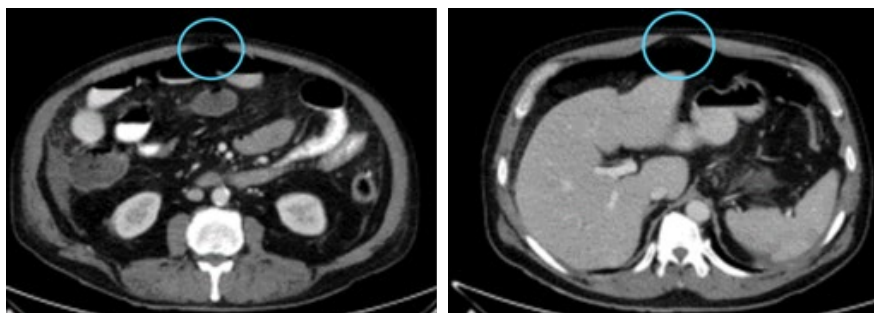


Figura 36 y 37: Tomografía axial computarizada de abdomen, corte axial. Se evidencia perforación intestinal.

Efectos de los fibrinolíticos:

El riesgo de trombosis y embolismo pulmonar es mayor en pacientes con COVID-19 a pesar de que reciben tratamiento antitrombótico con heparinas de bajo peso.^{63,64}

En esta enfermedad, existe un estado de hipercoagulabilidad responsable de la trombosis de pequeños y grandes vasos.⁶⁵

En aquellos pacientes en donde se corroboró el diagnóstico tromboembolismo pulmonar mediante angiotomografía, y en los que desarrollaron disfunción de ventrículo derecho e hipotensión arterial, les fue administrado además de la terapia anticoagulante, terapia fibrinolítica con: Alteplasa a dosis de 100 o 200 mg endovenoso. No se observaron resultados

satisfactorios y ocurrieron complicaciones como la hemorragia intraparenquimatosa cerebral observada en la figura 38.⁶⁶

Desde septiembre de 2020 hasta mayo del 2021, 10 pacientes fueron tratados con terapia fibrinolítica de los cuales solo 1 paciente evolucionó de forma satisfactoria.^{68,69}

Comentarios: No se recomienda el uso de fibrinolíticos en estos pacientes ya que presentan complicaciones hemodinámicas secundarias a embolismo pulmonar.^{68,69}

Efectos secundarios en las aplicaciones subcutáneas de heparina o derivados:

Además de las equimosis observadas frecuentemente en los sitios de punción, hubo varios casos de hematomas intra abdominales, con descenso relevante de la hemoglobina y hematocrito que llegaron a requerir transfusiones de múltiples.⁷⁰⁻⁷² Todos estos pacientes mejoraron con tratamiento conservador no quirúrgico.

La heparina generalmente se administra por vía subcutánea, ya que se requiere la absorción lenta y continua del fármaco.^{73,74} Por esta vía se pueden administrar diferentes formas farmacéuticas como, por ejemplo, la heparina no fraccionada (HNF) y la heparina de bajo peso molecular (HBPM).⁷⁴ Los pacientes con estancias hospitalarias prolongadas, pueden recibir inyecciones diarias durante varias semanas, y, tienen un alto riesgo de padecer hematomas y dolor en la zona de la inyección.⁷⁵⁻⁷⁷

En múltiples estudios, se menciona que es necesario estandarizar el tiempo de administración⁷⁸ y la presión

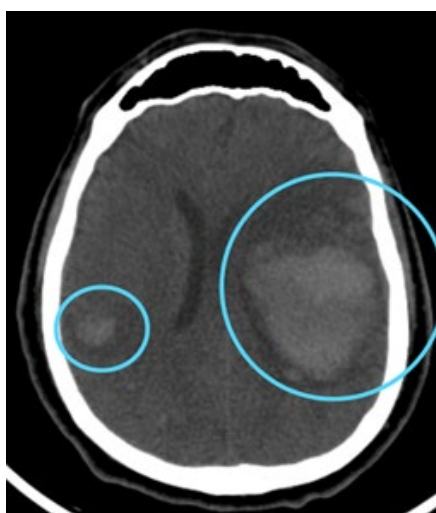


Figura 38: Tomografía axial computarizada de cráneo, corte axial. Se observa hemorragia intraparenquimatosa en lóbulo temporo-parietal izquierdo y parietal derecho.



Figura 39 y 40: Imágenes de pacientes con hematomas en región abdominal secundaria a colocación de heparina de bajo peso molecular vía subcutánea



Figura 41 y 42: Imágenes de pacientes con hematomas en brazos y antebrazos, secundario a colocación de heparina de bajo peso molecular vía subcutánea

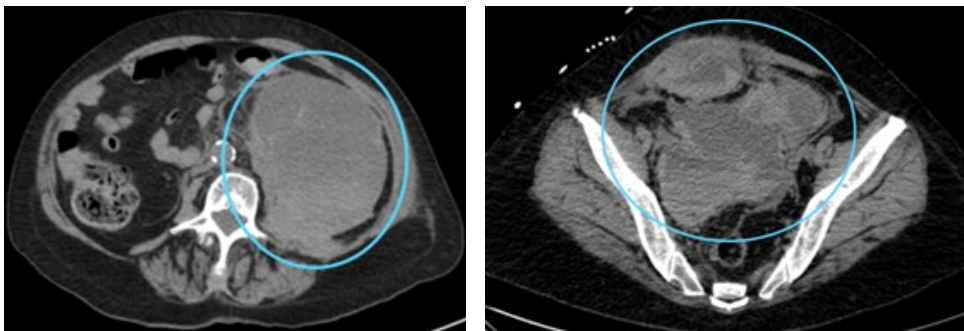


Figura 43 y 44: Tomografía axial computarizada de abdomen, corte coronal. Se evidencia hematoma intra-abdominal, secundario a colocación de heparina de bajo peso molecular vía subcutánea.

aplicada⁷⁹ para reducir las complicaciones que surgen después de la inyección subcutánea de heparina.⁸⁰⁻⁸²

Comentarios: no se recomienda la administración de heparina o heparinas de bajo peso molecular en el abdomen,^{81,83} Es preferible colocarlas en la cara anterior de los muslos y debe aplicarse presión o frío inmediatamente después de colocarla y siempre en ubicación subcutánea.⁸³⁻⁸⁶

De las celulitis originadas por venipuncturas, toma de gases arteriales y catéteres:

Comentarios: En caso de tomas de vías venosas o arteriales es muy importante la limpieza apropiada de la zona y evitar los múltiples intentos ante la acción fallida del primero, en cuyo caso debe tomarla el profesional con mayor experiencia y destreza profesional.⁸³

Arritmias cardiacas generadas por catéteres centrales:

La irritación miocárdica por la punta del catéter venoso central en el ventrículo derecho, puede generar arritmias ventriculares.⁸⁷

Comentarios: Es importante revisar la ubicación del catéter central en un paciente con arritmia ventricular.⁸⁷ La irritación miocárdica de la punta del catéter central en el ventrículo derecho puede generar arritmias ventriculares si la Rx de tórax en un paciente con arritmia ventricular muestra la punta del catéter central en contacto con la pared cardiaca, el catéter debe ser retirado 2 cms.⁸⁷

Anemia generada por extracción de sangre para análisis:

Este hallazgo fue cuasi universal en todos nuestros pacientes con hospitalizaciones prolongadas.⁸⁸

Comentarios: No debe realizarse exámenes de rutina diarios en cada paciente hospitalizado. En la medida



Figura 46. Catéter venoso central colocado en aurícula derecha.



Figura 46. Imagen de monitor de la unidad de cuidados intensivos donde se evidencia extrasístole ventricular.



Figura 45. A. Imagen de paciente donde se evidencia infección de piel y partes blandas en región antebrazo en relación con sitio de punción para gasometría arterial y catéter arterial. **B** Imagen de paciente donde se evidencia infección de piel y partes blandas en región antebrazo en relación con sitio de punción para gasometría arterial y catéter arterial.

que transcurren los días de admisión, con las tomas de muestras diarias de sangre, de manera inexorable el paciente se tornará anémico y aparecerá una nueva morbilidad en su historia.⁸⁸

Posición del paciente:

El encamamiento prolongado produce úlceras por presión, en los sitios de mayor contacto, como: región sacra, talones y codos.⁸⁹ En aquellos pacientes en SDRA secundario a la infección por COVID-19 que fueron colocados en posición prono, se observaron en algunos casos ulceraciones en región facial.⁹⁰

La posición prono tiene múltiples complicaciones como las descritas en la tabla 2, entre ellas úlceras faciales por presión, como en la figura 50.

Comentarios: La movilización del paciente deberá realizarse en la cama cada 2 horas. Deberá evitarse el contacto directo del colchón con los sitios de mayor

Tabla 2. Posición prono: contraindicaciones y complicaciones.

Contraindicaciones
Hemorragia aguda (Ejemplo Shock hemorrágico o hemoptisis masiva)
Fracturas múltiples o trauma (Ejemplo: fracturas inestables de pelvis, fémur o región facial)
Inestabilidad espinal
Aumento de la presión intracraneal >30 mm Hg o perfusión cerebral < 60 mm Hg
Cirugía traqueal o esternotomía entre 2 semanas de haberse realizado
Contraindicaciones relativas
Shock (Ejemplo: presión arterial media persistente < 65 mm Hg)
Tubo (s) torácico anterior con fuga de aire
Cirugía abdominal mayor
Marcapasos reciente
Condiciones clínicas que limitan la expectativa de vida (Ejemplo: insuficiencia respiratoria dependiente de oxígeno o ventilador)
Quemaduras recientes
Receptor de trasplante pulmonar reciente
Complicaciones
Compresión nerviosa (Ejemplo: injuria del plexo braquial)
Lesión por aplastamiento
Estasis venoso (Ejemplo: edema facial)
Retiro de tubo endotraqueal
Limitación diafragmática
Úlceras por presión (Ejemplo: facial)
Retiro de catéteres vasculares o tubos de drenaje
Daño retiniano
Reducción transitoria de saturación de oxígeno arterial
Vómitos
Arritmias transitorias

Fuente: Información extraída de [Internet]. [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PULM%2F68536>

fricción y presión del paciente.^{89,90} Deberán usarse colchones especiales para evitar las úlceras de presión



Figura 49. Imagen de paciente donde se muestra úlcera sacra por presión.



Figura 50. Úlcera facial por presión grado 2: evolución y recuperación durante un año. Imagen extraída de: Nazerali, R. S., Song, K. R., & Wong, M. S. (2010). Facial pressure ulcer following prone positioning. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 63(4), e413–e414 <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.11.001>

y proteger los puntos faciales de mayor impacto para prevenir las úlceras en decúbito prono.⁹⁰

Trastornos neuro psiquiátricos:

Además de los síntomas generales y respiratorios descritos en esta enfermedad, se observaron cambios en la conducta y en la esfera emocional, tales como: ansiedad, insomnio, depresión, pánico, rasgos obsesivos-compulsivos y estrés post-traumático.^{91,92} Estas manifestaciones son mucho más evidentes si el paciente está hospitalizado.^{91,92} De hecho, se presume que en el COVID-19, el miedo y otras emociones negativas se contagian con facilidad al resto de familiares y amigos cercanos.⁹³ Las diferentes escalas de estos síntomas, nos permiten una toma de decisiones oportuna y adecuada.⁹⁴

Por otro lado, fármacos como los esteroides, usualmente utilizados en gran proporción en esta enfermedad, pueden producir entre sus efectos adversos, depresión, ansiedad y psicosis.⁹⁵

El ambiente hospitalario en pandemia, ameritó el uso de equipos de protección personal en los trabajadores de salud, lo que impidió que los pacientes pudieran ver con claridad los rostros del personal (Figura 51).



Figura 51. Personal médico de UTI-COVID. CMDLT

El aislamiento y la falta de trabajo es una condición estresante adicional, así como el miedo de infectarse y contagiar a los seres queridos.^{92,93}

Las medidas establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), promueven el aislamiento físico para evitar el contagio del virus.⁹³ La comunicación, participación y compromiso de los familiares durante la pandemia parecen ser aspectos fundamentales que pueden garantizar los cuidados esperados, además de brindar empatía y esperanza al enfermo y su entorno, así como a los trabajadores de salud.^{94,95}

En instituciones de la ciudad de Caracas en Venezuela, como en el Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT), se han establecido diferencias entre visitas de familiares y acompañamiento a pacientes hospitalizados por COVID-19. Este acompañamiento fue presencial y establece la permanencia de familiares, cuidadores o enfermeros, y está destinado a aquellos pacientes con discapacidad física y/o mental como también en aquellas personas de edad avanzada (Comité de Control de Infecciones CMDLT - 2020).

Comentarios: En la medida que pasa el tiempo de hospitalización y aislamiento, los eventos psicológicos y psiquiátricos aparecen con mayor frecuencia.⁹² Es muy importante la participación del servicio de psiquiatría para control del delirium, depresión, estrés post traumático y el aislamiento que muchos de estos pacientes confrontaron.^{94,95}

Suplementos vitamínicos:

El uso de suplementos vitamínicos como prevención primaria en pacientes sin déficit nutricional es controvertido.⁹⁶ No existe evidencia clara del beneficio que pudiese aportar el uso de estos suplementos en la sobrevida de los pacientes con o sin COVID-19.⁹⁶

Las drogas aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA - *Food and Drug Administration*) para tratar el COVID-19 son limitadas y se indican en pacientes que cumplan criterios específicos, siendo excluidas de ellas las vitaminas y otro tipo de suplementos.^{59,96,97}

También se ha estudiado el uso de multivitamínicos para prevenir el deterioro cognitivo, Grodstein *et al* encontraron que a pesar de la alta adherencia al grupo intervenido, no hubo diferencia con el grupo que recibió el placebo.⁹⁸

La evaluación nutricional en pacientes críticamente enfermos siempre ha sido motivo de estudio. Se ha comprobado que utilizar ácidos grasos como omega 3 en pacientes con SDRA, no disminuye la mortalidad a los 28 días, ni los días libres de cuidados intensivos.⁹⁹

Comentarios: La evidencia existente es más que suficiente para evitar el uso de suplementos vitamínicos como prevención primaria o coadyuvar en el tratamiento agudo del COVID-19 o en convalecencia al ser egresado.^{59,97-99}

Colchicina:

Por la actividad anti-inflamatoria de la colchicina utilizada para tratar la gota, pericarditis y enfermedad coronaria¹⁰⁰ se planteó la utilización en COVID-19 al inicio de la pandemia. Se sugirió la utilidad de este medicamento ya que había demostrado propiedades antivirales debido a su acción inhibitoria de polimerización de microtúbulos además de la inhibición del inflamósoma.^{101,102} Diversos ensayos clínicos comprobaron que el uso de colchicina no redujo la mortalidad a los 28 días.¹⁰¹

Ningún fármaco es completamente inocuo, los pacientes que tomaron Colchicina tuvieron mayor riesgo de efectos secundarios, entre ellos el doble

del riesgo de presentar diarrea y otros síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos. Entre sus efectos adversos con menor frecuencia se describe: fatiga, cefalea, neuropatía motora y sensitiva, alopecia, púrpura, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, elevación de aminotransferasas, miopatías, miotonías, debilidad muscular, azoospermia y oligospermia.^{100, 102}

Comentarios: La colchicina un medicamento anti-inflamatorio para ciertas patologías, no debe ser utilizado de manera indiscriminada en pacientes con COVID.^{100, 103}

Remdesivir:

El Remdesivir es una droga que interrumpe la replicación viral inhibiendo la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) viral, dependiente de la ARN polimerasa.¹⁰⁴ Esta fue probada para el tratamiento de pacientes enfermos con coronavirus, con enfermedad leve o moderada.^{104,105}

En los ensayos clínicos, se ha observado la utilidad del medicamento aplicado en los primeros días de la enfermedad, para reducir la carga viral y generar una recuperación mas rápida.^{105,106} En enfermedad más tardía o en aquellos pacientes que tuviesen requerimientos de oxígeno, no hubo reducción en los días de recuperación ni en la mortalidad.¹⁰⁷

Entre los efectos secundarios más comunes del Remdesivir, se encuentran aquellos en la esfera cardiovascular,¹⁰⁸ siendo la bradicardia el más frecuente, aunque también puede presentarse hipotensión, arritmias tipo fibrilación auricular, prolongación del intervalo QT, ensanchamiento del complejo QRS, *Torsade de pointes*.^{108,109}

Comentarios: La aprobación del Remdesivir a pesar de ser útil en circunstancias determinadas, conllevó a la sobreutilización del medicamento.⁵⁹ La evidencia sobre su uso aún permanece limitada. Debe utilizarse en aquellos pacientes con enfermedad de leve a moderada, dentro de los primeros 7 días de haber iniciado los síntomas, y, ser administrado por 3 días en pacientes ambulatorios o por 5 días en pacientes hospitalizados.⁵⁹

Epílogo

La descripción de los problemas confrontados durante la pandemia de COVID-19 es una enseñanza y un recordatorio, que la terapéutica no está exenta de problemas y que muchas veces fue inútil, inapropiada o peligrosa. Es importante evaluar la utilidad *in vivo* de la utilización de aquellos medicamentos que demostraron utilidad *in vitro*. La experiencia casi siempre se basa en los errores que cometemos durante la práctica de la medicina. Estos errores se amplifican al confrontar enfermedades desconocidas y exponen nuestra ignorancia ante el infinito mundo de las patologías. A pesar de que la pandemia por COVID-19 parece haberse atenuado, los conocimientos aprendidos nos serán útiles para el futuro. Solo nos queda apelar al estudio y a revisar lo que hacemos bien o mal durante nuestro ejercicio médico para tomar las previsiones necesarias y recordar siempre las palabras sabias de Hipócrates: *primum non nocere*.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses de parte de los autores.

Referencias

1. Enfermedad por el coronavirus (Covid-19) [Internet]. [cited 2023 Jun 2]. Available from: <https://www.paho.org/es/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
2. 2020 11 Mar. La Oms Caracteriza a covid-19 Como Una Pandemia [Internet]. [cited 2023 Jun 2]. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
3. Fisiopatología de la enfermedad COVID-19. (2022). Odontostomatología, 24. <https://doi.org/10.22592/ode2022n39e312>
4. Rosas-Sánchez K, Gutiérrez-Zárate D, Severino-Lugo H, et al. Ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 en un hospital privado de México. Una serie de casos: descripción y evolución de un protocolo de intubación temprana. Med Crit. 2022;36(5):318-322. doi:10.35366/106514.
5. de Miguel-Balsa E, Blasco-Ruso T, Gómez-Medrano N, Mirabet-Guijarro M, Martínez-Pérez A, Alcalá-López A. Efecto de la duración del decúbito prono en pacientes con SDRA durante la pandemia por SARS-CoV-2 [Effect of duration of prone position in ARDS patients during SARS-CoV-2 pandemic]. Med Intensiva. 2023 Mar 13. Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2023.03.002. Epub ahead of print. PMID: PMC10008791.

6. Orser, B. A., Wang, D.-S., & Lu, W.-Y. (2020). Sedating ventilated COVID-19 patients with inhalational anesthetic drugs. *EBioMedicine*, 55, 102770. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102770>
7. Folino TB, Muco E, Safadi AO, *et al.* Propofol. [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430884/>
8. Lingamchetty TN, Hosseini SA, Saadabadi A. Midazolam. [Updated 2023 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537321/>
9. Gordo-Vidal, F., Calvo-Herranz, E., Abella-Álvarez, A., & Salinas-Gabiña, I. (2010). Toxicidad pulmonar por hiperoxia. *Medicina Intensiva*, 34(2), 134–138. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2009.04.007>
10. León-Jiménez, A., Vázquez-Gandullo, E., & Montoro-Ballesteros, F. (2022). Toxicidad pulmonar por oxígeno y COVID-19. *Medicina Intensiva*, 46(6), 353. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.04.008>
11. Pedrosa Gomes, Edimar, Moura Reboledo, Maycon, Bernardo Costa, G., Vidal Carvalho, Erich, & Valle Pinheiro, Bruno. (2021). Hyperoxemia and excessive oxygen use in COVID-19-related ARDS: preliminary results of a prospective cohort study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, e20210104. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210104>
12. Gordo Vidal F., Delgado Arnaiz C., Calvo Herranz E.. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med. Intensiva* [Internet]. 2007 Ene [citado 2023 Jun 11]; 31(1): 18-26. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912007000100003&lng=es
13. Gordo Vidal, F., Delgado Arnaiz, C., & Calvo Herranz, E. (2007). Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Medicina Intensiva*, 31(1), 18–26. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(07\)74765-4](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(07)74765-4)
14. Maruccia M, Ruggieri M, Onesti MG. Facial skin breakdown in patients with non-invasive ventilation devices: report of two cases and indications for treatment and prevention. *Int Wound J*. 2015 Aug;12(4):451-5. doi: 10.1111/iwj.12135. Epub 2013 Jul 22. PMID: 23870043; PMID: PMC7950763.
15. López Martín Irene. Sistemas de aspiración de secreciones cerrados: indicaciones y cuidados. *Ene.* [Internet]. 2021 [citado 2023 Jun 11]; 15(1): 1051. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2021000100007&lng=es. Epub 06-Dic-2021.
16. American Association for Respiratory Care. (2010). AARC Clinical Practice Guidelines. Endotracheal suctioning of mechanically ventilated patients with artificial airways 2010. *Respiratory Care*, 55(6), 758–764.
17. Maruhashi T, Wada T, Masuda T, Yamaoka K, Asari Y. Tracheal Tube Obstruction Due to Hemoptysis Associated With Pulmonary Infarction in a Patient With Severe COVID-19 Pneumonia. *Cureus*. 2021 Feb 27;13(2):e13599. doi: 10.7759/cureus.13599. PMID: 33815999; PMID: PMC8007636.
18. Lellouche F, Lavoie-Bérard CA, Rousseau E, Bouchard PA, Lefebvre JC, Branson R, Brochard L. How to avoid an epidemic of endotracheal tube occlusion. *Lancet Respir Med*. 2021 Nov;9(11):1215-1216. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00404-5. PMID: 34739886; PMID: PMC8563017.
19. Wiles S, Mireles-Cabodevila E, Neuhofs S, Mukhopadhyay S, Reynolds JP, Hatipoğlu U. Endotracheal Tube Obstruction Among Patients Mechanically Ventilated for ARDS Due to COVID-19: A Case Series. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2021;36(5):604-611. doi:10.1177/0885066620981891
20. Stormont, J. M., & Waterhouse, C. (1961). The Genesis of Hyponatremia Associated with Marked Overhydration and Water Intoxication. *Circulation*, 24(2), 191–203. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.24.2.191>
21. Claudel SE, Waikar SS, Verma A. Severe hyponatremia due to surreptitious water intoxication in a hospitalized patient. *CEN Case Rep*. 2023 May;12(2):135-138. doi: 10.1007/s13730-022-00733-y. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36107392; PMID: PMC9476424.
22. Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Med*. 2020 Dec;48(12):1862-1870. doi: 10.1097/CCM.0000000000004617. PMID: 33009098.
23. Kazory A, Ronco C, McCullough PA. SARS-CoV-2 (COVID-19) and intravascular volume management strategies in the critically ill. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020 Apr 16;0(0):1-6. doi: 10.1080/08998280.2020.1754700. PMID: 32336959; PMID: PMC7171388.
24. Jozwiak, M., Teboul, JL. & Monnet, X. Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications. *Ann. Intensive Care* 5, 38 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0081-9>
25. Lardet F, Monnet X, Teboul JL, Shi R, Lai C, Fossé Q, Moretto F, Gobé T, Jelinski L, Combet M, Pavot A, Guérin L, Pham T. Relationship of Extravascular Lung Water and Pulmonary Vascular Permeability to Respiratory Mechanics in Patients with COVID-19-Induced ARDS. *J Clin Med*. 2023 Mar 3;12(5):2028. doi: 10.3390/jcm12052028. PMID: 36902815; PMID: PMC10004335.
26. Shi R, Lai C, Teboul JL, Dres M, Moretto F, De Vita N, Pham T, Bonny V, Mayaux J, Vaschetto R, Beurton A, Monnet X. COVID-19 ARDS is characterized by higher

- extravascular lung water than non-COVID-19 ARDS: the PiCCOVID study. *Crit Care*. 2021 Jun 1;25(1):186. doi: 10.1186/s13054-021-03594-6. PMID: 34074313; PMCID: PMC8169440.
27. Florek JB, Girzadas D. Amiodarone. [Updated 2023 Feb 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482154/>
 28. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J*. 2009 Mar-Apr;16(2):43-8. doi: 10.1155/2009/282540. PMID: 19399307; PMCID: PMC2687560.
 29. (Amiodarone). In: Merative Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). Merative Healthcare Solutions/EBSCO Information Services, Greenwood Village, Colorado; Cambridge, Massachusetts, USA. Available at: <https://www.dynamed.com> (cited: June 10, 2023)
 30. DynaMed. Amiodarone Pulmonary Toxicity. EBSCO Information Services. Accessed June 10, 2023. <https://www.dynamed.com/condition/amiodarone-pulmonary-toxicity>
 31. Poll LW, May P, Koch JA, Hetzel G, Heering P, Mödder U. HRCT findings of amiodarone pulmonary toxicity: clinical and radiologic regression. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001 Jul;6(3):307-11. doi: 10.1177/107424840100600311. PMID: 11584337.
 32. Kuhlman, J. E., Teigen, C., Ren, H., Hruban, R. H., Hutchins, G. M., Fishman, E. K., & Hurban, R. H. (1990). Amiodarone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. *Radiology*, 177(1), 121–125. <https://doi.org/10.1148/radiology.177.1.2399310>
 33. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>
 34. Sugandhavesa N, Sawaddiruk P, Bunmaprasert T, Pattanakuhar S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Persistent Severe Hiccups After Dexamethasone Intravenous Administration. *Am J Case Rep*. 2019 Apr 30;20:628-630. doi: 10.12659/AJCR.915282. PMID: 31036799; PMCID: PMC6509965.
 35. Mada PK, Alam MU. Clostridioides difficile Infection. [Updated 2023 Jan 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431054/>
 36. Gil-Gil T, Martínez JL, Blanco P. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: a review of current knowledge. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Apr;18(4):335-347. doi: 10.1080/14787210.2020.1730178. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32052662.
 37. Çıkman A, Parlak M, Bayram Y, Güdücüoğlu H, Berktaş M. Antibiotics resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from various clinical specimens. *Afr Health Sci*. 2016 Mar;16(1):149-52. doi: 10.4314/ahs.v16i1.20. PMID: 27358626; PMCID: PMC4915411.
 38. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Adverse Risks Associated With Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2009 Oct;5(10):725–34. PMCID: PMC2886361.
 39. Yibirin, M., de Oliveira, D., Valera, R., Plitt, A. E., & Lutgen, S. (2021). Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.12759>
 40. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017 Jun 1;177(6):784-791. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0212. PMID: 28346595; PMCID: PMC5540201.
 41. Ali Khan M, Howden CW. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Upper Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018 Mar;14(3):169-175. PMID: 29928161; PMCID: PMC6004044.
 42. Gao, X., Shao, Z. Y., Grysman, N., & Grossberg, G. T. (2023). Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Dementia in Older Adults: A Systematic Review. *US Neurology*, 19(1), 21. <https://doi.org/10.17925/USN.2023.19.1.21>
 43. Cooksey R, Kennedy J, Dennis MS, Escott-Price V, Lyons RA, Seaborne M, Brophy S. Proton pump inhibitors and dementia risk: Evidence from a cohort study using linked routinely collected national health data in Wales, UK. *PLoS One*. 2020 Sep 18;15(9):e0237676. doi: 10.1371/journal.pone.0237676. PMID: 32946449; PMCID: PMC7500586.
 44. Zhang, P., Li, Z., Chen, P. *et al*. Regular proton pump inhibitor use and incident dementia: population-based cohort study. *BMC Med* 20, 271 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02478-y>
 45. Ahmed A, Clarke JO. Proton Pump Inhibitors (PPI) [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/>
 46. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 4;10(6):e0128004. doi: 10.1371/journal.pone.0128004. PMID: 26042842; PMCID: PMC4456166.
 47. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based

- Case-Control Study. *Arch Intern Med.* 2007;167(9):950–955. doi:10.1001/archinte.167.9.950
48. Sarkar, M., Hennessy, S., & Yang, Y.-X. (2008). Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk for Community-Acquired Pneumonia. *Annals of Internal Medicine*, 149(6), 391. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-6-200809160-00005>
49. Bashar FR, Manuchehrian N, Mahmoudabadi M, Hajjesmaeili MR, Torabian S. Effects of ranitidine and pantoprazole on ventilator-associated pneumonia: a randomized double-blind clinical trial. *Tanaffos.* 2013;12(2):16-21. PMID: 25191457; PMCID: PMC4153243.
50. Mao, X., & Yang, Z. (2022). Association between hospital-acquired pneumonia and proton pump inhibitor prophylaxis in patients treated with glucocorticoids: a retrospective cohort study based on 307,622 admissions in China. *Journal of Thoracic Disease*, 14(6), 2022–2033. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-1886>
51. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *J Bras Nefrol.* 2018 Jul-Sep;40(3):301-306. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0021. Epub 2018 Jul 10. PMID: 30010692; PMCID: PMC6533960.
52. Cholin, L., Ashour, T., Mehdi, A. *et al.* Proton-pump inhibitor vs. H2-receptor blocker use and overall risk of CKD progression. *BMC Nephrol* 22, 264 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02449-0>
53. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton Pump Inhibitors and the Kidney: Implications of Current Evidence for Clinical Practice and When and How to Deprescribe. *Am J Kidney Dis.* 2020 Apr;75(4):497-507. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.07.012. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31606235.
54. Hejbøl EK, Harbo T, Agergaard J, Madsen LB, Pedersen TH, Østergaard LJ, Andersen H, Schrøder HD, Tankisi H. Myopathy as a cause of fatigue in long-term post-COVID-19 symptoms: Evidence of skeletal muscle histopathology. *Eur J Neurol.* 2022 Sep;29(9):2832-2841. doi: 10.1111/ene.15435. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35661354; PMCID: PMC9348124.
55. Awad M, Al-Hussaniy HA, Alburghaif AH, Tawfeeq KT. The role of COVID-19 in myopathy: incidence, causes, treatment, and prevention. *J Med Life.* 2022 Dec;15(12):1458-1463. doi: 10.25122/jml-2022-0167. PMID: 36762328; PMCID: PMC9884359.
56. Córdova-Martínez A, Caballero-García A, Pérez-Valdecantos D, Roche E, Noriega-González DC. Peripheral Neuropathies Derived from COVID-19: New Perspectives for Treatment. *Biomedicines.* 2022 May 2;10(5):1051. doi: 10.3390/biomedicines100
57. Joshi D, Gyanpuri V, Pathak A, Chaurasia RN, Mishra VN, Kumar A, Singh VK, Dhiman NR. Neuropathic Pain Associated with COVID-19: a Systematic Review of Case Reports. *Curr Pain Headache Rep.* 2022 Aug;26(8):595-603. doi: 10.1007/s11916-022-01065-3. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35731363; PMCID: PMC9214475.
58. Rosas, I. O., Bräu, N., Waters, M., Go, R. C., Hunter, B. D., Bhagani, S., Skiest, D., Aziz, M. S., Cooper, N., Douglas, I. S., Savic, S., Youngstein, T., del Sorbo, L., Cubillo Gracian, A., de La Zerda, D. J., Ustianowski, A., Bao, M., Dimonaco, S., Graham, E., ... Malhotra, A. (2021). Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 384(16), 1503–1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>
59. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [2023 June 11].
60. Saad E, Awadelkarim A, Agab M, Babkir A. Tocilizumab-Associated Small Bowel Perforation in a Young Patient With Rheumatoid Arthritis: A Lesson to Remember During COVID-19 Pandemic. *J Med Cases.* 2022 Mar;13(3):135-139. doi: 10.14740/jmc3902. Epub 2022 Mar 5. PMID: 35356392; PMCID: PMC8929210.
61. Vikse J, Henry BM. Tocilizumab in COVID-19: Beware the risk of intestinal perforation. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jul;56(1):106009. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106009. Epub 2020 May 7. PMID: 32389721; PMCID: PMC7204657.
62. Yang, C., & Zhao, H. (2021). Tocilizumab in COVID-19 therapy: who benefits, and how? *The Lancet*, 398(10297), 299. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01380-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01380-5)
63. Katsoularis, I., Fonseca-Rodríguez, O., Farrington, P., Jerndal, H., Lundevaller, E. H., Sund, M., Lindmark, K., & Fors Connolly, A.-M. (2022). Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ*, e069590. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069590>
64. Whyte MB, Barker R, Kelly PA, Gonzalez E, Czuprynska J, Patel RK, Rea C, Perrin F, Waller M, Jolley C, Arya R, Roberts LN. Three-month follow-up of pulmonary embolism in patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2021 May;201:113-115. doi: 10.1016/j.thromres.2021.02.023. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33662797; PMCID: PMC7908844.
65. Martin AI, Rao G. COVID-19: A Potential Risk Factor for Acute Pulmonary Embolism. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2020 Apr-Jun;16(2):155-157. doi: 10.14797/mdcj-16-2-155. PMID: 32670476; PMCID: PMC7350811.
66. Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K, Trawinski J, Boesgaard S, Aldershvile J. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart.* 2003 Feb;89(2):150-4. doi: 10.1136/heart.89.2.150. PMID: 12527664; PMCID: PMC1767525.
67. Conroy S, Kamal I, Cooper J Troponin testing: beware

- pulmonary embolus *Emergency Medicine Journal* 2004;21:123-124.
68. Alharthy A, Faqihi F, Papanikolaou J, Balhamar A, Blaivas M, Memish ZA, Karakitsos D. Thrombolysis in severe COVID-19 pneumonia with massive pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2021 Mar;41:261.e1-261.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.068. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32763101; PMCID: PMC7392155.
 69. John Philippe and others, Acute pulmonary embolism and systemic thrombolysis in the era of COVID-19 global pandemic 2020: a case series of seven patients admitted to a regional hospital in the French epidemic cluster, *European Heart Journal - Case Reports*, Volume 5, Issue 2, February 2021, ytaa522, <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa522>
 70. Krishnaswamy A, Lincoff AM, Cannon CP. Bleeding complications of unfractionated heparin. *Expert Opin Drug Saf.* 2011 Jan;10(1):77-84. doi: 10.1517/14740338.2011.521150. Epub 2010 Sep 25. PMID: 20868290.
 71. Azharuddin M, Gupta M, Maniar M. Subcutaneous Heparin Leads to Rectus Sheath Hematoma: A Rare Complication. *Cureus.* 2018 Jun 8;10(6):e2769. doi: 10.7759/cureus.2769. PMID: 30101048; PMCID: PMC6082585.
 72. Koratala A, Bhattacharya D. Subcutaneous hematomas from prophylactic heparin use. *Clin Case Rep.* 2017 Nov 24;6(1):226-227. doi: 10.1002/ccr3.1291. PMID: 29375872; PMCID: PMC5771901.
 73. Warnock LB, Huang D. Heparin. [Updated 2022 Jul 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538247/>
 74. Hirsh, J., Anand, S. S., Halperin, J. L., & Fuster, V. (2001). Mechanism of Action and Pharmacology of Unfractionated Heparin. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21(7), 1094–1096. <https://doi.org/10.1161/hq0701.093686>
 75. Hunter J. Subcutaneous injection technique. *Nurs Stand.* 2008 Jan 30-Feb 5;22(21):41-4. doi: 10.7748/ns2008.01.22.21.41.c6418. PMID: 18300658.
 76. Pourghaznein T, Azimi AV, Jafarabadi MA. The effect of injection duration and injection site on pain and bruising of subcutaneous injection of heparin. *J Clin Nurs.* 2014 Apr;23(7-8):1105-13. doi: 10.1111/jocn.12291. Epub 2013 Jul 12. PMID: 23844561.
 77. Vázquez-Calatayud, M., & Alonso-Fernández, S. (2020). Inyección de heparina subcutánea lenta versus rápida para prevenir la intensidad del hematoma/equimosis y del dolor en la zona de inyección. *Enfermería Intensiva*, 31(3), 154–156. <https://doi.org/10.1016/j.enfi.2020.06.002>
 78. Mohammady M, Radmehr M, Janani L. Slow versus fast subcutaneous heparin injections for prevention of bruising and site pain intensity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 6. Art. No.: CD008077. DOI: 10.1002/14651858.CD008077.pub6.
 79. Jesús Gómez, M., Antonia Martínez, M., & García, I. (2005). ¿Cuál es la técnica idónea para disminuir las complicaciones locales secundarias a la administración subcutánea de enoxaparina? Ensayo clínico aleatorizado. *Enfermería Clínica*, 15(6), 329–334. [https://doi.org/10.1016/S1130-8621\(05\)71139-6](https://doi.org/10.1016/S1130-8621(05)71139-6)
 80. Zhao B, Yi L, Wang L, Liu J. Effect of injection duration and pressing duration on adverse reactions caused by subcutaneous injection of low molecular weight heparin [低分子肝素皮下注射时间和按压时间对不良反应的影响研究]. *Chinese General Practice* 2016;19(9):1037-41.
 81. Karadağ, S., Aydinli, A., Yilmaz, C., & Tutar, N. (2023). Effect of cold application and compression on pain and bruising in subcutaneous heparin injection. *Journal of Vascular Nursing*, 41(1), 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2023.01.002>
 82. Hao, C., Sun, M., Wang, H., Zhang, L., & Wang, W. (2019). Low molecular weight heparins and their clinical applications. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 163, 21–39. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.02.003>
 83. Fidan, Ö., Şanlıalp Zeyrek, A., & Arslan, S. (2023). Subcutaneous injections: A cross-sectional study of knowledge and practice preferences of nurses. *Contemporary Nurse*, 1–13. <https://doi.org/10.1080/10376178.2023.2209207>
 84. Çit, N., & Senturan, L. (2018). Pressure application to prevent bruising in subcutaneous heparin injection. *International Journal of Health Sciences and Research*, 8(4), 159–165.
 85. Zaybak A, Khorshid L. A study on the effect of the duration of subcutaneous heparin injection on bruising and pain. *J Clin Nurs.* 2008 Feb;17(3):378-85. doi: 10.1111/j.1365-2702.2006.01933.x. Epub 2007 Oct 11. PMID: 17931375.
 86. Küçükgülçü Ö, Okumus, H. After subcutaneous injection and an anticoagulant in patients undergoing direct ice application to the skin effect on the formation of ecchymosis. In: I. International and VIII. National Nursing Congress Book, Antalya, 2001; 340–345.
 87. Gapp J, Krishnan M, Ratnaraj F, Schroell RP, Moore D. Cardiac Arrhythmias Resulting from a Peripherally Inserted Central Catheter: Two Cases and a Review of the Literature. *Cureus.* 2017 Jun 3;9(6):e1308. doi: 10.7759/cureus.1308. PMID: 28690942; PMCID: PMC5497924.
 88. Thavendiranathan P, Bagai A, Ebidia A, Detsky AS, Choudhry NK. Do blood tests cause anemia in hospitalized patients? The effect of diagnostic

- phlebotomy on hemoglobin and hematocrit levels. *J Gen Intern Med.* 2005 Jun;20(6):520-4. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.0094.x. PMID: 15987327; PMCID: PMC1490143.
89. Zaidi SRH, Sharma S. Pressure Ulcer. [Updated 2022 Aug 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553107/>
90. Mernier T, Taveau C, Cetrulo CL Jr, Goutard M, Lellouch AG. Facial Pressure Sores in COVID-19 Patients during Prone Positioning: A Case Series and Literature Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2022 Oct 12;10(10):e4610. doi: 10.1097/GOX.0000000000004610. PMID: 36246073; PMCID: PMC9555603.
91. Efstathiou V, Stefanou MI, Demetriou M, Siafakas N, Makris M, Tsigoulis G, Zoumpourlis V, Kypouropoulos SP, Tsoporis JN, Spandidos DA, Smyrnis N, Rizos E. Long COVID and neuropsychiatric manifestations (Review). *Exp Ther Med.* 2022 May;23(5):363. doi: 10.3892/etm.2022.11290. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35493431; PMCID: PMC9019760.
92. Han, Y., Yuan, K., Wang, Z. *et al.* Neuropsychiatric manifestations of COVID-19, potential neurotropic mechanisms, and therapeutic interventions. *Transl Psychiatry* 11, 499 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01629-8>
93. Veazie S, Lafavor B, Vela K, Young S, Sayer NA, Carlson KF, O'Neil ME. Mental health outcomes of adults hospitalized for COVID-19: A systematic review. *J Affect Disord Rep.* 2022 Apr;8:100312. doi: 10.1016/j.jadr.2022.100312. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35165670; PMCID: PMC8828444.
94. Inoue Y, Yamamoto S, Fukunaga A, Hoang DV, Miki T, Islam Z, Miyo K, Ishii M, Ishiwari H, Konishi M, Ohmagari N, Mizoue T. Association between engagement in COVID-19-related work and depressive symptoms among hospital workers in a designated COVID-19 hospital in Japan: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2021 Apr 1;11(4):e049996. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049996. PMID: 33795314; PMCID: PMC8020580.
95. Rosales Vaca, K. M., Cruz Barrientos, O. I., Girón López, S., Noriega, S., More Árias, A., Guariente, S. M. M., & Zazula, R. (2022). Mental health of healthcare workers of Latin American countries: a review of studies published during the first year of COVID-19 pandemic. *Psychiatry Research*, 311, 114501. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114501>
96. Guallar, E., Stranges, S., Mulrow, C., Appel, L. J., & Miller, E. R. (2013). Enough Is Enough: Stop Wasting Money on Vitamin and Mineral Supplements. *Annals of Internal Medicine*, 159(12), 850–851. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00011>
97. Speakman, L., Michienzi, S., & Badowski, M. (2021). Vitamins, supplements and COVID-19: a review of currently available evidence. *Drugs in Context*, 10, 1–15. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-6-2>
98. Therapeutic Management. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeuticmanagement/>. Accessed March 3, 2021
99. Grodstein F, O'Brien J, Kang JH, Dushkes R, Cook NR, Okereke O, *et al.* Long-term multivitamin supplementation and cognitive function in men. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:806-14. 3. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, E.
100. Zhu, D., Zhang, Y., Li, S., Gan, L., Feng, H., & Nie, W. (2014). Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Medicine*, 40(4), 504–512. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3244-5>
101. Sadiq NM, Robinson KJ, Terrell JM. Colchicine. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431102/>
102. Mehta, K. G., Patel, T., Chavda, P. D., & Patel, P. (2021). Efficacy and safety of colchicine in COVID-19: a meta-analysis of randomised controlled trials. *RMD Open*, 7(3), e001746. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001746>
103. Singh, A. K., Vidyadhari, A., Singh, H., Haider, K., Kumar, A., & Sharma, M. (2022). Role of colchicine in the management of COVID-19 patients: A meta-analysis of cohort and randomized controlled trials. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 16, 101097. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.101097>
104. Grundeis F, Ansems K, Dahms K, Thieme V, Metzendorf M-I, Skoetz N, Benstoem C, Mikolajewska A, Griesel M, Fichtner F, Stegemann M. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 1. Art. No.: CD014962. DOI: 10.1002/14651858.CD014962.pub2.
105. Green ACA, Curtis HJ, Higgins R, Nab L, Mahalingasivam V, Smith RM, Mehrkar A, Inglesby P, Drysdale H, DeVito NJ, Croker R, Rentsch CT, Bhaskaran K, Tazare J, Zheng B, Andrews CD, Bacon SCJ, Davy S, Dillingham I, Evans D, Fisher L, Hickman G, Hopcroft LEM, Hulme WJ, Massey J, MacDonald O, Morley J, Morton CE, Park RY, Walker AJ, Ward T, Wiedemann M, Bates C, Cockburn J, Parry J, Hester F, Harper S, Douglas IJ, Evans SJW, Goldacre B, Tomlinson LA, MacKenna B. Trends, variation, and clinical characteristics of recipients of antiviral drugs and neutralising monoclonal antibodies for covid-19 in community settings: retrospective, descriptive cohort study of 23.4 million people in OpenSAFELY. *BMJ Med.* 2023 Jan 13;2(1):e000276. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000276. PMID: 36936265; PMCID: PMC9951378.

106. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. (2022). *The Lancet*, 399(10339), 1941–1953. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00519-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00519-0)
107. Huang C, Lu TL, Lin L. Remdesivir Treatment Lacks the Effect on Mortality Reduction in Hospitalized Adult COVID-19 Patients Who Required High-Flow Supplemental Oxygen or Invasive Mechanical Ventilation. *Medicina (Kaunas)*. 2023 May 26;59(6):1027. doi: 10.3390/medicina59061027. PMID: 37374231; PMCID: PMC10301784.
108. Kanagala SG, Dholiya H, Jhajj P, Patel MA, Gupta V, Gupta S, Wu SI, Jain R. Remdesivir-Induced Bradycardia. *South Med J*. 2023 Mar;116(3):317-320. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001519. PMID: 36863055; PMCID: PMC9973350.
109. Amstutz A, Speich B, Mentré F, Rueegg CS, Belhadi D, Assoumou L, Burdet C, Murthy S, Dodd LE, Wang Y, Tikkinen KAO, Ader F, Hites M, Bouscambert M, Trabaud MA, Fralick M, Lee TC, Pinto R, Barratt-Due A, Lund-Johansen F, Müller F, Nevalainen OPO, Cao B, Bonnett T, Griessbach A, Taji Heravi A, Schönenberger C, Janiaud P, Werlen L, Aghlmandi S, Schandelmaier S, Yazdanpanah Y, Costagliola D, Olsen IC, Briel M. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2023 May;11(5):453-464. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00528-8. Epub 2023 Feb 21. PMID: 36828006; PMCID: PMC10156140.

Directrices para autores/as

La Revista Científica CMDLT publica artículos de las siguientes modalidades:

- Editorial
- Artículos Originales de Investigación (estudios cualitativos y cuantitativos, estudios observacionales, estudios de casos y controles, estudios de cohorte, ensayos clínicos)
- Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
- Revisiones Narrativas
- Reporte de Casos
- Resúmenes de Eventos Científicos

En el proceso de arbitraje se considerarán exclusivamente artículos originales que no hayan sido previamente publicados y que no estén siendo considerados en otras revistas.

El proceso de revisión es doble ciego, garantizando que la identidad de los revisores y los autores permanezcan protegidas durante todo el proceso de revisión.

La decisión de aceptación para publicación es de responsabilidad de los editores y basada en las recomendaciones de los revisores.

Los trabajos originales y toda la documentación relacionada deben ser cargados exclusivamente en forma digital a través de la plataforma de la revista, siguiendo detalladamente los pasos indicados en la plataforma.

Los autores deben cumplir con los criterios de autoría establecidos en las Recomendaciones para la realización, información, edición, y publicación de trabajos académicos en las revistas médicas elaboradas por el Comité Internacional de Directores de Revistas Biomédicas (ICMJE) (<http://www.icmje.org/recommendations/translations/spanish2016.pdf>) guardando los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

Es imprescindible que los autores describan en la sección de Material y Métodos la aprobación por los Comités de Ética en investigación y cuenten con el Consentimiento Informado en los casos que corresponda.

Proceso de Arbitraje

Los artículos a ser sometidos a revisión deben ser cargados en la plataforma en la sección de autores, siguiendo las instrucciones y completando detalladamente cada paso.

El autor correspondiente es responsable de cargar toda la información y los archivos asociados de forma correcta.

La primera fase corresponde a la evaluación por parte de los editores para determinar el cumplimiento de las normas editoriales, políticas de publicación y objetivos de la revista. La carga incompleta de los datos del artículo por parte de los autores, así como las fallas en las citaciones y referencias bibliográficas, serán motivo de rechazo inmediato del manuscrito. Si el manuscrito cumple los requisitos pasará a proceso de arbitraje y revisión por pares.

Cada artículo será evaluado al menos por dos revisores.

Los árbitros podrán recomendar que el artículo sea calificado de la siguiente manera:

- Aceptado
- Publicado con modificaciones menores
- Publicado con modificaciones mayores
- Rechazado

El Editor comunicará la decisión a los autores, según las recomendaciones recibidas de los revisores.

El autor correspondiente es responsable de enviar el manuscrito con las adecuaciones y modificaciones sugeridas que lleven a la posible aceptación, con un lapso máximo de 6 meses.

Una vez aceptado el artículo, los derechos corresponderán a la revista Científica CMDLT. Las opiniones y conceptos emitidos son de responsabilidad de los autores, no reflejando necesariamente la opinión del Cuerpo Editorial y de los Editores.

Presentación del Manuscrito

Todos los elementos que integran el artículo deberán ser cargados por los autores en la sección correspondiente, siguiendo las instrucciones según el tipo de artículo. <https://docs.pkp.sfu.ca/learning-ojs/es/authoring>.

- Título del trabajo: debe constar de un máximo 15 palabras, evitando el uso de siglas. Debe limitar el uso de letras mayúsculas a la primera letra de aquellas palabras que correspondan por ser nombres propios.
- Resumen: debe constar de un máximo 250 palabras, cumpliendo con las secciones correspondientes según el tipo de trabajo en Español e Inglés. Debe incluir: iobjetivos, material y métodos, resultados (o presentación de caso) y conclusiones.
- Palabras clave: Cada artículo deberá presentar un mínimo de 3 y un máximo de 5 palabras clave en español e inglés. Para ello se verificarán en los Descriptores em Ciências da Saúde– BIREME (DeCS) <http://decs2020.bvsalud.org> y términos Medical Subject Headings (MeSH) para inglés <https://meshb.nlm.nih.gov/search>. Puede verificar las palabras clave del resumen en <https://decsfinder.bvsalud.org/>
- Datos de los autores: Nombres, Apellidos, Correo electrónico, País, ORCID y Afiliación. Dirección completa (incluyendo número telefónico) del autor principal. Los autores deben cumplir con los criterios de autoría establecidos en las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Biomédicas (ICMJE).
- Cuerpo del artículo: El cuerpo del artículo debe incluir el texto principal y todas las secciones según el tipo de trabajo presentado. Debe incluir un solo documento en formato Word (docx). Incluir cada figura y tabla con sus respectivas leyendas, enumeradas secuencialmente según su orden de aparición.
 - Introducción
 - Materiales y Métodos (Para Casos clínicos: Presentación de Caso)
 - Resultados (Para Casos clínicos: Evolución de caso)
 - Discusión
 - Conclusiones
- Abreviaturas y símbolos: Todas las abreviaciones deben tener su descripción por extenso entre paréntesis la primera vez en que son mencionadas. No deben ser utilizadas en el título, resumen o conclusiones.
- Agradecimientos: Emplearlos cuando considerado necesario y en relación las personas o instituciones.
- Conflictos de Intereses y Financiación: Describe los apoyos y fuentes de financiación de la revisión sistemática. Se explicará y declarará si existen conflictos de interés en la realización del estudio.
- Tablas: Las tablas deberán ser cargadas en un archivo único, numeradas consecutivamente en números arábigos según su aparición, aparecer en páginas separadas y presentar una leyenda en la parte superior.
- Figuras: Cada imagen, fotografía o figura debe ser cargada de forma individual en archivo JPG o TIF con resolución mínima de 300 DPI. Se identificará cada archivo con el número de Figura que corresponde.
- Referencias Bibliográficas: Se seguirá la normativa de Vancouver (Requisitos Uniformes ICMJE nml.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Las referencias deben ser enumeradas según el orden de aparición en el texto. Se recomienda no exceder 30 referencias.

